

Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität (NDO)

Therapie der NDO

- Ziele bei neuro-urologischen Beschwerden
- Therapie der Blasenfunktionsstörung nach Leitlinien
- Lokale Anwendungen – intravesikal, intramuskulär
- Verteilung der Muskarinrezeptoren im Körper
- Anticholinergika im Vergleich
- Systemische unerwünschte Wirkungen von Anticholinergika

Ziele der Behandlung neuro-urologischer Beschwerden¹

Primäre Ziele der Behandlung:

- Schutz der oberen Harnwege
- Herstellung/Erhalt der Harnkontinenz
- Verbesserung der Lebensqualität der Patienten

Dabei sollten auch die **Behinderung des Patienten, technische Anforderungen und mögliche Komplikationen** berücksichtigt werden



¹ Blok B. et al., EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Unterstützte Blasenentleerung¹



Credé / Valsalva Manöver hohes Risiko einen Überdruck zu erzeugen



Geeignete Hilfsmittel: Kondom-Urinale & Vorlagen

Risikoärmste Methode: Intermittierender Einmalkatheterismus in aseptischer Technik²

1. Blok B. et al., EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. 2. Arbeitskreis Neuro-Urologie der DMGP, S2k-Leitlinie, Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten. AWMF: 179-001. Stand 09/2021

1. Linientherapie

Orale Anticholinergika

Erwachsene:
Oxybutynin,
Propiverin und
Tropiumchlorid

Kinder:
Oxybutynin,
Propiverin und
Solifenacin

Dosiseskalation
und Kombinations-
therapie** möglich

2. Linientherapie

Intravesikales Oxybutynin

Oxybutynin-
Instillation in die
Blase

Kombinations-
therapie** möglich

3. Linientherapie*

Minimalinvasive Verfahren

Intramuskuläre
Injektion von
Botulinumtoxin
in den Detrusor

4. Linientherapie

Invasive Verfahren

Operative
Eingriffe, u. a. am
Blasenhals und
der Harnröhre

**Restharnfreie
Blasenentleerung:
Begleitender ISK als
Goldstandard**

Mögliches Vorgehen bei der Therapie der NDO im Einklang mit den Leitlinien (Quelle: Farco-Pharma GmbH)

* Bei Versagen der antimuskarinen Therapie kann das β_3 -Sympathomimetikum Mirabegron eingesetzt werden (nicht zugelassen für die NDO).

** z.T. nicht für die NDO zugelassene Therapien.

Diagnose und Kontrolle

- Die Effizienz der antimuskarineren Therapie sollte mittels Urodynamik und durch eine klinische Dokumentation (Miktions-, Katheterprotokoll, Inkontinenzepisoden) überprüft werden
- Wirkungseintritt >1 Woche zu erwarten
- Parameter „Harnkontinenz“ oft unzuverlässig ($P_{det} > 40 \text{ cmH}_2\text{O}$) → Urodynamik

•Oral

- Verschiedene Wirkstoffe
- Unterschiede in der Freisetzungzeit (immediate release vs. extended release)
- Unterschiede in der Halbwertszeit
- Unterschiede in der Rezeptorselektivität

•Transdermal

- Oxybutynin-Pflaster

•Intravesikal

- Oxybutynin-Lösung

In Deutschland zugelassene orale Antimuskarinika (bei OAB!)

Wirkstoff

Oxybutynin

Propiverin

Tropiumchlorid

Tolterodintartrat

Solifenacinsuccinat

Darifenacin

Fesoterodinfumarat

Handelsname

Dridase[®]

Mictonorm[®]

Mictonorm[®] uno

Mictonetten[®]

Spasmolyt[®]

Spasmex[®]

Urivesc[®]

Detrusitol[®]

Detrusitol retard[®]

Vesikur[®]

Emselex[®]

Toviaz[®]

Dosierung Wirkstoff

3 x 2,5-5 mg

2–3 x 15 mg

1 x 30 mg

3 x 10–15 mg

2 x 1-2 mg

1 x 2-4 mg

1 x 5–10 mg

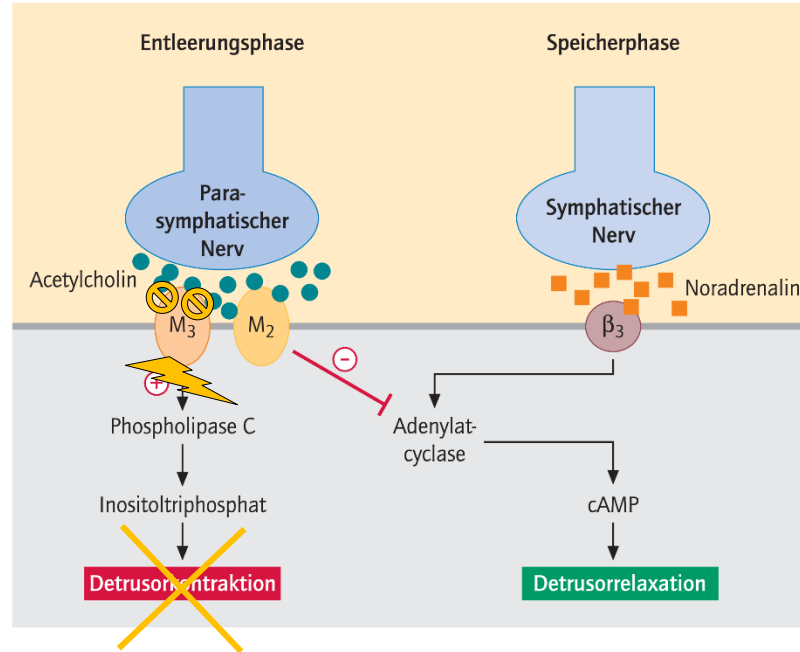
1 x 7,5–15 mg

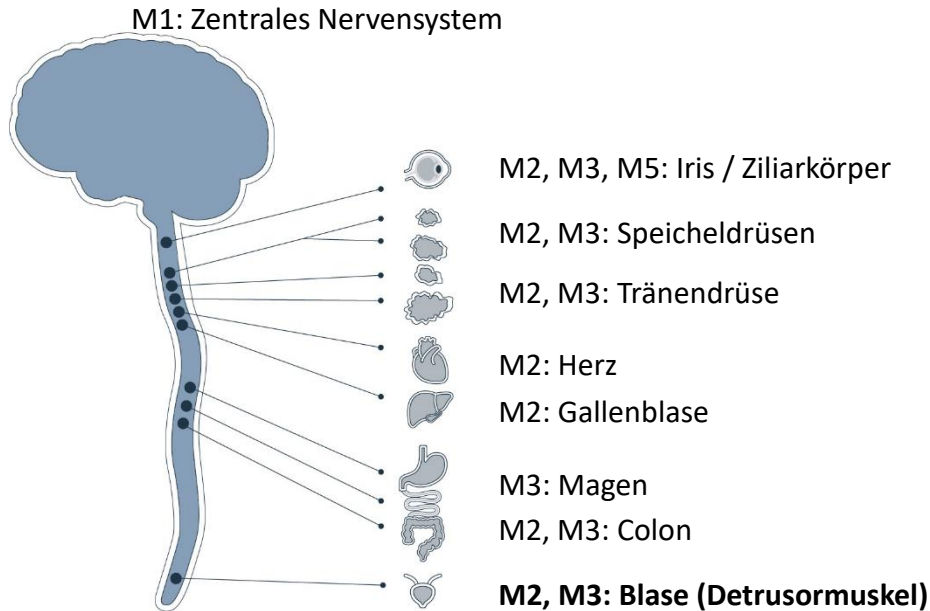
1 x 4–8 mg

Zugelassen zur Behandlung
von neurogenen
Blasenfunktionsstörungen

Wirkweise Anticholinergika

⊘ Anticholinergikum





Quelle Farco-Pharma

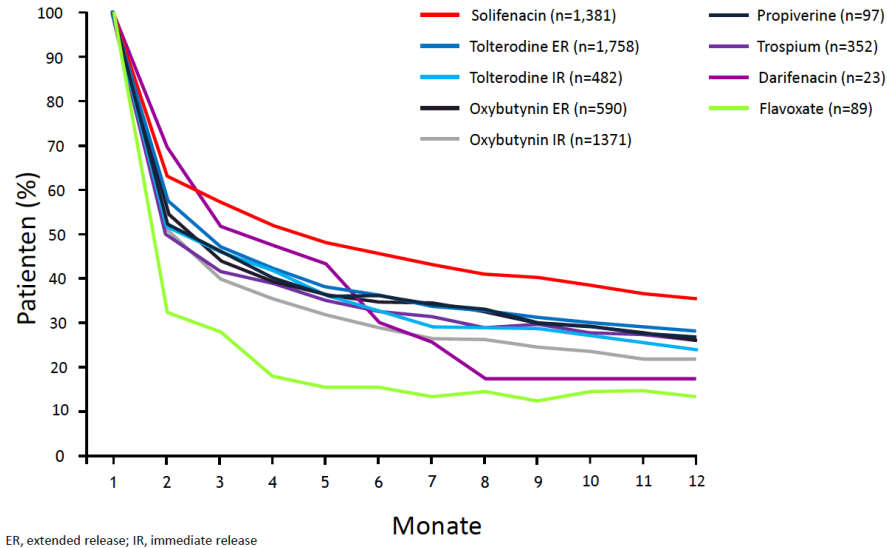
Das Verhältnis von M2 : M3 liegt bei 3 : 1, allerdings ist M3 stärker an Detrusorkontraktion beteiligt.

1. Abrams P et al., Br J Pharmacol. 2006 Jul;148(5):565-78.

Keine Unterschiede in der Wirksamkeit

- Im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigen alle oralen anticholinergen Behandlungen Vorteile bei patientenberichteten Parametern
- Im Vergleich der verschiedenen oralen Anticholinergika untereinander zeigen sich keine Unterschiede in Bezug auf
 - Wirksamkeitsparameter und
 - Nebenwirkungen

•Numerische Unterschiede in der Therapietreue



Wagg et al. *BJU Int* 2012;110(11):1767-74.

Verschiedene orale Anticholinergika zeigen keine Unterschiede in:¹

- der Verbesserung der Symptome (Patient-Reported-Outcomes),
 - der Miktionshäufigkeit oder Inkontinenz,
 - der Wirkung auf urodynamische Parameter,
 - dem Sicherheitsprofil und unerwünschten Ereignissen
- Keines der oralen Anticholinergika war einem anderen überlegen.¹

Bis zu 64 %* der Patienten wiesen trotz oraler Therapie einen zu hohen Blasendruck auf.²

Bei intravesikaler Gabe von Oxybutynin im Vergleich zur oralen Gabe:

- erhöhte Bioverfügbarkeit^{3,4}
- das Auftreten von Nebenwirkungen kann verringert werden^{5,6}

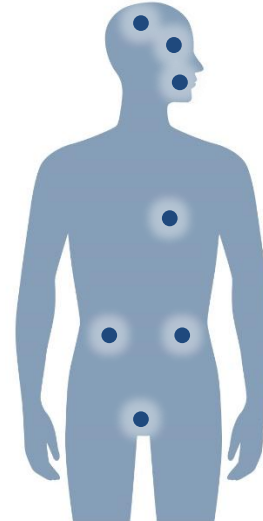
* Der Wert wurde anhand der angegebenen Studiendaten berechnet.

1. Madhuvrata P. et al., Eur Urol. 2012;62(5):816-30. 2. Khanna R. et al., Med J Armed Forces India. 2009; 65(4):300-304 3. Kretschmar M. et al., J Clin Pharmacol. 2021; 61(7):961-971. 4. Krause P. et al., J Urol. 2013; 190(5):1791–1797. 5. Blok B. et al., EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. 6. Arbeitskreis Neuro-Urologie der DMGP. Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten. S2k-Leitlinie der DMGP. AWMF: 179-001. Stand 03/2016.

Unerwünschte systemische anticholinerge Wirkungen

Mehr als 50 % der OAB-Patienten brechen die orale Behandlung innerhalb eines Jahres ab¹⁻⁴, u. a. wegen:^{4,5}

- unzureichender Wirksamkeit
- unzureichender Nachbeobachtung nach Einleiten der Behandlung
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Nebenwirkungen



Mögliche systemische Nebenwirkungen:

- Trockener Mund^{10,11}
- Verstopfung^{5,10,11}
- Kognitive Störungen¹⁰
- Nieren- und urologische Krankheiten^{5,10}
- Verschwommene Sicht^{5,10}
- Schläfrigkeit¹⁰
- Schwindelgefühl¹⁰
- Gedächtnisstörung¹⁰
- Tachykardie^{5,11}

Quelle Farco-Pharma

Intravesikales Oxybutynin:

- Intravesikale Applikation umgeht den First-Pass-Effekt größtenteils⁶
- Metabolisierung zu DEOB kann vermindert werden^{6,7}

- Erhöhte Bioverfügbarkeit⁶
- Intravesikale Applikation kann das Auftreten von Nebenwirkungen verringern^{8,9}

DEOB: N-Desethyl-Oxybutynin

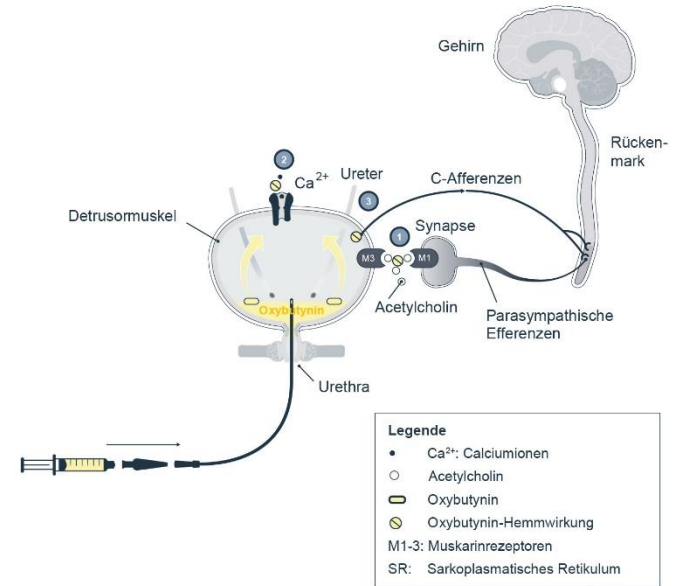
1. Basra R.K. et al., BJU Int 2008;102:774–9. 2. Thüroff J.W. et al., Eur Urol 2011;59:387–400. 3. D'Souza A.O. et al., J Manag Care Pharm 2008;14:291–301. 4. Kelleher C.J. et al., Br J Obstet Gynaecol 1997;104:988–93. 5. Andersson K.E. et al., In: Abrams P. Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence June 26-29, 2004. Paris: Health Publication; 2005. 6. Krause P. et al., J Urol. 2013;190(5):1791–1797. 7. Kennelly M.J. Rev Urol. 2010; 12(1):12-19. 8. Blok B. et al., EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. 9. Arbeitskreis Neuro-Urologie der DMGP. Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten. S2k-Leitlinie der DMGP. AWMF: 179-001. Stand 09/2021. 10. Chapple C.R. et al., Eur Urol 2008;54:543–62. 11. Chapple C.R. et al., Urology 2002;60(Suppl 5A):82–9.

Oxybutynin als

- Muskarinrezeptorantagonist
→ antimuskarinerge Wirkung^{1,2}
- Calciumkanalblocker
→ spasmolytische Wirkung^{1,2}

Zusätzlich bei intravesikalem Oxybutynin

Intravesikales Oxybutynin wirkt direkt in der Blase
antimuskarinerge, spasmolytisch und lokalanästhetisch.¹⁻⁴



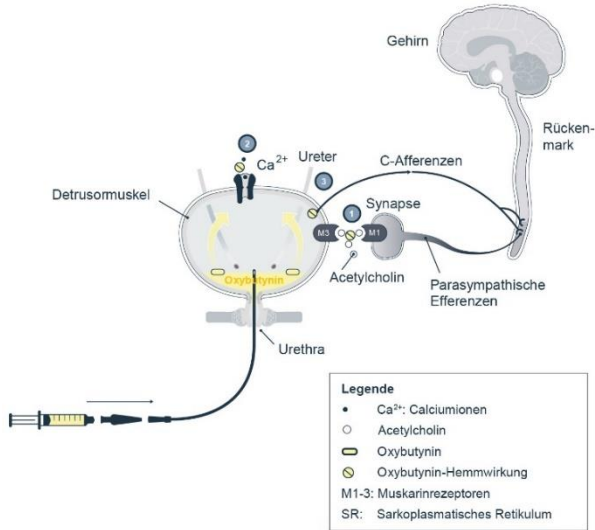
Quelle Farco-Pharma

Modifiziert nach Murakami S. et al., 2003, Chapple C.R. et al., 2002, De Wachter S. and Wyndaele J.J., 2003, Kim Y. et al., 2005.¹⁻⁴

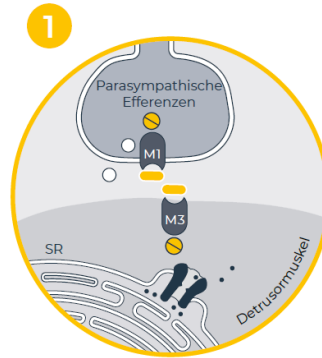
Schematische Darstellung erstellt nach Ford A.P.D.W. et al. 2006, Fowler C.J. et al. 2008 und Giglio D. and Tobin G. 2009.⁵⁻⁷

1. Murakami S. et al., Urol Int. 2003; 71(3):290–298. 2. Chapple C.R. et al., Urology. 2002; 60(5 Suppl 1):82–88; discussion 88–89. 3. De Wachter S. and Wyndaele J.J., J Urol. 2003; 169(5):1892–1895. 4. Kim Y. et al., Urology. 2005; 65(2):238–242. 5. Ford A.P. et al., Br J Pharmacol. 2006; 147 Suppl 2(Suppl 2):S132-S143. 6. Fowler C.J. et al., Nat Rev Neurosci. 2008; 9(6):453-66. 7. Giglio D. and Tobin G., Pharmacology. 2009; 83(5):259-69.

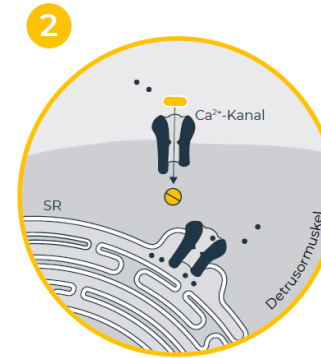
DER WIRKMECHANISMUS IM DETAIL



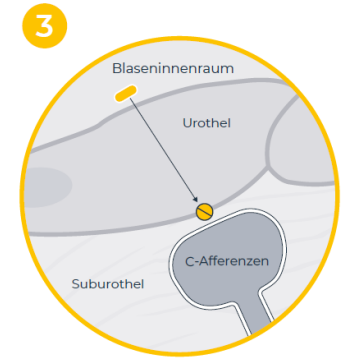
Quelle Farco-Pharma
Modifiziert nach Murakami S. et al., 2003, Chapple C.R. et al., 2002, De Wachter S. and Wyndaele J.J., 2003, Kim Y. et al., 2005.¹⁻⁴
Schematische Darstellung erstellt nach Ford A.P.D.W. et al. 2006, Fowler C.J. et al. 2008 und Giglio D. and Tobin G. 2009.⁵⁻⁷



Effektive Blockade der Muskarinrezeptoren und Reduktion der präsynaptischen Ausschüttung von Acetylcholin^{11,12}



Direkte spasmolytische Wirkung auf den Detrusormuskel aufgrund des calciumantagonistischen Effekts^{11,12}

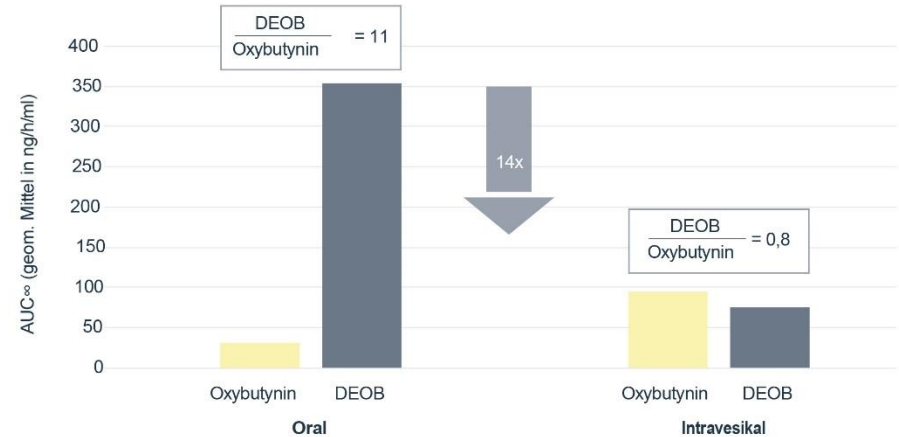


Direkte Wirkung am Urothel^{11,12}, Inhibition der C-Afferenzen und dadurch lokalanästhetische Wirkung¹²⁻¹⁴

1. Murakami S. et al., Urol Int. 2003; 71(3):290–298. 2. Chapple C.R. et al., Urology. 2002; 60(5 Suppl 1):82–88; discussion 88–89. 3. De Wachter S. and Wyndaele J.J., J Urol. 2003; 169(5):1892–1895. 4. Kim Y. et al., Urology. 2005; 65(2):238–242. 5. Ford A.P. et al., Br J Pharmacol. 2006; 147 Suppl 2(Suppl 2):S132-S143. 6. Fowler C.J. et al., Nat Rev Neurosci. 2008; 9(6):453-66. 7. Giglio D. and Tobin G., Pharmacology. 2009; 83(5):259-69.

Umgehung des First-Pass-Metabolismus bei intravesikaler Applikation¹⁻⁴

- Metabolisierung von Oxybutynin hauptsächlich durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)¹
- Aktiver Hauptmetabolit: N-Desethyl-Oxybutynin (DEOB)¹⁻³
- DEOB hauptverantwortlich für Nebenwirkungen¹⁻⁴
- Das Verhältnis der mittleren AUC von Oxybutynin : DEOB lag bei oraler Gabe bei 11:1 und sank bei intravesikaler Gabe um das 14-fache auf 0,8:1³
- Der First-Pass-Metabolismus wird bei intravesikaler Applikation größtenteils umgangen¹⁻⁴



Modifiziert nach Krause P. et al., 2013.³

Studie zeigt: Hohe Akzeptanz und tolerierbare Nebenwirkungen⁵

AUC: Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve, AUC[∞]: AUC ins Unendliche extrapoliert, CYP: Cytochrom P450, DEOB: N-Desethyl-Oxybutynin

1. Kennelly M.J., Rev Urol. 2010; 12(1):12-19. 2. Buyse G. et al., J Urol. 1998; 160(3 Pt 1):892-896. 3. Krause P. et al., J Urol. 2013; 190(5):1791-1797. 4. Lehtoranta K. et al., Scand J Urol Nephrol. 2002; 36(1):18-24. 5. Pannek J. et al., Urology. 2000; 55(3):358-362.

Zulassungskonforme Voraussetzungen¹:

1. Stabile Querschnittlähmung unterhalb C8 oder Multiple Sklerose mit einem EDSS $\leq 6,5$
2. Alter ≥ 18 Jahre
3. Urodynamisch gesicherte neurogene Detrusorüberaktivität (NDO)
4. Bestehende Harninkontinenz
5. Injektion des Präparates Onabotulinumtoxin bis zu 200 AE

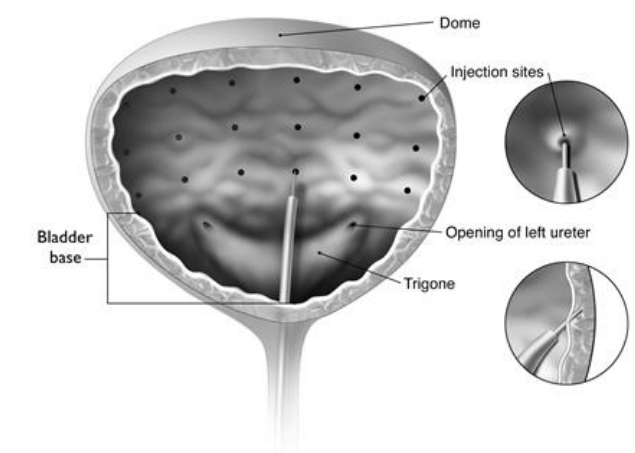
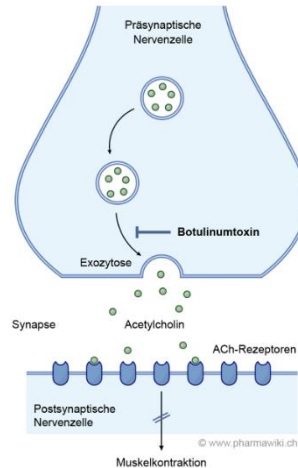
Cave: Bereitschaft zum ISK/IK muss bestehen, da Restharn häufig Folge der BoNT-Behandlung
→ de novo ISK 30-42%²

Bei erfolgloser Therapie der NDO mit Antimuskarinika bzw. bei nicht tolerablen Nebenwirkungen

1. Böthig et al. Urologe A. 2014;53(4):524–30. 2. 4. Kutzenberger J. et al., Medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD). S2k-Leitlinie, AWMF: 043-053. Stand 02/2022.

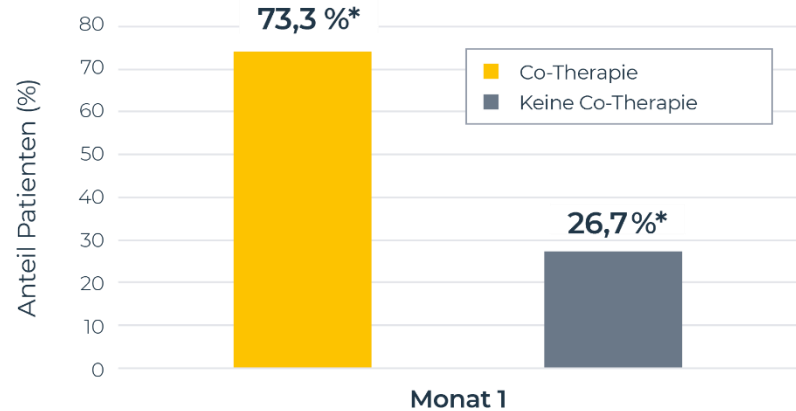
Anwendung & Wirkweise

- über ein flexibles oder starres Zystoskop wird der Wirkstoff in den Blasenmuskel (Detrusor) injiziert
- die Spritze wird 2 mm in den Detrusor eingeführt mit jeweils ca. 30 Injektionen
- Hemmung der Ausschüttung von Acetylcholin (Neurotransmitter)¹
→ vorübergehende Lähmung des Detrusors
- Wiederholung der Injektionen alle 6-12 Monate



1. <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=botulinumtoxin>.

Intervalle der Botulinumtoxin-Injektionen könnten durch eine anticholinerge Co-Therapie verlängert werden¹



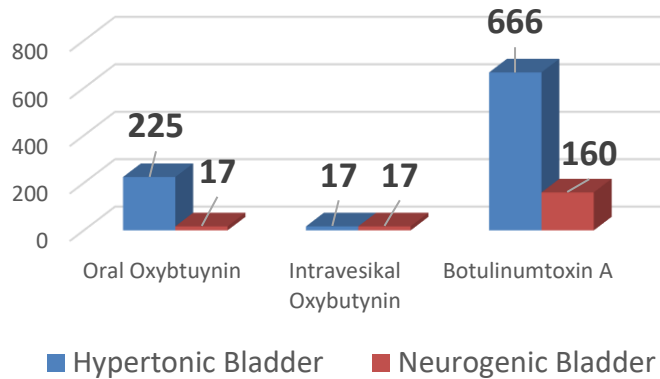
Modifiziert nach Finazzi-Agrò E et al., 2013¹

73,3 %* der NDO-Patienten benötigten 1 Monat nach der Botulinumtoxin-Injektion eine (orale) anticholinerge Co-Therapie¹

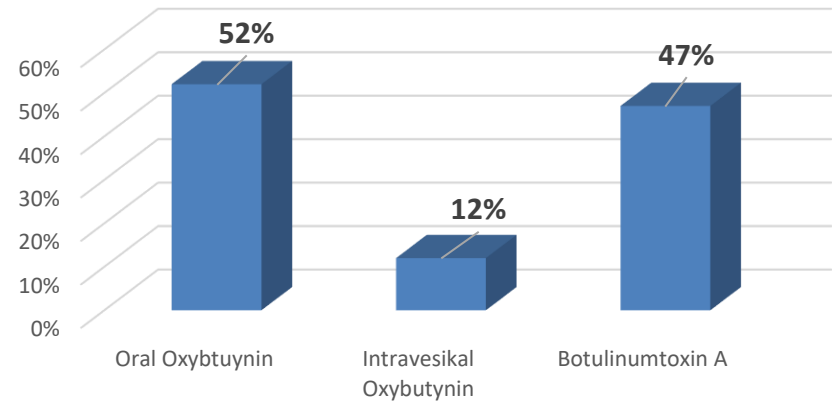
* Der Wert wurde anhand der angegebenen Studiendaten berechnet: An Tag 30 nahmen 25,7 %, 19,0 % und 28,6 % 1–3x täglich eine 5 mg Oxybutynin Tablette ein.
1. Finazzi-Agrò E. et al., Spinal Cord 2013; 51,637–641.

Abfrage der EUDRA Vigilanz Datenbank (Zeitraum: 2018 bis März 2023)

Vergleich AE events, EUDRA Vigilanz
(2018- 03/2023)



Anteil schwerwiegende Nebenwirkungen



Operation	Indikation
Sphinkterotomie (Männer)	Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie
Blasenhalsinzision (Männer)	Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie, Blasenhalsklerose
Injektion von Botulinumneurotoxin in den Detrusor	Neurogene Detrusorüberaktivität
Permanente sakrale Neuromodulation	NLUTD bei sensomotorisch inkompletten Querschnittslähmungen
Sakrale Deafferentation und Implantation eines Vorderwurzelstimulators	Neurogene Detrusorüberaktivität bei kompletter Querschnittslähmung
Harnblasenaugmentation	Neurogene Detrusorüberaktivität bei kompletter Querschnittslähmung

1. Arbeitskreis Neuro-Urologie der DMGP, S2k-Leitlinie, Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten. AWMF: 179-001. Stand 09/2021.

- Abrams P. et al., Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care*. 2000; 6(11 Supl):S580–90; (Übersichtsartikel).
- Andersson K.E. et al., Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P. *Incontinence: 3rd International Consultation on Incontinence June 26-29, 2004*. Paris: Health Publication; 2005.
- Arbeitskreis Neuro-Urologie der DMGP, S2k-Leitlinie, Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten. AWMF: 179-001. Stand 09/2021.
- Basra R.K. et al., A review of adherence to drug therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2008; 102(7):774–9; (Übersichtsartikel).
- Blok B. et al., EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
- Chapple C.R. et al., Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology*. 2002; 60(5 Suppl 1):82–88; discussion 88–89; (Übersichtsartikel).
- Chapple C.R. et al., The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008; 54:543–62; (Übersichtsartikel).
- D'Souza A.O. et al., Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm*. 2008; 14:291–301; (retrospektive Kohortenstudie zum Vergleich von Oxybutynin (extended-release: n = 249; immediate-release n = 108) und Tolterodin (extended-release: n = 454; immediate-release n = 306)).
- Finazzi-Agrò E. et al., The use of oxybutynin in patients treated by means of botulinum neurotoxin A for neurogenic detrusor overactivity: an observational study. *Spinal Cord* 2013; 51:637–641; (prospektive, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie mit Botulinumtoxin-Injektion und oralem Oxybutynin, n = 105).
- Haensch C.A. et al., Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2020. S1-Leitlinie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; (Übersichtsartikel).
- Kelleher C.J. et al., A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104(9):988–93; (prospektive Langzeitstudie zur Lebensqualität von Frauen mit Detrusorinstabilität und geringer Blasen-Compliance, n = 348).

- Kennelly M.J., A comparative review of oxybutynin chloride formulations: pharmacokinetics and therapeutic efficacy in overactive bladder. *Rev Urol.* 2010; 12(1):12–19; (Übersichtsartikel).
- Khanna R. et al., Urodynamic Management of Neurogenic Bladder in Spinal Cord Injury. *Med J Armed Forces India.* 2009; 65(4):300–304; (prospektive Studie mit CIC und Antimuskarinika sowie Botulinumtoxin bei Non-Respondern, n = 100).
- Krause P. et al., Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open-label, randomised, prospective clinical study. *J Urol.* 2013; 190(5):1791–1797; (prospektive, randomisierte Cross-Over Open-Label-Studie (Periode I und II: orales oder intravesikales Oxybutynin, Periode III: intravesikales Oxybutynin), n = 20).
- Kretschmar M. et al., A Population Pharmacokinetic Model of (R)- and (S)- Oxybutynin and Its Active Metabolites After Oral and Intravesical Administration to Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2021; 61(7):961-971; (pharmakokinetische Modellanalyse von Oxybutynin und N-Desethyloxybutynin).
- Madhuvrata P. et al., Anticholinergic Drugs for Adult Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2012; 62(5):816–30; (Meta-Analyse verschiedener Anticholinergika im Vergleich).
- Schröder A. et al., Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravesically Administered 0.1% Oxybutynin Hydrochloride Solution in Adult Patients With Neurogenic Bladder: A Randomized, Prospective, Controlled Multi-Center Trial. *Neurourol Urodyn.* 2016; 35(5):582–588; (randomisierte, prospektive, aktiv kontrollierte, multizentrische Open-Label-Studie mit intravesikalem Oxybutynin (n = 18) und oralem Oxybutynin (n = 17)).
- Stein R. et al., Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie. S2k Leitlinie der AWMF. Update 2019.
- Thüroff J.W. et al., EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol.* 2011; 59:387–400.
- Wiedemann et al., *Arzneimitteltherapie* 2008; 26(11)