

Aktuelle Ansätze bei neurogener Detrusorüberaktivität

Patientenindividuelle Zweitlinientherapie mit intravesikalem Oxybutynin

Intravesikales Oxybutynin wird angewendet zur Unterdrückung der neurogenen Detrusorüberaktivität (neurogenic detrusor overactivity, NDO) aufgrund einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele (Spina bifida) bei Kindern ab sechs Jahren oder Erwachsenen, die ihre Blase mittels intermittierender Katheterisierung entleeren und nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt sind [1]. Diskutiert wurde der Einsatz der intravesikalen Behandlung als Zweitlinientherapie. Außerdem wurde die Option als Co-Medikation zu Botulinumtoxin erörtert.

Die neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes kann bei NDO-Patienten zu Folgeerkrankungen, Risiken und Komplikationen führen, wie u. a. Harnwegsinfekten, Harninkontinenz, Restharnbildung, arterieller Hypertonie im Rahmen einer autonomen Dysreflexie, Nierenfunktionsverlust oder Veränderungen der Blasenwand [2, 3]. Dabei können einige der Komplikationen potenziell lebensbedrohlich sein [2, 3].

Für die Erstlinientherapie der NDO empfehlen die Leitlinien orale Anticholinergika [4], jedoch kommt es durch diese nicht selten zu Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit oder Obstipation [5]. „Mit intravesikalem Oxybutynin steht eine Option für die Zweitlinienbehandlung der NDO zur Verfügung, wenn Patienten nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt sind oder nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten“, erklärte Dr. Almuth Angermund, Leitende Ärztin, Neuro-Urologie der Schön Klinik Vogtareuth. Bei Vesoxx® handelt es sich um das erste und einzige in Deutschland zugelassene Oxybutynin-Präparat zur intravesikalen Anwendung [1].

Studiendaten zur Wirksamkeit

Um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intravesikalem Oxybutynin zu untersuchen, erhielten 35 Patienten im Rahmen einer randomisierten, prospektiven, aktiv kontrollierten, offenen Multicenter-Studie über 28 Tage entweder dreimal täglich 10 ml 0,1% Oxybutyninhydrochlorid intravesikal (n=18)

oder 5 mg Oxybutyninhydrochlorid oral (n=17) [6].

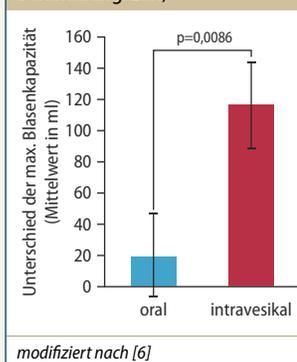
Der primäre Wirksamkeitspunkt war die Veränderung der maximalen Blasenkapazität zwischen dem Beginn der Studie und nach vier Wochen, bewertet mittels urodynamischer Untersuchungen. Demnach führte die intravesikale Anwendung zu einer Steigerung der maximalen Blasenkapazität um 117 ml gegenüber 18 ml bei oraler Gabe (s. **Abb. 1**). Die Differenz erwies sich als statistisch signifikant ($p=0,0086$). Die direkte Applikation über den Katheter in die Blase lässt durch die Umgehung des intestinalen First-Pass-Effekts im Vergleich zur oralen Therapie auch weniger Nebenwirkungen für die Patienten erwarten [7].

Insgesamt kam es in der Studie bei 55,6% (intravesikal) bzw. 82,4% (oral) der Patienten nach 28-tägiger Behandlung zu Nebenwirkungen [6]. Ein relevanter Anstieg anticholinergischer Effekte wurde unter der intravesikalen Therapie im Vergleich zu Visite 1 nicht beobachtet, während sich unter oraler Gabe eine deutliche Zunahme anticholinergischer Effekte zeigte.

Therapie schnell umstellen

Weitere von Dr. Angermund präsentierte Ergebnisse einer umfangreichen Metaanalyse zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von anticholinergen Medikamenten bei der Behandlung von erwachsenen NDO-Patienten zeigen, dass keines der untersuchten Anticholinergika einem anderen überlegen war [8]. „Falls

Abb. 1 Maximale Blasenkapazität unter oralem vs. intravesikalem Oxybutynin (28 Tage Behandlungszeit)



ein Patient mit neurogener Detrusorüberaktivität ein Antimuskarinikum nicht verträgt oder die Wirkung unzureichend ist, sollten Ärzte davon absehen, die oralen Substanzen mehrfach zu wechseln. Vielmehr empfiehlt sich eine schnelle Umstellung auf die intravesikale Behandlung“, so Dr. Angermund.

Intravesikales Oxybutynin blockiert Muskarinrezeptoren der Harnblase, verringert die präsynaptische Ausschüttung von Acetylcholin und wirkt durch seinen kalziumantagonistischen Effekt direkt spasmolytisch auf den Detrusormuskel [9, 10]. Zudem wirkt es unmittelbar am Urothel und inhibiert C-afferente Fasern, wodurch eine lokalanästhetische Wirkung entsteht [10–12]. Intravesikales Oxybutynin senkt den Detrusordruck, überführt ein Hochdrucksystem in ein Niederdrucksystem und schützt dadurch die Nieren langfristig [6, 9, 13–15].

Impressum

Virtuelles Pressegespräch „Neurogene Detrusorüberaktivität: intravesikales Oxybutynin als Option einer patientenindividuellen 2line-Therapie“
10. Juni 2021

Bericht:
Anne Göttenauer, Dortmund

Redaktion:
Dr. Tobias Berenz

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Der Urologe“
Band 60, Heft 8, August 2021

Mit freundlicher Unterstützung der
Farco-Pharma GmbH, Köln

Die Herausgeberinnen und Herausgeber
der Zeitschrift übernehmen keine
Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführer: Fabian Kaufmann,
Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

Die Springer Medizin Verlag GmbH
ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Interview mit Dr. Sajjad Rahnama'i, Universität Maastricht/Uniklinik RWTH Aachen, zu Oxybutynin und Botulinumtoxin



© Dr. M.S. Rahnama'i

Wie bewerten Sie die Möglichkeit, durch die zusätzliche intravesikale Oxybutynin-Gabe bei NDO die Intervalldauer zwischen den Botulinumtoxin-Injektionen positiv zu beeinflussen?

Rahnama'i: In der Regel müssen die Patienten alle sechs bis neun Monate für eine Wiederholung der Botulinumtoxin-Behandlung in die Klinik kommen. Diese Zeiträume kann man durch das intravesikale Oxybutynin auf bis zu einmal jährlich verlängern. Dabei ist nicht nur von Vorteil, dass die Patienten nicht mehr so häufig behandelt werden müssen. Sie müssen sich vor allem auch nicht mehr so häufig einem Eingriff unterziehen, der meist nur unter Narkose erfolgen kann. Dieses könnte damit verbundene mögliche Risiken senken und für die Patienten eine erhebliche Erleichterung darstellen.

„Mit seiner vielfältigen Wirkweise bietet intravesikales Oxybutynin in der Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität für Patienten eine gute und zur Lebensqualität beitragende Anwendungsoption“, betonte Dr. Sajjad Rahnama'i, Universität Maastricht/Uniklinik RWTH Aachen.

Co-Medikation zur Botulinumtoxin-Behandlung

Der Urologe erläuterte auch den möglichen Einsatz von oralem Oxybutynin nach der Verabreichung von Botulinumtoxin A bei Patienten mit NDO. So belegten entsprechende Daten einer prospektiven Beobachtungsstudie (n=105), dass der Gebrauch von Anticholinergika während der Botulinumtoxin-Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivi-

tät eine weitere Anwendungsmöglichkeit darstellt [16]. Die Patienten wurden im Rahmen der Studie 30, 120, 180 bzw. 270 Tage (Besuch 1, 2, 3 und 4) nach der Botulinumtoxin-Verabreichung nachbeobachtet. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Gebrauchs oraler Anticholinergika bei der Nachuntersuchung nach 180 Tagen von etwa 50 % im Vergleich zum vorherigen Besuch und nur noch 2,9 % der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt ohne zusätzliche anticholinerge Co-Medikation.

„Mit individueller Dosierung und dem durch Studiendaten gezeigten günstigen Nebenwirkungsprofil verfügt intravesikales Oxybutynin über gute Eigenschaften, um die Anwendung von Botulinumtoxin bei NDO bedarfsgerecht zu begleiten. Die Instillation

Wie beurteilen Sie die Anwendung bei Patienten, die auf eine Botulinumtoxin-Behandlung nicht angesprochen haben?

Rahnama'i: Wenn Botulinumtoxin zunächst nicht wirkt, kann das an einer fehlerhaften Aufbereitung des Wirkstoffs oder einer falschen Anwendung in der Blase liegen. Man kann den Patienten dann komplett auf intravesikales Oxybutynin umstellen oder einen zweiten Versuch mit Botulinumtoxin durchführen. Allerdings gilt zu beachten, dass gemäß Leitlinien und Studienlage auch bei einem vermuteten technischen Fehler Botulinumtoxin nicht früher als nach sechs Monaten erneut angewendet werden soll. Das heißt, der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass, wenn ein weiterer Versuch gewünscht ist, dieser erst nach einem halben Jahr stattfinden dürfte. In dieser Zeit könnte intravesikales Oxybutynin gegeben werden. Je nachdem, ob und wie gut Botulinumtoxin dann beim nächsten Mal anschlägt, kann die weitere alleinige oder eine ergänzende Oxybutynin-Anwendung in Erwägung gezogen werden.

kann dazu beitragen, die Zeiträume zwischen den Botulinumtoxin-Injektionen zu verlängern“, erklärte Dr. Rahnama'i.

Literatur

1. Vesoxx® Fachinformation, Stand: Juli 2020
2. Arbeitskreis Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP), S2k-Leitlinie „Neurourologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten“, AWMF-Reg.-Nr.: 179-001
3. Stein R et al., S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie“, AWMF-Reg.-Nr.: 043-047, Update 2019
4. Haensch CA et al., S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen“, AWMF-Reg.-Nr. 030/121
5. Pannek J, in: Michel M et al., Die Urologie, 2016, 1011-1018
6. Schröder A et al., NeuroUrol Urodyn 2016, 35:582-588
7. Krause P et al., J Urol 2013, 190:1791-1797
8. Madhuvrata P et al., Eur Urol. 2012, 62:816-830
9. Murakami S et al., Urol Int 2003, 71:290-298
10. Chapple CR et al., Urology 2002, 60(5 Suppl 1):82-8, discussion 88-9
11. Kim Y et al., Urology 2005, 65:238-242
12. De Wachter S, Wyndaele JJ, J Urol 2003, 169:1892-1895
13. Hirsch A et al., Vortrag 18, 30. Jahrestagung DMGP, 17.-20. Mai 2017, Ulm
14. Pannek J et al., Urology 2000, 55:358-362
15. Humblet M et al., NeuroUrol Urodyn 2015, 34:336-342
16. Finazzi-Agrò E et al., Spinal Cord 2013, 51:637-641

VESOXX 1 mg/ml, Lösung zur intravesikalen Anwendung. **Wirkst.:** Oxybutyninhydrochlorid. **Zus.:** 1 ml Lös. enth. 1 mg Oxybutyninhydrochlorid; 1 skalierte Fertigspritze m. 10 ml Lös. enth. 10 mg Oxybutyninhydrochlorid. Sonst. Bestandt.: Salzsäure, Natriumchlorid, Wasser f. Inj.-zwecke. **Anw.:** Zur Unterdrück. einer Detrusorüberaktivität aufgrund einer Rückenmarksverletz. od. Meningomyelozele (Spina bifida) b. Kdrn. ab 6 J. u. b. Erw., die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung entleeren u. nicht adäquat m. oralen Anticholinergika eingestellt sind. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkst. od. sonst. Bestandt.; schwere gastrointest. Erkrank. (z. B. schwere Colitis ulcerosa u. tox. Megakolon); Myasthenia gravis; Engwinkelglaukom u. Pat. m. einem Risiko dafür; begleitet. Sauerstoffther. **Nebenwirk.:** Harnwegsinfekt.; asymptomat. Bakteriurie; Hyperprolaktinämie; Prolaktin erhöht (einmalig); Teilnahmslosigk.; Halluzinat.; kognitive Stör.; Hyperaktivität; Schlaflosigk.; Schlafstör.; Agoraphobie; Orientierungsstör.; Aufmerksamkeitsstör.; Schwindelgefühl; Kopfschmerz; Somnolenz; Erschöpf.; Dysgeusie; getrübler Bewusstseinszustand; Bewusstlosigk.; anticholinerges Syndr.; Krampfanfall; Vertigo; Trockenes Auge; anomale Sinnesempfind. d. Auges; Akkommodationsstör.; supraventrik. Tachykardie; Hypotonie; Gesichtsröt.; Obstipat.; Mundtrockenh.; abdominale Beschwerden; Schmerzen im Unter- od. Oberbauch; Übelk.; Dyspepsie; Diarrhö; Hypohidrose; Ausschlag; nächtl. Schwitzen; (verstärkter) Harndrang; Proteinurie; Hämaturie; Stör. b. d. Entleer. d. Harnblase; Schmerzen an d. Instill.-stelle; Durst; Brustkorbbeschwerden; Kältegefühl. Verring. Sauerstoffsätt. im Rahmen einer Sauerstoffther. Bek. NW einer anticholinergen Ther. (bisher b. intravesikaler Anw. v. Oxybutynin nicht beob.): Erbrechen; Anorexie; vermind. Appetit; Dysphagie; gastroösophag. Refluxkrankh.; Pseudoobstrukt. b. Risikopat. (ältere Personen od. Pat. m. Obstipat. u. b. Behandl. m. and., die intest. Motilität verring. AM); Verwirrth.-zustand; Agitiert.; Angst; Alpträume; Paranoia; Sympt. einer depress.; Abhängigk. v. Oxybutynin (b. Pat. m. einer Vorgeschichte v. Drogen- od. Substanzmissbrauch); Arrhythmie; Hitzschlag; (Engwinkel-) Glaukom; Augeninnendruck erhöht; trockene Haut; Angioödem; Urtikaria; Photosensitivität; Überempfindlichk.; verschwomm. Sehen. Kdr. könnten empfindlicher f. d. Wirk. d. Produktes sein, insbes. in Hinblick auf psychiat. u. d. ZNS betreff. NW. **Warnhinw.:** Enth. d. sonst. Bestandteil m. bek. Wirk. Natrium (3,53 mg/ml). **Weit. Angaben:** s. Fach- u. Gebrauchsinfo. **Verschreibungspflichtig.** FARCO-PHARMA GmbH, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Köln, Deutschland. **Stand:** 09/2020