

Neurogene Detrusorüberaktivität

Therapie unabhängig von der Grunderkrankung möglich

Die neurogene Detrusorüberaktivität (Neurogenic Detrusor Overactivity, NDO) ist eine Blasenfunktionsstörung, verursacht durch eine Läsion in Gehirn oder Rückenmark [1]. Ursache für die NDO sind verschiedene neurologische Grunderkrankungen, z. B. eine Querschnittslähmung oder Krankheiten wie Multiple Sklerose (MS), Schlaganfall, Morbus Parkinson oder Meningomyelozele (Spina bifida) [2–4]. Dank einer aktuellen Zulassungserweiterung können ab sofort NDO-Betroffene unabhängig der Grunderkrankung von der Therapie mit intravesikalem Oxybutynin profitieren [5].

Bislang war die Zulassung von intravesikalem Oxybutynin (Vesoxx®; 1 mg/ml Oxybutynin-HCl)* zur Unterdrückung der Detrusorüberaktivität auf NDO-Patientinnen und -Patienten mit einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele begrenzt, die ihre Blase mittels intermittierender Katheterisierung (ISK) entleeren [5, 6].** Mit der Zulassungserweiterung können Betroffene mit NDO erkrankungsunabhängig mit intravesikalem Oxybutynin behandelt werden, sofern eine Therapie mit oralem Oxybutynin nicht effektiv war oder diese aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen werden musste. Weiterhin müssen die Patientinnen und Patienten sich selbst katheterisieren [5].

Davon können künftig NDO-Patientinnen und -Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen profitieren*. Das ist insbesondere für MS-Patientinnen und -Patienten relevant, da die NDO eine der häufigsten Blasenfunktionsstörungen bei MS darstellt [7]. Gerade für diese Gruppe werden durch die Zulassungserweiterung des intravesikalen Oxybutynins neue Therapiemöglichkeiten eröffnet.

Herausforderungen in der MS-Versorgung

Bei der NDO – einer chronischen neurogen bedingten Funktionsstörung des unteren Harntraktes – kommt es zu unkontrollierten (hohen) Detrusorkontraktionen, u. a. in der Speicherphase. Die Erkrankung geht mit einer erhöhten Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz einher [8]. Die Ausprägung der NDO richtet sich nach der Intensität und der Lokalisation der Schädigung des zentralen oder peripheren Ner-

vensystems, die durch die Grunderkrankung verursacht wird.

Diese Schädigungen führen häufig zu einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD) und vor allem zu einer NDO. So haben Umfragen und urodynamischen Untersuchungen zufolge ca. 65–80 % der MS-Erkrankten eine NLUTD [9–14]. Manche Studien gehen sogar von einer Prävalenz von mehr als 90 % nach zehn Jahren seit der Erstdiagnose aus und bezeichnen die Entwicklung der Blasenfunktionsstörungen im Verlauf der MS als „nahezu unvermeidlich“ [10, 11].

Die Folgen sind u. a. Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Nierenkomplikationen, die zum einen die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinflussen [15, 16], zum anderen das Risiko für Hospitalisierungen deutlich erhöhen [17]. Das hat eine Analyse von 46.271 NLUTD-Betroffenen (davon 9.315 mit MS) ergeben [9, 17]. Allerdings erhalten laut dem aktuellen Report des deutschen MS-Registers mehr als 47 % der MS-Patientinnen und -Patienten keine entsprechende Behandlung ihrer neurogenen Blasenfunktionsstörung [18].

Eine unbehandelte/unzureichend behandelte Harnblasenfunktionsstörung kann zu hohen Detrusordrücken sowie in der Folge zu häufigen symptomatischen (fiebrhaften) Harnwegsinfekten und langfristig zu irreversiblen Strukturschäden des Harntraktes führen. Medikamente zur Drucksenkung der Harnblase (z. B. Antimuskarinika) können neben anderen Nebenwirkungen auch zentralnervöse Erscheinungen hervorrufen und insbesondere die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen. Das kann u. a. bei der MS kritisch sein. Die Zulassungserweiterung von intravesikalem Oxybutynin ermöglicht u. a. für MS-Erkrankte neue Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie der NDO [5].

Neue Leitlinie betont Wirksamkeit und Sicherheit

Bei der NDO-Behandlung gilt der Einsatz von oralen Antimuskarinika international als Therapie der ersten Wahl. Im deutschsprachigen Raum wird die antimuskarinerge Therapie breit eingesetzt, insbesondere wenn der intermittierende Einmalkatheterismus durchgeführt wird [19]. Als Erstlinientherapie wird in der Anfang

Impressum

„Neurogene Detrusorüberaktivität: Therapie unabhängig von der Grunderkrankung möglich“
Literaturarbeit

Bericht:

Anne Göttenauer, Dortmund

Redaktion:

Dr. Friederike Holthausen

Leitung Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Die Urologie“

Band 61, Heft 10, Oktober 2022

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

Geschäftsführung: Fabian Kaufmann,
Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

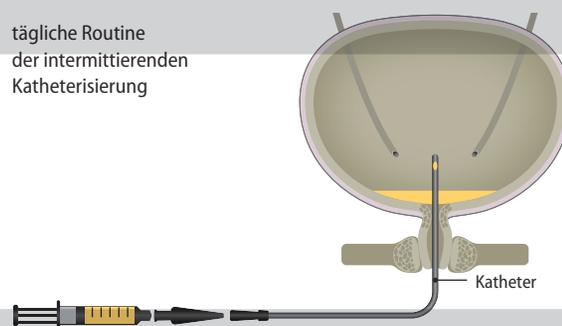
Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

© 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.

Abb. 1 Intravesikale Oxybutynin-Therapie

tägliche Routine
der intermittierenden
Katheterisierung



modifiziert nach [5]

2022 veröffentlichten S2k-Leitlinie zur medikamentösen NLUTD-Therapie die orale Gabe von Antimuskarinika wie Oxybutynin, Propiverin und Trosipium empfohlen [19]. Vor Therapiebeginn sollte eine video-urodynamische Klassifikation erfolgt sein.

Das primäre Therapieziel in der Behandlung neurogener Funktionsstörungen des unteren Harntraktes ist der Schutz des oberen Harntraktes. Bei Therapieversagen und/oder nicht tolerablen Nebenwirkungen der oralen Antimuskarinika-Gabe sollte die Instillation von Oxybutynin-Lösung intravesikal angeboten werden, wobei der intermittierende Einmalkatheterismus obligat ist.

Laut Leitlinienempfehlung soll sich die Dosierung nach der klinisch überprüften Wirksamkeit (z. B. Blasenentleerungsprotokoll) und/oder der urodynamisch überprüften Wirksamkeit sowie der individuellen Verträglichkeit orientieren. Neben einer gegebenenfalls nötigen höheren Dosierung empfiehlt die Leitlinie eine Kombination von Instillation und oraler antimuskariniger Therapie, sofern sich dies als effektiv erweist und sich dadurch weniger unerwünschte Nebenwirkungen zeigen [19].

Die neue Leitlinie schätzt die Wirksamkeit und Sicherheit bei der intravesikalen Gabe von Oxybutynin als erwiesenermaßen effizient, sicher und gut tolerabel ein [19]. Sie verweist zudem auf die Vorteile der intravesikalen im Vergleich zur oralen Anwendung [19]: Unter der intravesikalen Oxybutynin-Applikation zeigte sich eine höhere Bioverfügbarkeit bei geringerer Nebenwir-

kungsrate [20]. Insbesondere die höhere Bioverfügbarkeit des aktiveren Oxybutynin-R-Enantiomers kann zu einer höheren Effizienz führen [21].

Die Vorteile der intravesikalen Applikation sind durch die Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber und im Gastrointestinaltrakt zu erklären. In der Folge entsteht eine geringere Konzentration des aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutynin (NDEO) im Serumplasma. NDEO wird hauptsächlich für die Nebenwirkungen verantwortlich gemacht [22]. Daher lässt die direkte Wirkung in der Blase weniger unerwünschte Effekte erwarten [20, 23].

Insgesamt hilft die Therapie den Betroffenen, den Detrusordruck zu senken. Die Behandlung überführt ein Hochdrucksystem in ein Niederdrucksystem, wodurch die Nieren langfristig geschützt werden können [24, 25].

Einfache Integration in die tägliche ISK-Routine

Betroffene, die ihre Blase mittels aseptischer ISK entleeren, können die Behandlung mit intravesikalem Oxybutynin unkompliziert in ihren Alltag integrieren (**Abb. 1**) [5]. Von einer Neuro-Urologin/einem Neuro-Urologen wird die Dosierung gemäß Fachinformation patientenindividuell entsprechend den urodynamischen Parametern festgelegt.

Das intravesikale Oxybutynin wird nach der Katheterisierung ein- bis mehrmals täglich in die Blase instilliert, wobei die Dosierung bei Bedarf deutlich höher sein kann als bei der oralen Therapie. Nach vollständiger Blasenentleerung mittels Katheter wird eine mit Adapter versehene Fertigspritze, welche die

Oxybutynin-Lösung enthält, mit dem Katheter konnektiert [5]. Dabei ist das Verbindungsstück aufgrund seiner Form als Stufenkegel mit herkömmlichen (Einmal-)Kathetern kompatibel. So kann die erforderliche Dosis direkt in die Blase instilliert werden. Die einfache Integration in den Alltag fördert die Therapietreue der Erkrankten und damit den Therapieerfolg.

Fazit

Die Zulassungserweiterung von intravesikalem Oxybutynin ermöglicht Betroffenen künftig unabhängig von ihrer Grunderkrankung bei Therapieversagen und/oder nicht tolerablen unerwünschten Nebenwirkungen von oralen Antimuskarinika eine wirksame Alternative bei NDO in der Zweitlinientherapie. Dieser Einsatz des intravesikalen Oxybutynins wird in der neuen S2k-Leitlinie von den Autorinnen und Autoren empfohlen. Insbesondere MS-Erkrankte können von der Zulassungserweiterung profitieren, da sie häufig von NLUTD betroffen sind.

*Vesoxx® (1mg/ml) wird angewendet zur Unterdrückung einer neurogenen Detrusorüberaktivität bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung entleeren und nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt werden können [5].

**Vesoxx® 1 mg/ml wurde bislang angewendet zur Unterdrückung einer Detrusorüberaktivität aufgrund einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele (Spina bifida) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung entleeren und nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt waren [6].

Literatur

1. Haab F, NeuroUrol Urodyn 2014, 33:52–55
2. Stein R et al., S2k-Leitlinie der AWMF, Registernr. 043–047
3. Böthig R et al., S2k-Leitlinie der AWMF, Registernr. 179/001; Der Urologe A 2017, 56:85–792
4. Haensch et al., S1-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
5. Vesoxx® Fachinformation, Stand: August 2022
6. Vesoxx® Fachinformation, Stand: Juli 2020
7. Feneberg W et al., J Neurol 2000, 247 (Suppl 3):III/171
8. Hemmer B et al., S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
9. Domurath B et al., Nervenarzt 2021, 92:349–358
10. Tornic J et al., Curr Neurol Neurosci Rep 2018, 18:54
11. De Sèze M et al., Mult Scler 2007, 13:915–928
12. Porru D et al., Spinal Cord 1997, 35:33–36
13. Mahajan ST et al., J Urol 2010, 183:1432–1437
14. Cox L et al., J Neurol Neurobiol 2015; <http://dx.doi.org/10.16966/2379-7150.105>
15. Khalaf KM et al., NeuroUrol Urodyn 2016, 35:48–54
16. Hemmett L et al., QJM 2004, 97:671–676
17. Manack A et al., NeuroUrol Urodyn 2011, 30:395–401
18. Flachenecker P et al., Fortschr Neurol Psychiatr 2020, 88:436–450
19. Kutzenberger J et al., S2k-Leitlinie, DGU 2022, AWMF-Registernr. 043–053
20. Schröder A et al., NeuroUrol Urodyn 2016, 35:582–588
21. Kretschmar M et al., J Clin Pharmacol 2021, 61:961–971
22. Buysse G et al., J Urol 1998, 160 (3 Pt 1):892–826
23. Krause P et al., J Urol 2013, 190:1791–1797
24. Pannek J et al., Urology 2000, 55:358–362
25. Humblet M et al., NeuroUrol Urodyn 2015, 34:336–342

VESOXX 1 mg/ml, Lösung zur intravesikalen Anwendung.

Wirkstoff: Oxybutyninhydrochlorid. **Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 1 mg Oxybutyninhydrochlorid; 1 skalierte Fertigspritze mit 10 ml Lösung enthält 10 mg Oxybutyninhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: Salzsäure, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Unterdrückung einer neurogenen Detrusorüberaktivität (Neurogenic Detrusor Overactivity; NDO) bei Kindern ab 6 Jahren u. bei Erwachsenen, d. ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung (CIC) entleeren, wenn sie durch eine Behandlung mit oralen Anticholinergika aufgrund mangelnder Wirksamkeit und/oder unerträglicher Nebenwirkungen nicht adäquat eingestellt werden können. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. sonstige Bestandteile; schwere gastrointestinale Erkrankungen (z. B. schwere Colitis ulcerosa u. toxisches Megakolon); Myasthenia gravis; Engwinkelglaukom u. Patienten mit einem Risiko dafür; begleitende Sauerstofftherapie. **Nebenwirkungen:** Harnwegsinfektion; asymptomatische Bakteriurie; Hyperprolaktinämie; Prolaktin erhöht; Teinahnmslosigkeit; Halluzinationen; kognitive Störungen; Hyperaktivität; Schlaflosigkeit; Schlafstörungen; Agoraphobie; Orientierungsstörung; Aufmerksamkeitsstörungen; Schwindelgefühl; Kopfschmerz; Somnolenz; Erschöpfung; Dysgeusie; getrübler Bewusstseinszustand; Bewusstlosigkeit; anticholinerges Syndrom; Krampfanfall; Vertigo; Trockenes Auge; anomale Sinnesempfindung d. Auges; Akkommodationsstörung; supraventrikuläre Tachykardie; Hypotonie; Gesichtsrötung; Obstipation; Mundtrockenheit; abdominale Beschwerden; Schmerzen im Unter- od. Oberbauch; Übelkeit; Dyspepsie; Diarrhö; Hypohidrose; Ausschlag; nächtliches Schwitzen; (verstärkter) Harndrang; Proteinurie; Hämaturie; Störungen bei d. Entleerung d. Harnblase; Schmerzen an d. Instillationsstelle; Durst; Brustkorbschmerzen; Kältegefühl. Verringerte Sauerstoffsättigung im Rahmen einer Sauerstofftherapie. Bekannte Nebenwirkungen einer anticholinergen Therapie (bisher bei intravesikaler Anwendung v. Oxybutynin nicht beobachtet): Erbrechen; Anorexie; verminderter Appetit; Dysphagie; gastroösophageale Refluxkrankheit; Pseudoobstruktion bei Risikopatienten (ältere Personen od. Patienten mit Obstipation u. bei Behandlung mit anderen, die intestinale Motilität verringenden Arzneimitteln); Verwirrheitszustand; Agitiertheit; Angst; Alpträume; Paranoia; Symptome einer Depression; Abhängigkeit v. Oxybutynin (bei Patienten mit einer Vorgeschichte v. Drogen- od. Substanzmissbrauch); Arrhythmie; Hitzschlag; (Engwinkel-)Glaukom; Augeninnendruck erhöht; trockene Haut; Angioödem; Urtikaria; Photosensitivität; Überempfindlichkeit. Kinder könnten empfindlicher für d. Wirkung des Produktes sein, insbesondere in Hinblick auf psychiatrische u. das ZNS betreffende Nebenwirkungen. **Warnhinweis:** Enthält den sonstigen Bestandteil mit bekannter Wirkung Natrium (3,56 mg/ml). **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinfo. **Verschreibungspflichtig.** FARCO-PHARMA GmbH, Gereonsmühlengasse 1–11, D–50670 Köln. **Stand:** 08/2022.