

Optimiertes Oxybutynin gerade für «ältere Damen»

Überaktive Blase

In der Behandlung der überaktiven Blase wird die Kombination von Verhaltens- und Pharmakotherapie (in der Regel Anticholinergika) als Goldstandard angesehen. Das gut bekannte und sehr effektive Oxybutynin liegt jetzt mit einer neuen Technologie vor (Lyrinel® OROS®): Unter konstanter Wirkstofffreisetzung und einmal täglicher Einnahme werden bei gleichbleibend guter Wirksamkeit anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit fast vollständig vermieden.

BÄRBEL HIRRLÉ

Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher, Leiter der Neuro-Urologie, Universitätsklinik Innsbruck, erläuterte an der letztjährigen SGGG-Jahrestagung jüngste Erkenntnisse zu Prävalenz, Pathologie und Therapieoption bei überaktiver Blase (ÜAB). Gemäss einer repräsentativen Umfrage bei über 40-Jährigen in sechs EU-Ländern sind heute zirka 17 Prozent von Symptomen der ÜAB betroffen, wobei mit steigender Lebenserwartung eine weitere Zunahme zu erwarten ist. Im Vordergrund stehen häufiger, übermässiger («imperativer») Harndrang und meist ungewollter Harnverlust, im Wesentlichen eine Folge der reduzierten Fähigkeit urothelialer afferenter Informationsverarbeitung im Alter, was die Bereitschaft zur Detrusorkontraktion erhöht. Die in erster Linie eingesetzten Anticholinergika wirken, laut neuen Daten, nicht nur auf der efferenten Seite (durch Blockierung der Muskarin-Rezeptoren M2 und M3 am Blasenmuskel), sondern auch durch Blockierung von Muskarin-Rezeptoren im Urothel (und damit durch Hemmung der afferenten Reizüber-

tragung). Diese Erkenntnis unterstützt weiter die Therapieoption mit Anticholinergika bei überaktiver Blase.

Pharmakokinetik und -dynamik verantwortlich für Verträglichkeit

Das Hauptproblem der Therapie mit dem seit über zehn Jahren mit gutem Erfolg eingesetzten Oxybutynin in herkömmlicher Formulierung sind die starken, typischen anticholinergen Nebenwirkungen, allen voran die Mundtrockenheit, zum Zeitpunkt der Wirkspitzen. Ein ganz wesentlicher Fortschritt werde mit einer innovativen Applikationsform des bewährten Wirkstoffs erreicht, so Madersbacher. Das neuartige Wirkprinzip OROS® (= orally taken osmotical driven) ermöglicht eine retardierte Freisetzung der Substanz – gleichmässig und kontinuierlich über 24 Stunden. Die OROS-Technologie in der Tablette, mit der der Wirkstoff kontinuierlich durch eine Präzisionsöffnung gedrückt wird, ist in *Abbildung 1* dargestellt.

- Vorteil 1: Die gleichmässige und kontinuierliche Freisetzung über 24 Stunden bei einmal täglicher Einnahme.
- Vorteil 2: Konzentrationsspitzen des Plasmaspiegels, wie unter der herkömmlichen, dreimal täglichen Oxybutynin-Einnahme, werden vermieden, die assoziierten anticholinergen Nebenwirkungen damit erheblich reduziert, und es steht tags- und nachtsüber mehr Wirksubstanz zur Verfügung.
- Vorteil 3: Überwiegend wird der Wirkstoff im unteren Gastrointestinaltrakt freigesetzt im Gegensatz zum herkömmlichen Oxybutynin. Damit wird die First-Pass-Metabolisierung verringert und die Bioverfügbarkeit signifikant erhöht (1). Signifikant reduziert wird ferner der Metabolit Desethyloxybutynin, der für die Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Klinische Vergleichsstudien mit überzeugenden Resultaten

In einer randomisierten Doppelblindstudie, in der das kontrolliert freigesetzte Oxybutynin mit der herkömmlichen Formulierung und gegenüber Plazebo verglichen wurde (2), kam es zu einer Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden von 92 Prozent versus 45 Prozent unter Plazebo (wobei laut Madersbacher die hohe Rate unter Plazebo in dieser Studie nicht überrascht, wurden doch alle Patienten über ihre Störung gut informiert; das geführte «Blasentagebuch» bewirkt zudem eine Verhaltens-

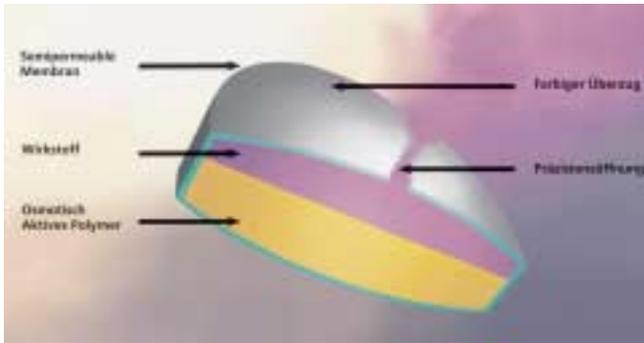


Abbildung 1: Die OROS®-Technologie funktioniert nach dem «Push-Pull»-Prinzip: Der Wirkstoff Oxybutynin wird, zusammen mit einem osmotisch aktiven Druckkompartiment, von einer semipermeablen Membranhülle umgeben. In einer wässrigen Lösung dehnt sich der osmotische Kern aus und drückt den Wirkstoff kontinuierlich während 24 Stunden durch eine Präzisionsöffnung.

änderung). Vollständige Kontinenz wurde bei der Hälfte der Patienten unter dem Prüfpräparat erreicht (28% unter der herkömmlichen Formulierung). Diese und eine weitere Studie (3) zeigten zudem, dass Nebenwirkungen unter dem neuen, kontrolliert freigesetzten Oxybutynin deutlich seltener sind: Mundtrockenheit als häufigste Begleitwirkung lag nur noch bei 7,5 Prozent der Patienten vor, die mit der 10-mg-Dosierung behandelt wurden (die am häufigsten verordnet wird).

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie mit Tolterodin retard, OPERA (= Overactive bladder: Performance of Extended Release Agents) (4) wurden 790 Frauen mit starker Symptomatik im Durchschnittsalter von 64 Jahren zwölf Wochen behandelt. An 71 Zentren in den USA erhielten sie entweder Tolterodin retard (Detrusitol®), 4 mg/Tag, oder das kontrolliert freigesetzte Oxybutynin (Lyrinel® OROS), 10 mg/Tag. Bei den Patientinnen sanken die Drangepisoden schon nach zwei Wochen um etwa die Hälfte ab, und zwar in beiden Gruppen in etwa gleicher Masse. Unter dem Oxybutynin kam es aber zu signifikant weniger ungewollten Blasenentleerungen. Bei 23 Prozent der Frauen wurde unter Oxybutynin Kontinenz erreicht und nur bei 16,8 Prozent unter Tolterodin, was einem relativen Unterschied von 37 Prozent entspricht. Die Miktionshäufigkeit war unter Oxybutynin signifikant seltener. Das Verträglichkeitsprofil war unter beiden Medikamenten ähnlich.

Oxybutynin Plasmaspiegel über 24h

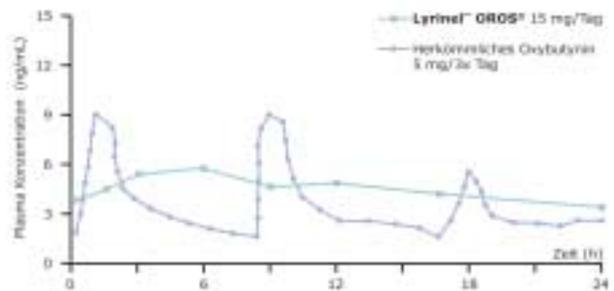


Abbildung 2: Oxybutynin-Plasmaspiegel über 24 Stunden. Die OROS®-Technologie ermöglicht eine konstante Wirkstofffreisetzung und führt zu Steady-State-Konzentrationen mit minimalen Schwankungen über einen ganzen Tag/eine ganze Nacht nach einmal täglicher Einnahme.

Wie Madersbacher ergänzte, bietet die Möglichkeit der Dosis-ritrierung in der Behandlung mit Lyrinel OROS besondere Vorteile, um eine individuelle Therapie zu ermöglichen. Erhältlich sind die Dosistärken 5 mg, 10 mg und 15 mg, wobei die mittlere Dosis am häufigsten angewandt wird. ■

Bärbel Hirrle

Quelle:

«Lyrinel® OROS® vereint starke Wirkung mit optimierter Verträglichkeit». Janssen-Cilag-Frühstückssymposium anlässlich der SGGG-Jahrestagung, Interlaken, 24. Juni 2006.

Referenzliteratur:

1. Gupta, S.K. et al.: Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. J. Clin. Pharmacol. 1999; 39: 289-296.
2. Schmidt, R.A. et al.: Efficacy of controlled-release, once-a-day oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. Abstract Study C-95-031. Vorgestellt als Poster auf der 28. Jahrestagung der ICS, Jerusalem 1998.
3. Anderson, R.U. et al.: Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. J. of Urol. 1999; 161: 1809-1812.
4. Diokno, A.C.: Prospective randomized double-blind study of the efficacy and tolerability of the ER formulations of oxybutynin and tolterodine for OAB: Results for the OPERA Trial. Mayo Clin. Proc. 2003; 78: 678-695.

Erstpublikation in «Gynäkologie» 4/06.