

Aktuelle Urologie

Neurogene Detrusorüberaktivität: Frühe Zweitlinientherapie mit Intravesikalem Oxybutynin

Die neurogene Detrusorüberaktivität (kurz NDO; neurogenic detrusor overactivity) ist eine Blasenfunktionsstörung, die durch eine Läsion im Gehirn oder Rückenmark verursacht wird und langfristig zu einer Schädigung der Nieren führen kann. Die mit der Erkrankung einhergehende Inkontinenz ist für die Betroffenen mit einer erheblichen Reduzierung ihrer Lebensqualität verbunden [1–3].

Seit September 2020 steht mit Vesoxx® (Oxybutyninlösung) das erste in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur intravesikalen Therapie der NDO zur Verfügung. Es ist zugelassen zur Unterdrückung der Detrusorüberaktivität aufgrund einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele (Spina bifida) bei Kindern ab 6 Jahren oder Erwachsenen, die ihre Blase mittels intermittierender Katheterisierung entleeren und nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt sind [4]. Die intravesikale Gabe berücksichtigen auch die aktuellen Leitlinien [6–9]. Die Umstellung auf die intravesikale Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die Therapieziele mit oralen Antimuskarinergika nicht zufriedenstellend erreicht werden oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten [8]. Eine große Meta-Analyse zeigte, dass keines der untersuchten oralen anticholinergen Medikamente bei NDO-Patienten einem anderen überlegen war [10]. Dies lässt den Schluss zu, dass bei unzureichender Wirkung oder nicht tolerablen Nebenwirkungen eine rasche Umstellung auf eine Zweitlinientherapie erfolgen sollte.

Vorteile von intravesikalem Oxybutynin

Durch die direkte Applikation von intravesikalem Oxybutynin über den Katheter

in die Blase wird größtenteils der First-Pass-Metabolismus in der Leber umgangen [11]. In einer offenen, randomisierten Studie bei 20 gesunden Erwachsenen zeigte sich bei intravesikaler im Vergleich zu oraler Gabe eine deutlich erhöhte Bioverfügbarkeit der Muttersubstanz Oxybutynin (294 %; 90 %-Konfidenzintervall [KI]: 211–408). Gleichzeitig erreichte die systemische Exposition gegenüber N-Desethyl-Oxybutynin (N-DEOB) nur 21 % (90 %-KI: 15–29) derjenigen Exposition, die bei Einnahme des oralen Präparats mit sofortiger Freisetzung festgestellt wurde [11]. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da N-DEOB v. a. für die Entstehung von Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wird.

Intravesikales Oxybutynin hat einen multimodalen Wirkmechanismus: Es blockiert die Muskarinrezeptoren und reduziert die präsynaptische Ausschüttung von Acetylcholin [12, 13]. Es wirkt durch den calciumantagonistischen Effekt spasmolytisch am Detrusormuskel [11, 12]. Zudem hat intravesikal appliziertes Oxybutynin als zusätzlichen Effekt eine lokalanästhetische Wirkung durch Blockierung der afferenten C-Fasern am Urothel [12, 14, 15]. Dies führt zu einer Senkung des Detrusordrucks sowie der Überführung des Hochdrucksystems in ein Niederdrucksystem und trägt somit zum langfristigen Nierenschutz bei [12, 16–19].



In einer randomisierten, prospektiven, aktiv kontrollierten, offenen Multicenter-Studie zur Behandlung der NDO an 35 erwachsenen Patienten erhöhte es ferner die maximale Blasenkapazität signifikant stärker als die orale Gabe (um 117 vs. 18 ml, $p=0,0086$) [19].

Fazit

Diese Ergebnisse zeigen, dass intravesikales Oxybutynin bei entsprechender Indikationsstellung frühzeitig als Zweitlinientherapieoption bei Patienten mit NDO in Erwägung gezogen werden sollte.

Literatur

- [1] Haab F. *Neurourol Urodyn* 2014; 33 (Suppl 3): S2–S5
- [2] Tapia CI et al. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 13
- [3] Tang DH et al. *BMC Neurol* 2014; 14: 74
- [4] Vesoxx® Fachinformation; Stand: Juli 2020
- [5] Haensch CA et al. Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen, S1-Leitlinie, 2020, in: DGN (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien; Stand: 08.03.2021
- [6] Stein R et al. DGU 2019. AWMF-Registernr. 043/047

KASUISTIK

Ausführliche Anamnese

Der 16-jährige Patient erlitt nach einem Mopedunfall eine traumatische inkomplette Querschnittlähmung (Paraparese sensibel und motorisch sub Th7). In der Akutphase wurde ein suprapubischer Katheter angelegt. 5 Wochen nach dem Trauma wird er im Rahmen der Frührehabilitation neuro-urologisch vorgestellt. Ein Ziel ist die Entfernung des suprapubischen Katheters und das Erlernen des aseptischen intermittierenden Selbstkatheterismus (ISK). Der Patient spürt die Blasenfüllung bei geschlossenem Katheter (4-stündliche Öffnung, dazwischen selten minimaler Harnabgang). Sonografisch ist die linke Niere unauffällig, rechts liegt ein leicht dilatiertes Nierenbeckenhohlraum vor. Die Blasenwand ist beginnend trabekuliert. Keine klinischen Zeichen einer autonomen Dysregulation.

Befund der Videourodynamik: Kleinkapazitive Blase (cystometrische Kapazität 250 ml) mit Detrusorüberaktivität bei erhaltener Sensitivität mit einer ausgeprägten Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie mit massiv ballonierter prostaticher Harnröhre und passagerem vesikoureteralen Reflux rechts (VURII°).

Erste medikamentöse Einstellung

Aufgrund der Detrusorüberaktivität wird mit einer oralen anticholinergen Medikation begonnen (3 × 15 mg Trosipiumchlorid). Bald nach Beginn der Therapie tritt jedoch rez. Übelkeit und Appetitlosigkeit auf mit Zunahme der bestehenden neurogenen Obstipation.

Zweitlinientherapie

Anlässlich der Nebenwirkungen wird eine Zweitlinientherapie mit initial 3 × 5 mg Oxybutynin intravesikal begonnen, die aufgrund des klinischen Bilds auf 3 × 10 mg Oxybutynin erhöht wird.

Der Patient kann problemlos den ISK selbst alle 4 Stunden durchführen. Blasenfüllungen bis 500 ml sind möglich, ohne dass ein Harnleak zwischen den Katheterisierungen auftritt. Anticholinerge Nebenwirkungen treten nicht auf.

Die Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten auch mittels Videourodynamik bestätigt spätes abgeschwächtes Blasengefühl bei Füllung bis 520 ml. Ruhige Speicherphase mit hoher Compliance, keine (triggerbare) Detrusoraktivität. Der Blasenhalshals bleibt geschlossen, keine ballonierete Harnröhre, Blasenwand glatt begrenzt, kein VUR.

Beurteilung: Effektive, komplette Detrusordruckdämpfung unter intravesikalen Oxybutynininstillationen (3 × 10 mg). Die Dosierung wird beibehalten. Steigerung der Lebensqualität des Patienten.

Medikamentenhinweis

Vesox 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 Katheterisier. entleeren u. nicht adäquat m. oralen Anticholinergika eingestellt sind. **Gegenanz.:** Überempfindlich. 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; getrüberter Bewusstseinszustand; Bewusstlosigk.; anticholinerges Syndr.; Krampfanfall; Vertigo; Trockenes Auge; anomale Sinnesempfind. d. Auges; Akkommodationsstör.; supraventrik. Tachykardie; Hypotonie; Gesichtsröt.; Obstipat.; Mundtrockenheit.; 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; Symp. 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; Überempfindlich.; 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

- [7] S2k-Leitlinie Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten, DMGP 2016 (wird z. Zt. aktualisiert). AWMF-Registernr. 179/0015
- [8] Blok B et al. 2020 <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/>; Stand: 13.01.2022
- [9] Kutzemberger J et al. Medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD) Entwicklungsstufe: S2k, DGU 2022. AWMF-Register-Nr.: 043–053
- [10] Madhuvrata P et al. Eur Urol 2012; 62: 816–830
- [11] Krause P et al. J Urol 2013; 190: 1791–1797
- [12] Chapple CR et al. Urology 2002; 60 (5 Suppl1): 82–88; discussion 88–89
- [13] Murakami S et al. Urol Int 2003; 71 (3): 290–298
- [14] Kim Y et al. Urology 2005; 65 (2): 238–242
- [15] De Wachter S, Wyndaele JJ. J Urol 2003; 169 (5): 1892–1895
- [16] Hirsch A et al. Vortrag 18, präsentiert auf der 30. DMGP-Jahrestagung, 17.–20. Mai 2017, Ulm, Deutschland
- [17] Pannek J et al. Urology 2000; 55 (3): 358–362
- [18] Humblet M et al. Neurourol Urodyn 2015; 34 (4): 336–342
- [19] Schröder A et al. Neurourol Urodyn 2016; 35 (5): 582–588

Impressum

BLICKPUNKT MEDIZIN zur Zeitschrift

Aktuelle Urologie

53. Jahrgang, Heft 2, März 2022

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Urologie.

Berichterstattung: Dr. Katrin Wolf, Eitorf

Redaktion: Helene Keller, Stuttgart

Titelbild: © YaBarsArt / stock.adobe.com

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden.

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Eine Sonderpublikation unterstützt von Farco Pharma GmbH, Köln.



FARCO