

#### Redaktion

L. Hertle, Münster  
H.-J. Schneider, Frankfurt  
H. Winterhoff, Münster

## Arzneimitteltherapie

S. Alloussi<sup>1</sup> · B. Schönberger<sup>2</sup> · G. Mürtz<sup>3</sup> · G. Schubert<sup>3</sup> · J. Siegert<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Urologische Universitätsklinik, Homburg/Saar

<sup>2</sup> Urologische Universitätsklinik, Charité Berlin

<sup>3</sup> Apogepha Arzneimittel GmbH, Dresden

# Behandlung des Urge-Syndroms mit Propiverin in der therapeutischen Praxis

## Wirksamkeit und Verträglichkeit bei 4390 Patienten

### Zum Thema

Das Urge-Syndrom (Urge-Inkontinenz und Urgency) stellt eine erhebliche Beeinträchtigung des sozialen und beruflichen Lebens der Patienten dar. Solche Störungen der Speicherfunktion der Harnblase gehen immer mit Pollakisurie, Nykturie und imperativem Harndrang, ggf. mit einer Harninkontinenz einher. Die Domäne der Behandlung dieser Funktionsstörungen stellt die medikamentöse Therapie dar. Hauptziele der vorliegenden therapiebegleitenden Dokumentation waren der Nachweis der Wirksamkeit von Propiverin bei Patienten mit Inkontinenz und Drangsymptomatik, Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stresssymptomatik, Inkontinenz bei neurologischen Erkrankungen, Drangsymptomatik ohne Inkontinenz, Einlässen bei Tag und/oder in der Nacht bei Patienten ≤ 16 Jahre sowie bei postoperativer Drangsymptomatik. Weiterhin sollten die Dosierungsempfehlungen von Propiverin (Mictonorm<sup>®</sup>/Mictonetten<sup>®</sup>) indikationsspezifisch überprüft sowie etwaige bisher nicht bekannte Nebenwirkungen unter Praxisbedingungen an einer umfangreichen und repräsentativen Patientenpopulation erfasst werden. Aufgrund des zunehmenden Kostendruckes im Gesundheitswesen wurde auch unter ökonomischen Aspekten der Effekt der medikamentösen Therapie mit Propiverin auf den Verbrauch von Hilfsmitteln betrachtet.

Unter dem Begriff „Urge-Syndrom“ und „instabile Blase“ werden ätiologisch unterschiedliche Formen der Blasenfunktionsstörung wie die hyperaktive und hypersensitive Harnblase zusammengefasst. Als Ursachen können neurogene und myogene Störungen gefunden werden, die auch in kombinierter Form auftreten. Subjektiv äußern sich diese Harnblasendysfunktionen in Pollakisurie, Nykturie, imperativem Harndrang mit oder ohne Harninkontinenz. Die medikamentöse Therapie stellt die Domäne zur Behandlung dieser Funktionsstörungen dar. Sie kann pharmakologisch einerseits indirekt über die Innervation der Harnblase, andererseits direkt an der glatten Muskulatur der Harnblase ihren Einfluss nehmen. Die moderne Anforderung an eine medikamentöse, spasmolytische Therapie beinhaltet neben einer myotropen und anticholinergen Wirkung auch ein nebenwirkungsarmes Profil. Propiverinhydrochlorid (Propiverin) erfüllt diese Anforderungen.

Propiverin ist ein tertiäres Amin von folgender Strukturformel (Abb. 1):

Aufgrund eines dualen Wirkmechanismus hebt sich Propiverin sowohl von den Anticholinergika als auch von den Spasmolytika mit jeweils solitären Wirkprinzipien ab. Über eine Hemmung des Einstroms von Calciumionen

in die Myozyten des Detrusors wird eine direkt an der glatten Muskulatur ansetzende Spasmolyse sowie via Hemmung von Acetylcholin über eine kompetitive Bindung an Muscarinrezeptoren eine indirekte Spasmolyse vermittelt [1, 11].

Die Wirksamkeit von Propiverin ist durch eine Vielzahl klinischer Studien belegt worden, die ein Indikationsspektrum umfassen, das von der Detrusorhyperreflexie über die Detrusorhyperaktivität und -hypersensitivität und die kindliche Harninkontinenz bis zur postoperativen adjuvanten spasmolytischen Therapie reicht [4, 6–8, 10]. Propiverin hat sich in seinen beiden Dosierungsvarianten (Mictonorm<sup>®</sup>/Mictonetten<sup>®</sup>) auch in der Langzeitanwendung als sicheres und verträgliches Arzneimittel bewährt [6, 10]. Aufgrund der Erkenntnisse aus den klinischen Studien werden als therapeutisch optimal Tagesdosen von 30 bis 45 mg Propiverin empfohlen [6, 7].

Hauptziele der vorliegenden therapiebegleitenden Dokumentation waren die Bestätigung der Wirksamkeit von Propiverin und die genaue Erfassung et-

---

Prof. Dr. S. Alloussi

Urologische Universitätsklinik und Poliklinik,  
Oskar-Orth-Straße, D-66424 Homburg/Saar

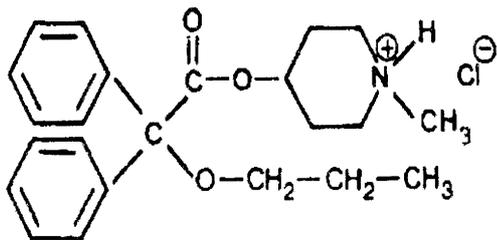


Abb. 1 ◀ Strukturformel von Propiverin

waiger bisher nicht bekannter Nebenwirkungen unter Praxisbedingungen. Weiterhin sollten die Dosierungen von Propiverin bei Patienten mit Inkontinenz und Drang-Symptomatik, Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik, Inkontinenz bei neurologischen Erkrankungen, Drang-Symptomatik ohne Inkontinenz und Einnässen am Tag und/oder in der Nacht bei Patienten  $\leq 16$  Jahre sowie bei postoperativer Drang-Symptomatik untersucht werden, um die Dosierungsempfehlungen erforderlichenfalls zu modifizieren.

Aufgrund des zunehmenden Kostendruckes im Gesundheitswesen sollte auch der Einfluss der Pharmakotherapie mit Propiverin bei der Behandlung der Harninkontinenz auf den Verbrauch von Hilfsmitteln untersucht werden.

### Patienten und Methoden

Insgesamt liegen von 4390 Patienten (3473 Frauen, 910 Männer, 7 Patienten ohne Angabe des Geschlechtes) die Ergebnisse zur Behandlung mit Propiverin über 12 Wochen vor. Die demographischen Charakteristika der Patienten-

population weisen ein mittleres Patientenalter von 51,2 Jahren, einen hohen Prozentsatz älterer Patienten (20 % zwischen 60 und 69; 15,7 % zwischen 70 und 79 Jahren; 5,8 % über 80 Jahre) und ebenso einen relativ hohen Prozentsatz junger Patienten (14,5 %  $\leq 16$  Jahre) aus (Tabelle 1).

Die Einteilung der Gesamtpopulation erfolgte in 6 Diagnosegruppen (Tabelle 1). Bei der letztgenannten Patientengruppe ist zu berücksichtigen, dass die Durchführung der Anwendungsbeobachtung noch vor der Verabschiedung der aktuellen Terminologie des Arbeitskreises Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau erfolgte. Somit kann der Differenzierung zwischen kindlicher Harninkontinenz und Enuresis nicht Rechnung getragen werden. Statt dessen wurde bei diesem Teilkollektiv zwischen Enuresis diurna (0,6 %), Enuresis nocturna (9,6 %) und Enuresis diurna et nocturna (3,5 %) unterschieden.

Die Zuordnung zu den Diagnosegruppen basierte auf Anamnese, klinisch-urologischer Routineuntersuchung (Urinstatus, Sonographie) und Miktionsprotokoll.

Der Beobachtungszeitraum umfasste 12 Wochen Behandlung mit 3 Kontrolluntersuchungen: zu Beginn der Dokumentation (T 0), nach 4 Wochen (T 4) sowie nach 12 Wochen (T 12).

Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte mittels Miktionsprotokoll über die Parameter

- ▶ Harninkontinenz am Tag und in der Nacht,
- ▶ Pollakisurie, Nykturie,
- ▶ imperativer Harndrang am Tag und in der Nacht,
- ▶ Verwendung von Vorlagen,
- ▶ Urge-Score im Inkontinenzfragebogen nach Gaudenz,
- ▶ subjektive Besserung der Symptomatik,
- ▶ globale Einschätzung durch den Patienten

Die Beurteilung der Verträglichkeit berücksichtigte

- ▶ Vitalparameter (Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck),
- ▶ aktiv abgefragte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Inzidenz und Schweregrad),
- ▶ Restharn (Bestimmung meist mittels Sonographie),
- ▶ globale Beurteilung der Verträglichkeit durch Befragung des Patienten,
- ▶ Therapieabbrüche.

Weiterhin wurden Vorbehandlungen, Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen, Änderungen der Studienmedikation und -dosierung, die vom Arzt frei wählbar war, dokumentiert.

Tabelle 1  
Demographische Daten und Diagnosegruppen

	Patientenzahl		Geschlecht (n <sup>a</sup> )		Alter [Jahre]
	(n)	(%)	Weiblich	Männlich	
Gesamtpopulation	4390	100,0	3473	910	51,2 ± 22,2
I. Inkontinenz und Drang-Symptomatik	1329	30,3	1130	197	60,1 ± 12,5
II. Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik	1413	32,2	1324	87	58,1 ± 13,7
III. Inkontinenz bei neurologischen Erkrankungen	71	1,6	52	19	47,2 ± 16,9
IV. Drang-Symptomatik ohne Inkontinenz	812	18,5	613	197	54,8 ± 16,4
V. Postoperative Drang-Symptomatik	163	3,7	50	113	62,5 ± 12,2
VI. Inkontinenz am Tag und/oder in der Nacht bei Patienten $\leq 16$ Jahre	602	13,7	304	297	8,1 ± 2,7

<sup>a</sup> 7 Patienten ohne Angaben

## Ergebnisse

### Wirksamkeit

#### Harninkontinenz am Tag und nachts

Im Gesamtkollektiv der Patienten, die an T 0 eine Harninkontinenz berichteten ( $n = 3303$ ), reduzierte sich die Anzahl der Inkontinenzepisoden am Tag im Therapieverlauf deutlich (T 0:  $3,5 \pm 3,7$ ; T 12:  $1,0 \pm 2,0$ ;  $p < 0,001$ ); 37% aller inkontinenten Patienten waren nach 12 Wochen kontinent.

Für das Subkollektiv mit Inkontinenz und Drangsymptomatik ( $n = 1329$ ) weist eine vergleichende Analyse tendenziell günstigere Verbesserungen auf als für das Subkollektiv Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik ( $n = 1413$ ) (Tabelle 2): bei Patienten mit Inkontinenz und Drang-Symptomatik reduzierte sich die Inkontinenz am Tag unter Propiverin um 3,3 Episoden (T 0:  $4,6 \pm 3,6$ ; T 12:  $1,3 \pm 2,1$ ); 90,8% der Patienten gaben an T 4 eine Besserung der Symptomatik an; 47,9% der Patienten wurden nach 12 Wochen kontinent. Bei Patienten mit Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik verminderte sich die Inkontinenz um 2,9 Episoden (T 0:  $4,3 \pm 3,3$ ; T 12:  $1,4 \pm 2,2$ ) (Abb. 2), 86,8% der Patienten gaben an T 4 eine Besserung der Symptomatik an, 42,7% wurden kontinent (T 12).

Das nächtliche Einnässen (zwischen 22 und 6 Uhr;  $n = 3253$ ) nahm ebenfalls signifikant von  $1,3 \pm 1,8$  Ereignissen vor Therapie auf  $0,6 \pm 1,2$  nach 4 Wochen bzw.  $0,3 \pm 1,0$  Ereignissen nach 12 Wochen Behandlung mit Propiverin ab (Tabelle 2, 3).

Im Subkollektiv  $\leq 16$  Jahre fanden sich 72,2% ( $n = 434$ ) im Alter zwischen 3 und 9 Jahren und 27,8% ( $n = 167$ ) zwischen 10 und 16 Jahren. Die Auswertung dieses Subkollektives wies eine Verminderung der Inkontinenz am Tag ( $n = 449$ ) von 1,2 (T 0) auf 0,2 (T 12), in der Nacht ( $n = 535$ ) von 1,5 (T 0) auf 0,4 (T 12) Episoden auf. Keine bzw. trockene Vorlagen dokumentierten vor Behandlung 47,3% (T 0:  $n = 284$ ) und nach 12 Wochen 62,6%.

#### Pollakisurie und Nykturie

Die Miktionsfrequenz am Tag ( $n = 3689$ ) verringerte sich von  $9,1 \pm 3,9$  (T

0) auf  $5,8 \pm 2,1$  (T 12). Die nächtliche Miktionsfrequenz ( $n = 3601$ ) nahm von  $2,6 \pm 1,9$  (T 0) auf  $1,0 \pm 1,1$  (T 12) ab (Tabelle 2). Insgesamt normalisierte sich die Miktionsfrequenz bei 80,1% der Patienten.

#### Imperativer Harndrang am Tag und nachts

Die Drang-Symptomatik verbesserte sich in der Gesamtpopulation unter der Behandlung mit Propiverin tagsüber um 4,5 Episoden (T 0:  $9,5 \pm 4,8$ ; T 12:  $5,0 \pm 2,9$ ; 47%) und in der Nacht um 1,9 Episoden (T 0:  $2,8 \pm 2,3$ ; T 12:  $0,9 \pm 1,1$ ; 67,9%).

#### Verwendung von Vorlagen

Insgesamt verwendeten 2117 Patienten vor Beginn der Therapie Vorlagen. Mit der Besserung der Inkontinenz korreliert der Verbrauch von Vorlagen: gegenüber 35,8% der Patienten ohne bzw. mit trockenen Vorlagen zu Beginn stieg dieser Anteil auf 78,4% der Patienten am Ende der Beobachtungsperiode. Die Zahl der Patienten mit feuchten Vorlagen verringerte sich auf die Hälfte (T 0: 40,7%; T 12: 20,5%).

Bei Analyse von Subpopulationen wird diese Veränderung besonders deutlich. Z. B. 18,0% der Patienten mit Inkontinenz und Drang-Symptomatik verwendeten an T 0 keine Vorlagen oder hatten trockene Vorlagen, während sich dieser Anteil auf 71,3% an T 12 erhöhte (Abb. 3). Ergebnisse in vergleichbarer Größenordnung wurden bei Patienten mit einer Inkontinenz bei neurologischen Erkrankungen erzielt (T 0: 5,3%, T 12: 36,9%).

#### Urge-Score im Inkontinenzfragebogen nach Gaudenz

Die therapeutischen Erfolge mit Propiverin spiegeln sich im Verlauf des Urge-Scores nach Gaudenz wider, der bei der Gesamtpopulation von 15,0 (T 0) auf 8,4 (T 12) absank. Auch dieser Parameter wurde bei ausgeprägter Symptomatik und damit höherem Basiswert deutlicher verbessert, z. B. in der Subpopulation Drang-Symptomatik und Inkontinenz (T 0: 17,1; T 12: 9,4) im Vergleich zur Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik. (T 0: 14,1; T 12: 8,1).

Tabelle 2

#### Klinische Symptomatik vor Behandlung (T 0) und nach 12 Wochen Behandlung (T 12) mit Propiverin – Gesamtpopulation und ausgewählte Subpopulationen

Klinische Symptome (Mittelwerte der Episoden)		Inkontinenz und Drang-Symptomatik	Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik	Inkontinenz bei neurologischen Erkrankungen	Gesamtpopulation
Inkontinenz am Tag	T 0	4,6	4,3	6,4	3,5
	T 12	1,3	1,4	2,5	1,0
Inkontinenz nachts	T 0	1,6	1,2	3,3	1,3
	T 12	0,4	0,3	1,2	0,3
Imperativer Harndrang am Tag	T 0	10,1	9,0	9,3	9,5
	T 12	5,1	4,9	5,2	5,0
Imperativer Harndrang nachts	T 0	3,1	2,5	3,2	2,8
	T 12	1,0	0,9	1,1	0,9
Pollakisurie	T 0	9,6	8,7	8,6	9,1
	T 12	5,8	5,8	6,1	5,8
Nykturie	T 0	2,9	2,4	2,6	2,6
	T 12	1,0	1,0	1,2	1,0

Tabelle 3

**Dosierung von Propiverin und Schweregrad der klinischen Symptomatik vor Behandlung (T 0) und nach 12 Wochen Behandlung (T 12) mit Propiverin**

Klinische Symptome (Mittelwerte der Episoden)		Tagesdosis [mg]			
		≤ 15 (n = 727)	≤ 30 (n = 1897)	≤ 45 (n = 1700)	> 45 (n = 47)
Inkontinenz am Tag	T 0	1,8	3,4	4,3	5,5
	T 12	0,4	0,9	1,3	1,9
Inkontinenz nachts	T 0	1,4	1,1	1,5	2,4
	T 12	0,4	0,2	0,4	1,1
Imperativer Harndrang am Tag	T 0	6,7	9,7	10,1	9,3
	T 12	4,6	5,1	5,1	4,4
Imperativer Harndrang nachts	T 0	1,7	2,7	3,1	3,2
	T 12	0,6	0,9	1,0	0,6
Pollakisurie	T 0	7,2	9,1	9,6	9,5
	T 12	5,5	5,8	5,8	5,9
Nykturie	T 0	1,8	2,5	2,9	2,8
	T 12	0,7	1,0	1,1	0,9

**Subjektive Besserung der Symptomatik**

Nach dem ersten Kontrolltermin (T 4) gaben 88,2 % der mit Propiverin Behandelten eine Besserung der klinischen Symptomatik an.

**Globale Wirksamkeitsbeurteilung durch Arzt und Patient**

Zum Abschluss der Behandlung (T 12) bewertete der Arzt die Wirksamkeit als sehr gut bei 46,1 %, als gut bei 37,0 %, als befriedigend bei 10,4 % und als unzureichend bei 6,5 % der Patienten.

Nahezu übereinstimmend attestierten 46,7 % der Patienten Propiverin als sehr gut, 36,0 % als gut und 10,1 % als ausreichend wirksam; 7,3 % der Patienten beurteilten die Wirksamkeit als ungenügend.

**Verträglichkeit**

**Vitalparameter**

Die Vitalparameter systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz blieben klinisch stabil.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Bei der Befragung der Patienten nach Symptomen wie Mundtrockenheit oder Akkommodationsstörungen wurden bereits vor Beginn der Therapie mit Propiverin (T 0) angegeben: Mundtrockenheit 18,1 %, Akkommodationsstörungen 6,6 %; 33,8 % der Patienten gaben zum Zeitpunkt T 4 eine Mundtrockenheit an. Dieser Prozentsatz reduzierte sich zum Zeitpunkt T 12 auf 26,0 %.

Akkommodationsstörungen wurden zum Zeitpunkt T 4 von 11,4 % der Patienten angegeben. Obstipation wurde in 9,8 % beschrieben. Beide Phänomene gingen zum Therapieende auf 6,3 % bzw. 7,6 % zurück.

Müdigkeit gaben 9,1 % und Schwindel 4,8 % der Patienten zum Zeitpunkt T 4 an. Beide Symptome verminderten sich zum Therapieende auf 6,0 % bzw. 2,8 %. Der Schweregrad der Nebenwirkungen war in der Regel mild und reduzierte sich ebenfalls weiter mit der Dauer der Therapie (Tabelle 4).

Im Subkollektiv ≤ 16 Jahre (n = 602) gaben 5,3 % eine Mundtrockenheit vor Therapiebeginn (T 0), 14,1 % bzw. 11,2 % unter der Therapie (T 4 und T 12) sowie 1,3 % Akkommodationsstörungen vor Therapie (T 0; n = 8) und 1,5 % am Dokumentationsende (T 12; n = 9) an.

**Restharn**

Restharn wurde bei 1863 Patienten (in der Regel sonographisch) dokumentiert, der bei mehr als der Hälfte (58,2 %) mit ≤ 20 ml klinisch nicht relevant war. Bei der Abschlussmessung nach dem 12wöchigen Behandlungszeitraum wurde in 72 % der Fälle keine Veränderung gegenüber T 0, in 22,8 % eine Abnahme dokumentiert. In 5,1 % der Fälle fand sich eine Zunahme, in 2 Fällen wurden Werte zwischen 100 und 200 ml nachgewiesen.

**Globale Beurteilung der Verträglichkeit durch Arzt und Patient**

Nach Meinung des Arztes war die Verträglichkeit sehr gut bei 45,1 % der Patienten, gut bei 45,7 %, befriedigend bei 6,9 % und unzureichend bei 2,4 %; 41,8 % der Patienten bewerteten die Verträglichkeit von Propiverin als sehr gut, 45,0 % als gut und 9,7 % als ausreichend. Von 3,6 % aller Patienten wurde die Verträglichkeit als unzureichend beurteilt.

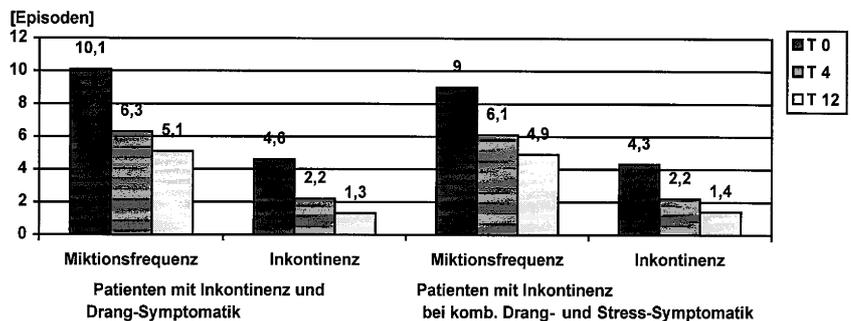


Abb. 2 ▲ Miktionsfrequenz und Inkontinenz am Tag im 12-wöchigen Therapieverlauf mit Propiverin (Mictonorm®/Mictonetten®) bei Patienten mit Inkontinenz und Drang-Symptomatik und bei Patienten mit Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik

Tabelle 4

### Inzidenz und Schweregrad der anticholinergen Nebenwirkungen nach 4 (T 4) und nach 12 Wochen Behandlung (T 12) mit Propiverin

Nebenwirkung [%]		Schweregrad		
		Mild	Mittel	Stark
Mundtrockenheit	T 4	25,8	6,0	2,0
	T 12	22,2	3,1	0,7
Akkommodationsstörungen	T 4	8,7	1,9	0,8
	T 12	5,4	0,6	0,3
Obstipation	T 4	8,6	0,9	0,2
	T 12	7,0	0,5	0,1
Müdigkeit	T 4	8,1	0,8	0,2
	T 12	5,6	0,3	0,1
Schwindel	T 4	3,7	0,8	0,3
	T 12	2,4	0,3	0,1

#### Therapieabbrüche

2,9 % der Patienten brachen die Behandlung vor dem Kontrolltermin in der 12. Therapiewoche wegen Nebenwirkungen ab, 4,9 % wegen Unwirksamkeit. Bei 15,1 % wurde die Behandlung bereits frühzeitig innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen beendet, weil sie unter Propiverin symptomfrei geworden waren.

#### Vorbehandlung der Inkontinenz

Eine Vorbehandlung mit Oxybutynin gaben 142 (3,2 %) Patienten an, mit Trosipiumchlorid 156 (3,6 %) und mit Flavoxat, Emepronium oder Desmopressin 43, 14 bzw. 28 Patienten. Mit Propiverin waren 10 Patienten therapiert worden.

#### Begleitmedikation

Während der 12wöchigen Behandlungszeit wurden für 1410 Patienten bis zu 4 Begleitmedikationen dokumentiert. Urologische und Herzkreislauf wirksame Präparate standen mit 23,1 bzw. 21,4 % an erster Stelle.

#### Dosierung

Im Gesamtkollektiv wurden zu Beginn der Behandlung als Tagesdosis 30 mg Propiverin bei 40,1 % und 45 mg bei 38,4 % der Patienten verschrieben; 21,5 % der Patienten wurden mit

< 30 mg Tagesdosis behandelt. Damit betrug die durchschnittliche Dosis (T 0)  $33,9 \pm 12,2$  mg/Tag, nach 12 Wochen durchschnittlich  $29,4 \pm 11,9$  mg/Tag.

Die höchsten Dosierungen wurden beim Teilkollektiv der Patienten mit Inkontinenz bei neurologischen Erkrankungen (T 0:  $39,4 \pm 12,3$  mg; T 12:  $38,8 \pm 12,4$  mg) und bei der postoperativen Drang-Symptomatik (T 0:  $41,2 \pm 7,9$  mg; T 12:  $33,7 \pm 11,1$  mg) verordnet. Im Vergleich zu den Dosierungen bei Patienten mit Inkontinenz und Drang-Symptomatik (T 0:  $37,2 \pm 9,9$  mg; T 12:  $32,0 \pm 10,2$  mg) wurden bei Patienten mit Drang-Symptomatik ohne Inkontinenz durchschnittlich niedrigere Dosierungen (T 0:  $34,3 \pm 9,9$  mg; T 12:  $28,8 \pm 10,6$  mg) angewandt.

Neben der Indikation erfolgte die Auswertung der Dosierung nach Schwe-

regrad der klinischen Symptomatik. Ausgeprägte Symptome wurden – indikationsunabhängig – mit höherer Dosierung, geringere Schweregrade mit niedrigeren Tagesdosen behandelt (s. Tabelle 3).

## Diskussion

Die vorliegenden Daten der therapiebegleitenden Dokumentation von 4390 Patienten belegen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Propiverin bei Harninkontinenz und Drang-Symptomatik bei einer Patientenpopulation, die in der Altersverteilung, den demographischen Charakteristika sowie im Spektrum der Symptome als repräsentativ für das Krankheitsbild anzusehen ist.

In den meisten Fällen können bereits die gezielte Anamnese, klinisch-urologische Routineuntersuchung sowie Miktionstagebuch zur Diagnose und bei etwa 80 % dieser Patienten zu einer effektiven konservativen Behandlung führen. Subjektiv wird der Therapieerfolg für den Patienten durch Reduzierung von Inkontinenz und Miktionsfrequenz sowie imperativem Drang deutlich, zumal diese aus Sicht des Patienten die entscheidenden Probleme darstellen. Die Anwendungsdokumentation stimmt mit den klinischen Studien von Propiverin überein, nach denen die Besserung der subjektiven Symptome mit der Verbesserung der objektiven, urodynamischen Parameter – Zunahme von Blasenkapazität bei erstem und maximalem Harndrang, Abnahme des Detrusordruckes, Anstieg der Compliance – korreliert [4, 6, 7, 10]. Insbesondere die Studien zur Dosisoptimierung von Propiverin weisen eine Besse-

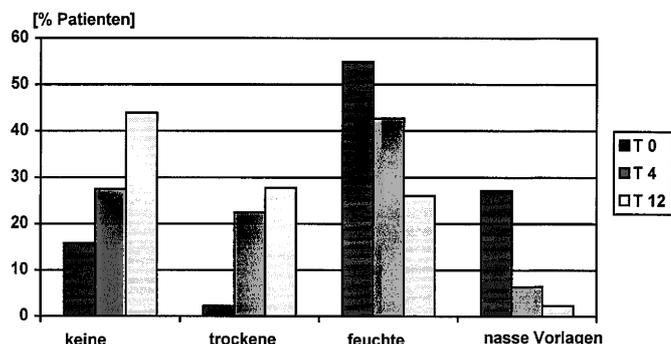


Abb. 3 ▲ Verwendung von Hilfsmitteln im 12-wöchigen Therapieverlauf unter Propiverin (Mictonorm®/Mictonetten®) bei Inkontinenz und Drangsymptomatik

zung der Symptome bei 70 % der mit 15 mg und bei 80 % der mit 30–60 mg Tagesdosis Behandelten aus [6, 7]. Quantitativ stimmen diese Ergebnisse unter Propiverin mit den Resultaten für Oxybutynin und Trosipiumchlorid überein: in der Wirksamkeitsbeurteilung von Propiverin stehen 46 % einer „sehr guten“ und 36 % einer „guten“ Wirksamkeit für Oxybutynin 34 und 36 % bzw. von Trosipiumchlorid 87 % einer „sehr guten“ oder „guten“ Beurteilung gegenüber [3, 5].

Die Ergebnisse belegen auch, dass die Wirkung von Propiverin umso stärker ausfällt, je ausgeprägter die Symptomatik vor Therapiebeginn war. Dies wird erwartungsgemäß in der Verminderung des Urge-Scores sichtbar und stimmt ebenfalls mit den Ergebnissen klinischer Studien unter Propiverin bei vergleichbarem Patientengut überein [4].

Von Praxisrelevanz sind graduelle Unterschiede des Ansprechens auf die Pharmakotherapie bei vergleichender Analyse von Subpopulationen: Die Besserung der Harninkontinenz ist erwartungsgemäß entsprechend der beeinflussbaren Pathomechanismen ausgeprägter bei Patienten mit Inkontinenz und Drang-Symptomatik als bei Patienten mit Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik, die einen zusätzlichen Behandlungsansatz erfordert. Auch in dem Verbrauch von Vorlagen spiegeln sich diese Unterschiede der Subpopulationen wider. Bemerkenswert ist die gute Wirksamkeit von Propiverin und die niedrige Inzidenzrate von Nebenwirkungen bei dem Patientenkollektiv  $\leq 16$  Jahre. Eine spezielle Analyse dieser Patienten wird in einer weiteren Arbeit zur Publikation vorbereitet.

Der um die Hälfte reduzierte Gesamtverbrauch von Hilfsmitteln ist bemerkenswert: die Zahl der Patienten ohne oder mit trockenen Vorlagen nahm zu, der Anteil nasser oder feuchter Vorlagen nahm ab. Unter Zugrundelegen von publizierten Kostenberechnungen [12] muss ein Patient ohne Pharmakotherapie ca. 35,- DM pro Woche für Vorlagen und andere Versorgungssysteme aufbringen. Bei Erreichen von Kontinenz unter der mittleren verordneten Dosis von 2-mal 1 Dragee Mictornorm® kann er bis zu 14,- DM pro Woche bzw. 728,- DM pro Jahr einsparen.

Dieser ökonomische Aspekt einer Therapie mit Propiverin ist bemerkenswert und sollte in künftigen Studien näher quantifiziert werden.

Eine Zielstellung der vorliegenden Dokumentation war es, möglicherweise noch unbekannte Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Propiverin zu erfassen. Deshalb muss bei Bewertung der Verträglichkeit beachtet werden, dass die Patienten direkt nach anticholinergen Symptomen (Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Verstopfung, Müdigkeit, Schwindel) und anderen Nebenwirkungen befragt wurden. Diese Vorgehensweise führt immer zu deutlich höheren Inzidenzen als eine Erfassung lediglich spontan geklagter Symptome, wie Studien mit Propiverin (8,2 bzw. 64,4 % Nebenwirkungsrate) bzw. mit Oxybutynin (31,2 bzw. 63 % Nebenwirkungsrate) zeigen [3, 4, 6, 7, 10]. Dies wird auch durch diese Anwendungsdokumentation bestätigt, bei der bereits vor Beginn der Dokumentation (T<sub>0</sub>) bei jedem 5. Patienten anticholinerge Nebenwirkungen berichtet wurden. In diesem Kontext ist auch die bei 365 Patienten (8,3 %) vorliegende anticholinerge Prämedikation zu berücksichtigen, die das Auftreten von Mundtrockenheit und Akkommodationsstörungen bereits vor der Verordnung von Propiverin zu erklären vermag, da eine Auswaschphase im Rahmen einer Anwendungsdokumentation nicht obligat ist.

Trotz der umfangreichen Patientenpopulation fanden sich keine bisher nicht bekannten Nebenwirkungen. Die Inzidenzraten einer Mundtrockenheit und von Störungen der Akkommodation sind in der Praxis niedriger als in klinischen Studien angegeben. Müdigkeit, Obstipation, Schwindel, Tachykardie, Unruhe, Wärmestau und Überempfindlichkeit wurden trotz direkter Abfrage in der therapiebegleitenden Dokumentation nur selten bis sehr selten als Nebenwirkungen angegeben und als Ursache für einen Therapieabbruch genannt.

Dass Inzidenzrate und auch Schweregrad der Nebenwirkungen mit zunehmender Therapiedauer abnehmen, wird sowohl in klinisch kontrollierten Studien mit Propiverin [4] als auch in Langzeitstudien belegt [10]. Übereinstimmende Ergebnisse werden aus den Daten der Anwendungsdokumentation

über 12 Beobachtungswochen deutlich. Dies ist wahrscheinlich auf einen Gewöhnungseffekt zurückzuführen. Die alternative Erklärungsmöglichkeit eines Selektionseffektes wird durch Analyse der Patientendaten, die über den vollständigen Dokumentationszeitraum vorliegen, nicht gestützt.

In der vorliegenden therapiebegleitenden Dokumentation wies der Restharn wider Erwarten in der Regel keine Erhöhung auf: einer Restharnhöhung bei insgesamt 5,1 % der Patienten steht eine Erniedrigung bei 22,8 % gegenüber. Diese Beobachtung aus der Anwendungsdokumentation wird durch klinische Studien mit Propiverin [4] und anderen Anticholinergika [2] bei Patienten mit urodynamisch gesicherter Detrusorhyperaktivität oder -hypersensitivität bestätigt. Demgegenüber wird jedoch in klinischen Studien mit Propiverin bei Patienten mit Reflex-Inkontinenz eine Restharnhöhung nachgewiesen [8]. Konsequenz sollte deshalb bei Patienten mit Reflex-Inkontinenz oder organisch bedingter infravesikaler Obstruktion der Restharn im Therapieverlauf engmaschig kontrolliert werden.

Global wurde die Verträglichkeit von 41,8 % der Patienten als „sehr gut“ und von 45,0 % als „gut“ eingeschätzt. Sie ist vergleichbar mit Ergebnissen aus klinisch kontrollierten Studien mit Propiverin [6] sowie Anwendungsdokumentationen mit Trosipiumchlorid über 28 Tage und mit Oxybutynin über 3 Monate. Allerdings treten unter Oxybutynin im Vergleich zu Propiverin bei gleicher Dokumentationsdauer und unter Trosipiumchlorid bei wesentlich kürzerer Beobachtungszeit mehr Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen auf [3, 5].

Die Dosierung von Propiverin in der Praxis wurde im allgemeinen entsprechend der Empfehlungen gehandhabt. Sie spiegelt aber eindeutig die Verordnung entsprechend dem klinischen Schweregrad der Symptomatik wider mit deutlicher Tendenz zur Verordnung höherer Dosierungen bei ausgeprägter Symptomatik zu Therapiebeginn. Weiterhin wird die Tendenz einer Dosisreduktion im Verlaufe der Therapie erkennbar, die mit der Besserung der klinischen Symptomatik einhergeht.

Die therapeutische Anwendung von Propiverin weist 4 Trends auf:

- ▶ Bei längerer Anwendung wird eine zunehmende Besserung deutlich – obwohl die Ärzte bei Fortführen der Therapie zur Dosisreduktion tendieren.
- ▶ Inzidenz und Schweregrad der Nebenwirkungen nehmen mit zunehmender Therapiedauer ab.
- ▶ Wider Erwarten erfolgt keine generelle Zunahme des Restharns.
- ▶ Die Dosierungen werden der Diagnose und dem Schweregrad der Symptomatik angepasst.

Insgesamt belegen die Ergebnisse einer Behandlung mit Propiverin (Mictonorm®/Mictonetten®) unter Praxisbedingungen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Der verminderte Verbrauch an Vorlagen unterstreicht, dass die Pharmakotherapie in der Behandlung der Harninkontinenz unverzichtbarer Bestandteil eines umfassenden Therapiekonzepts darstellt und ihr auch unter ökonomischen Aspekten ein hoher Stellenwert zukommt.

## Fazit für die Praxis

Die Wirksamkeit von Propiverin (Mictonorm®/Mictonetten®) wurde unter Praxisbedingungen bei 4390 Patienten mit Inkontinenz und Drang-Symptomatik, Inkontinenz bei kombinierter Drang- und Stress-Symptomatik, Inkontinenz bei neurologischen Erkrankungen, Drang-Symptomatik ohne Harninkontinenz sowie postoperativer Drang-Symptomatik und bei Inkontinenz am Tag und/oder in der Nacht bei Patienten ≤ 16 Jahre dokumentiert. Die vorliegenden Ergebnisse über eine 12-wöchige Behandlungsperiode erfassen etwa 1100 Pa-

tientenjahre und erweitern die therapeutischen Erfahrungen mit Propiverin auf mehr als 260 000 Patiententjahre seit der Markteinführung 1981. Sie belegen, dass der Arzt die Dosierung von Propiverin abhängig von der Indikation und dem Schweregrad der Symptomatik bestimmt.

Zu unterstreichen sind die pharmakologisch relevanten Ergebnisse bezüglich der Reduktion von Hilfsmitteln, die erstmals an einem sehr großen Patientenkollektiv dokumentiert werden.

In der Stufentherapie von Harninkontinenz, die mit einer Drang-Symptomatik einhergeht, wird in der ersten Behandlungsphase neben einer Verhaltenstherapie mit Blasen- und Toilettentraining sowie Elektrostimulation die medikamentöse Therapie empfohlen. Propiverin entspricht dabei aufgrund seines dualen Wirkmechanismus dem zu fordernden pharmakologischen Wirkprinzip eines modernen Blasen-spasmodikums.

Das Potential von Propiverin als wirksames und zugleich gut verträgliches Arzneimittel zur Behandlung einer Drang-Symptomatik mit oder ohne Harninkontinenz konnte in der vorliegenden praxisrelevanten, therapiebegleitenden Dokumentation uneingeschränkt bestätigt werden und unterstreicht das aus klinischen Studien bekannte positive Nutzen-Risiko-Verhältnis.

## Literatur

1. Alloussi S, Baldauf J, Derouet H, Zwergel U, Meesen S (1991) Effect of trospium chloride, oxybutynin and propiverine on the interaction of acetylcholine with isolated preparations of the human urinary bladder. *Investig Urol* 4: 157
2. Alloussi S, Laval K-U, Eckert R, Ballering-Brühl B, Große-Freese M, Bulitta M, Schäfer M (1998) Trospium chloride (Spasmo-lyt®) in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *J Clin Res* 1: 439
3. de Geeter P (1993) Die Behandlung von Blasen-funktionsstörungen mit Oxybutynin in der urologischen Praxis – Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung 1990/91. *Kontinenz* 2: 201
4. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Höfner K (1999) Tolerability and efficacy of propiverine hydrochloride in patients with urgency and urge incontinence – A placebo controlled multicenter study in comparison with oxybutynin. *Br J Urol* 84: 646
5. Madersbacher H, Jähnig L, Rettig K (1995) Reizblasensymptomatik und Harndranginkontinenz. *Allgemeinarzt* 4: 501
6. Mazur D, Wehnert L, Dorschner W, Schubert G, Herfurth G, Alken R-G (1994) Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit Propiverinhydrochlorid bei Drangsymptomatik und Dranginkontinenz – Eine multizentrische Studie. *Kontinenz* 3: 17
7. Mazur D, Göcking K, Wehnert J, Schubert G, Herfurth G, Alken R-G (1994) Klinische und urodynamische Effekte einer oralen Propiverintherapie bei neurogener Harninkontinenz. *Urologe A* 33: 447
8. Stöhrer M, Madersbacher H, Richter R, Wehnert J, Dreikorn K (1999) Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia – A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 37: 196
9. Thüroff JW, Bunke B, Ebner A et al. (1991) Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 145: 813
10. Voigt R, Wehnert J, Blau U, Halaska M, Martan A, Michels W, Voigt P (1993) Langzeitbeobachtung bei medikamentöser Therapie des Harndrangsymptoms der Frau. *Kontinenz* 2: 125
11. Wada Y, Yoshida M, Kitani K et al. (1995) Comparison of the effects of various anticholinergic drugs on human isolated urinary bladder. *Arch Intern Pharmacodyn Ther* 330: 76
12. Wiedemann A, Monser C, Braun W, Zumbe J (1998) Sozioökonomische Aspekte der Harninkontinenz – Einsparpotential durch Anticholinergika. *Urologe B* 38: 154