



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

Die überaktive Blase

Scheiner, D

Abstract: Das Syndrom der überaktiven Blase ist eine chronische Erkrankung der Blase. Obschon kein lebensbedrohliches Zustandsbild, beeinträchtigt es Gesundheit und Lebensqualität der Betroffenen und verursacht allein in Deutschland geschätzte jährliche Kosten von 3,98 Mrd. € (Klotz 2007). Trotz hoher Prävalenz ist es weiterhin ein Tabuthema.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-46217>
Book Section
Accepted Version

Originally published at:
Scheiner, D (2010). Die überaktive Blase. In: Tunn, R; Hanzal, E; Perucchini, D. Urogynäkologie in Praxis und Klinik (2. Aufl.). Berlin, DE: de Gruyter, 185-215.

17 Die überaktive Blase

David Scheiner

Das Syndrom der *überaktiven Blase* ist eine chronische Erkrankung der Blase. Obschon kein lebensbedrohliches Zustandsbild, beeinträchtigt es Gesundheit und Lebensqualität der Betroffenen und verursacht allein in Deutschland geschätzte jährliche Kosten von 3,98 Mrd. € (Klotz 2007). Trotz hoher Prävalenz ist es weiterhin ein Tabuthema.

17.1 Definition

Die International Continence Society (ICS) hat im Jahre 2002 die *überaktive* (oder *hyperaktive*) *Blase* – früher im Deutschen als Reizblase oder Dranginkontinenz bezeichnet – neu als imperativen Harndrang (engl. urgency), der schwer unterdrückbar ist, typischerweise begleitet von *häufigem Harndrang* (engl. frequency) und *Nykturie*, mit oder ohne *Inkontinenz* (overactive bladder syndrome, kurz OAB, nass oder trocken, engl. wet oder dry) definiert (Abrams et al. 2002). Im Gegensatz zur krankhaften Urgency steht das englische Urge für den normalen Harndrang. Mit dieser symptomatisch orientierten Zustandumschreibung wurde die Diagnosestellung der „Reizblase“ erweitert und deren Diagnostik und Therapie für die Praxis vereinfacht, indem der Arzt nicht mehr zwingend auf eine urodynamische Untersuchung angewiesen ist. Bei einem Drittel der Patientinnen mit OAB besteht eine OAB wet mit unwillkürlichem Harnverlust (früher „Dranginkontinenz“), welcher von Urgency begleitet ist oder dem Urgency vorausgeht (► Abb. 17.1). Der imperative Harndrang führt typischerweise zu *Pollakisurie* resp. *Frequency*, definiert als das Beklagen zu häufigen Wasserlösens (früher > 8 Miktionen/24 Stunden) und einer Reduktion des Miktionsvolumens. Während der **neurogenen OAB** neurologische Erkrankungen wie Paraplegie, Encephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose), Morbus Parkinson, Apoplex etc. zugrunde liegen, sind bei der **idiopathischen OAB** keine offensichtliche ursächliche Erkrankungen nachweisbar. Stoffwechselbedingte, lokale pathologische oder endokrine Faktoren, Infekte, Genitalatrophie, ein Karzinom oder Carcinoma in situ der Blase, welche ein OAB-ähnliches Krankheitsbild



Abb. 17.1 Der krankhafte Drang (urgency) erfordert von der Patientin sofortige Aufmerksamkeit und rasches, meist häufiges Aufsuchen einer Toilette. Nur bei einem Drittel der Patientinnen kommt es im Zusammenhang mit OAB zu Inkontinenz.

verursachen, müssen somit ausgeschlossen sein. Diabetes mellitus kann OAB verursachen (Kaplan 1995) mit einer Odds Ratio von 1,5 (95 % CI 1,1–2,0) (Brown et al. 1999), wobei die Ursachen multifaktoriell diskutiert werden. OAB kann einerseits durch Hyperosmolarität und Polydipsie sowie gesteigerte Diurese als Folge der Hyperglykämie bedingt sein (Klein und Waxman 2003). Doch tritt OAB auch bei gut eingestelltem Diabetes mit normaler Osmolarität auf. OAB kann Folge einer verminderten funktionellen Blasenkapazität sein, sekundär bedingt aufgrund erhöhter Restharmengen (Ho 2009). Die diabetische Zystopathie ist definiert als Blasenfunktionsstörung bei diabetischen Patientinnen mit Verlust des Blasenfüllungsgefühles und erhöhter Blasenkapazität ohne Zeichen einer Blasenauslassobstruktion oder Störung des efferenten Motoneurons der Blase (Frimodt-Møller 1978) aufgrund einer peripheren Mikroangiopathie und Mikro- oder Polyneuropathie im autonomen Nervensystem. Sie verursacht ebenfalls OAB (Yamaguchi 2007). Doch wird die Erregungsleitung durch den erhöhten Glukosespiegel bis zur kompletten axonalen Blockade verlangsamt. Diskutiert werden auch zentrale oder zerebrale Folgen des Diabetes mellitus (Klein und Waxman 2003).

17.2 Epidemiologie

Merke: Die Prävalenz der OAB in der Erwachsenenbevölkerung beträgt 11,8 bis 16,6 % und nimmt im Alter zu (Abb. 17.2) (Irwin et al. 2006, Milsom et al. 2001).

OAB-Symptome sind vor dem 60. Lebensjahr häufiger bei Frauen, nachher bei Männern. Die OAB steht unter den chronischen Krankheiten an gleicher Stelle wie die chronische Sinusitis und Arthritis (► Abb. 17.3) (Tubaro 2004). Die höhere Prävalenz von 16,6 % beruht auf der etwas weiter gefassten älteren Definition von Pollakisurie, imperativem Harnrang, mit oder ohne Dranginkontinenz oder Nykturie der europäischen Studie nach Befragung von 16.776 repräsentativ ausgewählten Personen im Alter von 40 Jahren oder mehr aus Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden und England (Milsom et al. 2001). Das Gros der Betroffenen gab Symptome seit über einem Jahr und 49 % seit über drei Jahren an. 67 % der Frauen waren in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, wovon jedoch 40 % noch nie mit einem Arzt darüber gesprochen hatten! Die niedrigere Prävalenz von 11,8 % stammt aus der jüngsten und bisher größten und einzigen bevölkerungsbezogenen EPIC-Studie von 19.165 repräsentativ ausgewählten Männern und Frauen aus der Allgemeinbevölkerung in Deutschland, Italien, Schweden, England und Kanada im Alter von mindestens 18 Jahren zur Prävalenz von LUTS (lower urinary tract symptoms) unter Verwendung der aktuellen Diagnosekriterien (Irwin et al. 2006).

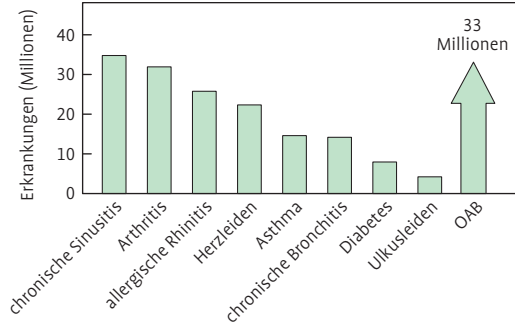


Abb. 17.3 Prävalenz chronischer Leiden. Die Prävalenz der OAB ist höher als die kardialer oder pulmonaler Erkrankungen und praktisch gleich hoch wie Arthritis oder chronische Sinusitis (Extrapolation der Prävalenz anhand der Daten des NOBLE-Programmes und Erwachsenen-Bevölkerungsdaten in den USA 2000). Dennoch bleiben Blasenprobleme für viele ein Tabuthema, das häufig auch vom Arzt nicht angesprochen wird.

17.3 Lebensqualität

In praxi wird die Anamnese meist arzt- und patientenabhängig erhoben und spiegelt nicht ausreichend die tatsächlich beeinträchtigte Lebensqualität der Patientin wider. Denn diese ist bei Patientinnen mit einer instabilen Blase nicht nur, wie zu vermuten, schlechter als bei einer gesunden Kontrollgruppe, sondern in den meisten Domänen wie körperliche, soziale und emotionale Funktion sowie Vitalität auch schlechter als bei Diabetikern (SF-36 Health Survey) (Abrams und Wein 1998).

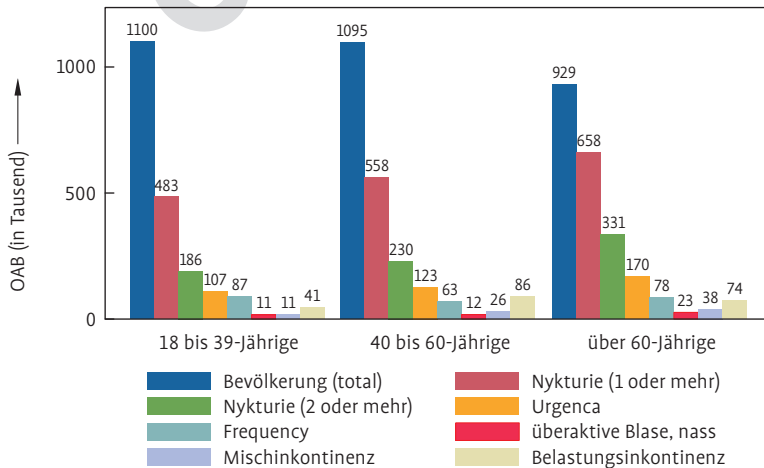


Abb. 17.2 Hochrechnung der Prävalenz der OAB bei Frauen in der Schweizer Bevölkerung. Ausgehend von der EPIC Study, leiden in der Schweiz 107.000 der 1.100.000 Frauen im Alter von 18 bis 39 Jahren unter urgency (9,7 %). Bei den 1.095.000 Frauen zwischen 40 und 60 Jahren sind es 123.000 (11,2 %) und bei den über 60-Jährigen (929.000) sogar 170.000 (18,3 %).

Merke: Ärzte unterschätzen den Leidensdruck ihrer Patientinnen in bis zu einem Drittel der Fälle (Rodriguez et al. 2003).

Krankheitsspezifische *Fragebögen* zur Erfassung der Lebensqualität können nicht nur in OAB-Studien eingesetzt werden, sondern auch im Praxialtag ein wirksames Mittel sein, mit dessen Hilfe Betroffene das Ausmaß ihrer Beeinträchtigung durch die Erkrankung selbst einschätzen können.

Ein für die deutsche Sprache validierter **Harninkontinenz-Fragebogen** zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ist der King's Fragebogen (Bjelic-Radisic et al. 2005, Kelleher et al. 1997). In einer retrospektiven Auswertung des King's Fragebogen bei 373 unserer Patientinnen mit Harninkontinenz (30 % Belastungsinkontinenz, 22 % OAB, 48 % OAB und Belastungsinkontinenz kombiniert; Durchschnittsalter 58,5 Jahre ohne statistisch signifikante Unterschiede für die drei Gruppen) waren Patientinnen mit OAB stärker in der Lebensqualität beeinträchtigt als Patientinnen mit einer reinen Belastungsinkontinenz (► Abb. 17.4). Auf den ersten Blick mag dies überraschen, da Frauen mit Belastungsinkontinenz inkontinent sind, während es nur jede dritte Frau mit OAB ist. Doch im Gegensatz zu den Frauen mit Belastungsinkontinenz, die ihr Problem antizipieren oder vermeiden können, tritt die OAB überfallsartig und nur mit Mühe unterdrückbar auf. Die häufig gleichzeitig bestehende *urgency* und insbesondere Nykturie stören die Nach-

truhe, was sich in den Domänen Schlaf/Energie und letztlich beim allgemeinen Gesundheitszustand und der Inkontinenzbelastung widerspiegelt.

Nicht nur der Leidensdruck und die damit einhergehende Verminderung der Lebensqualität sind wichtige Gründe, die OAB als behandlungsbedürftige Erkrankung zu werten, sondern auch die **erhöhte Sturz- und Frakturrate** als Folge der OAB mit Nykturie gerade bei älteren Patientinnen, was einen Knick in der Lebensbiographie und Autonomie bedeuten kann. Während einer dreijährigen Beobachtungsperiode bei 6.049 durchschnittlich 79-jährigen Frauen mit OAB wett stürzten 55 %, und 8,5 % zogen sich Frakturen zu, wobei sich eine Dranginkontinenzepisode von mindestens einmal pro Woche als unabhängiger Risikofaktor für Stürze (Odds Ratio = 1,26, 95 % CI 1,14–1,40) und Frakturen (Relative Hazard = 1,34, 95 % CI 1,06–1,69; p = 0,02) erwies (Brown et al. 2000). Belastungsinkontinenz war kein Risikofaktor für Stürze oder Frakturen. Zu bedenken ist, dass 33 % der Patientin mit einer Hüftfraktur innerhalb eines Jahres versterben (Rose und Maffulli 1999).

OAB bleibt ein Tabuthema.

Merke: Obwohl die OAB die Lebensqualität signifikant verschlechtert und die Patientinnen im Alltag stark einschränkt, leidet etwa die Hälfte aller Betroffenen, ohne sich an ihre Ärzte um Rat und Hilfe zu wenden.

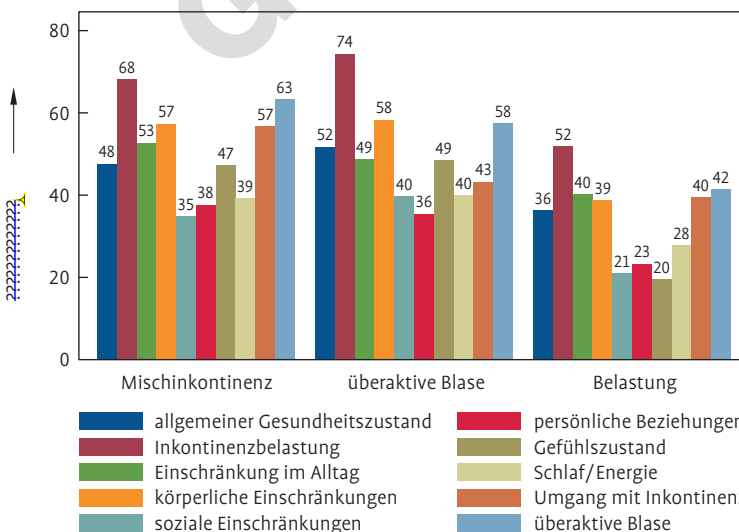


Abb. 17.4 Lebensqualität bei Harninkontinenz. Der King's Fragebogen ist ein krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Belastungsinkontinenz oder OAB und wird von der ICS empfohlen. Aus 32 Fragen werden zu 10 sogenannten Domains Scores gebildet (0 = nicht, 100 = maximal beeinträchtigt). Unsere retrospektive Untersuchung zeigt für Frauen mit OAB eine größere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität.

Sogar bei langjähriger Harninkontinenz sucht nur ein Viertel der Frauen professionelle Hilfe (Diokno et al. 2006, Hagglund et al. 2003). Sie gehen die OAB zunächst mittels Coping-Strategien wie Reduktion der Trinkmenge, häufigem Aufsuchen der Toilette, Tragen von dunklen Hosen oder Röcken aus Angst vor erkennbarer Inkontinenz (Flecken) oder, wozu es nicht selten auch bei sonst sehr aufgeschlossenen Frauen kommt, Rückzug aus dem sozialen Leben an. Wird dann endlich das Thema der Inkontinenz beim Arzt und dies meist auf Initiative der Patientin aufgegriffen, erfolgt dies nicht immer nur aufgrund der Schweregrad der Symptomatik, sondern auch aus Angst, dass sich die Inkontinenz verschlechtern oder eine Krebserkrankung vorliegen könnte (► Abb. 17.5).

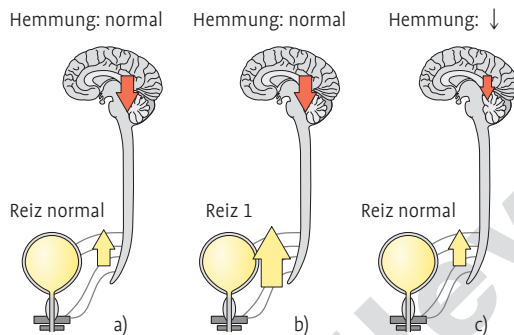


Abb. 17.5 Aufklärung der Patientin über ihren krankhaften Drang. Urgency folgt aus einem Ungleichgewicht zwischen Harndrang und dessen Hemmung durch Zentren in Rückenmark und Gehirn. Verschiedene Faktoren sind ursächlich beteiligt, einerseits Veränderungen in der Blase und im Blasenmuskel selbst, andererseits Veränderungen in Nerven und im Gehirn. **a:** Gleichgewichtssituation: Zunehmende Blasenfüllung (Reiz, gelber Pfeil) wird dem Gehirn über das Nervensystem ständig gemeldet und bewirkt Drang. Vom Gehirn wird als Antwort ein hemmendes Signal ausgesendet (roter Pfeil), um die Blasenentleerung bis zum geeigneten Zeitpunkt hinauszuzögern. Die Blase möchte sich „von Natur aus“ ständig „zusammenziehen“ und entleeren. Im Normalfall der Gleichgewichtssituation sind beide Pfeile gleich groß.

b und c: Ungleichgewicht der Signale führt zu verstärktem Drang. Einerseits kann durch Veränderungen in der Blase (Alter, Hormonmangel, Entzündungen u. v. m.) das Reizsignal zum Gehirn zunehmen (**B**, gelber Pfeil größer als roter). Andererseits kann es durch Veränderungen im Gehirn und Nervensystem zu einer verminderten Hemmung kommen (Situation **C**, roter Pfeil kleiner). Auch aus dieser Konstellation resultiert ein Ungleichgewicht und damit Drang.

17.4 Diagnostik der OAB

Die **Basisdiagnostik** beinhaltet Anamnese, Miktionskalender und klinische Untersuchung mit Restharnbestimmung, Urinuntersuchung, Beurteilung der Genitaltrophik sowie eines allfälligen Genitaldeszensus. Die erweiterte Diagnostik umfasst die urodynamische Untersuchung (► Kap. 12) mit Zystotonometrie, Urethronometrie und Uroflowmetrie, die Zystoskopie und die Sonographie (z. B. Perinealsonographie, aber ggf. der oberen Harnwege).

Vor Diagnosestellung einer OAB müssen u. a. folgende Diagnosen ausgeschlossen werden und können unter dem Stichwort **DIAPPERS** subsumiert werden (nach Resnick und Yalla 1987):

- D = Delirium
- I = Infektion (HWI)
- A = atrophie Urethritis/Vaginitis
- P = psychogen (Depression, Neurose)
- P = Pharmakotherapie
- E = exzessive Harnausscheidung
- R = restricted (=eingeschränkte) Mobilität
- S = Stool impaction (Stuhlmassen im Rektum)

17.4.1 Anamnese

Merke: Typischerweise geben Frauen im Gespräch häufig von sich aus an: „Ich kenne jede Toilette in der Stadt!“

Fragen wie „Verlieren Sie ungewollt Urin ...“ in den entsprechenden Situationen sowie Fragen nach den OAB-Symptomen Harndrang, Miktionsfrequenz oder Nykturie, aber auch nach einer allfälligen Hämaturie als möglichen Hinweis auf einen Tumor der oberen Harnwege sowie nach einem genitalen Senkungsgefühl oder Fremdkörpergefühl dürfen nicht fehlen. Während die Patientinnen relativ genau Auskunft zur Nykturie geben können, ist die Diurie, die Miktionshäufigkeit tagsüber, mithilfe eines Miktionsstagebuches zu objektivieren. Nykturie, definiert als ein- oder mehrmaliges nächtliches Erwachen, um Wasser zu lösen, tritt bei 40 % der über 80-jährigen auf. Die Nykturie wegen Harndrangs bei OAB ist aber anamnestisch gezielt von der Gelegenheitsmiktions nach nächtlichem Erwachen aus OAB-unabhängigen Umständen abzugrenzen.

Miktionsauffälligkeiten wie Dys- oder Algurie (Beschwerden resp. Schmerzen bei der Miktion),

obstruktive Symptome wie Zögern, Harnstottern, verlängerte oder „verlangsamte“ Miktion, Pressen oder Positionsänderung zur Blasenentleerung sowie das Gefühl der unvollständigen Entleerung sind ebenso zu erfragen. Suprasympophysäre Schmerzen am Ende der Miktion, wenn sich die Blase kontrahiert, sprechen für einen Harnwegsinfekt. Werden die Schmerzen jedoch durch die Miktion gelindert, liegt möglicherweise eine interstitielle Zystitis zugrunde. Krankheitsbilder mit OAB-Symptomatik wie Diabetes mellitus, andere Endokrinopathien, aber auch die Herzinsuffizienz, die Nykturie verursachen kann, neurologische Grunderkrankungen und infektiologische Erkrankungen (inkl. HIV und andere sexuell übertragbare Krankheiten) sind zu erfassen resp. auszuschließen.

Situationsgerecht ist eine **Schwangerschaft** auszuschließen resp. zu diagnostizieren. Die Trink- und Nahrungsgewohnheiten werden erfragt. Scharfe Gewürze, koffein- oder kohlen säurehaltige Getränke und Alkohol sind mögliche Trigger von OAB-Beschwerden. Alkohol kann durch die initiale ADH-Sekretion und konsekutive Polyurie die OAB verstärken. Eine Medikamentenanamnese identifiziert Substanzen, die eine Miktionsproblematik begünstigen können, wie Antidepressiva, Calciumantagonisten, Diuretika sowie zahlreiche Medikamente mit anticholinergem Potenzial. Auch auf Medikamente, die das Cytochrom-P450-System belasten, sollte im Hinblick auf eine spätere anticholinerge Therapie geachtet werden. Ein Zustand nach Chirurgie im kleinen Becken oder Zustand nach Radiotherapie des kleinen Beckens kann zu OAB-Symptomatik führen (Schrumpfblass bei Strahlencystitis).

17.4.2 Miktionstagebuch

Merke: Mithilfe des Miktionsprotokolls als einfaches, aber wichtiges Instrument kann eine OAB initial beurteilt resp. ein- oder ausgeschlossen werden (vgl. ► Kap. 8).

Das **Miktionsprotokoll** ermöglicht, die *frequency* zu objektivieren und zwischen Diurie und Nykturie zu differenzieren, wodurch gelegentlich das subjektiv empfundene „häufige Wasserlösen“ relativiert werden oder sich die störende Nykturie bei normaler Diurie als Folge einer Herzinsuffizienz zeigen kann. Andererseits lässt die Dokumentation einer großen

Trinkmenge eine Polydipsie aufdecken, eine hohe abendliche Flüssigkeitseinnahme eine Nykturie erklären oder OAB-Symptome fördernde Substanzen wie Koffein erkennen (Dmochowski et al. 2005).

Für unser gemäßigtes Klima liegt der tägliche Flüssigkeitsbedarf bei ca. 24 ml/kg Körpergewicht oder 1,7 Liter für eine 70 kg schwere Frau. Häufig trinken Frauen aber zuviel, sei es im Rahmen einer Adipositas-therapie oder sei es, weil hohe Trinkmengen generell empfohlen werden, wodurch die Miktionsfrequenz auf über acht Mal in 24 Stunden ansteigen kann. Viele berufstätige Frauen trinken abends den Großteil der Tagesmenge, was die Nykturie erklärt. Bereits einfaches Ändern des Trinkverhaltens mit Reduktion auf ca. 1,5 Liter am Tag und Vorverlegen der Trinkmengen können die Symptome lindern oder sogar beheben. Zudem lässt sich aus dem ~~das~~ Miktionsprotokoll die funktionelle Kapazität der Harnblase aus dem Durchschnittswert der Miktionsvolumina errechnen und v. a. frühmorgendlich eine höhere Miktionsportion zeigen, was mit der Patientin zur Vertrauensbildung in ihre Blase besprochen werden kann.

Die Dauer eines Miktionsprotokolls liegt in der Regel zwischen zwei und sieben Tagen, wird aber kontrovers diskutiert, da mit zunehmender Dauer die Compliance sinkt (Homma 2002, Ku 2004, Locher 2001). Wir empfehlen drei Tage, die möglichst den normalen Alltag der Patientin widerspiegeln.

Merke: Das Miktionsprotokoll wird als wesentlicher Bestandteil des Blasen Trainings und zur Erfolgskontrolle als Feedback eingesetzt.

17.4.3 Klinische Untersuchung

A und O der Untersuchung sind Urinentnahme für **Urinstatus** und **Urinkultur** zum Ausschluss eines Harnwegsinfektes (##vgl. ► Kap. 26.2), der vor jeder weiteren Diagnostik oder OAB-Therapie behandelt sein muss, und Ausschluss eines erhöhten Restharnes. Eine erhöhte Restharnmenge wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert. Am Ende der Miktion sollte die Blase leer sein und maximal 30 ml Resturin aufweisen (Haylen 1999). Im klinischen Alltag kann aber eine Restharnmenge von 15 % der maximalen Blasenkapazität oder als Faustregel von unter 100 ml akzeptiert

werden, sofern die Patientin asymptomatisch ist. Zur korrekten Restharnbestimmung soll die Patientin möglichst physiologisch Wasser lösen und die Bestimmung unmittelbar nach der Miktion durchgeführt werden.

Der Urin wird nach angeleiteter korrekter Entnahme als *Mittelstrahlurin* (Nachdem die Patientin die Hände gewaschen hat, desinfiziert sie sorgfältig die periurethrale Region von vorn nach hinten oder reinigt diese mit Sterilwasser-getränkten Tupfern unter Spreizen der Labien. Die erste Urinportion soll die Harnröhre „spülen“ und wird verworfen. Erst der folgende „Mittelstrahl“ wird direkt in ein entsprechendes steriles Gefäß aufgenommen.) oder, wenn dies wie bei adipösen Frauen, Schwangeren im dritten Trimenon oder aufgrund sprachlicher Verständigungsschwierigkeiten gelegentlich nicht möglich ist, nach Entnahme eines *Einmalkatheterurins* untersucht, womit gleichzeitig der Restharn exakt bestimmt werden kann.

Plattenepithelien im Urin sind Zeichen der genitalen Verunreinigung, womit die Urinuntersuchung nicht mehr aussagekräftig ist. Bei fehlenden Symptomen und negativem Urinschnelltest (Eintauchstreifen, Dip stick, Uristix) auf Leukozyturie und Nitrit kann ein Harnwegsinfekt mit einer Sensitivität von 68 bis 88 % ausgeschlossen werden (Deville et al. 2004). Gerade ältere Frauen geben bei Harnwegsinfekten als einziges Symptom eine OAB an. Zudem dient der Urinstatus dem Abschluss einer Mikrohämaturie, die wiederum auf Blasen-tumoren, Urolithiasis oder gar intravesikale Fremdkörper hinweisen kann. Eine sterile Leukozyturie kann ein Zeichen für eine urogenitale TBC sein, die mittels PCR ausgeschlossen werden kann. Die Spekularuntersuchung dient der Beurteilung der Genitaltrophik, des Beckenbodens und eines Genitaldeszensus mit Zysto-, Rekto- oder *Enterozele* sowie Deszensus von Uterus oder Scheidenstumpf (bei Zustand nach Hysterektomie), die Rektalpalpation der Beurteilung des Sphincter ani, Analprozesse und Koprostatose. Koprostatose kann die Blasenentleerung beeinträchtigen und Reizsymptome hervorrufen (Cardozo et al. 2002) und sollte vorerst angegangen werden. Wurde der Restharn nicht mittels Einmalkatheterismus (s. oben) bestimmt, so erfolgt dies nun sonographisch mit der Formel Länge \times Breite \times Tiefe / 2 (Griffiths 1986), bei der die Länge kranio-kaudal, die Breite als weitester Durchmesser im Transversalschnitt und die Tiefe im antero-posterioren Durchmesser im Längsschnitt bestimmt werden. Praktischer Tipp:

Betragen alle Durchmesser weniger als 5 cm, so liegt die Restharmenge unter 65 ml.

17.4.4 Erweiterte Diagnostik

Rezidivierende Harnwegsinfekte, definiert als zwei Harnwegsinfekte innerhalb der letzten sechs oder drei innerhalb der letzten zwölf Monate, die persistierende Mikrohämaturie oder bereits die einmalige schmerzlose Makrohämaturie und die therapierefraktäre OAB erfordern eine Bildgebung mittels **Zystoskopie** und **Sonographie**. Die Zystoskopie wird ambulant nach Instillation von Gleitgel, ggf. mit Lidocain-Zusatz, durchgeführt, ~~bei Verdacht auf eine interstitielle Zystitis in Narkose. Die Blasen-dehnung oder Hydrodistension kann bei der interstitiellen Zystitis schmerzhaft sein, erlaubt aber einerseits die Bestimmung der maximalen Blasenkapazität und andererseits weitere morphologische Hinweise wie Hunner Ulzerationen oder petechiale Einblutungen nach erfolgter Hydrodistension.~~

Die Entnahme einer **Spülzytologie** sollte großzügig erfolgen. Bei persistierender Mikrohämaturie oder einmaliger schmerzloser Makrohämaturie ist die rasche Abklärung der oberen Harnwege obligat und wird heute mittels Computertomogramm durchgeführt. Die Sonographie der oberen Harnwege entdeckt Nierensteine und -tumoren, lässt aber meist keine vollständige Beurteilung der Ureteren zu. Zur Abklärung von Harnblasentumoren ist die Sonographie weniger geeignet und ersetzt die Zystoskopie nicht. Auch der Sonographiebefund „verdickte Blasenwand“ korreliert nicht ausreichend mit pathologischen Befunden: Zwar fand sich bei Detrusorüberaktivität perinealsonographisch eine statistisch signifikant dickere Blasenwand von $4,7 \pm 1,9$ mm (Duchschnitt \pm Standardabweichung) gegenüber $4,1 \pm 1,6$ mm bei Frauen ohne OAB ($p < 0,001$), doch können die Autoren auch bei einem Cut-off von 5 mm (Sensitivität 37 %, Spezifität 79 %) die Messung der Blasenwanddicke aufgrund statistischer Analyse nicht als Parameter für OAB empfehlen (Lekskulchai und Dietz 2008).

Bei unauffälligem Urinstatus und nach Abschluss relevanter Zusatzdiagnosen wie neurologische Erkrankungen, Restharnbildung, Verdacht auf interstitielle Zystitis oder ausgeprägter Genitaldeszensus kann probatorisch für zwei bis drei Monate ein Blasentraining oder ein medikamentöser Therapieversuch mit Anticholinergika sowie in der Postmenopause gerade bei Genitalatrophie mit lo-

kalen Östrogenen begonnen werden. Bei fehlender Besserung auf die konservativen Maßnahmen ist die erweiterte urogynäkologische Diagnostik mit den urodynamischen Zusatzuntersuchungen indiziert, u. a. auch um die idiopathische von der neurologischen OAB besser abgrenzen zu können.

17.5 Risikofaktoren

Übergewicht. Adipositas ist ein Risikofaktor für Inkontinenz, und eine Gewichtsreduktion vermindert signifikant OAB wet und Belastungskontinenz (Subak 2009). Eine 800-kcal-Diät während dreier Monate mit täglichem Training führt zu einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von 16 kg mit signifikanter Verbesserung der **Urininkontinenz**, 16 % werden beschwerdefrei und 58 % zeigen eine 50 %ige Verminderung der Inkontinenzepisoden nach sechs Monaten (Subak et al. 2005).

Koffein. Kleinere Untersuchungen fanden eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Reduktion des Koffein- und Tein-Konsums und Verbesserung der OAB. Zwischen Kaffeegenuss und OAB-Symptomen gibt es eine Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit. Hoher Kaffeegenuss von über 400 mg/die (6–7 Tassen Kaffee) führt 2,4-mal häufiger zu Detrusorhyperaktivität, während die Reduktion koffeinhaltiger Getränke die Inkontinenz verbessert (Arya et al. 2000).

Nikotin. Bei Raucherinnen tritt gehäuft eine OAB wet oder Mischinkontinenz auf. Daten einer norwegischen Studie von über 27.000 Frauen, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung rauchten oder früher geraucht haben, zeigten eine erhöhte Rate an Mischinkontinenz und OAB. Unter den Frauen mit Symptomen einer OAB wet hatten ehemalige Raucherinnen mit einem Nikotinkonsum von mehr als 15 Zigaretten/Tag ein 2,8-mal größeres Risiko für eine schwere Inkontinenz (Hannestad et al. 2003). Ein Nikotinstopp scheint die Beschwerden der überaktiven Blase zu lindern.

17.6 Ätiologie

Prinzipiell handelt es sich bei der OAB um ein chronisches Leiden mit **nicht vollständig bekannter Ätiologie**. Viele Faktoren können das Krankheitsbild beeinflussen. Bei der **idiopathischen OAB** werden ein erniedrigter Schwellenwert für die zentrale Wahrnehmung, eine nicht adäquate zentrale Dämpfung der motorischen Antwort und eine lokale Proble-

matik auf Höhe des Urothels diskutiert. Eine Dysbalance von Afferenz und zentraler Hemmung des Miktionsreflexes verursacht Detrusorhyperaktivität. Eine Schädigung inhibitorischer suprapontiner Kerne führt zum Verlust der Blasenkontrolle, z. B. beim zerebrovaskulären Ereignis. Schlaganfall, Rückenmarkverletzungen und Multiple Sklerose beeinträchtigen die Neurotransmission im Rückenmark, verstärken die Afferenzen, vermindern die periphere Inhibition oder erhöhen die exzitatorische Neurotransmission im neuronalen Regelkreis des Miktionsreflexes (de Groat 1997).

Anatomische oder funktionelle Veränderungen im **Detrusor**, bedingt durch ischämische Veränderungen, Denervierungsprozesse oder Rezeptor- und Bindegewebeveränderungen, können dessen Erregbarkeit steigern. Eine Obstruktion des Blasenauslasses erhöht den Blasendruck mit Gefahr der konsekutiven neurogenen Denervierung (myogener Faktor) (Turner und Brading 1997). Während normalerweise spontane Aktionspotenziale in der glatten Harnblasenmuskulatur nicht von Zelle zu Zelle weitergeleitet werden, führt die Denervierung zu einer Zunahme der spontanen Aktionspotenziale und Fortleitung von Zelle zu Zelle, wodurch eine muskuläre Aktivitätszunahme resultiert, mit konsekutivem Anstieg des intravesikalen Druckes und Stimulation der afferenten Rezeptoren im Detrusor. Die Rückmeldung ans ZNS verursacht dann die Empfindungen, die als Symptome der OAB wahrgenommen werden (Schumacher 2006).

Neuerdings wird für das **Urothel** eine Schlüsselrolle in der Regulation der Funktion des unteren Harntraktes vermutet (de Groat 2004). Das Urothel ist nicht bloß die passive Membran, wie früher vermutet wurde, sondern nimmt aktiv an sensorischen Funktionen teil, exprimiert verschiedene Rezeptoren und Ionenkanäle und setzt Neurotransmitter als Antwort auf Stimuli frei. Vanilloide, P2X3-purinerge Rezeptoren, Adenosintriphosphat, Stickoxid und Acetylcholin sind in urothelneuronale Interaktionen involviert. Verschiedene Substanzen, welche die Urothelzellen freisetzen, verändern die Erregbarkeit der Blasenafferenzen akut oder chronisch. Es scheint, dass die Muskarinrezeptoren nicht nur die Kontraktilität, sondern auch die Afferenzen beeinflussen, was gerade für das Verständnis der medikamentösen Therapie mit Antimuskarinika (Anticholinergika) wichtig ist. Bei der OAB wird Acetylcholin bei der Blasendehnung vermehrt vom Urothel frei-

gesetzt, und die sensorischen Rezeptoren im Urothel wiederum sind wesentlich empfindlicher für diese Substanz. Das entsprechende Feedback im Regelkreis des ZNS führt dann zum Harndrang, der die Symptome der OAB auslöst.

Schließlich scheint bei Patienten mit OAB ein **abnormaler Verlust von Acetylcholin** an den efferenten Nervenfasern vorzuliegen, was eine gesteigerte Aktivität der glatten Muskulatur mit konsekutiver Stimulation des ZNS und Auslösung der OAB-Symptome zur Folge hat (Andersson 2004).

17.7 Differentialdiagnose der OAB

Die ICS fordert vor der Diagnosestellung einer OAB den *Ausschluss stoffwechselbedingter oder lokaler pathologischer oder endokriner Faktoren*, welche diese Symptome erklären könnten und dann ein OAB-ähnliches Krankheitsbild oder ein Krankheitsbild mit OAB-Symptomatik verursachen. Zur Differentialdiagnose gehören gut- und bösartige Tumoren der Harnblase und umgebender Organe (Infiltration der Harnwege oder Blase), Infekte der Harnwege oder des Genitale, Genitaldesensus, intravesikale Fremdkörper, das Urethralesyndrom und interstitielle Zystitis, Genitalatrophie, peripher und zentral neurologische oder endokrinologische Krankheiten wie Diabetes mellitus, Harnretention und psychogene Faktoren, aber auch die Herzinsuffizienz mit Nykturie.

17.8 Behandlung der OAB

„Vor die Therapie haben die Götter die Diagnose gesetzt“, sagten die alten Griechen. Ohne korrekte Diagnosestellung der OAB (s. oben) kann auch eine konservative medikamentöse Therapie unter falschen Voraussetzungen erfolgen, nämlich wenn Restharn, ein Desensus, ein Infekt oder eine Genitalatrophie als behebbare Ursachen vorliegen. Die gezielte **Behandlung** der überaktiven Blase basiert auf vier Säulen (► Abb. 17.6):

- Verhaltenstherapie
 - Führen eines Miktionskalender
 - Blasentraining
 - Beckenbodentraining
 - Flüssigkeitsmanagement
- Sicherheitsmaßnahmen
 - Tragen von Vorlagen oder Windeln
- Pharmakotherapie
 - antimuskarine Substanzen



Abb. 17.6 Die Behandlung der OAB beruht auf den vier Säulen Verhaltenstherapie, Tragen von Vorlagen, Anticholinergika und bei der therapierefraktären OAB den invasiven Methoden wie Botoxinjektion. (Bild: Augustustempel, 2. Jh. v. Chr. bis 14 n. Chr., Pula, Istrien).

- invasive Methoden
 - Botoxinjektion
 - Sakralnervstimulation (implantierte Elektroden)
 - Blasenaugmentation

Eine ursächlich heilende Therapie gibt es nicht, und entsprechend besteht keine Heilung.

Merke: Bereits mit einfachen Verhaltensänderungen können jedoch gute Erfolge erzielt werden. Therapiemöglichkeiten, realistische Erwartungen und Prognose sollen mit der Patientin besprochen und mit ihr ein Therapie-schema und ein Zeitplan vereinbart werden.

Bei ausbleibender Besserung trotz Anwendung einfacher Verhaltensmaßnahmen und Anticholinergika für einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten ist die erweiterte urogynäkologische Untersuchung zu diskutieren. Dann erst können mögliche invasive Methoden indiziert werden. Dabei ist die intravesikale Injektion von Botulinumneurotoxin der minimalinvasive Ansatz und derzeit bevorzugt.

17.8.1 Physiotherapeutische Beckenbodenrehabilitation

Nicht nur Patientinnen mit einer „klassischen“ Belastungsinkontinenz, sondern gerade auch solche

mit OAB wet sind speziell geeignet für das **Beckenbodentraining** (► Kap. 15.1). Ihr Therapieerfolg ist unmittelbar in der Reduktion der Inkontinenzepisoden messbar. Drangbeschwerden sprechen aber auch auf das Beckenbodentraining an, sodass die Physiotherapie auch im Patientinnenkollektiv der OAB dry eingesetzt werden kann. Voraussetzung bei allen Patientinnen ist eine hohe Motivation und Ausdauer.

Elektrostimulation (► Kap. 15.3) soll bei Schwangeren, Pacemaker- oder Kupferspiralenträgerinnen nicht durchgeführt werden, da die elektrischen Impulse über Metall weitergeleitet werden und die Auswirkungen am Feten nicht studiert wurden.

Bei fehlender willkürlicher Beckenbodenkontraktion ist speziell die Biofeedback-Methode (► Kap. 15.2) für die Instruktion der Patientin geeignet. Bei dieser Methode, die mittels Heimgeräten auch zu Hause durchgeführt werden kann, wird über eine korrekt platzierte vaginale Sonde ein Impuls an die Beckenbodenmuskulatur gesendet, welcher visuell, taktil und eventuell auditiv wahrgenommen werden kann. Dadurch lernt die Patientin, die entsprechende Muskelgruppe (M. pubococcygeus des Musculus levator ani) zu kontrahieren.

17.8.2 Verhaltenstherapie

Ziel der Verhaltenstherapie ist es, primär wieder Vertrauen in die Blase zu gewinnen und sekundär die Miktionsfrequenz und die Anzahl Inkontinenzepisoden zu verringern, nachdem sich Patientinnen mit OAB wegen der Urgency oder aus Angst vor Urinverlust teilweise über Jahre angewöhnt haben, bei jeder Gelegenheit rasch die Toilette aufzusuchen und kleine Portionen Urin zu lösen. Dieses fehlerhaft erlernte Verhalten wird in der Verhaltenstherapie neu- oder umgelernt.

Die Verhaltenstherapie beinhaltet unterschiedliche Therapieansätze, wie die Miktions nach der Uhr (Hu et al. 1989), wo zu festgelegten Zeiten vor Erreichen der individuellen maximalen Blasenkapazität Wasser gelöst wird und die v. a. bei älteren Patientinnen erfolgversprechend ist, oder das Blasentraining mit Physiotherapie (Burgio et al. 1998), das bei jüngeren Patientinnen mit mehr oder weniger intakten anatomischen Strukturen angewendet werden kann. Durch Erlernen korrekt ausgeführter Beckenbodenkontraktionen kann die Detrusorkontraktionen gehemmt werden.

Viele Betroffene verringern aus Angst vor Inkontinenzepisoden ihre Flüssigkeitsaufnahme massiv. Dies ist aber nur vorübergehend von Vorteil, da einerseits die Blasenkapazität abnimmt und andererseits konzentrierter Urin das Urothel zusätzlich reizen und Drang auslösen kann. Die Tagestrinkmenge sollte sich unter normalen Bedingungen durch das Durstgefühl regeln. Unter normalen Voraussetzungen sind 1 bis 2 Liter hinreichend. Bei Hitze und bei Sport muss mehr getrunken werden. Im Alltag wird die Trinkmenge mit größeren Gläsern von 4 (-4) dl einfacher bewältigt als mit kleineren Gläsern von 8 (-2) dl. Empfohlen wird, die Trinkmenge morgens in Form von Wasser, Tee oder verdünnten Fruchtsäften bereitzustellen und 2/3 bis zum frühen Mittag zu trinken. Das Miktionsverhalten wird durch das Führen eines Miktionskalenders erfasst und die Erfolgskontrolle in regelmäßigen, teils zwei- bis vierwöchentlichen Abständen durchgeführt. Entsprechend kann die Patientin motiviert werden.

17.8.3 Blasentraining

Die bloße Empfehlung, „bei Drang hinauszögern“, kann Inkontinenz provozieren und folglich zu Frustration und Motivation der Patientin führen. Blasentraining (*bladder training*) (oder die Synonyme *Blasen-Umerziehung/bladder re-education* und *Blasendrill/bladder drill*) sind von zentraler

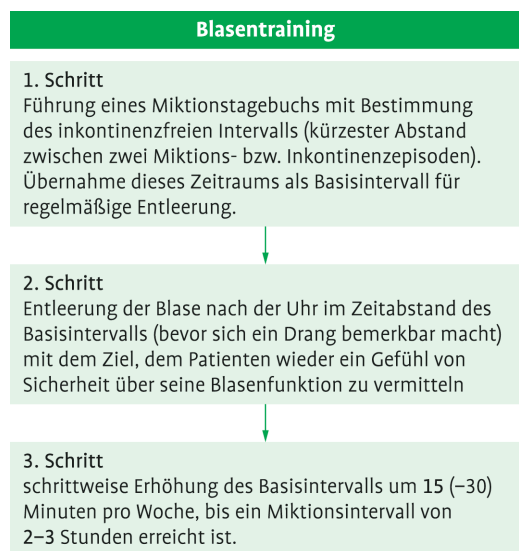


Abb. 17.7 Blasentraining in drei Schritten

Bedeutung in der konservativen Therapie der OAB. Ziel des Blasentrainings ist es, langsam (!) die Miktionsintervalle zu verlängern, um so ein Miktionsintervall von 2–3 Stunden zu erreichen. Das Blasentraining erfolgt in drei Schritten (►Abb. 17.7). Voraussetzung für das Blasentraining ist eine hohe Motivation der Patientin. Coaching durch Inkontinenzschwester, Physiotherapeutin, Beckenbodentrainerin und last but not least den betreuenden Arzt tragen zum Erfolg der Patientin wesentlich bei.

17.8.4 Miktion nach der Uhr (timed voiding)

Ziel der Miktion nach der Uhr ist, die Blase zu entleeren, bevor es zum imperativen Harndrang mit Inkontinenz kommt. Je nach Blasenkapazität muss zu Beginn stündlich, evtl. bei ausgeprägten Drangbeschwerden sogar im kürzeren Intervall, und im Verlauf nach Training idealerweise erst 2–3-stündlich die Blase entleert werden. Diese regelmäßige Entleerung verringert die Inkontinenzepisoden und somit steigt wiederum das Vertrauen in die Blase (►Abb. 17.7). Die Miktion nach der Uhr führt in 12 % der älteren Patientinnen zu Kontinenz und in 75 % zu einer Halbierung der Inkontinenzepisoden, und der Effekt lässt sich über sechs Monate nachweisen (Fantl et al. 1996). Die Miktion nach der Uhr kann gerade bei älteren Patientinnen, z. B. auch in Pflegeheimen, sehr hilfreich sein und sollte vom Personal unterstützt werden, damit die Miktion regelmäßig und der Transfer zur Toilette ohne Sturzgefährdung erfolgen kann.

17.8.5 Beckenbodentraining

Ziel des Beckenbodentrainings (►Kap. 15.1) in der Behandlung der OAB ist die Inhibition unfreiwilliger Detrusorkontraktionen, damit die Patientin bei Drang und voller Blase die Toilette rechtzeitig erreichen kann (sog. *guarding reflex*). Die Beckenbodenkontraktion, wie von Dr. Arnold Kegel 1948 für die Behandlung der Belastungsinkontinenz propagiert, stärkt nicht nur den M. levator ani und den M. sphincter urethrae (Kegel 1951), sondern hemmt auch Detrusorkontraktionen und Miktionsreflex durch Kontraktion des quer gestreiften urethralen Sphinktermuskels (Shafik und Shafik 2003). In die physiotherapeutische Inkontinenztherapie integriert werden kann neben dem **Beckenbodentraining** auch die vaginale Elektrostimulation.

Sie beeinflusst den Miktionsreflex und verringert bei Patientinnen mit OAB die Detrusorkontraktionen oder bringt sie sogar ganz zum Verschwinden (Godec et al. 1975).

Die **vaginale Elektrostimulation** (►Kap. 15.3) soll niederfrequenter (5–10 Hz) als bei der Belastungsinkontinenz und über 30 min 1–2-mal pro Woche durchgeführt werden. Hierbei kommt es über Stimulation des Nervus pudendus zur Hemmung der sakralen Efferenzen von S2–S4 und so zur Hemmung des Detrusormuskels (Fossberg et al. 1990) mit Reduktion der Miktionsfrequenz von 10,4 auf 3,9 Miktionen/24 h (Elgamasy et al. 1996). Nach Absetzen der Therapie kommt es aber häufig zum Wiederauftreten der Symptome, sodass eine intermittierende Therapie notwendig ist.

Die Heilungsraten durch Beckenbodentraining bei Belastungsinkontinenz sind nach einem 6-monatigen Training größer als nach nur acht Wochen, und der Erfolg ist bei jüngeren (40–60-jährig) größer als bei älteren Frauen (Bø et al. 1999). Ob dies auch auf die Dranginkontinenz übertragen werden darf, bleibt unklar. Die meisten Studien, welche das Beckenbodentraining bei OAB untersuchten, wurden über eine Dauer von drei Monaten durchgeführt.

Durchführung: Beckenbodenkontraktion über 6–8 s, Entspannung über 6–8 s. Diese Übung ist 8–12 × zu wiederholen. Die Relaxationsdauer sollte immer gleich lang wie die Anspannungsdauer sein. Mit zunehmendem Training sollte die Kontraktion bis zu 10 s gehalten werden können. Diese Übung ist 3 ×/Tag durchzuführen.

Das Beckenbodentraining wird in der Erstverordnung in neun Sitzungen durch eine Physiotherapeutin mit Zusatzausbildung in Beckenbodenrehabilitation ausgeführt. Initial sind wöchentliche Konsultationen bei der Physiotherapeutin empfehlenswert, später kann das Intervall verlängert werden. Nach neun Sitzungen wird der Therapieerfolg durch den Arzt beurteilt, bevor eine zweite Verordnung ausgestellt wird.

Patientinnen mit OAB zeigen nach Beckenbodentraining in bis 85–94 % eine Verbesserung der Symptome (Burgio et al. 2000, 2002). Ebenfalls konnte das Miktionsintervall von 2,13 Stunden auf 3,44 Stunden erhöht werden. Die Zufriedenheit der Patientinnen war in der Gruppe, die über zwei Jahre betreut wurde, am größten. Dies zeigt, dass der Therapieerfolg der OAB auch vom empathischen Kontakt zwischen Therapeutin und Patientin beeinflusst wird und die emotionale Ebene eine

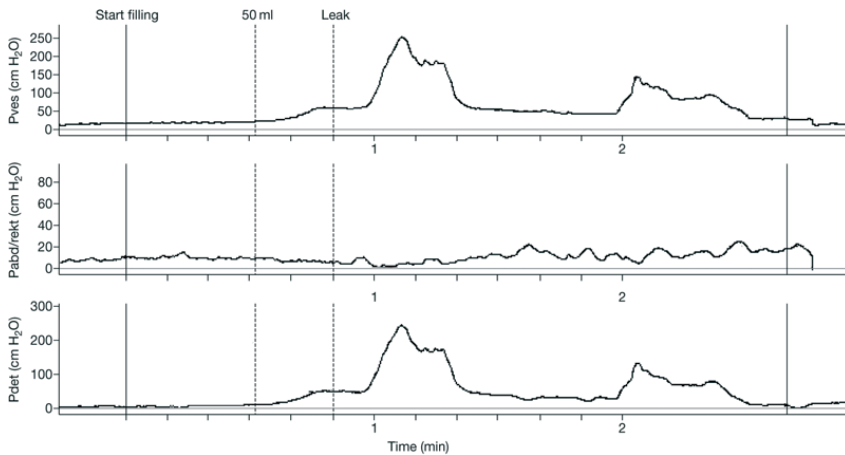


Abb. 17.8 Signifikante spontane Detrusorkontraktionen in der Füllzystometrie. Signifikanz gegeben bei $P_{det} > 25 \text{ cm H}_2\text{O}$.

große Rolle spielt. Beckenbodentraining ist vor oder mit medikamentöser Therapie einsetzbar und außer einem eventuell unkomfortablen Gefühl während der Übungen sind keine Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Der Erfolg der **Blasenerziehung** hängt von der maximalen Blasenkapazität ab. Bei einer verminderten maximalen Blasenkapazität von z. B. $< 200 \text{ ml}$ oder in der Füllzystometrie signifikanten Detrusorkontraktionen (►Abb. 17.8) ist mit alleinigem Verhaltenstraining und Herausögern der Miktionsvolumina zu beobachten. Falls der Erfolg nicht im gewünschten Maße eintritt, ist die erweiterte Therapie in Kombination mit oder Wechsel auf Anticholinergika oder kombiniert mit Elektrostimulation zu diskutieren.

17.8.6 Medikamentöse Therapie

Die pharmakologische Wirkung der modernen Präparate beruht auf der Blockade der muskarinergen Rezeptoren M2 bzw. M3 und damit Verhinderung der Ankopplung des Acetylcholins an diese Rezeptoren, was letztlich die Kontraktion des Detrusormuskels abschwächt oder verhindert. Diese Medikamentengruppe wird heute als **Muskarinrezeptorantagonisten**, **Antimuskarinika** oder **Anticholinergika** bezeichnet. Einzelne Präparate blockieren über die Muskarinrezeptoren hinaus auch direkt die Calciumkanäle in der Zellmembran (calciumantagonistische Wirkung).

Die Kontraktion der glatten Muskelzellen des Detrusors ist an den Neurotransmitter Acetylcholin gebunden, der an den Nervenendigungen ve-

getativer Nerven freigesetzt wird und sich anschließend an die muskarinergen Rezeptoren M2 und M3 der Zellmembran der glatten Muskulatur des Detrusors anlagert. Die Koppelung von Acetylcholin und Muskarinrezeptoren bewirkt eine intrazelluläre Freisetzung von Calcium-Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Sarkoplasma, was zur Kontraktion der glatten Detrusorzelle führt (►Abb. 17.9).

Die Funktion und Bedeutung der verschiedenen Muskarinrezeptoren in der Blase ist heute noch nicht ganz aufgeklärt. Primär vermittelt der M3-Rezeptor die Detrusorkontraktion. Es finden sich aber weit mehr M2- als M3-Rezeptoren in der Blase. Es wird angenommen, dass die M2-Rezeptoren unter physiologischen Verhältnissen eine untergeordnete Wirkung auf die Blasenkontraktion haben und nur die Wirkung der M3-Rezeptoren verstärken. Die Rolle des M2-Rezeptors besteht in der „Abschaltung“ der Detrusorrelaxation der Speicherphase der Harnblase, die sympathisch über β_3 -Rezeptoren vermittelt wird. Es liegen Hinweise dafür vor, dass es bei bestimmten pathophysiologischen Zuständen (hyperaktive Blase, Detrusorhypertrophie bei Blasenaußlassobstruktion, neurogene Detrusorüberaktivität) und auch im Alter zu einer relativen Zunahme von M2-Rezeptoren kommt, die über eine verstärkte Aufhebung der Detrusorrelaxation indirekt kontraktionsfördernd wirken können.

Bei normaler Funktion der menschlichen Harnblase ist Acetylcholin der für die Blasenkontraktion hauptverantwortliche Neurotransmitter. Acetylcholin interagiert mit M3-Muskarinrezeptoren und aktiviert die Phospholipase C durch deren Bindung an

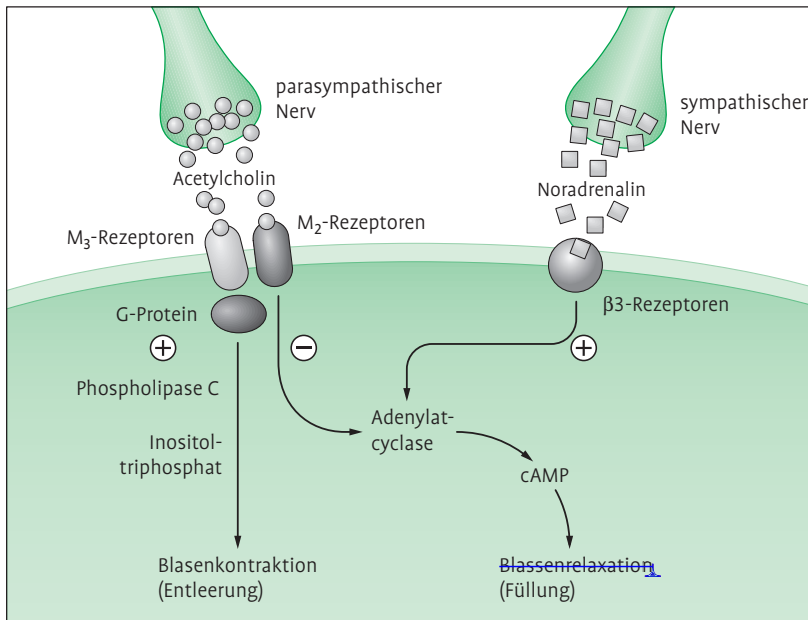


Abb. 17.9 Erregungsablauf an der Zellmembran einer Detrusorzelle (nach Ouslander 2004)

G-Proteine. Dadurch entsteht Inositoltriphosphat, das seinerseits die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und die Kontraktion der glatten Blasenmuskulatur auslöst. M2-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 (► Abb. 17.9; Plus-Zeichen stehen für Aktivierung, Minus-Zeichen für Inhibition).

Es sind fünf Subtypen von Muskarinrezeptoren bekannt, deren Verteilung in den verschiedenen Organen ► Tab. 17.1 wiedergibt. Aus der Verteilung lassen sich die Nebenwirkungen herleiten.

Blase. Muskarinrezeptoren finden sich im Detrusor vesicae (M3 und M2), präjunktional an den

Tab. 17.1 Verteilung und Funktion der Muskarinrezeptoren im Körper

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

Nervenendigungen (M1, M2, M4) und im Urothel auf mRNA-Ebene (M1–5). In der Blase überwiegen die **M3-Muskarinrezeptoren** vom M2- (80 %) und vom M3-Subtyp (20 %); die Kontraktion erfolgt hauptsächlich M3-gesteuert. Eine mögliche Rolle des M2-Rezeptors im Detrusor ist die Hemmung der durch die sympathischen Nerven ausgelösten Entspannung, wodurch die Kontraktion verstärkt und die Effizienz der Blasenentleerung gesteigert wird. Diese M2-Rezeptoren werden auch im Urothel gefunden (Andersson 2004). Lange Zeit glaubte man, dass das Urothel als passive Membran die Blase auskleidet. Es gibt aber zunehmend mehr Evidenz, dass das Urothel eine aktive Rolle bei der Blasenfunktionssteuerung einnimmt und möglicherweise die Blasen-afferenten Reize moduliert. Neben der Hauptrolle des Acetylcholins als Effektor der parasympathisch gesteuerten Detrusorkontraktion könnte eine basale Freisetzung von Acetylcholin in der Speicherungsphase zur Entstehung einer OAB beitragen (Anderson 2002 und 2004). 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 Blasenvolumens 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 auch die Dickdarmmotilität.

Auge. Im menschlichen Auge finden sich alle fünf Subtypen (M3: 60–75 %).

Herz. Der M2-Rezeptor überwiegt im Herzen funktional. Er steuert die parasympathisch gesteuerte Bradykardie.

Zentrales Nervensystem. Alle fünf Subtypen kommen hier mit unterschiedlicher Verteilung vor. Die wichtigste Rolle der postsynaptischen M1-Rezeptoren liegt in der Übertragung cholinergischer Effekte

auf die kognitiven Funktionen, insbesondere auf das Gedächtnis. Bei M1-knock-out-Mäusen ist das Arbeitsgedächtnis eingeschränkt.

Der Einsatz eines muskarinhemmenden 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.

17.8.7 Anticholinergika

Die International Consultation on Incontinence (Andersson et al. 2005) und andere Gremien empfehlen Anticholinergika (► Tab. 17.2) als First-line-Pharmakotherapie. Die Wirksamkeit der Anticholinergika konnte in prospektiv randomisierten Studien und Cochrane-Reviews bestätigt werden (Alhasso et al. 2006, Hay-Smith et al. 2005, Nabi et al. 2006, Roxburgh et al. 2007).

Merke: Anticholinergika bewirken gegenüber Placebo eine signifikant höhere Heilungs- und Verbesserungsrate der OAB, eine Verminderung der Inkontinenzepisoden sowie der Miktionsfrequenz und eine mäßige Verbesserung der Lebensqualität.

Diese Überlegenheit ist statistisch signifikant, aber häufig nicht überwältigend. Dies spiegelt sich in einer schlechten Langzeitcompliance für diese Medikamentengruppe wider. Verschiedentlich konnte gezeigt werden, dass nach sechs bis zwölf Monaten Therapiezeit nur noch ca. 20 % der Betroffenen die Medikamente einnehmen. Anticholinergika sind nichtmedikamentösen Therapieoptionen wie Elektrostimulation, Beckenbodentraining mit Biofeedback oder Blasentraining überlegen.

Merke: Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika und Blasentraining zeigt den größeren Therapieerfolg (Alhasso et al. 2006).

Tropiumchlorid. Ein quartäres Amin mit antimuskarinergem und direkt muskelrelaxierender Wirkung und zusätzlichem Effekt auf die Ganglien, wobei in der klinischen Anwendung die anticholinerge Aktivität dominiert. Es besteht keine Selektivität für die Rezeptorsubtypen. In Europa ist Tropiumchlorid schon seit mehr als 20 Jahren auf

Tab. 17.2 Medikamente zur Behandlung der OAB

Medikamentengruppe	Wirkstoff	Markenname	Dosierung
Anticholinergika	Tolterodin IR	Detrusitol SR® 4 mg Kaps.	1 × 4 mg/Tag abends
	Tolterodin ER	Detrusitol SR® 2 mg Tbl.	2 × 2 mg/Tag
	Oxybutynin IR	Ditropan® 5 mg Tbl.	3 × 5 mg/Tag
	Oxybutynin ER	Lyrinel® OROS Tbl.	1 × 5 mg/Tag
			1 × 10 mg/Tag
			1 × 15 mg/Tag
		Kentera® Hautpflaster	2 × /Woche
	Tropiumchlorid	Spasmo Urgenin® Neo 20 mg Drg.	2 × 20 mg/Tag
	Darifenacin	Emselex® 7,5 mg Emselex® 15 mg	1 × 7,5 mg/Tag
			1 × 15 mg/Tag
Solifenacin	Vesicare®	1 × 5 mg/Tag	
		1 × 10 mg/Tag	
Fesoterodine	Toviaz®	1 × 4 mg/Tag	
		1 × 8 mg/Tag	
Spasmolytikum	Flavoxat	Urispas® 200 mg Drg.	3 × 200 mg/Tag
Neurotoxin	Botulinumneurotoxin	Botox® Amp à 100 Einheiten	100 Einheiten
	Typ A	(einmalig)	
Seltener verwendete Medikamente (keine Anticholinergika)			
Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren	Imipramin	Tofranil® 10/25 mg Drg.	3 × 10–25 mg/Tag
Serotonin-Reuptake-Hemmer	Duloxetine	Yentreve® 20 mg Kps.	2 × 40 mg/Tag
		Yentreve® 40 mg Kps.	

dem Markt. Die Bioverfügbarkeit beträgt weniger als 10 %. Ein großer Anteil wird unverändert renal eliminiert. Die Wirksamkeit gegenüber Placebo ist durch verschiedene offene und auch placebokontrollierte doppelblinde Studien bei OAB belegt (Andersson et al. 2005). Tropiumchlorid hat als quaternäres Amin und polare Substanz unter den ansonsten unpolaren Antimuskarinika die Besonderheit, dass es die *intakte Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringt*. Tropiumchlorid wird zweimal täglich vor den Mahlzeiten eingenommen.

Oxybutynin. Ein tertiäres Amin, das „klassische“ Anticholinergikum mit antimuskarinerger, direkt muskelrelaxierender und bei intravesikaler Verabreichung auch lokalanästhetischer Wirkung, ist seit Jahrzehnten als *Immediate-release-Form (Oxybutynin-IR)* auf dem Markt. Die Dosierung wird einschleichend empfohlen mit 3 × 1/2 Tabl. à 5 mg und kann auf 3 × 5 mg täglich gesteigert werden. Limitierend ist häufig eine störende Mundtrockenheit, wahrscheinlich bedingt durch Spitzenwerte der Serumwirkspiegel. Diese lassen sich durch eine

verzögerte Freigabe des Wirkstoffs (slow release, extended release = ER, Retardpräparat nach dem OROS®-Prinzip *orally taken – osmotically driven*) verringern oder sogar ganz vermeiden. Gleichzeitig steigt die 24-Stunden-Bioverfügbarkeit gegenüber der Immediate-release-Form (Oxybutynin-IR) um 53 %, während die Konzentration des Metaboliten N-Desethyloxybutynin, der auch für Nebenwirkungen verantwortlich ist, um 31 % abnimmt. Eine individuelle Dosistitration mit drei verschiedenen Dosierungsmöglichkeiten (einmal täglich eine Tablette à 5, 10 oder 15 mg) mit bei Bedarf wöchentlicher Steigerung ist möglich.

Ein ganz neues Prinzip, um eine gleich bleibende Wirkstoffexposition zu gewährleisten, ist die Umgehung des *First-pass-Effektes* durch ein transdermales System zur Applikation von Oxybutynin. Bei der oralen Gabe von Oxybutynin kommt es zu einem starken First-pass-Effekt in der Leber, sodass im Blut kaum mehr Oxybutynin, sondern vor allem der Metabolit N-Desethyloxybutynin zu finden ist. Bei der transdermalen Gabe hingegen sind im Blut annähernd gleiche Spiegel

von Oxybutynin und dessen Metaboliten zu finden. Diese Wirkung ist vergleichbar der der oralen Präparate. Die Inzidenz und Ausprägung der Mundtrockenheit unter transdermalem Oxybutynin liegt im Placebobereich. Auch weitere typische anticholinerge Nebenwirkungen wie Obstipation oder Sehstörungen wurden unter transdermalem Oxybutynin selten beobachtet. Bei Patientinnen, die auf ein Anticholinergikum mit störenden Nebenwirkungen reagiert haben, bietet sich deshalb die transdermale Therapieform an. Als „neue“ Nebenwirkung können in 8–14 % Hautirritationen mit Rötung und störendem Pruritus auftreten. Das Pflaster wird zweimal wöchentlich für drei bis vier Tage auf eine glatte, trockene Hautstelle, z. B. Bauch, Gesäß oder Hüfte, aufgeklebt und belassen.

Tolterodin. Dies ist ein tertiäres Amin, wird seit mehr als 10 Jahren zur medikamentösen Therapie der überaktiven Blase eingesetzt und ist das weltweit am häufigsten verordnete und bestuntersuchte Medikament zur Behandlung der OAB. Dieser kompetitive Muskarinrezeptorantagonist ohne Selektivität für die muskarinergen Rezeptor-Subtypen wirkt deutlich stärker an der Blase als an der Speicheldrüse. Die Entwicklung der Einmalgabe von Tolterodin SR 4 mg (slow release) hat die Therapie der OAB vereinfacht und verbessert (Van Kerrebroeck et al. 2001), da aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung gleichmäßigere Plasmaspiegel vorliegen, die Wirkstoffspitzen genommen werden und so die Nebenwirkung Mundtrockenheit im direkten Vergleich mit der ursprünglichen Zweimalgabe der Tolterodin-2 mg-Filmtabletten reduziert wird.

Darifenacin. Dieses tertiäre Amin ist ein neuer, stark selektiver Muskarin-M3-Rezeptorantagonist. Erstmals ist mit diesem Medikament die Dosisskalation untersucht worden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 7,5 mg und kann bei ungenügendem Ansprechen und bei guter Verträglichkeit individuell nach zwei Wochen auf 15 mg erhöht werden. Für Darifenacin spricht, dass ältere Menschen wegen des guten ZNS-Sicherheitsprofils von der M3-Selektivität profitieren könnten. Zudem wird Darifenacin aus dem ZNS aktiv wieder heraustransportiert (Efflux), wodurch zentrale Nebenwirkungen weiter vermindert werden sollen. Unter Darifenacin tritt eine Obstipation trotz oder gerade wegen der M3-Selektivität häufiger auf als unter den bisherigen Anticholinergika, da die verant-

wortlichen M3-Rezeptoren auch im Bereich des Darmes lokalisiert sind. Bei Bedarf sind Laxantien hilfreich.

Mittlerweile finden sich 2-Jahresresultate, welche die klinische Effektivität von Darifenacin anhand einer medianen Reduktion der wöchentlichen Inkontinenzepisoden um 80 bis 86 % ($p < 0,001$) belegen und zudem eine mit der Zeit noch zunehmende Wirkung mit einem Rückgang der Inkontinenzepisoden um 63 % in den ersten drei Therapiemonaten und um 84 % nach zwei Jahren zeigen (Haab et al. 2006).

Solifenacin. Hierbei handelt es sich um ein weiteres tertiäres Amin, das ebenfalls zu den neuen M3-selektiven Anticholinergika zählt. Ein Vergleich mit den herkömmlichen Anticholinergika zeigt eine hohe Effektivität bei relativ geringer Nebenwirkungsrate (Chapple et al. 2005, 2007). Ein weiterer Vorteil dieser Substanz liegt wie bei Darifenacin in der individuellen Dosistitration mit der 5- und 10-mg-Tablette, die einmal pro Tag eingenommen wird. Allerdings zeigte sich im direkten Vergleich mit Tolterodin, dass die Rate der **Mundtrockenheit** vergleichbar hoch ist und insbesondere in der 10-mg-Dosierung höher liegt. Auch für Solifenacin sind Langzeitergebnisse (zwölf Monate), welche die klinische Effektivität belegen, publiziert (Haab et al. 2005). Im Verlauf der Beobachtungszeit von zwölf Monaten verbesserten sich die Parameter Frequency, Nykturie und Urgency kontinuierlich (► Abb. 17.10).

Mit dem flexiblen Dosierungsschemas von 5 mg oder 10 mg Solifenacin täglich können im

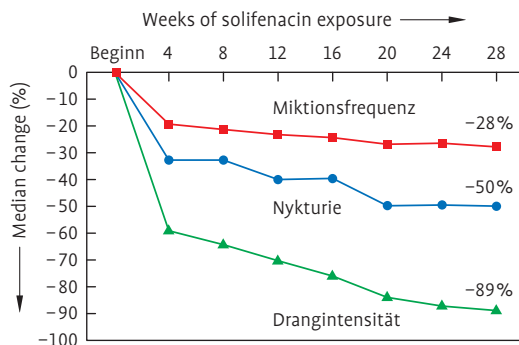


Abb. 17.10 Miktionsfrequenz, Nykturie und Drangintensität nehmen unter anticholinergischer Therapie (hier als Beispiel Solifenacin) auch über einen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten kontinuierlich ab ohne dass eine Tachyphylaxie auftritt (aus Haab et al. 2005).

Gegensatz zu einem einzigen fixen Dosierungsschema alle OAB-Patientenpopulationen behandelt werden.

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

Fesoterodin (Fesoterodinfumarat). Ein seit 2007 in Europa zugelassener weiterer antimuskarinischer Wirkstoff. Strukturell und pharmakologisch ist Fesoterodin durch den gemeinsamen aktiven Metaboliten 5-HMT verwandt mit Tolterodin. Im Gegensatz zu Tolterodin wird Fesoterodin aber nicht über Cytochrom P450 aktiviert, sondern über nichtspezifische Esterasen größtenteils und schnell zum pharmakologisch aktiven Metaboliten, 5-Hydroxymethyl-Tolterodin (5-HMT), hydrolysiert. Fesoterodin wird als Retardtablette in den zwei Dosierungen 4 mg oder 8 mg einmal täglich angewendet. Fesoterodin 8 mg ist bezüglich Wirksamkeit dem Tolterodin ER 4 mg oder Fesoterodin 4 mg tendenziell überlegen (Chapple et al. 2007). Beide Dosierungen von Fesoterodin zeigen im Vergleich zu Tolterodin ein ähnliches Verträglichkeitsprofil, ausgenommen dass unter 8 mg Fesoterodin häufiger Mundtrockenheit festgestellt wurde. Die Nebenwirkung wurde meist als leicht bis moderat eingestuft, und die Therapieabbruchrate aufgrund von Mundtrockenheit lag unter 1 % (Khullar et al. 2008).

17.8.8 Nebenwirkungen der Anticholinergika

Wirkung (►Tab. 17.3) und Nebenwirkungen (►Tab. 17.4 und ►Abb. 17.11) der zur Behandlung der OAB angewendeten Anticholinergika werden über die fünf Subtypen von Muskarinrezeptoren vermittelt.

Merke: Keine der heute verfügbaren anticholinergen Substanzen ist wirklich blasenselektiv, weshalb sich die anticholinergen Nebenwirkungen in verschiedenen Organsystemen manifestieren können.

Ob ein Arzneimittel einen Rezeptor blockiert, hängt nicht nur von seiner Subtypeselektivität ab, sondern auch davon, ob es aufgrund seiner phar-

Tab. 17.3 Zu erwartende Wirkung der anticholinergen Therapie (modifiziert nach Wein und Rackley 2006)

Parameter	Änderung
imperativer Harndrang	Abnahme um mehr als 50 %
Inkontinenzepisoden	Reduktion um 70–75 %
Miktionen/24 h	Reduktion ca. 20–30 %
Lebensqualität	in ca. 50 % deutliche Verbesserung

Anticholinergika zur Behandlung der OAB

Rezeptorprofil, Blasenselektivität und Pharmakokinetik (u. a.) beeinflussen das Verhältnis von:

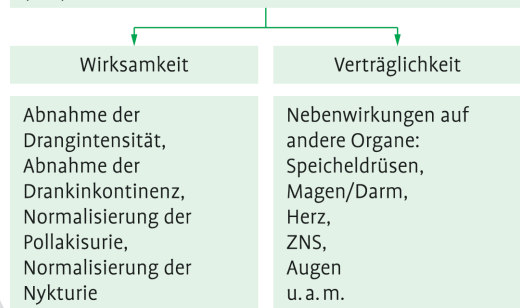


Abb. 17.11 Balance zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit der Anticholinergika

makokinetischen Eigenschaften diesen Rezeptor erreicht. Für Rezeptoren in Speicheldrüsen, Darm und Herz ist das für ein systemisch wirkendes Arzneimittel meistens unproblematisch. Teile des Auges und insbesondere das ZNS sind aber Kompartimente, die nicht von allen Stoffen gleich gut erreicht werden. So kann eine Hemmung von M1-Rezeptoren im ZNS nur von Anticholinergika erwartet werden, die sowohl eine hohe Affinität für diesen Subtyp haben als auch die Blut-Hirnschranke überwinden können.

Merke: Mundtrockenheit ist die häufigste anticholinerge Nebenwirkung als Folge der reduzierten Speichelsekretion.

Sie wird über Muskarinrezeptoren in den Speicheldrüsen vermittelt, wobei hier, wie in der Harnblase, der M3-Rezeptor funktionell am wichtigsten ist. Auch die Bronchial-, Magen und Pankreassekretion nimmt unter antimuskariner Therapie ab.

Tab. 17.4 Typische Nebenwirkungen von Anticholinergika (nach Hesch 2007)

	Darifenacin	Oxybutynin	Solifenacin	Tolterodin	Trospium
Mundtrockenheit	20,2–35,3 %	29–61 %	10,9–27,6 %	23 %	20,1 %
Verstopfung	14,8–21,3 %	7–13 %	5,4–13,4 %	6 %	9,6 %
Schwindel	1,3–2,1 %	4–6 %	1,9 %	2 %	
Verschwommenes Sehen	> 1 %	1–8 %	3,8–4,8 %	1 %	> 0,5 %
Benommenheit	0,9–2,1 %	2–12 %	1,0–2,1 %	3 %	1,9 %

Als Folge der Erschlaffung der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt kann es zu Obstipation kommen. Am Auge kann es durch Lähmung des Musculus sphincter pupillae zur Pupillenerweiterung und durch Lähmung des Musculus ciliaris zu Akkommodationsstörungen kommen.

Am **Herzen** kann eine tachykarde Wirkung über M2-Rezeptoren erfolgen. Deutlich seltener berichtet, aber klinisch möglicherweise v. a. bei älteren Patientinnen von Bedeutung, sind kognitive Störungen. Hierbei wird angenommen, dass kognitiven Störungen v. a. auf einer Hemmung von M1-Rezeptoren im zentralen Nervensystem beruhen. Wahrscheinlich sind Spitzenwerte der Serumwirkspiegel für die unerwünschte Wirkungen hauptverantwortlich. Diese lassen sich durch eine verzögerte Freigabe des Medikamentes (slow release, extended release, Retardpräparat) verringern oder sogar ganz vermeiden.

Für die Nebenwirkungen einer bestimmten Substanz sind darüber hinaus die Resorptionsrate bzw. die Passage der Blut-Hirn-Schranke entscheidend. Tertiäre Amine wie Oxybutynin oder Tolterodin werden gut im Gastrointestinaltrakt resorbiert und passieren die **Blut-Hirn-Schranke**. Quarternäre Ammoniumverbindungen wie Trospiumchlorid werden hingegen viel schlechter resorbiert und passieren zudem bei jungen und gesunden Individuen kaum die Blut-Hirn-Schranke, weswegen weniger zentrale Nebenwirkungen zu erwarten sind. Zu beachten ist, dass Anticholinergika bei Patienten mit Morbus Parkinson ausgeprägte unerwünschte zentralnervöse Nebenwirkungen auslösen können, die nach Umstellung auf Antimuskarinika, welche die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können, ausbleiben. Aber auch bei gesunden Patientinnen wurden durch Anticholinergika ausgelöste kognitive Störungen wie Verwirrungszustände beschrieben, was dann mit einer Dosiskorrektur nach unten angegangen werden konnte (Salvatore et al. 2007).

17.8.9 Praktische Aspekte bei der Verschreibung von Anticholinergika

Information der Patientin

Merke: Der Therapieerfolg in der Behandlung der OAB kann durch eine gute Beratung und Führung beeinflusst werden.

In klinischen Medikamentenstudien ist durch das Studienprotokoll und die Patientenführung ein gewisses Maß an Verhaltenstherapie unvermeidlich. Das trägt auch zu dem in allen Studien erkennbaren erstaunlich hohen **Erfolge** in den Placebogruppen bei.

Merke: Die Patientinnen sollen wissen, mit welcher Wirkung gerechnet werden kann, und eine Vorstellung vom zeitlichen Verlauf des Wirkeintritts haben.

Eine Besserung sollte in den ersten 1–2 Wochen erkennbar sein.

Merke: In vielen Studien zeigt sich die annähernd maximale Wirkung nach ca. 8–12 Wochen.

Die Wirkung kann darüber hinaus auch noch über weitere Monate leicht zunehmen. Das bedeutet, dass die Patientinnen die Behandlung weiterführen sollten, auch wenn die Wirkung nach einer Woche noch nicht vollständig zufriedenstellend ist. Ob und in welchem Umfang auf die möglichen Nebenwirkungen eingegangen werden soll, muss individuell entschieden werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Anticholinergika gehören jedenfalls Mundtrockenheit und Obstipation. Da

Anticholinergika teils Schläfrigkeit und verschwommenes Sehen verursachen können, ist beim Führen eines Fahrzeugs Vorsicht geboten, insbesondere nach Alkoholgenuß (vergleiche die Prospektbeilagen). Die Patientinnen müssen zudem bei der ersten Verschreibung erfahren, dass es sich um eine Langzeittherapie handelt.

First-line-Anticholinergikum

Die verschiedenen Anticholinergika, unterschiedliche Applikationsformen und die Möglichkeit zur Dosisescalation gestatten eine differenzierte Vorgehensweise unter individueller Berücksichtigung des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils.

Merke: Zwei wesentliche Punkte müssen vorerst festgehalten werden. Erstens gibt es „das überlegene Anticholinergikum“ nicht, und zweitens reagieren verschiedene Individuen auf dasselbe Anticholinergikum ganz unterschiedlich.

Eine Cochrane-Analyse verglich die Wirkstoffe Oxybutynin und Tolterodin und konnte keine statistischen Unterschiede bezüglich der Wirkung zeigen, jedoch für Retardpräparate eine im Vergleich zu den „immediate release“ Präparaten niedrigere Rate von Mundtrockenheit, wobei diesbezüglich Tolterodin dem Wirkstoff Oxybutynin überlegen war, nicht aber im Vergleich zum Oxybutynin-Pflaster (Hay-Smith et al. 2005). Dafür kam es bei der Pflasteranwendung als Nebenwirkung zu lokalen Reizsymptomen (Rötung, Pruritus). Die Autoren empfehlen, niedrig dosiert zu beginnen und Retardpräparate anzuwenden. Die englischen NICE-Guidelines (www.nice.org.uk) schließen, dass aufgrund der Literatur alle Anticholinergika ähnlich wirksam sind, und empfehlen aus finanziellen Gründen den vorrangigen Einsatz des billigen Oxybutynin in der Nicht-Retardform. Da aufgrund der Studienlage keines der heutigen Medikamente als optimal bezeichnet werden kann und da keine der heute verfügbaren anticholinergen Substanzen wirklich blasenselektiv ist, bleibt die Therapie im Alltag demnach empirisch. Das bedeutet, dass gegebenenfalls verschiedene Anticholinergika ausprobiert werden müssen. Der Wechsel von einem Medikament zum anderen erfolgt dabei meist wegen fehlender oder zu geringer Wirkung oder wegen störenden Nebenwirkungen.

Da z. B. Tolterodin zwar die Speicheldrüsenproduktion deutlich weniger als Oxybutynin hemmt, im empfohlenen Dosisbereich aber auch eine niedrigere pharmakologische Potenz hat, könnte eine Umstellung auf Oxybutynin die Wirksamkeit verbessern. Dabei kann z. B. mit der OROS-Retardform eine Dosisescalation von 5 mg auf 10 mg und 15 mg versucht werden. Die Erfahrung zeigt, dass Patientinnen bereit sind, eine gewisse Mundtrockenheit in Kauf zu nehmen, wenn sich die OAB-Symptomatik verbessert (Staskin und MacDiarmid 2006).

Flexible Dosierung

Sie ermöglicht die Anpassung der Dosis nach Wirksamkeit und Verträglichkeit. Diese Dosititration ist speziell bei Oxybutynin in der OROS®-Formulierung und den neueren Anticholinergika Darifenacin, Solifenacin und Fesoterodine durch zwei, bei Oxybutynin OROS® sogar drei verschiedene Tablettendosierungen als Einmaldosis vorgesehen.

Der Therapiebeginn erfolgt üblicherweise mit der niedrigsten Dosierung, damit können die Nebenwirkungsraten gering gehalten werden.

Gewisse Patientinnen reagieren „sensitiver“ auf Anticholinergika und benötigen keine Dosiserhöhung (Steers et al. 2005), die ohne zusätzlichen Benefit lediglich die Nebenwirkungsrate erhöhen würde. Bei subjektiv nicht hinreichender Wirkung kann und soll dann aber die Dosis erhöht werden, was in etwa nach zwei bis vier Wochen jede zweite Patientin wünscht. Teils sind dies Patientinnen, die schwerwiegendere OAB-Symptome angeben.

Einnahmemodus

Merke: Mit Ausnahme von Trosipiumchlorid, das zweimal am Tag und vor den Mahlzeiten verabreicht werden muss, werden die anderen Anticholinergika einmal täglich eingenommen.

Von Tolterodin (in der slow release SR 4-mg-Dosierung) ist bekannt, dass die abendliche Einnahme vor dem Schlafen vorteilhaft ist, weil die unerwünschten Nebenwirkungen etwas „verschlafen“ werden. Das im Pflaster applizierte Oxybutynin (Kentera®) muss nur zweimal pro Woche gewechselt werden.

Wirkungseintritt

Gewisse Patientinnen erwarten eine Reduktion von Drangintensität und Häufigkeit der Miktionen sofort oder zumindest innerhalb der ersten Therapiewoche (Diakne et al. 2006) und beenden die Medikation möglicherweise (zu) rasch. Die spürbare Besserung der Symptomatik motiviert wiederum, ein Medikament weiter einzunehmen.

Merke: In vielen Studien zeigt sich konsistent, dass die nach zwei bis vier Wochen beobachtete Verbesserung der Symptomatik bis zur abschließenden Kontrolle nach zwölf Wochen weiter zunimmt.

Bereits für den ersten Einnahmetag zeigte Trosipiumchlorid gegenüber Placebo eine signifikante Besserung der Dranginkontinenz, am dritten Tag signifikant geringere Drangintensität und am fünften Tag geringere Miktionsfrequenz (Rudy et al. 2006). Diese Parameter verbesserten sich in den weiteren vier bis zwölf Wochen kontinuierlich. Eine Post-hoc-Analyse von Tolterodin fünf Tage nach Therapiebeginn zeigte eine signifikante Besserung von Drangsymptomen und Inkontinenz (Sussman et al. 2007). Für Solifenacin konnte der rasche Wirkungseintritt in den ersten drei Tagen gezeigt werden (Cardozo et al. 2008).

Anticholinergika on demand

Manche Patientinnen möchten ein Anticholinergikum nur bei Einladungen oder anlässlich eines Kino- oder Theaterbesuches. Hierfür ist eine Substanz wie das Immediate-release-Oxybutynin, die rasch resorbiert wird und innerhalb von 30–60 Minuten für drei bis vier Stunden wirkt, am besten geeignet. Eine Veröffentlichung in Abstract-Form konnte für eine 1/2 Tbl. Ditropan à 5 mg, eingenommen „bei Bedarf“, einen ähnlichen Therapieerfolg wie unter 3 × 1/2 Tbl./Tag mit bedeutend weniger Nebenwirkungen zeigen (Burton 1994). Auch der kurzfristige Einsatz für einige Tage, so z. B. vor oder während Reisen, ist möglich.

Anticholinergika und Beckenbodenrehabilitation (Beckenboden/Blasentraining)

Eine Cochrane-Datenanalyse verglich Anticholinergika mit nichtmedikamentösen Therapieop-

tionen wie Elektrostimulation, Blasentraining oder Beckenbodentraining mit Biofeedback und fand eine Überlegenheit der Anticholinergika gegenüber den anderen Therapieoptionen, wobei die Kombinationstherapie einen größeren, wenngleich nicht signifikant, Therapieerfolg zeigte (Alhasso et al. 2006). Bei älteren Patientinnen (Durchschnitt 82,2 Jahre) fand sich ein signifikant besseres Outcome bei Kombination von Oxybutynin mit Beckenbodentraining mit Reduktion der Miktionsfrequenz bei 86 % gegenüber 55 % bei alleinigem Beckenbodentraining (Szonyi et al. 1995).

Genitaldeszensus

Unter Tolterodin verschwand die OAB-Symptomatik bei Frauen ohne Zystozele in 85 % und mit Zystozele (ohne operative Korrektur) in 60 % der Fälle (Salvatore et al. 2007). Somit können nach Ausschluss von Restharn auch bei konservativ behandeltem Genitaldeszensus Anticholinergika verordnet werden, wobei deren Wirksamkeit bei gleichzeitiger Zystozele resp. Genitaldeszensus vermindert ist.

Kognitive Funktion

Nicht alle Ärzte sind gleichermaßen mit dem Thema der kognitiven Einschränkung durch anticholinerg wirkende Medikamente vertraut, und die Patientin wiederum merkt oftmals selbst gar nicht, dass sich ihr Gedächtnis verschlechtert.

Merke: So sind die kognitiven Fähigkeiten bei über 60-jährigen Patienten, die mehrere anticholinerge Substanzen einnehmen, deutlich schlechter als bei denjenigen ohne solche Medikamente (Ancelin et al. 2006).

Acetylcholin besitzt eine überragende Bedeutung für das Gedächtnis, insbesondere für das Kurzzeitgedächtnis. Bereits 1 mg des Anticholinergikums Scopolamin verminderte das Niveau in selektiven Wahrnehmungstests bei jungen Probanden auf das Niveau älterer Personen. Anticholinergika hemmen das Acetylcholin und können entsprechend bei ZNS-Gängigkeit die Gedächtnisleistung verschlechtern (Kay 2005). Quarternäre Amine wie Trosipiumchlorid können wegen ihrer höheren Polarität schlechter ins ZNS eindringen als tertiäre. Ein

anderer Faktor, der das Eindringen ins ZNS beeinflusst, ist z. B. die Fähigkeit, an bestimmte Transporter zu binden, welche Moleküle über die Blut-Hirn-Schranke transportieren können.

Jenseits solcher theoretischen Überlegungen zur ZNS-Penetranz liegen aber nur wenige Daten vor, die dies direkt gemessen haben, insbesondere was direkt vergleichende Studien zwischen den einzelnen Stoffen angeht. Auch die mögliche klinische Bedeutung einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke bei alten Patienten oder bei Erkrankungen ist noch nicht abschließend zu beurteilen.

Merke: Im Alter nehmen Blasenfunktionsstörungen und kognitive Funktionsstörungen in gleichem Maße zu.

Die Zahl der acetylcholinergen Neurone nimmt mit dem Alter ab. Damit einher geht eine Abnahme der Aufmerksamkeit und der Gedächtnisleistung. Aber auch viele andere Substanzen führen zu anticholinergen Nebenwirkungen, weshalb es zu Komplikationen und unerwünschten Arzneimittelreaktionen kommen kann, die vermeidbar sind (► Tab. 17.5). Substanzen, die nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren können, oder solche, die gedächtnisrelevante M1-Rezeptoren bei der Blockade aussparen, sind zu bevorzugen. Auch die lokale Gabe von Botox kann eine Alternative darstellen.

Tab. 17.5 Anticholinerge Nebenwirkungen häufiger Medikamente

Substanz	Beispiel	Wirkung
Diuretika	Lasix	OAB
Koffein	Kaffee	OAB
Anti-Parkinson		OAB, Obstipation
Alkohol		OAB, Sedation
ACE-Hemmer	Captopril	Diurese, Relaxation BB
Antidepressiva	Anafranil	Harnretention
Ca-Kanal-Blocker		Harnverhalt
Antihistaminika		anticholinerg
Hypnotika	Temesta	Sedation, Mobilität
Antipsychotika	Haldol	Sedation, Mobilität
Analgetika	Morphium	Miktionsstörung, Obstipation
Antidementia	Aricept	Blasenkontraktilität

Kontraindikationen für Anticholinergika

Für Anticholinergika trifft man im Praxisalltag selten auf „echte“ Kontraindikationen. Diese leiten sich vom pharmakologischen Prinzip der Blockade muskarinerger Rezeptoren in den verschiedenen Organsystemen ab (s. o.). Liegen bereits Störungen wie ein Engwinkelglaukom, Stenosen des Magen-Darm-Traktes (z. B. bei Colitis ulcerosa), tachykarde Herzrhythmusstörungen, eine Myasthenia gravis oder Restharnbildung vor, so ist von einer anticholinergen Therapie abzusehen. Tatsächlich ist aber im klinischen Alltag die Kontraindikation **Glaukom oder grüner Star** der Angelpunkt. Beim Glaukom führt in der Regel ein erhöhter Augeninnendruck zur Schädigung des Sehnervs und in extremis zur Erblindung. Wird diese Diagnose übersehen, besteht Erblindungsgefahr. Andererseits wird unter falscher Prämisse Patienten die anticholinerge Therapie vorenthalten. So muss zwischen einem Offen- und einem Engwinkelglaukom unterschieden werden. Dem häufigen Offenwinkelglaukom (0,5 % der Bevölkerung ab dem 40. Lebensjahr) liegt ein chronisch erhöhter Kammerwasserfluss zugrunde, wobei der Kammerwinkel (Abfluss) anatomisch offen ist und nicht durch eine Mydriase verschlossen werden kann. Hier wird der Einsatz von Anticholinergika als sicher angesehen, ganz im Gegensatz zum Engwinkelglaukom. Bei dieser selteneren und bei Frauen häufigeren Form (Prävalenz 0,1 % ab dem 40. Lebensjahr) ist der Kammerwasserabfluss durch eine Verlegung des Kammerwinkels verstopft. Risikofaktor für das Entwickeln eines Engwinkelglaukomes ist Weitsichtigkeit (Hyperopie). Hier kann ein Blick durch die Brille des Patienten weiterhelfen: Wirkt dessen Auge oder ein Bild vergrößert, liegt eine Hyperopie vor. Bei diesen Patienten kann eine Dilatation der Pupille durch die anticholinerge Wirkung den bereits engen Kammerwinkel weiter verengen und den **Augeninnendruck** weiter erhöhen mit möglichen schwerwiegenden ophthalmologischen Folgen. Vor Einsatz eines Anticholinergikums sollen die Patienten explizit nach einem Glaukom gefragt werden. Patienten mit Offenwinkelglaukom können mit Anticholinergika behandelt werden. Patienten mit bekanntem Engwinkelglaukom sind in der Regel in ophthalmologischer Behandlung und möglicherweise schon operativ behandelt. Diesen Patienten können Anticholinergika verschrieben werden, wobei Rücksprache mit dem behandelnden

den Ophthalmologen aufgenommen werden soll. Weitsichtige Patienten mit Symptomen eines intermittierenden Engwinkelglaukoms (transiente Sehstörungen mit Halos um Lichtpunkte herum sowie Augenschmerzen oder frontale Kopfschmerzen, die nach ein bis zwei Stunden durch helles Licht oder Schlaf sistieren) müssen vor Beginn einer anticholinergen Therapie dem Ophthalmologen zur weiteren Abklärung zugewiesen werden.

Im Alter häufen sich **Komorbidität und Polypharmazie**. So weisen gemäß der Berliner Altersstudie (Steinhagen-Thiessen et al. 1996) die über 75-Jährigen sechs bis sieben behandlungsbedürftige Diagnosen, wie z. B. Demenz, Parkinson, Tachyarrhythmie, Herzinsuffizienz, Obstipation, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Neuropathie, auf, und ältere Patienten nehmen durchschnittlich fünf verschiedene Medikamente ein. Viele Medikamente weisen anticholinerge Nebenwirkungen auf, die durch Anticholinergika verstärkt werden. Wieder andere Substanzen wie Itraconazol (Sporanox®) oder Ketoconazol (Nizoral®) sind starke Inhibitoren des Cytochrom P450, das die meisten Anticholinergika metabolisiert. Im Alter ist die Fettmasse erhöht, was wiederum die Halbwertszeit lipophiler Substanzen (z. B. Darifenacin) erhöht. Bei Nieren- oder Leberinsuffizienz ist die Dosis der Anticholinergika zu reduzieren (► Tab. 17.9). Bei älteren Patienten können die zentralen Nebenwirkungen durch die Wahl des Anticholinergikums verringert werden.

Für eine sichere Verabreichung während **Schwangerschaft und Stillzeit** liegen für Anticholinergika keine ausreichenden Daten vor, sodass sie nur mit Vorsicht und nach strenger Indikationsstellung verschrieben werden sollen.

17.8.10 Pharmakologische Interaktionen

Oxybutin, Solifenacin, Darifenacin, Tolterodin und dessen aktiver Metabolit 5-Hydroxymethyl-Tolterodin werden praktisch vollständig über das **Cytochrom-P-450-System** (CYP) metabolisiert, wobei Oxybutin und Solifenacin vorwiegend über CYP3A4 verstoffwechselt werden und bei **Darifenacin** und Tolterodin sowohl CYP3A4 als auch CYP2D6 beteiligt ist (Guay 2003) (► Tab. 17.6). Das strukturell mit Tolterodin verwandte Fesoterodin wird über nicht spezifische Esterasen rasch zum aktiven 5-Hydroxymethyl-Tolterodin hydrolysiert, welches wiederum über das Cytochrom-System inaktiviert wird. Die Aktivität von CYP2D6 weist genetisch determinierte interindividuelle Unterschiede auf. 7 % der kaukasischen Bevölkerung sind sogenannte „poor metabolizer“ mit praktisch fehlender CYP2D6-Aktivität (Zanger et al. 2004), bei denen somit die Bioverfügbarkeit von Darifenacin und Tolterodin deutlich erhöht ist (Brynne et al. 1998, Kerbusch et al. 2003). Allerdings ließ sich bisher keine erhöhte Inzidenz von unerwünschten **anticholinerge** Wirkungen in diesem Kollektiv nachweisen. Trospiumchlorid wird zu 40 % hepatisch ohne Beteiligung des CYP-Systems metabolisiert, wobei ein großer Anteil unverändert renal eliminiert und über spezifische Transportproteine zusätzlich tubulär sezerniert wird. Renal tubulär sezernierte Substanzen wie Vancomycin, Tenofovir, Metformin, Cidofovir, Acyclovir, Ganciclovir, Morphin oder Procainamid können die Elimination von Trospiumchlorid kompetitiv hemmen. Ebenso wird Flavoxat unabhängig vom CYP-System zu 40 % in den aktiven Metaboliten Methyl-Falvon-Carboxylsäure (MFCA) umgewandelt und zusammen mit der Muttersubstanz größtenteils renal ausgeschieden.

Tab. 17.6 Metabolisierung und Bioverfügbarkeit der Anticholinergika.

Wirkstoff	Metabolisierungsweg	Bioverfügbarkeit
Oxybutynin	CYP3A4, aktiver Metabolit	oral: 6 %
Solifenacin	CYP3A4, aktiver Metabolit, 10 % unverändert renal eliminiert	90 %
Darifenacin	CYP3A4, 2D6	15–25 %
Tolterodin	CYP(3A4), 2D6, aktiver Metabolit	30–40 %
Fesoterodin	Esterhydrolyse, aktiver Metabolit: CYP3A4, 2D6, 16 % renal	52 %
Trospiumchlorid	40 % Esterhydrolyse, 70 % renal eliminiert (tubuläre Sekretion)	10 %
Flavoxat	60 % Umwandlung zu aktivem Metaboliten MFCA, hauptsächlich Elimination über die Niere	100 %

Tab. 17.7 CYP3A4- und CYP2D6-Hemmer

CYP3A4-Hemmer		CYP2D6-Hemmer	
Makrolid-Antibiotika	Clarithromycin	Antidepressiva	Paroxetin
	Erythromycin		Fluoxetin
	Telithromycin (nicht Azithromycin)		Duloxetin Bupropion
Azole	Itraconazole	Antiarrhythmika/Antimalaria HIV-Therapeutika	Clomipramin
	Voriconazol		Quinidin
	Fluconazol		Ritonavir/Lopinavir
Säurehemmer	Cimetidin (nicht Ranitidin)	Neuroleptika	Haloperidol Levomepromazin
Antiarrhythmika	Diltiazem Verapamil Amidaron	Opiate	Methadon
HIV-Therapeutika	Ritonavir/Lopinavir Atazanavir		

Anfällig auf **pharmakokinetische Interaktionen** sind Oxybutin, Solifenacin, Darifenacin und Tolterodin, die über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden. Die gleichzeitige Einnahme von Hemmern der CYP3A4- oder CYP2D6-Aktivität kann deren Plasmakonzentrationen deutlich erhöhen und die Clearance vermindern (► Tab. 17.7), sodass hier Vorsicht geboten ist! Allgemein sollte bei Kombination mit der niedrigsten Anticholinergika-Dosis begonnen werden und auf anticholinerge Symptome geachtet werden.

Da Darifenacin und Tolterodin teilweise auch über CYP2D6 metabolisiert werden, ist dieser hemmende Effekt besonders bei CYP2D6-„poor-metabolizern“ zu beobachten, da eine kompensatorische Verstoffwechslung über CYP2D6 nicht stattfinden kann. Bei Individuen mit normaler CYP2D6-Aktivität können potente CYP2D6-Hemmer die Pharmakokinetik von Darifenacin und Tolterodin ebenfalls, wenn auch weniger ausgeprägt, beeinflussen. Da Tolterodin zu einem aktiven Metaboliten metabolisiert wird, nimmt die Expositionszunahme mit der Gesamtmenge an aktiver Substanz (Zunahme Muttersubstanz – Abnahme aktiver Metabolit) nicht in klinisch relevantem Ausmaß zu (ca. um 25 %) (Brynne et al. 1999). Bei Fesoterodin wird der aktive Metabolit über die Cytochrome inaktiviert, weshalb Fesoterodin vorsichtig mit CYP-Hemmern kombiniert werden sollte (► Tab. 17.8).

Ein anderes Problem stellen Medikamente mit **additivem anticholinergem Effekt** dar (Sheikh et al. 2001). Dazu gehören die meisten Neuroleptika, wobei die Phenothiazine sowie unter den atypischen Neuroleptika Clozapin und Olanzapin die stärkste anticholinerge Wirkung aufweisen. Die in der Parkinsontherapie insbesondere bei der Behandlung des Tremors oder bei der akuten Dystonie eingesetzten zentral wirksamen Anticholinergika wie Benztropin, Orphenadrin, Trihexyphenidyl, Procyclidin oder Biperiden können die unerwünschten Wirkungen der bei der OAB-Therapie eingesetzten vorwiegend peripher wirksamen

Tab.17.8 Empfohlene Anfangsdosis bei CYP-Hemmern

Wirkstoff	Empfohlene Anfangsdosis
Oxybutynin IR	3 × 2,5 mg/d
Oxybutynin ER	5 mg/d
Oxybutynin TD	3,9 mg/24 h alle 4 Tage
Solifenacin	maximal 5 mg/d
Darifenacin	7,5 mg/d
Tolterodin	2 mg/d
Fesoterodin	4 mg/d (max. 4 mg/d bei starken CYP3A4-Hemmern)
Tropiumchlorid	20 mg/d
Flavoxat	3 × 200 mg/d

Tab. 17.9 Anticholinergika bei Nieren- und Leberinsuffizienz

Wirkstoff	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (NI)	Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz (LI)
Oxybutynin IR (immediate release)	mit niedrigster Dosis beginnen	mit niedrigster Dosis beginnen
Oxybutynin ER (extended release)	mit niedrigster Dosis beginnen	mit niedrigster Dosis beginnen
Oxybutynin TD (transdermal)	mit niedrigster Dosis beginnen	mit niedrigster Dosis beginnen
Solifenacin	bei schwerer NI: max. 5 mg/d	bei mittelschwerer und schwerer LI: max. 5 mg/d
Darifenacin	keine Anpassung	Child A: keine Dosisanpassung, Child B/C: max. 7,5 mg/d
Tolterodin	2 mg/d	2 mg/d
Fesoterodin	bei schwerer NI: max. 4 mg/d	bei mittelschwerer und schwerer LI: max. 4 mg/d
Tropiumchlorid	20 mg/d	20 mg/d
Flavoxat	keine Empfehlungen, Dosisanpassung vermutlich notwendig	keine Anpassung

men Anticholinergika nichtsdestotrotz verstärken. Auch die trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin, Imipramin oder Doxepin und sedierende Antihistaminika wie Diphenhydramin weisen ebenfalls eine anticholinerge Wirkkomponente auf.

Umgekehrt können Anticholinergika die Wirkung anderer Medikamente beeinflussen, da sie die **gastrointestinale Motilität hemmen** und so deren intestinale Absorption verändern. Die Wirkung von Dopaminantagonisten wie Metoclopramid, die zur Steigerung der gastrointestinalen Motilität eingesetzt werden, kann durch Anticholinergika vollständig aufgehoben werden. Darifenacin, selbst über CYP2D6 metabolisiert, kann kompetitiv andere CYP2D6-Substrate hemmen, was bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite wie beim Antiarrhythmikum Flecainid relevant wird. Zusätzlich scheint Darifenacin die Exposition von Digoxin zu erhöhen, dies vermutlich über eine Hemmung des Efflux-Transporters MDR-1 (p-Glycoprotein), über den Digoxin transportiert wird. Für Tolterodin liegen Fallberichte von einer möglichen Interaktion mit Cumarinen wie Warfarin vor (Colucci et al. 1999). Bei Patienten mit oraler Antikoagulation sollte der INR bei dieser Medikamentenkombination engmaschig kontrolliert werden.

Bei **eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion** soll mit der niedrigsten Anticholinergika-Dosierung begonnen werden (► Tab. 17.9). Beim vorwiegend hepatisch metabolisierten Solifenacin und Tolterodin sollte die maximale Tagesdosis 5 mg resp. 2 mg nicht überschreiten. Eine verzögerte Elimination von Tolterodin, dessen aktiven Metaboliten 5-Hydroxymethyl-Tolterodin und Solifenacin konnte sowohl bei Patienten mit Leberzirrhose als auch bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) beobachtet werden. Auch für das zu 5-Hydroxymethyl-Tolterodin umgewandelte Fesoterodin ist eine Dosisanpassung bei Nieren- und Leberinsuffizienz notwendig. Für das hepatisch zum aktiven Metaboliten Desethyloxybutynin verstoffwechselte Oxybutynin gibt es keine Dosierungsempfehlung, da es nicht bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung untersucht wurde. Tropiumchlorid wird vorwiegend renal eliminiert, allerdings wird ein Anteil auch hepatisch nicht Cytochrom-abhängig verstoffwechselt, weshalb sowohl bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz 20 mg nur einmal täglich verabreicht werden sollen. Für das v. a. renal eliminierte Flavoxat ist eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz nicht erforderlich, jedoch bei schwerer Niereninsuffizienz.

17.9 Botoxtherapie

Gifte können sowohl zur Zerstörung von Leben als auch zur Behandlung Kranker eingesetzt werden.

Claude Bernard, 1875

Historischer Abriss

Der deutsche Amtsarzt Justinus Kerner beschrieb in seiner 1822 erschienenen Monographie über das *Fettgift*, in welcher er 155 Fälle von Wurstvergiftungen untersuchte, ein zoonisches Gift, das bereits in geringen Mengen tödlich ~~ist~~, 1870 nannte Müller diese Vergiftung „Botulismus“, abgeleitet vom lateinischen *botulus* (die Wurst). 1895 isolierte Emile Pierre Van Ermengem den verantwortlichen Erreger, ein ubiquitär vorkommendes grampositives, obligat anaerobes Bakterium, und nannte ihn *Bacillus botulinus*, heute als *Clostridium botulinum* bezeichnet. Das Botulinumneurotoxin (BoNT) ist das potenteste natürliche Neurotoxin. Sieben verschiedene Serotypen A–G sind bekannt, wovon Typ A seit 1980 klinisch angewendet wird. Ein Gramm kristallines BoNT Typ A (BoNT/A) ist die theoretische letale Dosis für eine Million Menschen. In den 60er-Jahren testeten Edward J. Schantz und Alan Scott die Möglichkeit, damit Strabismus zu behandeln. 1978 erteilte die amerikanische Federal Drug Agency die Bewilligung für diese Indikation beim Menschen. 1998 begannen Brigitte Schurch von der Uniklinik Balgrist in Zürich und Daniel Max Schmid von der Klinik für Urologie des Universitäts-Spitals Zürich, BoNT/A erfolgreich in der Behandlung der neurogenen Inkontinenz bei paraplegischen Patientinnen in die Blase zu injizieren (Schurch 2000). Schmid weitete die Indikation auf die idiopathische OAB aus (Schmid et al. 2006). Neben Botox, dem geschützten Produktnamen für kristallines Botulinumneurotoxin Typ A, bestehen weitere BoNT/A-Produkte wie Dysport oder Xeomin. Die Produktunterschiede liegen in der Aufarbeitung und Reinheit des kristallinen BoNT, womit die BoNT/A-Einheiten der Medikamente produktspezifisch und in ihrer klinischen Anwendung **weder vergleichbar noch untereinander austauschbar** sind! Von den verschiedenen Typen wird in der Regel BoNT/A injiziert, da Typ A die längste Wirkdauer aufweist. Da meist das BoNT/A-Präparat Botox eingesetzt wird, beziehen sich die im Text aufgeführten Dosierungen auf das Präparat Botox.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von BoNT (► Abb. 17.12) ist am quer gestreiften Muskel gut untersucht (Whelchel et al. 2004). BoNT verhindert an der motorischen Endplatte die Freisetzung von Acetylcholin und verursacht dadurch eine *reversible Chemodenervation* (de Paiva 1999). BoNT/A ist ein Komplex aus einem Neurotoxinprotein (150 kDa), einem Hämagglutinin sowie aus nicht toxischen, nicht hämagglutinierenden Proteinen und entfaltet seine Wirkung erst, wenn es durch Trypsin oder bakterielle Enzyme in eine schwere (100 kDa) und eine leichte (50 kDa) Kette gespalten wird. Die Wirkungsweise von BoNT beinhaltet vier Schritte: Die schwere Kette des Neurotoxins bindet serotypspezifisch an Rezeptoren der präsynaptischen Membran cholinergischer Nervenendigungen (Membranbindung). Nun erfolgt rezeptorvermittelt durch die schwere Kette die Internalisierung des Komplexes durch Endozytose. Die Disulfidbrücke wird gespalten, und die leichte Kette geht ins Zytosol über. Diese zinkabhängige Metalloprotease spaltet ausgewählte Proteine, die für die Fusion der acetylcholinhaltigen präsynaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran entscheidend sind – bei BoNT/A das SNAP-25 (synaptosome-associated protein) am SNARE-Proteinkomplex (soluble NSF, N-ethylmaleimide-sensitive factor, attachment receptors, proteins essential for regulated exocytosis) – und verhindert damit das Andocken der Vesikel und die Exozytose von Acetylcholin. Innerhalb weniger Tage nach Injektion von BoNT/A in den Skelettmuskel können die betroffenen Nervenendigungen kein Acetylcholin mehr freisetzen, wodurch die Muskelkontraktion verhindert wird. Nach einer Latenzphase sprießen neue Endigungen aus, die das Acetylcholin wieder zur Endplatte transportieren und freisetzen. Nach drei Monaten regeneriert sich die primäre Endplatte, die Sprossen bilden sich zurück und die Chemodenervation ist behoben.

BoNT hemmt aber nicht nur die Neurotransmitterfreisetzung von efferenten Nervenendigungen an der Skelettmuskulatur, sondern wirkt auch an der glatten Muskulatur oder glandulär und vermag die afferenten Nervenendigungen in der Blase zu blockieren. Der Aktionsmechanismus an der Blase entspricht demjenigen am Skelettmuskel. Die Wirkung dauert aber mit 8–10 Monaten deutlich länger als beim Skelettmuskel (drei Monate). Nach

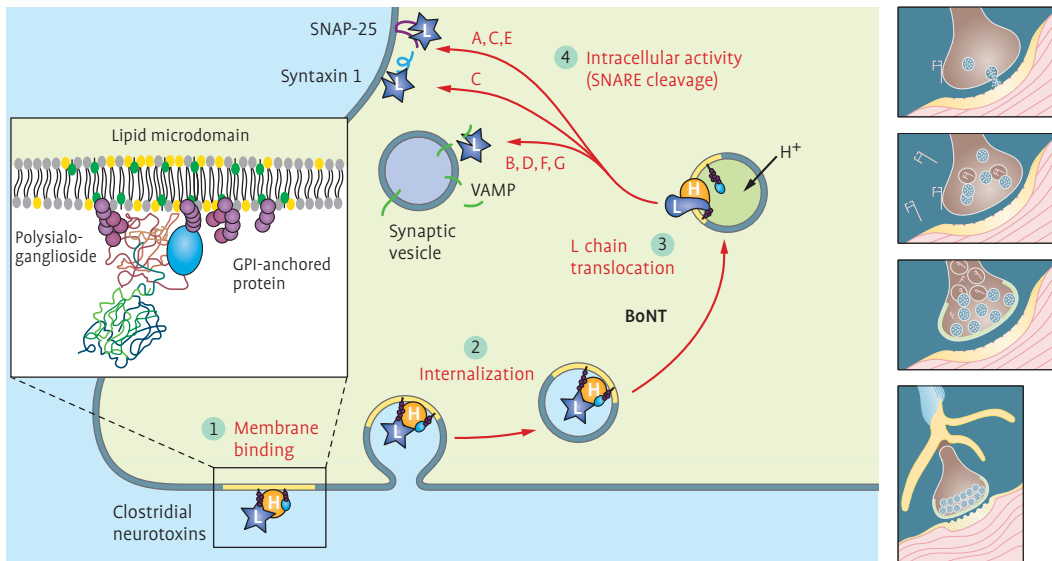


Abb. 17.12 Wirkmechanismus von Botox. BoNT/A bildet einen Komplex aus dem Neurotoxinprotein, dem Hämagglutinin und aus nichttoxischen, nicht hämagglutinierenden Proteinen. Es entfaltet seine Wirkung erst, nachdem es durch Trypsin oder bakterielle Enzyme in eine schwere und eine leichte Kette gespalten worden ist. Die schwere Kette bindet Serotyp-spezifisch an Rezeptoren der präsynaptischen Membran cholinergischer Nervenendigungen. Nun erfolgt rezeptorvermittelt durch die schwere Kette die Internalisierung

des Komplexes (Endozytose). Die Disulfidbrücke wird gespalten, und die leichte Kette geht ins Zytosol über. Diese Zink-abhängige Metalloprotease spaltet Proteine, die für die Fusion der acetylcholinhaltigen präsynaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran entscheidend sind (SNAP-25 am SNARE-Proteinkomplex), und verhindert so das Andocken der Vesikel und die Exozytose von Acetylcholin. Eine Chemodenervation ist die Folge.

intravesikaler Injektion nimmt die Blasenkontraktilität aufgrund des efferenten Effektes ab. An der Skelettmuskulatur wirkt BoNT auf die Spindelaufferenzen, was eine Modulation der Muskelaktivierung bewirkt, unterdrückt die neurogene Inflammation und inhibiert Substanz P, Glutamat und andere Peptide und Neurotransmitter, die bei der Schmerzmedikation involviert sind (Cui et al. 2004, Durham et al. 2004, Welch et al. 2000). Somit beruht die analgetische Wirkung von BoNT nicht nur auf der bloßen Reduktion des Muskeltonus. Bei Patientinnen mit überaktiver Blase fand sich nach intravesikaler BoNT-Injektion eine signifikante Reduktion der zunächst erhöhten suburothelialen sensorischen Rezeptoren TRPV1 (capsacin receptor) und P2X3 (adenosine-triphosphate-gated purinergic receptor) (Apostolidis et al. 2005 und 2006). Das sensorische Drangbedürfnis wird durch den afferenten Effekt reduziert. Efferente und afferente Wirkungen führen zu einer Abnahme der Miktionsfrequenz, die afferente Wirkung auf die

Substanz P (Nozizeption) zu einer Abnahme der Blaseschmerzen.

Indikationen

Merke: Indikationen zur Anwendung von BoNT/A-Injektionen in den Detrusor sind:

- therapieresistente überaktive Harnblase mit urodynamisch nachgewiesener Detrusor-überaktivität, mit oder ohne Inkontinenz
- therapieresistente hypersensitive, hypokapazitäts Harnblase mit persistierendem imperativem Dranggefühl, Pollakisurie oder Nykturie
- nicht tolerierbare Anticholinergika-bedingte Nebenwirkungen wie Xerostomie, Obstipation, Nausea, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche
- Kontraindikationen einer Anticholinergika-therapie

Eine Therapieresistenz liegt vor, wenn die Symptome der überaktiven Blase selbst unter maximaler Dosierung von herkömmlichen Therapien wie Anticholinergika, Verhaltenstraining und physikalischen Therapien nicht wirksam behandelt werden können. Der Leidensdruck der Patientin und die fachärztliche Abschätzung eines Behandlungserfolgs anhand der erweiterten urogynäkologischen Untersuchung mit Urodynamik zwecks Ausschluss von Zuständen wie [Harnwegsinfekt](#), [Diabetes mellitus](#), Herzinsuffizienz, medikamentöse Nebenwirkungen oder Blasenpathologien, die eine überaktive Blase vortäuschen können, entscheiden über die Indikationsstellung.

Transurethrale intravesikale Injektion von BoNT

BoNT muss unter zystoskopischer Sicht in die Blasenwand injiziert werden, um seine Wirkung ausreichend lokal ohne systemischer Wirkung entfalten zu können. Der Eingriff erfolgt in lokaler (unter Instillation von Lidocain), besser aber in regionaler oder allgemeiner Anästhesie, womit situationsabhängig Biopsien zum Ausschluss einer interstitiellen Zystitis, eines Carcinoma in situ oder Blasenkarzinoms möglich sind. Zudem ist in regionaler oder allgemeiner Anästhesie die (schmerzhafte) Hydrodistension möglich, womit die maximale Blasenkapazität in Narkose bestimmt werden kann. In der Regel werden 100 Einheiten Botox (mehr sind die Ausnahme) unter perioperativer Antibiotikaprophylaxe in die Blasenwand (M. detrusor vesicae und suburothelial) an ca. 20 verschiedenen Stellen unter Aussparung des Trigonums (Vermeiden eines Ureterenreflux) injiziert. Gelegentliche kapilläre Blutungen aus den Injektionsstellen sistieren in der Regel spontan. Für die ersten sechs Stunden wird ein transurethraler Dauerkatheter eingelegt und entfernt, sobald der Urin klar abfließt und eine relevante Makrohämaturie oder Blasantamponade ausgeschlossen sind. Nach erfolgter Spontanmiktion kann die Patientin nach Hause entlassen werden. Abhängig von den Komorbiditäten und Anästhesieform erfolgt der Eingriff ambulant oder stationär.

Wirkungseintritt

BoNT ist ein biologisches Produkt, dessen Wirkung sich erst entfalten muss. Mit einem spürbaren Wirkungseintritt kann in der Regel zwei bis drei Tage nach erfolgter Injektion gerechnet werden (Kalsi 2008). Solange dauert es, bis die betroffenen Ner-

venendigungen nach Injektion von BoNT/A kein Acetylcholin mehr freisetzen können. V. a. in der zweiten Woche nimmt die Wirkung deutlich zu, sodass sich zwei bis drei Wochen postoperativ eine Restharnkontrolle und zur Dokumentation des Erfolges das Führen eines Miktionskalenders empfiehlt. Die Patientin muss anlässlich des Aufklärungsgesprächs bereits über das mögliche Auftreten einer Harnretention mit Möglichkeit des Selbstkatheterismus informiert werden. Die Restharmenge kann gelegentlich passager mit bis zu 300 ml deutlich erhöht sein und spiegelt den [Botoxeffekt](#) wider, bedarf aber keiner Therapie, solange die Miktion problemlos möglich ist und keine rezidivierenden [Harnwegsinfekte](#) auftreten. Andernfalls muss vorübergehend der intermittierende Selbstkatheterismus diskutiert werden. Dies ist jedoch aufgrund eigener [Erfahrungen](#) v. a. bei Patientinnen mit schlecht resp. nicht eingestelltem Diabetes mellitus der Fall, sodass das prophylaktische Erlernen allenfalls für Risikosituationen diskutiert werden kann.

Therapieerfolg

Merke: Die Wirksamkeit von BoNT ist sowohl für die neurogene als auch idiopathische überaktive Blase anhand mehrerer klinischer Studien sowie doppelblinder placebokontrollierter randomisierter Studie belegt (Sahai et al. 2007).

Einen Therapiestandard wie bei der TVT-Schlingenoperation gibt es jedoch nicht. Bei der Interpretation und Vergleich der Resultate müssen daher die unterschiedlichen Kollektive (neurogene oder idiopathische OAB), Dosierungen (100, 200 oder 300 U Botox) resp. Präparat, Injektionsorte (M. detrusor vesicae, suburothelial, mit oder ohne Aussparung des Trigonums), Verdünnungsmenge (auf 1 bis 50 ml) und Anzahl Injektionsorte (10 bis 50) sowie Outcomeparameter (Inkontinenzepisoden, Frequency, urodynamische Parameter, Lebensqualität) berücksichtigt werden. Bei der idiopathischen überaktiven Blase scheinen 100 Einheiten auszureichen (Schmid et al. 2006). Bei höheren Dosen ist mit einer Zunahme der katheterpflichtigen Harnretention zu rechnen (Brubaker et al. 2008), was erfahrungsgemäß für Patientinnen mit idiopathischer, im Gegensatz zur neurogenen Blase nicht katheterpflichtiger überaktiver Blase nur schwer akzeptabel ist.

Aufgrund der aktuellen Datenlage soll diese „junge“ Therapieform auf wissenschaftlichen Untersuchungen respektive auf einem Protokoll basieren und in Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. Die Erfolgsraten (Reduktion von Inkontinenzepisoden) bei der idiopathischen überaktiven Blase liegt zwischen 67 und 100 % (Schurch 2006). Die wohl größte prospektive Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT/A-Injektion bei der therapierefraktären idiopathischen überaktiven Blase ist die Schweizer Multicenterstudie (Schmid et al. 2006). Eingeschlossen wurden 23 Männer und 77 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (24–89 Jahre). Klinische und urodynamische Kontrollen mit Erfassung der Lebensqualität wurden präoperativ sowie 4, 12 und 36 Wochen postoperativ durchgeführt.

Merke: 88 % der Teilnehmer zeigten eine statistisch signifikante Besserung der Blasenfunktion hinsichtlich subjektiver Symptome und urodynamischer Parameter. Die Drangsymptomatik verschwand vollständig bei 82 % und die Inkontinenz bei 86 % innerhalb 1–2 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 bei der urodynamischen Untersuchung von durchschnittlich 126 auf 212 ml, von 246 auf 381 ml und von 24 auf 41 ml/cm H₂O. Die Auswertung der Lebensqualität zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung nach Injektion. Bei den acht Patientinnen, die von der Botox-Therapie nicht profitierten, fand sich eine tiefe präoperative Detrusorcompliance und eine geringe Blasenkapazität aufgrund von Blasenwandverdickung. In vier Fällen kam es zu einer passageren Harnretention, die vorübergehend mittels Selbstkatheterismus angegangen wurde.

Eine retrospektive Analyse unseres eigenen Zürcher Kollektives mit 95 Injektionen bei 85 Patientinnen ergab eine Reinjektionsrate von 12 % nach $22,4 \pm 8,0$ Monaten bei einer primären Wirkdauer von $9,6 \pm 6,3$ Monaten, während der Wirkung bei den Patientinnen ohne Reinjektion auch nach $25,5 \pm 15,0$ Monaten anhielt (Betschart et al. 2009). Die Wirkung begann nach zwei bis drei Tagen. Bereits nach zwei Wochen gaben 53,8 % an, die OAB sei behoben, 36,4 % verspürten eine Besserung und

nur 8,8 % keine. Vier der acht Botoxversager litten unter psychiatrischen Diagnosen, von denen zwei für ein halbes Jahr wegen Harnverhalt bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus katheterpflichtig wurden. Eine weitere Patientin mit Zustand nach Schlingenoperation wurde ebenfalls für 10,3 Monaten katheterpflichtig.

Wirkdauer

Nach drei Monaten ist die Chemodenervation behoben. Die Behandlung kann nach erfolgloser erneuter Anticholinergikatherapie und Objektivierung der nachgelassenen Wirkung wiederholt werden. Die meisten Patientinnen sprechen auch auf wiederholte Injektionen an. Bei einigen jedoch lässt dieser Effekt infolge neu entstandener neutralisierender oder blockierender Antikörper nach. Offenbar besitzt die schwere Kette des Neurotoxins antigene Eigenschaften. In solchen Fällen kann ein anderer Serotyp des BoNT versucht werden (z. B. Typ B), wobei es aufgrund der Homologie der Epitope zwischen den verschiedenen Serotypen zur Kreuzreaktion kommen kann (Wenzel 2004) und die Wirkung weniger lange anhält (Hirst 2007). Folgende Faktoren erhöhen das Risiko, eine Immunresistenz zu entwickeln: Booster-Injektionen innerhalb 2–3 Monaten nach vorheriger Injektion, hohe kumulative Dosen in einem relativ kurzen Zeitabschnitt sowie die Proteinmenge (Neurotoxin-komplex). Da die Chemodenervation reversibel

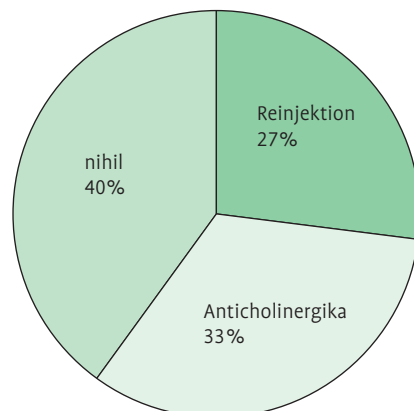


Abb. 17.13 Langzeitverlauf nach Botox. Bis sechs (durchschnittlich zwei) Jahre nach Studienbeginn beträgt die Reinjektionsrate 27 %; 33 % benötigen Anticholinergika und die übrigen 40 % keine weitere Therapie (persönliche Mitteilung von DM Schmid, USZ).

ist, sollen im Bedarfsfall möglichst geringe Dosen injiziert werden, um keine Immunisierung auf das Botulinumneurotoxin mit konsekutivem Wirkungsverlust zu provozieren. Reinjektionen sollten daher frühestens nach einem Intervall von drei Monaten erfolgen.

In der Literatur wird die Wirkdauer von Botox bei der überaktiven Blase mit drei bis über neun Monaten angegeben. Erfreulicherweise scheint die Wirkung im klinischen Alltag jedoch bei der idiopathischen OAB deutlich länger anzuhalten bei einer geringen Reinjektionsrate (12 % im eigenen Kollektiv, s. Abschnitt Therapieerfolg). Mit einer einzigen Botoxtherapie kann einem Großteil der betroffenen Frauen mit idiopathischer OAB mittelfristig geholfen werden (► Abb. 17.13).

Risiken und Gefahren

Eine Einheit Botox entspricht 0,05 ng BoNT/A. Die LD-50 beim Menschen wird auf 3.000 Einheiten oder 150 ng Botox geschätzt. Die bei der überaktiven Blase geringe Dosierung von meist 100 U Botox liegt somit weit unter der geschätzten letalen Dosis und wird zudem gezielt lokal appliziert. Folgende Kontraindikationen und mögliche Interaktionen sind hingegen zu beachten:

- bekannte Überempfindlichkeit gegen BoNT oder andere Inhaltsstoffe der Injektionslösung
- allgemeine Störungen der Muskelaktivität wie z. B. Myasthenia gravis
- Aminoglykosidantibiotika und Arzneimitteln, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z. B. Muskelrelaxantien), können die Wirkung von Botox potenzieren.

Die Patienten sind auf einen möglichen katheterpflichtigen Harnverhalt oder symptomatische Restharnernhöhung als vorübergehende Nebenwirkung, die in 5–45 % auftreten kann (Schurch 2006), aufmerksam zu machen. Diese Nebenwirkung beginnt nach ca. zwei Wochen und flaut nach einigen Monaten wieder ab. Bei der empfohlenen Dosierung von 100 U Botox tritt dies bei etwa 4 % auf (Schmid et al. 2006).

Kontraindikationen

Die Botoxtherapie ist kontraindiziert bei:

- interstitieller Zystitis im fortgeschrittenen Stadium

- Radiozystitis mit fibrotischer, undehnbarer Blasenwand („Schrumpfblase“)
- malignen Blasen Tumoren
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Niereninsuffizienz
- unbehandeltem, floridem Harnwegsinfekt
- zudem beim Mann: Prostatahyperplasie Stadium II und III

Literatur

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmstein U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A, 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.
- Abrams P, Wein AJ, Die instabile Blase – eine verbreitete und behandelbare Erkrankung. Stockholm: Erik Sparre Medical AB; 1998.
- Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L, Anticholinergic drugs versus non-drug aktive therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
- Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A, Touchon J, Ritchie K, Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332: 455–9.
- Andersson KE, Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet neurology* 2004;3(1): 46–53.
- Andersson KE, Appell R, Cardozo L, Chapple C, Drutz H, Fourcroy J, Navarette V, Nishizawa O, Wein A, Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence, 3rd International Consultation on Incontinence* June 26–29, 2004. 2005;2 (Management). p. 809–54.
- 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.
- Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, et al., Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174: 977–82, discussion 982–3.
- Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ, Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49: 644–50.
- Arya L, Myers D, Jackson N, Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2000;96: 85–9.
- Arzneimittelkompendium der Schweiz, 2008. <http://www.kompendium.ch>.

- Betschart C, Fink D, Perucchini D, Scheiner DA, Long-Term efficacy of Botox in females with idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *Int Urogynecol J* 2009;20(suppl 2): S139.
- Bjelic-Radicic V, Dorfer M, Tamussino K, Greimel E, Psychometric properties and validation of the German-language King's Health Questionnaire in women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2005;24(1): 63–8.
- Bø K, Talseth T, Holme I, Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ* 1999;318: 487–93.
- ~~Bradley CS, Nygaard IE, Vaginal wall descensus and pelvic floor symptoms in older women. *Obstet Gynecol* 2005;106(4): 759–66.~~
- Brown JS, Grady D, Ouslander J, et al., Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol* 1999;94: 66–70.
- Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, Stone KL, Nevitt MC, Ensrud KE, Grady D, Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(7): 721–5.
- Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, Barber MD, Menefee S, Schaffer J, Weber AM, Wei J, Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008;180(1): 217–22.
- Brynne N, Dalen P et al., Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(5): 529–39.
- Brynne N, Svanstrom C et al., Fluoxetine inhibits the metabolism of tolterodine-pharmacokinetic implications and proposed clinical relevance. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(4): 553–63.
- Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Umlauf mg, Roth DL, Richter HE, Varner RE, Lloyd LK, Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(18): 2293–9.
- Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, Candib D, Behavioural vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280: 1995–2000.
- Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(4): 370–4.
- Burton G, A randomised, cross over trial comparing oxybutynin taken three times a day or taken “when needed”. *Neurourol Urodyn* 1994;13: 351–2.
- Cardozo L, Robinson D, Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2002; 60(5 Suppl 1): 64–71;discussion 71.
- Cardozo L, Hessdörfer E, Milani R, Arañó P, Dewilde L, Slack M, Drogendijk T, Wright M, Bolodeoku J, Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int* 2008; 102(9): 1120–7.
- ~~Chancellor MB, Kianifard F, Beamer E, Mongay L, Ebinger U, Hicks G, DelConte A, A comparison of the efficacy of darifenacin alone vs. darifenacin plus a Behavioural Modification Programme upon the symptoms of overactive bladder. *J Clin Pract* 2008;62(4): 606–13.~~
- Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Hagg M, Lolkenteller C, Forst HAT, Massow U, Wang J, Brodsky M, Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;52: 1204–12.
- Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, 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.
- Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, Khullar V, Rosa J, Scarpa RM, Mistry A, Wright DM, Bolodeoku J, Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol* 2007;52: 1195–203.
- ~~Choe JH, Lee JY, Lee KS, Accuracy and precision of a new portable ultrasound scanner, the BME 150A, in residual urine volume measurement: a comparison with the BladderScan BVI 3000. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18(6): 641–4.~~
- Colucci VJ, Rivey MP, Tolterodine-warfarin drug interaction. *Ann Pharmacother* 1999;33(11): 1173–6.
- Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR, Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004;107: 125–33.
- de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50: 36–52.
- de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004;64(6 Suppl 1): 7–11.
- de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO, Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(6): 3200–5.
- Diokno AC, Sand PK, Macdiarmid S, Shah R, Armstrong RB; Perceptions and behaviours of women with bladder control problems. *Family Practice* 2006;23: 568–77.

- Dmochowski RR, Sanders SW, Appell RA, Nitti VW, Davila GW. Bladder health diaries: an assessment of 3-day vs 7-day entries. *BJU Int* 2005;96(7): 1049–54.
- ~~Dolimbek BZ, Aoki KR, Steward LE, Jankovic J, Atassi MZ, Mapping of the regions on the heavy chain of botulinum neurotoxin A (BoNT/A) recognized by antibodies of cervical dystonia patients with immunoresistance to BoNT/A. *Mol Immunol* 2007;44(5): 1029–41.~~
- Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache J Head Face Pain* 2004;44: 35–43.
- Elgamasy AN, Lewis V, Hassouna ME, Ghoniem GM. Effect of transvaginal stimulation in the treatment of detrusor instability. *Urol Nurs Dec* 1996;16(4):127–30.
- ~~Eskandar OS, Eckford SD, Whittaker KW, Treatment of overactive bladder (OBA) with anti-cholinergic drugs and the risk of glaucoma. *J Obstet Gynaecol* 2005;25(5): 419–21.~~
- ~~Expertenbrief No 25 der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, online abrufbar unter http://www.sggg.ch/D/intern/experten-briefe/25_D_Botulinumtoxin_Typ_A_bei_idiopathischer_OAB.pdf.~~
- Fantl JA, Newman DK, Colling J et al., Urinary incontinence in adults: acute and chronic management. Rockville Md: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; March 1996. AHCPR publication 96-0682 Clinical Practice Guideline no.2 1996 update.
- Fossberg E, Sorensen S, Ruutu M, Baake A, Stien R, Henriksson L, Kinn AC. Maximal electrical stimulation in the treatment of unstable detrusor and urge incontinence. *Eur Urol* 1990;18: 120–3.
- Frimodt-Møller C. Diabetic cystopathy. A review of the urodynamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Danish medical bulletin* 1978;25(2): 49–60.
- Godec C, Cass AS, Ayala GF. Bladder inhibition with functional electrical stimulation. *Urology* 1975;6: 663–6.
- Griffiths CJ, Murray A, Ramsden PD. Accuracy and repeatability of bladder volume measurement using ultrasonic imaging. *J Urol* 1986;136(4): 808–12.
- Guay DER. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(14): 1243–85.
- Haab F, Corcos J, Siami P, Glavind K, Dwyer P, Steel M, Kawakami F, Lheritier K, Steers WD. Long-term treatment with darifenacin for overactive bladder: results of a 2-year, open-label extension study. *BJU International* 2006;98: 1025–32.
- Hagglund D, Walker-Engstrom ML, Larsson G, Leppert J. Reasons why women with long-term urinary incontinence do not seek professional help: a cross-sectional population-based cohort study. *Int Urogynecol J* 2003;14: 296–304.
- Hannestad Y, Rortveit G, Daltveit A, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPI-CONT Study. *BJOG* 2003;110: 247–54.
- Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
- Haylen BT, Law MG, Frazer M, Schulz S. Urine flow rates and residual urine volumes in urogynecology patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10(6): 378–83.
- Hesch K. Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. *Proceedings (Baylor University Medical Center)* 2007;20(3): 307–14.
- Hetta J. The impact of sleep deprivation caused by nocturia. *BJU Int* 1999;84: 27–8.
- Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR, Lucas MG. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 2007;69(1): 69–73.
- Ho CH, Tai HC, Yu HJ. Urodynamic findings in female diabetic patients with and without overactive bladder symptoms. *Neurourol Urodyn* 2009; (Epub ahead of print).
- Homma Y, Ando T, Yoshida M, Kageyama S, Takei M, Kimoto K, Ishizuka O, Gotoh M, Hashimoto T. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn* 2002;21(3): 204–9.
- ~~Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O, Long term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10 year period. *Mov Disord* 2002;17(6): 1288–93.~~
- Hu TW, Igou JF, Kaltreider DL, Yu LC, Rohner TJ, Dennis PJ, Craighead WE, Hadley EC, Ory mg. A clinical trial of a behavioural therapy to reduce urinary incontinence in nursing homes. *JAMA* 1989;261: 2656–62.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50(6): 1306–14; discussion 1314–5. Epub 2006 Oct 2.
- ~~Jackson SL, Scholes D, Boyko EJ, Abraham L, Finn SD, Urinary incontinence and diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2005;28(7): 1730–8.~~
- Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Early effect on the overactive bladder

- symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;54(1): 181–7.
- Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG, Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995;153(2): 342–4.
- Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG, Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(12): 2195–201.
- ~~Kay G, Crook T, Rekeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, Steel M, Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006;50: 317–26.~~
- Kegel AH, Physiologic therapy for urinary stress incontinence. *JAMA* 1951;146: 915–7.
- Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S, A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104: 1374–9.
- Kerbusch T, Wahlby U et al., Population pharmacokinetic modelling of darifenacin and its hydroxylated metabolite using pooled data, incorporating saturable first-pass metabolism, CYP2D6 genotype and formulation-dependent bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6): 639–52.
- Kerner J, Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Stuttgart, Tübingen: Cotta, 1822. p. 1822.
- Khullar V, Rovner ES, Dmochowski R, Nitti V, Wang J, Guanet Z, Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *Urology* 2008;71: 839–43.
- Klein JP, Waxman SG, The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end organ damage. *Lancet Neurology* 2003;2: 548–54.
- Klotz T, Brüggengjürgen B, Burkart M, Resch A, The economic costs of overactive bladder in Germany. *Eur Urol* 2007;51(6): 1654–62; discussion 1662–3.
- Ku JH, Jeong IG, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ, Voiding diary for the evaluation of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: prospective assessment of patient compliance and burden. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4): 331–5.
- Kuhn A, Vits K, Kuhn P, Monga A, Do women with incontinence really know where all the toilets are? The toilet paper. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2005;3: 34–43.
- ~~Lapray JF, Ballanger P, Recommendations for imaging in the investigation of non-neurological female urinary incontinence. *Prog Urol* 2007;17(6 suppl 2): 1285–96.~~
- Lekskulchai O, Dietz HP, Detrusor wall thickness as a test for detrusor overactivity in women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32: 535–9.
- Locher JL, Goode PS, Roth DL, Worrell RL, Burgio KL, Reliability assessment of the bladder diary for urinary incontinence in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(1): M32–5.
- ~~Madersbacher H, Overactive bladder – a practical approach to evaluation and management. *J Med Liban* 2004;52(4): 220–6.~~
- ~~Mattiasson A, Blaakaer J, Hoye K, Simplified bladder training augments the effectiveness of tolterodine in patients with an overactive bladder. *BJU* 2003;40(1): 45–50.~~
- ~~Millard RJ, Asia Pacific Tolterodine Study Group, Clinical efficacy of Tolterodine with or without a simplified pelvic floor exercise regimen. *Neurourology and Urodynamics* 2004;23(1): 48–53.~~
- Millsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ, How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87: 760–6.
- Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J, Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
- ~~Naoemova I Wyndale JJ, Reliability of the 24 h sensation related bladder diary in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(7): 955–9.~~
- ~~Nguyen JK, Bhatia NN, Resolution of motor urge incontinence after surgical repair of pelvic organ prolapse. *J Urol* 2001;166: 2263–6.~~
- ~~Nitti V, Dmochowski R, Sand PK, Forst H, Haag Molkensteller C, Massow U, Wang J, Brodsky M, Bavedam T, Efficacy, safety, and tolerability of fesoterodine in subjects with overactive bladder. *J Urol* 2007;178:2488–94.~~
- ~~Oh SH, Son H, Ku JH, Anticholinergics in patients with overactive bladder: Assessment of ambulatory urodynamics and patient perception. *Neurourol Urodyn* 2007;26(6): 789–93.~~
- ~~Ostaszkiwicz J, Roe B, Johnston L, Effects of timed voiding for the management of urinary incontinence in adults: systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2005;52(4): 420–31.~~
- Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004;350: 786–99.
- Resnick NM, Yalla SV, Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA* 1987;257(22): 3076–81.
- Rodriguez LV, Blander DS, Dorey F, Raz S, Zimmern P, Discrepancy in patient and physician perception of patient's quality of life related to urinary symptoms. *Urology* 2003;62: 49–53.
- Rose N, Maffulli N, Hip fractures. An epidemiological review. *Bulletin (Hospital for Joint Diseases [New York, NY])* 1999;58(4): 197–201.

- Roxburgh C, Cook J, Dublin N, Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
- Turner WH, Brading AF, Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther* 1997;75(2): 77–110.
- Sahai A, Khan MS, Dasgupta P, Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007;177(6): 2231–6.
- Salvatore S, Serati M, Cardozo L, Uccella S, Bolis P, Cognitive dysfunction with tolterodine use. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2): e8.
- Salvatore S, Serati M, Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bolis P, Efficacy of tolterodine in women with detrusor overactivity and anterior vaginal wall prolapse: is it the same? *BJOG* 2007;114: 1436–8.
- ~~Scheiner D, Perucchini D, Fink D. Überaktive Blase: Möglichkeiten und Grenzen der Botoxtherapie. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2006;46(3): 88–95.~~
- Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strebel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaefer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B, 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(1): 177–85.
- ~~Schumacher S, When is a urodynamic investigation indicated for overactive bladder? *Urologe A* 2003;42(6): 801–6. Epub 2003 Apr 26.~~
- Schumacher S, Epidemiologie und Pathophysiologie der überaktiven Blase. *Der Urologe A* 2006;45(7): 822–5.
- Schurch B, Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(9): 665.
- Schurch B, Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs* 2006;66(10):1301–18.
- ~~Schweizerische Spezialitätenliste, <http://www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/d/index.htm>, Stand 1.1.2008.~~
- ~~Sekido N, Hinotsu S, Kawai K, Akaza H, How many uncomplicated male and female overactive bladder patients reveal detrusor overactivity during urodynamic study? *Int J Urol* 2006;13(10): 1276–9.~~
- Shafik A, Shafik IA, Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *Word J Urol* 2003;20: 374–7.
- Sheikh RA, Prindiville T et al., Haloperidol and benzotropine interaction presenting as acute intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3): 934–5.
- Staskin DR, MacDiarmid SA. Pharmacologic Management of Overactive Bladder. Practical Options for the Primary Care Physician. *Am J of Medicine* 2006;119(3A): 245–285.
- Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G, An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. 2005;95: 580–6.
- Subak L, Whitcomb E, Shen H, Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. *J Urol* 2005;174: 190–5.
- Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, Richter HE, Myers D, Burgio KL, Gorin AA, Macer J, Kusek JW, Grady D, Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009;360(5): 481–90.
- Szonyi G, Collas DM, Ding YY, Malone-Lee JG, Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 1995;24(4): 287–91.
- ~~Tincello DG, Williams KS, Abrams KR. Urinary diaries: a comparison of data collected for three days versus seven days. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1): 277–80.~~
- Tubaro A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004;64(6 Suppl 1): 2–6.
- Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A; Tolterodine Study Group, Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urol* 2001;57(3): 414–21.
- ~~Wang J, Schmid M, www.gesundheitskompetenz.ch~~
- Wein AJ, Rackley RR, Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006;175: S5–S10.
- Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA, Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2000;38: 245–58.
- Wenzel RG, Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. *American journal of health-system pharmacy : AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2004;61(22 Suppl 6): S5–10.
- Whelchel DD, Brehmer TM, Brooks PM, Darragh N, Coffield JA, Molecular targets of botulinum toxin at the mammalian neuromuscular junction. *Mov Disord* 2004;19(suppl 8): S7–S16.
- Yamaguchi C, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Awa Y, Yamamoto K, Nomura F, Yamanishi T, Hattori T, Overactive bladder in diabetes: a peripheral or central mechanism? *NeuroUrol Urodyn* 2007;26(6): 807–13.
- Zanger UM, Raimundo S, et al., Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004;369(1): 23–37.