

Überaktive Blase

Optimiertes Oxybutynin gerade für «ältere Damen»

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 gleich bleibend guter Wirksamkeit anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit fast vollständig vermieden.

Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher, Leiter der Neuro-Urologie, Universitätsklinik Innsbruck, erläuterte an der diesjährigen 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% vom Symptomen der ÜAB betroffen, wobei mit steigender Lebenserwartung eine weitere Zunahme zu erwarten ist. Im Vordergrund stehen häufiger, übermässiger («imparativer») Harndrang und meist ungewollter Harnverlust, im Wesentlichen eine Folge der reduzierten Fähigkeit urothelialer afferenter Informationsverarbeitung im Alter, was die Bereitschaft zur Detrusor-contraktion erhöht. Die in erster Linie eingesetzten Anticholinergika wirken, neuen Daten zufolge, 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 Reizübertragung). 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 eingesetztes Oxybutynin in herkömmlicher Formulierung, sind die starken, typischen anticholinergen Nebenwirkungen, allen voran die Mundtrockenheit, zu Zeitpunkten der Wirkspitzen. Einen ganz wesentlichen Fortschritt

werde mit einer innovativen Applikationsform des bewährten Wirkstoffs erreicht, so Madersbacher. Das neuartige Wirkprinzip OROS® (= orally taken osmotic 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 her-



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.

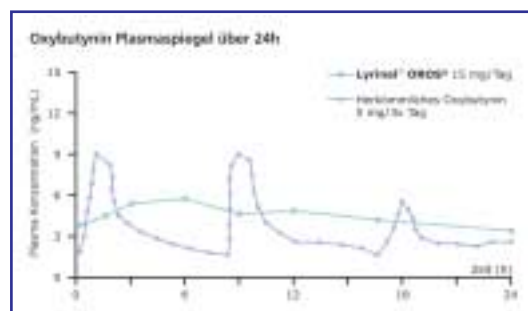


Abbildung 2: Oxybutynin-Plasmaspiegel über 24 Stunden. Die OROS®-Technologie ermöglicht eine konstante Wirkstofffreisetzung und führt zu Steady-State-Konzentrationen mit minimalen Schwankungen über einen ganzen Tag/eine ganze Nacht nach einmal täglicher Einnahme.

kömmlichen, 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 Placebo verglichen wurde (2), kam es zu einer Reduktion der Dranginkontinenz-Episoden von 92% versus 45% unter Placebo (wobei laut Madersbacher die hohe Rate unter Placebo in dieser Studie nicht überrascht, wurden doch alle Patienten über ihre Störung gut informiert; das geführte «Blasentagebuch» bewirkt zudem eine Verhaltensänderung). 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% der Patienten vor, die mit der 10-mg-Dosierung behandelt wurden und die am häufigsten verordnet wird.

In einer prospektiven randomisierten doppelblinden Vergleichsstudie mit Tolterodin retard, OPERA (= **O**veractive bladder: **P**erformance of **E**xtended **R**elease **A**gents) (4), wurden 790 Frauen mit starker Symptomatik im Durchschnittsalter von 64 Jahren 12 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 gleichem Masse. Unter dem Oxybutynin kam es aber zu signifikant weniger ungewollten Blasenentleerungen. Bei 23% der Frauen wurde unter Oxybutynin Kontinenz erreicht und nur bei 16,8% unter Tolterodin, was einem relativen Unterschied von 37% entspricht. Die Miktionshäufigkeit war unter Oxybutynin signifikant seltener. Das Verträglichkeitsprofil war unter beiden Medikamenten ähnlich.

Wie Madersbacher ergänzte, bietet die Möglichkeit der Dosistritrierung 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.

«Der häufige, starke Harndrang ist die grösste Belastung im Alter»



Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher, Leiter der Klinik für Neuro-Urologie, Universitätskliniken Innsbruck, Österreich.

Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher, behandelt seit 2001 Patienten mit überaktiver Blase mit der neuen Oxybutynin-Formulierung. Wir befragten ihn zu seiner praktischen Erfahrung.

GYNÄKOLOGIE: Herr Prof. Madersbacher, wie beurteilen Sie das neue Oxybutynin-Präparat insgesamt?

Prof. Dr. med. Helmut Madersbacher: Lyrinel® OROS® erweist sich bei überaktiver Blase als eine sehr vorteilhafte Therapieoption, da hier eine hochwirksame, seit vielen Jahren gut untersuchte Substanz vorliegt, die jetzt durch eine neue Formulierung sehr verträglich gemacht wurde. Darüber hinaus macht der einmal tägliche Einnahmemodus und die nachgewiesene Kontinenzrate bei der Hälfte der Studienpatientinnen das Präparat mindestens so attraktiv wie Tolterodin retard. Günstig ist ferner, dass drei Dosierungsmöglichkeiten vorliegen, womit eine individuelle Dosis gefunden werden kann.

Wie gehen Sie bei der Behandlung im typischen Fall vor?

Madersbacher: Wichtig ist von vornherein die Kombination aus Verhaltenstraining und medikamentöser Behandlung. Die Hauptpatientengruppe mit überaktiver Blase, ältere Damen über 70 Jahre, profitiert wesentlich von diesem Konzept: Beim Toilettentraining (Drang aushalten lernen, regelmässiger, aber nicht zu häufiger Toilettengang) und Führen

eines Miktionsstagebuchs lernen die Patientinnen bewusst, ihre Blase zu kontrollieren. Das Miktionsstagebuch hilft dabei als Nachweis für sie selbst und für den Arzt in der Therapiekontrolle. Bei der medikamentösen Therapie mit Lyrinel® beginne ich mit 5 mg und steigere dann nach zirka 14 Tagen bei Bedarf auf 10 mg und wenn nötig später weiter auf 15 mg. Meist reichen 10 mg.

Wie lange behandeln Sie in der Regel die Patientinnen im fortgeschrittenen Alter?

Madersbacher: Das ist eine wichtige Frage, selbstverständlich hängt dies von der Patientin und der Indikation ab. Bei der älteren Dame, etwa um die 75 Jahre, wo zudem Östrogenmangel vorliegt, handelt es sich in der Tat um eine Dauertherapie. Nur durch das Medikament, wenn es kontinuierlich genommen wird, wird sie «trocken», denn es handelt sich um eine manifeste neurogene Störung. Zwar besteht bei den meisten älteren Patientinnen eine Mischinkontinenz (Stress- und Dranginkontinenz), die grösste Belastung im Alter ist aber der starke und sehr häufige Harndrang. Dieses Dranggefühl nimmt unter der Medikation wesentlich ab; somit ist das Hauptproblem dieser älteren Frauen gelöst.

Kann bei jüngeren Frauen die Behandlung zeitlich eingegrenzt werden?

Madersbacher: Bei der jüngeren Patientin mit überaktiver Blase, bei welcher das Verhaltenstraining gut gelingt, reicht in der Regel eine Basistherapie von zirka drei Monaten. Meist reicht die niedrige oder mittlere Lyrinel®-Dosis. Danach wird die Behandlung langsam ausgeschlichen. Mithilfe des gelernten Toilettentrainings kann die Frau ihre Blase dann meist gut «in den Griff bekommen».

Herr Prof. Madersbacher, herzlichen Dank für das Interview!

Interview: Bärbel Hirrle