

Kommentar zur STAR-Studie [3]: Vergleich der Effektivität und Verträglichkeit von Solifenacin und Tolterodin retard in der Behandlung der überaktiven Blase

Zum Beitrag

Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L et al. (2005) A comparison of the efficacy and tolerability of Solifenacin succinate and extended release Tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR Trial. *European Urology* 48: 464–470

Studiendesign

Frauen und Männer mit den Symptomen einer überaktiven Blase (OAB, Pollakisurie, imperativer Harndrang oder Dranginkontinenz) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer mussten mindestens 18 Jahre alt gewesen sein und die Symptomatik seit mindestens 3 Monaten bestanden haben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Belastungsincontinenz, mischinkontinente Patienten, bei denen die Belastungskomponente dominierte, Patienten mit neurologischen Ursachen für die unnormale Detrusoraktivität,

Die Studie wurde in 17 europäischen Ländern zwischen Mai 2003 und Oktober 2004 durchgeführt. In 117 Studienzentren wurden 1355 Patienten gescreent (Screening; Woche: –2). Danach durchliefen alle Patienten eine 2-wöchige Placeboeinstiegsphase. Vor der nächsten Visite (Baseline; Woche: 0) füllten die Patienten ein 3-tägiges Miktionsprotokoll aus. Die Patienten wurden in die Behandlungsphase der Studie eingeschlossen sofern im Mik-

tionsprotokoll entweder durchschnittlich ≥ 8 Miktionen täglich, durchschnittlich mindestens ein Inkontinenzereignis täglich oder durchschnittlich mindestens ein Ereignis mit imperativem Harndrang täglich dokumentiert wurden.

Die Patienten wurden randomisiert (stratifiziert pro Studienzentrum) in der Doppelblindstudie auf Solifenacin 5 mg oder Tolterodin retard 4 mg täglich eingestellt. Nach 4-wöchiger Therapie hatten die Patienten die Option die Studie mit der Einstiegsdosis fortzuführen oder den Wunsch nach einer Dosiserhöhung zu äußern. Unter Zugrundelegung der Zufriedenheit des Patienten mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit der bisherigen Studienmedikation und nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt wurden gegebenenfalls Solifenacin 5 mg auf 10 mg/Patient täglich umgestellt. Für Tolterodin ist eine maximale Dosierung von 4 mg täglich zugelassen. Aus diesem Grund erhielten Tolterodin-Patienten mit Dosiserhöhungswunsch anstelle einer Dosiserhöhung ein (verblindetes) Placebo. Während der 12-wöchigen Therapiedauer nah-

men die Patienten täglich jeweils 2 Tabletten (Solifenacin bzw. Placebo) sowie eine Hartkapsel (Tolterodin retard 4 mg oder Placebo) ein. Dieses „Double-Dummy-Design“ gewährleistete den doppelblinden Charakter der Studie.

Tolterodin retard 4 mg bzw. das entsprechende Placebo wurden mittels einer zusätzlichen Verkapselung verblindet. Entsprechend der europäischen Guideline zu retardierten Arzneimitteln wurde durch In-vitro-Freisetzungsforschung gezeigt, dass die eingesetzte Tolterodin-Studienmedikation und handelsübliches Tolterodin ein ähnliches Freisetzungsverhalten im Reagenzglas aufwiesen (Yamanouchi B.V. data on file).

Ergebnisse

Primärer Endpunkt – Abnahme der täglichen Miktionen

Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Solifenacin (5 mg/10 mg) gegenüber Tolterodin retard 4 mg im Vergleich des Rückganges der Miktionen/24 h zwi-

Tab. 1 Rückgang der Miktionen/24 h zwischen Baseline und Studienende

| Parameter | Solifenacin 5 mg/10 mg | Tolterodin 4 mg | Differenz (Solifenacin vs. Tolterodin) |
|-----------------------|------------------------|-----------------|--|
| Baseline (n) | 11,78 | 11,66 | 0,12 |
| Endwert (n) | 9,33 | 9,42 | –0,09 |
| Veränderung (absolut) | –2,45 | –2,24 | –0,21 |
| Veränderung [%] | –21 | –19 | –2 |

schen Baseline und Studienende bei den Patienten, welche die Studie protokollgerecht beendeten (Per Protocol Set, PPS;

■ **Tab. 1).**

Im primären Endpunkt wurde eine Nicht-Unterlegenheit von Solifenacin (5 mg/10 mg) gegenüber Tolterodin retard 4 mg nachgewiesen (Test auf „Nicht-Unterlegenheit“, $p=0,004$).

Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte mit supportivem oder explorativem Charakter wurden in der Studie erhoben, um die mittels des primären Endpunktes bestätigte Hypothese des „Nachweises der Nicht-Unterlegenheit von Solifenacin (5 mg/10 mg) gegenüber Tolterodin retard 4 mg“ zu unterstützen. Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte bekräftigen die oben genannte Eingangshypothese (■ **Tab. 2**).

Werden die Veränderungen der sekundären Endpunkte nicht entsprechend der eigentlichen Studienhypothese dargestellt, sondern wird stattdessen auf Überlegenheit von Solifenacin gegenüber Tolterodin retard 4 mg getestet, so ergeben sich die in ■ **Tab. 3** aufgeführten p-Werte.

Verträglichkeit

Parameter der Verträglichkeit

Werden die unerwünschten Ereignisse nicht entsprechend der Studienhypothese dargestellt, sondern wird stattdessen auf Überlegenheit getestet, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der Verträglichkeit zugunsten von Tolterodin (Mundtrockenheit und Obstipation; ■ **Tab. 4, 5, 6**).

Diskussion

Mit der STAR-Studie wurde ein wichtiger Schritt zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowohl von Solifenacin als auch von retardiertem Tolterodin geleistet. In einer aufwendigen Studie wurde ein auf dem Markt neu eingeführtes Präparat mit einem eingeführten Präparat verglichen. Die Ergebnisse der Studie sind jedoch nicht selbsterklärend. Die Ergebnisse der Studie kann man ganz unterschiedlich interpretieren. Es ergeben

sich eine Reihe von Aspekten, die kritisch diskutiert werden müssen.

Die statistische Methodik

Die Ergebnisse des primären Endpunktes der Studie bestätigen die Nicht-Unterlegenheit von Solifenacin (5 mg/10 mg) im direkten Vergleich mit retardiertem Tolterodin (4 mg) hinsichtlich der Reduktion der Miktionsfrequenz. Der Nachweis der „Nicht-Unterlegenheit“ (non-inferiority) der Prüfsubstanz ist grundsätzlich nicht gleichzusetzen mit dem Nachweis einer „Gleichwertigkeit“ (equivalence) oder einer „Überlegenheit“ (superiority) gegenüber einer Vergleichssubstanz.

Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte haben supportiven oder explorativen Charakter und bestätigen das Ergebnis im primären Endpunkt, nämlich dass Solifenacin in der Reduktion der Miktionsfrequenz Tolterodin retard 4 mg nicht unterlegen ist. Insofern unterstützen die Ergebnisse der sekundären Analyse die Ergebnisse der primären Analyse, d. h. sie unterstützen die Nicht-Unterlegenheit von Solifenacin gegenüber Tolterodin. Allerdings ist die Schlussfolgerung der Überlegenheit hier statistisch nicht zulässig. Diese Bewertung von Chapple et al. [3] gründet sich auf Testung der sekundären Zielparameter auf Überlegenheit. Dabei berücksichtigen die Autoren nicht, dass vor Studienbeginn als Studienhypothese der Nachweis der „Nicht-Unterlegenheit“ formuliert wurde. Nur diese Fragestellung konnte in der Studie nachgewiesen oder widerlegt werden. Sekundäre Endpunkte sind normalerweise nicht für Überlegenheitsaussagen geeignet. Sollte jedoch eine Überlegenheit wissenschaftlich nachgewiesen werden, ist entweder eine neue Studie notwendig, die diese Hypothese prüft, oder die Datenlage muss trotz des anderslautenden Studienziels für den Nachweis einer Überlegenheit ausreichen, d. h. das 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der beiden Präparate darf die 0 nicht enthalten. Eine solche Datenlage ist aber in der Studie nicht gegeben.

Werden diese statistischen Regeln jedoch „großzügig“ ausgelegt, dann könnten die berechneten p-Werte (Testung auf Überlegenheit) dahingehend

interpretiert werden, dass Solifenacin in flexibler Dosierung gegenüber Tolterodin retard 4 mg in den meisten sekundären Endpunkten überlegen sei. Korrigiert man das Signifikanzniveau für die untersuchten sekundären Zielparameter jedoch nach der Bonferroni-Methode, um das multiple Testen einer Vielzahl sekundärer Endpunkte zu berücksichtigen, so wäre Solifenacin statistisch signifikant wirksamer als Tolterodin retard 4 mg in 2 Parametern (Dranginkontinenzereignisse und Vorlagenverbrauch).

Werden die statistischen Regeln gleichermaßen großzügig beim Vergleich der Verträglichkeit angewandt, so ergeben sich interessanterweise signifikante Vorteile für Tolterodin retard 4 mg gegenüber Solifenacin (5 mg/10 mg) bei dem Anteil der Patienten mit dokumentierter Mundtrockenheit und Obstipation. Schlussendlich beweisen unter harten Kriterien die Ergebnisse der STAR-Studie aber weder die überlegene Wirksamkeit von Solifenacin noch die bessere Verträglichkeit von Tolterodin.

Galenik von Tolterodin retard 4 mg

Tolterodin retard 4 mg bzw. das entsprechende Placebo wurden mittels einer zusätzlichen Verkapselung ohne „back filler“ verblindet. Die Autoren der Veröffentlichung weisen darauf hin, dass entsprechend der europäischen Guideline zu retardierten Arzneimitteln (CPMP/EWP/QWP/604/96) durch In-vitro-Freisetzungsforschung gezeigt werden konnte, dass die eingesetzte Tolterodin-Studienmedikation und handelsübliches Tolterodin ein ähnliches Freisetzungverhalten im Reagenzglas aufweisen (Yamanouchi B.V. data on file; [3]).

Die europäische Guideline zu retardierten Arzneimitteln bezieht sich in erster Linie auf den Prozess der Qualitätskontrolle bei der Größenanpassung der Produktion kleiner Mengen eines Wirkstoffs (die z. B. in klinischen Studien eingesetzt wurden) und der großtechnischen Produktion zur Bedienung eines Marktes. Während einer solchen Größenanpassung der Produktion soll immer wieder mittels In-vitro-Freisetzungskurven die Vergleichbarkeit der ursprünglich wirksamen Produktionscharge mit der großtechnisch

Hier steht eine Anzeige.



| Parameter | Solifenacin | | | Tolterodin | | |
|--|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| | Baseline (n) | Endwert (n) | Veränderung | Baseline (n) | Endwert (n) | Veränderung |
| Drang Ereignisse/Tag | 6,01 | 3,16 | -2,85 | 5,84 | 3,42 | -2,42 |
| Dranginkontinenz Ereignisse/Tag | 2,31 | 0,89 | -1,42 | 2,12 | 1,29 | -0,83 |
| Inkontinenz Ereignisse/Tag | 2,77 | 1,17 | -1,6 | 2,55 | 1,44 | -1,11 |
| Nykturie Ereignisse/Nacht | 2,02 | 1,31 | -0,71 | 1,92 | 1,29 | -0,63 |
| 50%ige Abnahme der Inkontinenzereignisse [%] | | | 74 | | | 66 |
| Kontinent geworden bis Studienende [%] | | | 59 | | | 49 |
| Patientenurteil zum Blasenstatus | 4,43 | 2,92 | -1,51 | 4,45 | 3,12 | -1,33 |
| Vorlagenverbrauch/Tag | 3,25 | 1,53 | -1,72 | 2,93 | 1,74 | -1,19 |
| Harnvolumen [ml/Blasenentleerung] | 146,71 | 184,68 | +37,95 | 145,13 | 176,13 | +31,00 |
| Patienten mit Dosiserhöhung (4 Wochen) [%] | | | 48 | | | 51 |

| Veränderung Baseline vs. Endwert | Solifenacin 5 mg/10 mg | Tolterodin 4 mg | p |
|---|------------------------|-----------------|--------|
| Drangereignisse/Tag (absolut) | -2,85 | -2,42 | 0,035 |
| Dranginkontinenzereignisse/Tag (absolut) | -1,42 | -0,83 | 0,001 |
| Inkontinenzereignisse/Tag (absolut) | -1,60 | -1,11 | 0,006 |
| Nykturieereignisse/Nacht (absolut) | -0,71 | -0,63 | 0,730 |
| Patienten mit einer mindestens 50%igen Abnahme der Inkontinenzereignisse [%] | 74 | 67 | 0,021 |
| Patienten, die an Baseline inkontinent waren, aber kontinent am Studienende [%] | 59 | 49 | 0,006 |
| Änderung des vom Patienten empfundenen Blasenstatus (absolut) | -1,51 | -1,33 | 0,006 |
| Benötigte Windeln/Tag/Vorlagenverbrauch (absolut) | -1,72 | -1,19 | 0,0023 |
| Ausgeschiedenes Harnvolumen/Blasenentleerung [ml] | 37,95 | 31,00 | 0,010 |

| Ereignisse | Solifenacin 5 mg/10 mg | Tolterodin 4 mg | p ^a |
|-----------------|------------------------|-----------------|----------------|
| Mundtrockenheit | 30 | 24 | <0,05 |
| Obstipation | 6,4 | 2,5 | <0,05 |
| Sehstörungen | 0,5 | 1,5 | n.s. |

^a Chapple et al. [3].
n.s. nicht signifikant.

| UE | Milde UE | | Mäßig starke UE | | Starke UE | |
|-----------------|-------------|------------|-----------------|------------|-------------|------------|
| | Solifenacin | Tolterodin | Solifenacin | Tolterodin | Solifenacin | Tolterodin |
| Mundtrockenheit | 17,5 | 14,8 | 10,8 | 7,7 | 1,7 | 1,5 |
| Obstipation | 3,2 | 1,3 | 2,7 | 1,0 | 0,5 | 0,2 |
| Sehstörungen | 0,7 | 0,7 | 0,0 | 1,0 | 0,0 | 0,0 |

UE unerwünschte Ereignisse.

| Patienten mit Studienabbruch | Solifenacin 5/10 mg | Tolterodin 4 mg |
|---|---------------------|-----------------|
| Studienabbrüche insgesamt | 5,9 | 7,3 |
| Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse | 3,5 | 3,0 |

hergestellten Massenware sichergestellt werden. Aus diesem Grund ist diese Guideline nur bedingt geeignet, um die Vergleichbarkeit eines handelsüblichen Präparats mit einer verblindeten Prüfmedikation sicherzustellen.

Interessanterweise empfiehlt diese Guideline „In-vivo-/In-vitro-Korrelationen“ zu entwickeln, um Rückschlüsse aus dem „In-vitro-Freisetzungverhalten“ mit dem Verhalten „in vivo“ ziehen zu können. Eine solche „In-vivo-/In-vitro-Korrelationen“ zwischen handelsüblichem Tolterodin retard und dem in der Studie eingesetzten wurde entgegen den Empfehlungen der Guideline nicht untersucht. In der Guideline wurde ein „ähnliches Freisetzungverhalten“ als eine tolerierte Abweichung von bis zu 10% definiert. Unter Berücksichtigung der geringen Unterschiede in der Wirksamkeit von Solifenacin (5 mg/10 mg) und Tolterodin retard 4 mg könnte eine Abweichung im Tolterodin-Freisetzungverhalten von 10% die Ergebnisse der Studie messbar beeinflussen haben. Ein unangreifbares Studiendesign hätte vor Beginn der Untersuchung die Bioäquivalenz der eingesetzten Vergleichsmedikation mit handelsüblichem Tolterodin sichergestellt.

Placebogruppe

Das Fehlen einer Placebogruppe erschwert generell die Bewertung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. In Studien mit Anticholinergika wurden teilweise sehr deutliche Unterschiede in der Placeboresponse ermittelt. Rückschlüsse auf durch das Studiendesign bedingte Effekte können deshalb nicht gezogen wer-

den. Der Vergleich mit anderen Studien wird so erschwert.

Vergleich mit bisherigen Studien

In der STAR-Studie wurden für Tolterodin vergleichsweise geringere Effekte nachgewiesen, die im Widerspruch zu der dokumentierten Wirksamkeit von Tolterodin retard in anderen Studien steht. So wurde z. B. eine Reduktion der Anzahl der Dranginkontinenzereignisse/Tag unter Tolterodin retard 4 mg während der 12-wöchigen Therapiephase um 39% dokumentiert. Im Gegensatz dazu berichteten Khullar et al. [6] sowie Diokno et al. [5] von einer Abnahme der Dranginkontinenzereignisse um 59% bzw. 69%. Ob die Ergebnisse für Tolterodin retard 4 mg in dieser Studie mit unterschiedlichen Patientenkollektiven mit einem aufgrund der zusätzlichen Verkapselung eingeschränkt wirksamen Tolterodin oder mit anderen Faktoren erklärt werden kann, bleibt im Bereich der Spekulation.

Darstellung der Ergebnisse

Die Daten für die Solifenacin-Patienten wurden gepoolt dargestellt. Aus diesem Grund ist keine Aussage darüber möglich, ob die Solifenacin-Patienten, die nach 4-wöchiger Therapie die Dosis von 5 auf 10 mg erhöhten, von dieser Dosiserhöhung einen Wirksamkeitsvorteil hatten oder häufiger von unerwünschten Ereignissen betroffen waren. Bisher veröffentlichte Daten zu Solifenacin dokumentieren keinen Wirksamkeitsvorteil der höheren Dosierung [1, 2].

Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für 5 und 10 mg Solifenacin bezüglich der Wirksamkeit konnte in diesen 2 placebo-kontrollierten Doppelblindstudien nicht nachgewiesen werden. Da eine getrennte Auswertung für die Patienten, die nach 4 Wochen von 5 auf 10 mg Solifenacin hochtitriert wurden fehlt, kann ein Vorteil der höheren Dosierung bezüglich der Wirksamkeit nicht gefolgert werden. Dagegen zeigte sich in den bisherigen doppelblinden Studien eine eindeutige Dosisabhängigkeit der Verträglichkeit. Dieser Zusammenhang wurde sowohl bei Mundtrockenheit als auch bei Obstipation nachgewiesen [1, 2].

Dosisanpassung nach 4 Wochen

Nach 4 Wochen Therapie nahmen 51% der Tolterodin-Patienten die (scheinbare) Möglichkeit in Anspruch, die Dosis zu erhöhen. Unter Solifenacin erhöhten 48% der Patienten die Dosis von 5 auf 10 mg täglich. Sowohl für Solifenacin als auch für Tolterodin belegen Studiendaten, dass nach 4 Wochen Therapie die maximale Wirksamkeit noch nicht erreicht ist (product monograph Vesicare, July 2004, S. 28; [5, 7]). Somit ist der Wunsch jedes 2. Patienten, unter Solifenacin oder Tolterodin retard 4 mg nach 4-wöchiger Studienteilnahme eine Dosiserhöhung anzufordern, nicht überraschend.

Fazit für die Praxis

Das Studiendesign scheint unter Berücksichtigung marketingorientierter Fragestellungen gewählt worden zu sein. Dabei wird die Dosisanpassung in den Vordergrund gestellt, die für Tolterodin retard 4 mg zulassungsbedingt nicht möglich ist. So überzeugend diese Argumentation zunächst erscheint, bleibt jedoch in der Studie spekulativ, ob Patienten von der höheren Dosis tatsächlich profitiert haben. In der zugrunde liegenden Publikation wird das primäre Studienziel der „Nicht-Unterlegenheit von Solifenacin gegen Tolterodin retard bezüglich des Rückgangs der Miktionsfrequenz gegenüber einer statistisch fraglichen Überlegenheit in einzelnen sekundären Endpunkten zurückgestellt. Dies entspricht nicht der primären Zielsetzung der Untersuchung, sondern wirkt auf den Leser wie die Interpretation des Herstellers. Unerwünschte Wirkungen der Testsubstanz werden als zumeist nur leicht bis mäßig dargestellt, ohne auf die numerischen Unterschiede zwischen den Substanzen einzugehen. Erst nachträglich wird dargestellt, dass statistisch signifikante Vorteile zugunsten der 2. Testsubstanz bezüglich Mundtrockenheit und Obstipation nachweisbar sind.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. M. Goepel

Klinik für Urologie und Kinderurologie,
Klinikum Niederberg,
Robert-Koch-Straße 2, 42549 Velbert
goepel@klinikum-niederberg.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Cardozo L, Haab F, Chapple C et al. (2004) Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent Solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urology* 172: 1919–1924
2. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S et al. (2004) Randomized, double-blind placebo- and Tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Intern* 93: 303–310
3. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L et al. (2005) A comparison of the efficacy and tolerability of Solifenacin succinate and extended release Tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR Trial. *European Urology* 48: 464–470
4. Chapple CR (2006) Letter to the Editor. Reply to Jonas U, Rackley RR. *Eur Urology* 49: 187–190
5. Diokno AC (2003) Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of Oxybutynin and Tolterodine for overactive bladder: Results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 78: 687–695
6. Khullar V (2004) Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with Tolterodine extended release: A randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 64: 269–275
7. Siami P, Seidman LS, Lama D (2002) A multicenter, prospective, open-label study of Tolterodine extended-release 4 mg of overactive bladder: The speed of onset of therapeutic assessment trial (STAT). *Clinical Therapeutics* 24: 616–628