

Aus der Klinik für Urologie
des St. Hedwig Krankenhauses
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Pharmakokinetische Studie einer intravesikalen
Applikation von Oxybutinin-Hydrochlorid zur
Therapie der Detrusorüberaktivität**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité

Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Stolze

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. H. H. Knispel
 2. Prof. Dr. med. K. Miller
 3. Prof. Dr. med. R. M. Kunz

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Einleitung 7
2	Grundlagen 9
2.1	Anatomie des unteren Harntrakts 9
2.2	Innervation und Physiologie der Harnblase 11
2.2.1	Innervation der Harnblase 11
2.2.1.1	Parasympathische Innervation 12
2.2.1.2	Sympathische Innervation 13
2.2.1.3	Somatische Innervation 13
2.2.1.4	Afferente Innervation 13
2.2.1.5	Neuronale Steuerung des unteren Harntrakts 14
2.2.2	Speicherphase der Harnblase 15
2.2.3	Entleerungsphase der Harnblase 16
2.2.4	Höhere Steuerungszentren 17
2.2.5	Entwicklung der Blasenreflexe 18
2.3	Pharmakologie des unteren Harntrakts 19
2.3.1	Cholinerge / muskarinerge Mechanismen 19
2.3.2	Purinerge Mechanismen 20
2.3.3	Adrenerge Mechanismen 21
2.3.3.1	Beta-adrenerge Übertragung 21
2.3.3.2	Alpha-adrenerge Übertragung 21
2.3.3.3	Nitriergemechanismen (NO) 22
2.3.4	Neuro-Peptide 22
2.3.5	Prostaglandine 23

2.3.6	Weitere Transmitter	23
2.4	Neurogene Blasenentleerungsstörung	24
2.4.1	Periphere Neuropathie	24
2.4.1.1	Regional-/ Spinalanästhesie	24
2.4.1.2	Iatrogene Ursachen	24
2.4.1.3	Demyelinisierung	25
2.4.1.4	Demenz	25
2.4.1.5	Basalganglien- und zerebrovaskuläre Läsionen, Hirntumore	25
2.4.2	Spinale Läsionen	25
2.4.3	Klassifikation neurogener Blasenfunktionsstörungen	26
2.4.3.1	Neuro-urologische Klassifikation	26
2.4.3.2	Neurologische Klassifikation	26
2.4.3.3	Urodynamische Klassifikation	27
2.4.3.4	Funktionelle Klassifikation	27
2.5.	Die überaktive Blase	28
2.5.1	Idiopathische Detrusorhyperaktivität	30
2.5.2	Neurogene Detrusorhyperaktivität (Detrusorhyperreflexivität)	30
2.5.3	Therapie der neurogenen überaktiven Blase	31
2.5.3.1	Konservative, nicht invasive Therapie	31
2.5.3.2	Systemische medikamentöse Therapie	32
2.5.3.2.1	Trospiumchlorid	33
2.5.3.2.2	Tolterodin	34
2.5.3.2.3	Propiverin	34
2.5.3.2.4	Neuere Anticholinergika	34
2.5.3.2.5	Oxybutinin	35
2.5.3.3	Elektrische Neuromodulation	36

2.5.3.4	Minimal-invasive Therapie	37
2.5.3.5	Intravesikale medikamentöse Therapie	37
2.5.3.5.1	Vanilloide	37
2.5.3.5.2	Botulinumtoxin	37
2.5.3.5.2	Oxybutinin	38
3	Material und Methoden	40
3.1	Studien-Rationale	40
3.2	Studienziel	40
3.2.1	Primäres Zielkriterium	41
3.2.2	Sekundäre Zielkriterien und Sicherheit	41
3.3	Studien-Design	41
3.4	Probanden	43
3.4.1	Einschluss-Kriterien	43
3.4.2	Ausschluss-Kriterien	43
3.4.3	Sicherheits-Parameter	46
3.4.4	Ablaufschema der Studie	50
3.5	Pharmakokinetische Kenngrößen	51
3.6	Statistische Analysen	51
4	Ergebnisse	54
4.1	Analyse Patienten-Kollektiv	54
4.1.1	Demographische Daten	54
4.1.2	Anamnestische Daten	54
4.1.3	Sicherheitsdaten	58
4.1.3.1	Vitalparameter und Augeninnendruck	58
4.1.3.2	Klinischer Untersuchungsbefund	59
4.1.3.3	Sonographischer Untersuchungsbefund	60

4.1.3.4	Vitalparameter 24 h nach der 1. Applikation	62
4.1.3.5	Telefon-Interview	64
4.1.3.6	Begleitmedikation	64
4.2	Pharmakokinetische Studienergebnisse	66
4.2.1	Pharmakokinetik-Daten individueller Patienten	67
4.2.2	Statistische Kenndaten der Pharmakokinetik	70
5	Diskussion der Ergebnisse	77
6	Schlussfolgerung	85
7	Zusammenfassung	87
8	Literaturverzeichnis	89
9	Danksagung	105
10	Selbstständigkeitserklärung	106

1 Einleitung

Dass neurogene Läsionen mit Blasenfunktionsstörungen einhergehen, und diese wiederum weitergehende Komplikationen auslösen können, ist seit langem bekannt. Eine neurogene Blasenentleerungsstörung kann ungeachtet einer begleitenden Harninkontinenz schädigende Wirkungen auf den oberen Harntrakt entfalten. Sie kann kombiniert sein mit Harnwegsinfektionen, Harnsteinbildungen, und kann letztlich zum Nierenversagen führen [1].

Nach dem II. Weltkrieg gab es umfassende Fachdiskussionen, wie die urologische Versorgung von Patienten mit einer Rückenmarksverletzung aussehen sollte. Damals wurde vornehmlich die Katheterableitung angewandt, um über die Absenkung des Blasendruckes die Inzidenz der Urosepsis zu senken [2, 3]. Demgegenüber bestanden andererseits Bedenken, die Katheterableitung selbst führe zu ernststen Komplikationen, weshalb andere Autoren den intermittierenden Einmalkatheterismus zur Erzielung einer „ausgeglichenen Blasenfunktion“ [4, 5] favorisierten. Insgesamt waren aber alle Ergebnisse nicht zufrieden stellend, denn 50% der Patienten entwickelten schwere Komplikationen u.a. Urosepsis, Pyelonephritis, Nierenfunktionsstörungen, Fistel- und Steinbildung, Bluthochdruck, Nierenversagen, Amyloidose.

Ende der 60er Jahre und Anfang der 70er Jahre berichteten erste Autoren von der Möglichkeit über eine Sphincterotomie hohe Blasendrucke zu vermeiden und einen katheterfreien Zustand zu erreichen [6]. Der sterile intermittierende Einmalkatheterismus wurde erstmals 1966 von Guttman und Frankel publiziert [7], bevor Lapidus et al. 1972 [8] Ergebnisse mit einem sauberen intermittierenden

Katheterismus vorstellten [9]. Aufgrund der guten Ergebnisse im Hinblick auf die Senkung der Komplikationsrate dehnte McGuire die Indikation auf alle Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung aus [10].

Ein weiterer dynamischer Fortschritt in der Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität (Detrusorhyperreflexie) ist in der zunehmenden Anwendung anticholinergischer Substanzen zu sehen. So darf seit den späten 70er Jahren der 4-5mal täglich durchzuführende Einmalkatheterismus kombiniert mit einer anticholinergen Medikation als Goldstandard gelten [11 - 14]. Diese Maßnahme hat sich letztlich auch für Kinder als Therapie der Wahl durchgesetzt. Neben einer Vielzahl verschiedener Katheter mit unterschiedlicher Handhabung kann heute fast die gesamte Palette individueller Erfordernisse abgebildet werden.

Die Vielzahl verschiedener anticholinergischer Medikamente und unterschiedlicher Applikationsformen und auch neuerer, noch im Rahmen von Heilversuchen angewendeter Substanzen wie z.B. Botulinumtoxin [15] bringen hingegen eher zum Ausdruck, dass hier unvermindert die Notwendigkeit besteht, vorhandene Behandlungsverfahren weiter zu optimieren.

2 Grundlagen

Im Vorfeld physiologischer, pathophysiologischer und funktioneller Aspekte der Harnblase erscheint eine kurze Darstellung der Anatomie sinnvoll.

2.1 Anatomie des unteren Harntrakts

Der glatte Blasenholmmuskel (Detrusor vesicae) ist dreischichtig aufgebaut: eine äußere und innere Longitudinalschicht umschließt eine mittlere zirkuläre Muskelschicht. Das Trigonum vesicae verjüngt sich zum Blasen Hals hin und mündet, laterokraniel die Harnleiter aufnehmend, in die proximale Harnröhre. Ein erhöhter Druck in der Blase führt bei den in der Waldeyerschen Scheide verlaufenden Ureteren zu einem ventilartigen Verschluss und verhindert so den Rückfluss von Urin in die Ureteren.

Die Fasern der inneren longitudinalen Muskelschicht der Blase setzen sich unmittelbar in die innere Schicht der Harnröhre fort, wobei die mittlere Zirkulärschicht am Blasen Hals endet. Letztere umgibt den Meatus internus urethrae mit einem inkompletten, nach dorsal offenen Ring, die Fasern dieses Ringes inserieren in der Muskulatur des tiefen Trigonums (Basisplatte) [16]. Die äußere Längsschicht setzt sich, wie die innere, direkt in die Harnröhrenmuskulatur fort. Dabei erhalten die Muskelfasern eine spiralförmige Anordnung um das Urethralumen, so dass im Querschnitt eine semizirkuläre Harnröhrenumschlingung resultiert [17, 18]. Die kräftige Längsmuskulatur umfasst die Urethra ventral hufeisenförmig (Anulus urethralis) [19] und stellt den Hauptanteil dieser Muskelschlinge. Die spiraligen und semizirkulären glattmuskulären Schlingen stellen im engeren Sinne keinen Schließmuskel dar, wenngleich er funktionell so wirken mag.

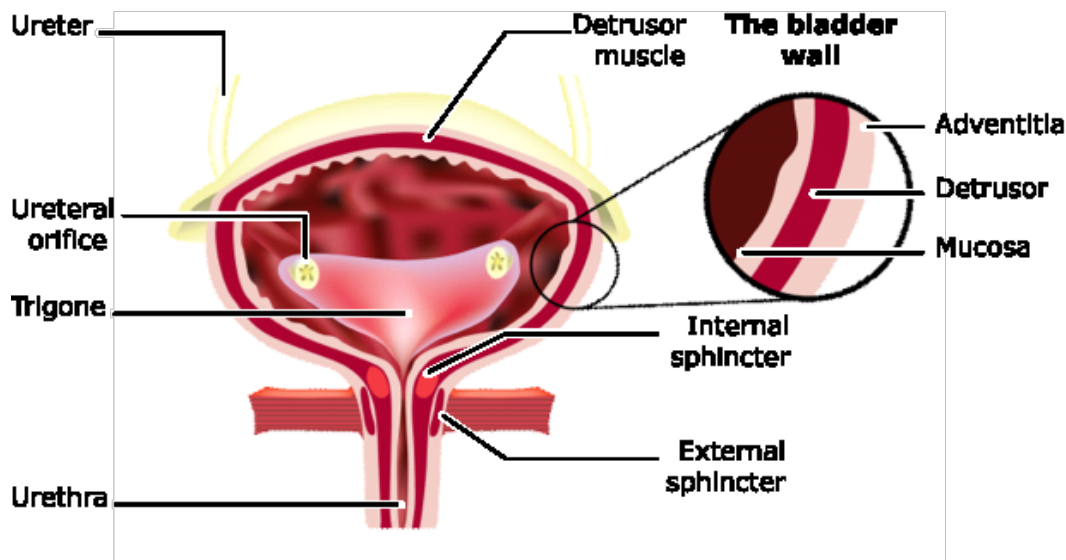


Abb. 2.1 Anatomie der Harnblase und des Blasenhalses mod. nach [20]

Der quergestreifte Sphincter externus urethrae besteht aus zwei Anteilen: den Sphincter externus als im anatomischen Sinne omega-förmigen Rhabdosphincter, sowie die periurethrale Beckenbodenmuskulatur (Mm. Transversi perinei und Levatormuskel). Interessant ist die unterschiedliche Muskelstruktur des Sphincters: sind die sog. slow-twitch-Fasern für den Dauertonus des Schließmuskels verantwortlich, wird über zusätzliche schnelle Kontraktion von sog. fast-twitch-Fasern bei akuter Belastung (Husten, Niesen) die Kontinenz sichergestellt [21].

Die Mukosa der Harnblase ist mit einem mehrschichtigen Übergangsepithel (Urothel) ausgekleidet, das maximal sieben Zellschichten umfasst. Diese können in drei Schichten unterteilt werden: die Basalzellschicht, die Zwischenschicht und die Deckzellschicht als lumenale Oberfläche. Aus der Basalzellschicht heraus findet die Zellerneuerung statt, die Deckzellschicht besteht aus sehr großen Epithelzellen, die teils mehrkernig und bis 200µm groß sind. Die bei Füllung enorme Dehnungsfähigkeit des Urothels wird durch definierte Vesikel

sichergestellt, die bei zunehmender Dehnung in die Zellmembran „eingebaut“ werden können (Exozytose). Auf den Deckzellen nach luminal hin liegt eine Schicht aus Glykosaminoglykanen (GAG) auf, deren Rolle letztlich nicht sicher geklärt ist: es werden ihr resorptive Barrierefunktionen sowie antibakterielle Wirkungen (verminderte Bakterienadhärenz) zugeschrieben.

2.2 Innervation und Physiologie der Harnblase

Die Steuerung der Blasenfunktion kann als komplexes Ineinandergreifen verschiedener neuronaler Schaltkreise im Gehirn und auf spinaler Ebene angesehen werden mit der Aufgabe, die Detrusor und Sphinkter zu koordinieren. [22]. Diese Schaltkreise wirken zusammen gleichsam als An-und-Aus-Schalter für den unteren Harntrakt zwischen der sog. Speicher- und der Entleerungsfunktion. So können Verletzungen oder Erkrankungen des Nervensystems zu einer Unterbrechung der Steuerung und damit zu einer unwillkürlichen Überaktivität des Detrusor führen.

2.2.1 Innervation der Harnblase

Der untere Harntrakt ist parasymphatisch, sympathisch und somatisch innerviert:

- a) Die pelvinen parasymphatischen Fasern entstammen der sakralen Ebene des Rückenmarks, kontrahieren den Detrusor und relaxieren die Urethra
- b) Die lumbalen sympathischen Fasern hemmen den Detrusor und kontrahieren den Blasenboden und die Urethra.
- c) Der Nervus pudendus kontrahiert den Sphincter urethrae externus

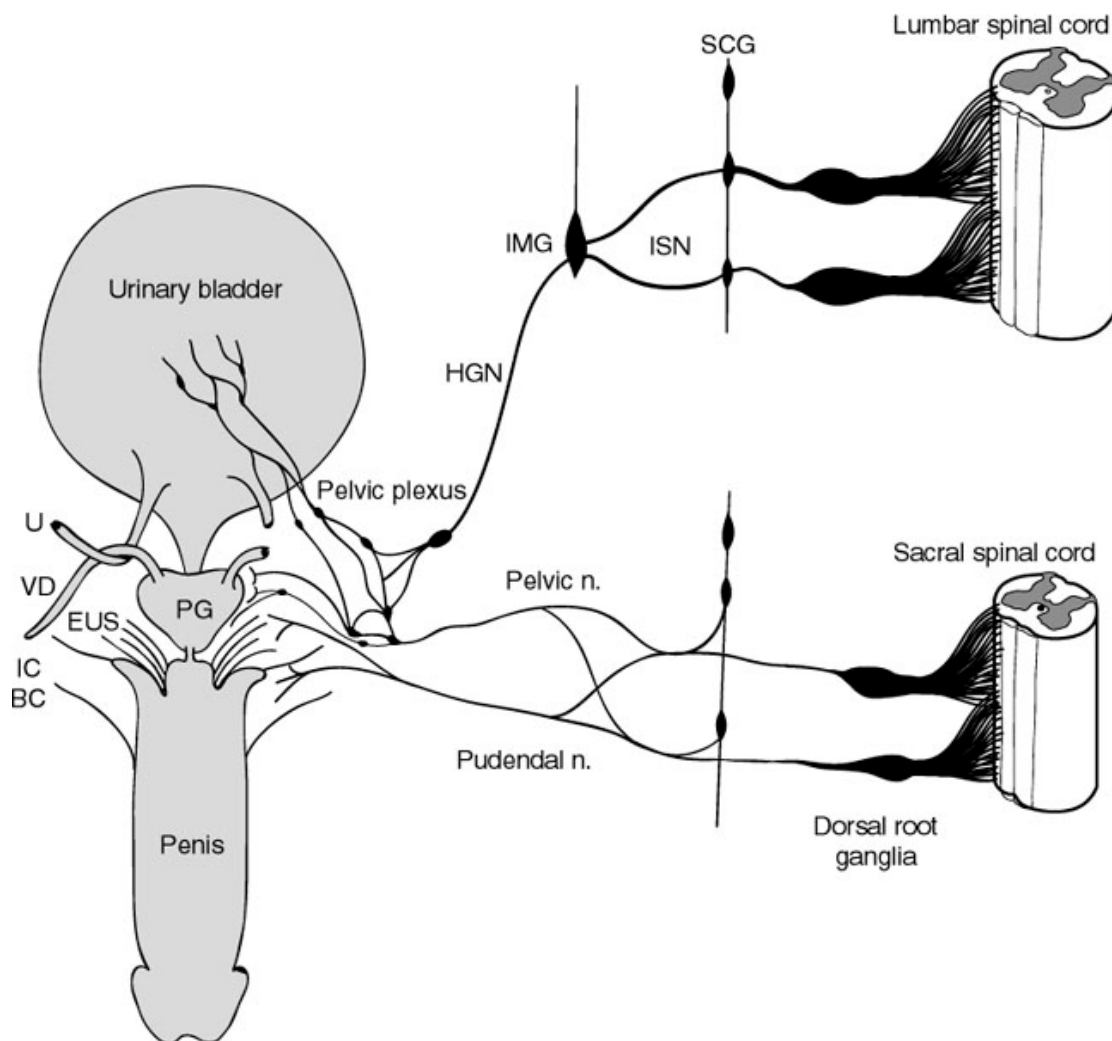


Abb. 2.2: Das Diagramm zeigt schematisch die sympathische, parasympathische und somatische Innervation der Harnblase. Diese Nerven enthalten sowohl afferente wie efferente Anteile [22].

SCG Sympathische Grenzstrangganglien
 ISN Nervus splanchnicus
 IMG Untere Mesenterialganglien
 HGN Nervus hypogastricus
 IC M. ischiocavernosus

BC M. bulbocavernosus
 EUS Externer Urethral sphincter
 PG Prostata
 U Ureter
 VD Vas deferens

2.2.1.1 Parasympathische Innervation

Die parasympathischen preganglionären Neurone für den unteren Harntrakt liegen im Sakralmark in einer Region, die gemeinhin als „Blasenzentrum“ bezeichnet wird. Dieses sendet seine Axone über die Vorderwurzel zu peripheren Ganglien, die schließlich den exzitatorischen Neurotransmitter Acetylcholin

ausschütten [23]. Parasympathische postganglionäre Fasern liegen sowohl im Detrusor als auch im Plexus pelvici.

2.2.1.2 Sympathische Innervation

Sympathische Efferenzen des lumbalen Rückenmarks versorgen die Blase und die Urethra mit noradrenergen exzitatorischen und inhibitorischen Impulsen [24]. Die Aktivierung dieser Nerven induziert eine Relaxation des Detrusor und eine Kontraktion des Blasenauslasses und der Urethra, beides unterstützt die Speicherphase der Harnblase [25].

2.2.1.3 Somatische Innervation

Die Motoneurone für den Sphincter urethrae externus liegen längs der lateralen Grenze des Vorderhorns, ein Bereich der als Onuf's Kern bezeichnet wird [26].

2.2.1.4 Afferente Innervation

Afferente Axone im Nervus pelvici, N. hypogastricus und N. pudendus übertragen Informationen vom unteren Harntrakt zum lumbalen Rückenmark [22], wobei die Afferenzen des N. pudendus und des N. pelvici über die Dorsalwurzel, die des N. hypogastricus rostral penetrieren. Die zentralen Axone der Neurone der sakralen Hinterwurzelganglien führen sensorische Informationen des unteren Harntrakts über Neuronen zweiter Ordnung in das Rückenmark [26].

Afferente Nerven, die den Füllungsstatus der Blase überwachen, bestehen aus myelinisierten (A-delta) und unmyelinisierten (C) Fasern. Die Überwachung der Blasenfüllung ist für die Speicherphase von ganz besonderer Bedeutung. Bei Studien an Säugetieren sind afferente Nerven identifiziert worden,

die sowohl auf Dehnung als auch auf Kontraktion ansprechen. Andere Untersuchungen ergaben hier C-Fasern, die für die eine und für die andere Qualität speziell verantwortlich zeichneten [27]. Offenbar gibt es beim Menschen verschiedene Rezeptortypen und Transmissionsmodi, wobei insbesondere die mechanosensitiven C-Fasern eine zentrale Rolle zu spielen scheinen. Diese vermögen z.B. unter den Bedingungen einer Entzündung zusätzliche, sonst „stille“ Rezeptoren zu aktivieren. Hierauf weisen die Studien mit den C-Faser-Neurotoxinen Capsaicin und Resiniferatoxin hin [28].

2.2.1.5 Neuronale Steuerung des unteren Harntraktes

Multiple Reflexbögen im Gehirn und im Rückenmark vermitteln die Koordination zwischen Harnblase und Blasenboden resp. Sphinkter. Dabei sind diese vereinfacht so angelegt, dass sie quasi als An-Aus-Schalter funktionieren, die zueinander in reziproker Beziehung stehen [29]. Die einen Reflexe fördern die „Speicherung“, die anderen die Blasenentleerung, wobei es auch möglich ist, dass einzelne Reflexe zeitlich in Serie gekoppelt sind und einen komplexen Feedback-Mechanismus darstellen. So kann beispielsweise der „Detrusor-Sphinkter-Reflex“ während der Speicherphase einerseits Sphinkterkontraktionen triggern und andererseits aktivieren Afferenzen des Sphinkters eine Hemmung exzitatorischer parasympathischer Neurone zum Detrusor. Alterationen dieses primitiven Reflexmechanismus tragen wesentlich zum Bild der typischen neurogenen Blasenfunktionsstörung bei. Diesen Schluss lassen direkte elektrostimulatorische Studien zweifelsfrei zu [30].

2.2.2 Speicherphase der Harnblase

Messungen während der Blasenfüllung zeigen unterhalb des miktionsauslösenden Volumens einen niedrigen und relativ konstanten intravesikalen Druck. Die Anpassung der Blase an den steigenden Blaseninhalt ist primär ein passives Phänomen und abhängig von den intrinsischen Eigenschaften der glatten Blasenmuskulatur und einer „Inaktivität“ der parasymphischen Efferenzen [31]. Ein Rückkopplungsreflex des Detrusor via Sympathikus trägt ebenfalls zum Verschluss des Blasenauslasses bei und hemmt die parasymphisch vermittelte Kontraktion der Blase [32]. Eine reflektorische sympathische Aktivität kann auch durch Blasendehnung induziert werden. Diese vom sakralen Lumbalmark vermittelte Reflexantwort bleibt auch nach einer hohen spinalen Querschnittläsion erhalten.

Während einer Blasenfüllung steigt auch die Aktivität in einem vom Sphinkter abgeleiteten Elektromyogramm und belegt somit eine Steigerung der efferenten Aktivität des N. pudendus und eine Erhöhung des Verschlussdruckes zum Erhalt der Kontinenz. Pudendale Motoneurone werden also durch Detrusorafferenzen aktiviert [33], während bei der Miktion dieselben Motoneurone reziprok gehemmt werden. Auch Sphinkter-Motoneurone werden über urethral/perineale Afferenzen inhibiert [34]. Exzitatorische Sphinkterreflexe werden auf spinaler Ebene verschaltet. Eine Hemmung der Sphinkteraktivität ist zumindest teilweise von supraspinalen Mechanismen abhängig. Wie bei sog. hohen Querschnittläsionen zu beobachten, kommt es dann zu gleichzeitigen Kontraktionen von Sphinkter und Detrusor (sog. Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie) [35].

Es ist wohl bekannt, dass die Stimulation somatischer Afferenzen über den N. pudendus zum lumbosakralen Rückenmark die Blasenentleerung zu inhibieren vermag. Der afferente Stimulus kann hier an verschiedenen Stellen gesetzt werden: am Penis, vaginal, rektal, perineal und auch am urethralen und rektalen Sphinkter [29].

2.2.3 Entleerungsphase der Harnblase

Die Speicherphase kann entweder willentlich oder unwillkürlich in die Entleerungs- resp. Miktionsphase umgeschaltet werden. Die unwillkürliche Form kann entweder beim Kleinkind oder bei Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung beobachtet werden, sie setzt beim Erreichen einer bestimmten Füllungsmenge spontan ein. An diesem Punkt führt eine erhöhte afferente Aktivität vermittelt über Dehnungsrezeptoren zu einer Aktivierung parasympathischer Efferenzen zum Detrusor bei gleichzeitiger Hemmung adrenerger und somatischer Efferenzen. Die Miktionsphase wird eingeleitet durch eine Relaxation des Harnröhrensphinkters resp. des Blasenauslasses, binnen Sekunden gefolgt von einer Detrusorkontraktion, die zur Erhöhung des intravesikalen Druckes und zum Harnfluss führt [36, 37].

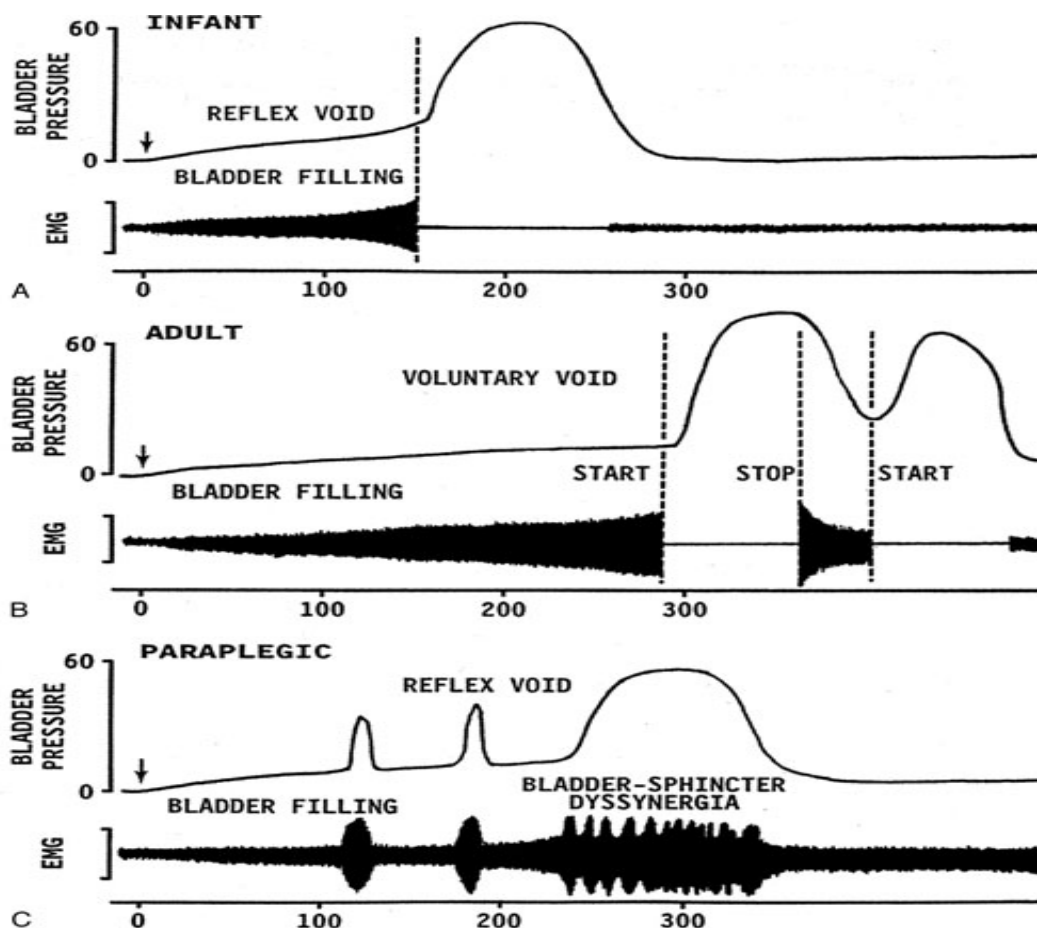


Abb. 2.3: Kombinierte Blasendruckmessung und Sphinkter-Elektromyogramme, vergleichend die Muster bei Kleinkindern, gesunden Erwachsenen und querschnittverletzten Patienten [32]

2.2.4 Höhere Steuerungscentren

Im sakralen Rückenmark enden Afferenzen an Interneuronen zweiter Ordnung, die Informationen an das Gehirn und an andere höhere Regionen weiterleiten einschließlich präganglionärer und motorischer Kerne. Da dort bi- und polysynaptische Reflexverbindungen zu Blase, Harnröhre und Sphinkter verschaltet sind, muss hier eine zentrale Regulationsstelle für den unteren Harntakt angenommen werden [38]. Der Miktionsreflex kann dort durch afferenten Input von Haut und quergestreifter Muskulatur moduliert werden, ebenso auch durch Input von anderen viszerale Organen. Die Suppression einer

Detrusorüberaktivität bei Patienten durch sakrale Wurzelstimulation spiegelt die Aktivierung des Afferenten Schenkels dieser viszero-vesikalen und somato-vesikalen Hemmungsreflexe wider [30].

Darüber hinaus ist der Miktionsreflex abhängig von Steuerungssignalen aus einem pontinen Miktionszentrum. Tierversuche mit definierten zerebralen Läsionsmustern konnten die Rolle von Neuronen des Hirnstammes bei der parasympathischen Steuerung der Miktion beweisen [22].

Die kortikale Miktionssteuerung ist wahrscheinlich hoch komplex [39]. Bildgebende Untersuchungen an Probanden haben gezeigt, dass sowohl der frontale Kortex wie auch der Gyrus cingulus anterior in die Steuerung der Miktion eingreifen und die Aktivität vorwiegend rechts lokalisiert ist [40].

2.2.5 Entwicklung der Blasenreflexe

Die Neugeborenenblase ist mehr ein "Conduit" als ein Speicherorgan; ohne zerebrale Kontrolle entleert sich die Blase reflektorisch und spontan [41]. Mit zunehmender zerebraler Reifung wird der Miktionsreflex gehemmt. Bei speziellen neurologischen Läsionen oder z. B. auch bei alterungsbedingten Degenerationen treten die Miktionsreflexe eines Neugeborenen wieder zutage und Detrusorkontraktionen sind nicht länger willkürlich zu supprimieren. Als Beleg für das Wiederauftreten neonataler Reflexmuster kann der sog. Eiswasser-Test gelten: hier werden 100 ml einer 4°C-kalten physiologischen Kochsalzlösung in die Blase instilliert. Trotz Kältegefühls zeigt eine gesunde Erwachsenenblase keine Detrusorkontraktion, bei Neugeborenen und bei neurogener Blasenstörung

entwickeln sich jedoch spontane Detrusoraktionen, die urodynamisch als intravesikale Druckerhöhungen imponieren [42].

2.3 Pharmakologie des unteren Harntrakts

2.3.1 Cholinerge / muskarinerge Mechanismen

Detrusorstreifen gesunder menschlicher Blasen werden durch muskarinerge (cholinerge) Rezeptor-Agonisten und durch elektrische Feldstimulation kontrahiert. Diese Kontraktionsantwort kann durch Atropin komplett blockiert werden [43]. Es sind molekular zumindest fünf, pharmakologisch vier verschiedene Rezeptor-Subtypen (M1-M5) nachgewiesen [44, 45]. An der menschlichen Blase existieren pharmakologisch gesehen M1, M2 und M3 Rezeptor-Subtypen. Zwar scheinen in Ligandenbindungsstudien M2-Rezeptoren zu dominieren, doch wird die cholinerge Kontraktion (fast) ausschließlich über M3-Rezeptoren vermittelt [46]. Die Stimulation von M3-Rezeptoren führt über eine Hydrolyse von IP_3 zur Freisetzung intrazellulärer Kalziumionen (Ca^{++}) und damit zur glattmuskulären Kontraktion [47]. Die genaue Rolle der M2-Rezeptoren ist demgegenüber noch nicht eindeutig geklärt [44].

Tabelle 2.1: Muskarinrezeptor-Subtypen und ihre Verteilung im Körper

Muskarin-rezeptor-Subtyp	Vorkommen	Funktion	Mögl. Nebenwirkungen
M1	Hirnrinde, Hippocampus, Speicheldrüsen, sympathische Ganglien	Gedächtnis und kognitive Funktion, Speichel- und Magensäuresekretion	Kognitive Funktion↓, Reaktionsfähigkeit↓, Erinnerungsvermögen↓, Delirium
M2	Glatte Muskulatur; Stammhirn; Herzmuskel	Herzfrequenz, Magensphinctertonus	Tachykardie, Palpitationen, Angst

M3	Glatte Muskulatur, Speicheldrüsen, Augen	Blasenkontraktion, Darmmotilität, Speichel- und Tränensekretion, Akkommodation des Auges	Sehvermögen ↓, Mundtrockenheit ↑
M4	Basales Vorderhirn, Striatum, Speicheldrüsen	unbekannt	unbekannt
M5	Substantia nigra, Augen (Ziliarmuskel	unbekannt	unbekannt

An "M3-Knockout-Mäusen" konnte die zentrale Rolle dieses Subtyps für die Speichelsekretion, die Pupillenkontraktion und die Blasenkontraktion gezeigt werden. Der M3-Defekt wirkte sich hingegen auf Verdauungs- und Genitaltrakt nicht wesentlich aus, hier scheinen offenbar redundante Mechanismen vorhanden zu sein [48].

2.3.2 Purinerge Mechanismen

Purinerge Übertragungsmechanismen scheinen in verschiedenen Spezies relevant, beim Menschen hingegen sind ihre Einflüsse bei der normalen Blasenfunktion noch unklar, sie kann jedoch unter pathologischen Gesichtspunkten möglicherweise Relevanz gewinnen [49]. Purinerge Nerven haben am unteren Harntrakt offenbar andere Funktionen, da exzitatorische ATP-Rezeptoren in parasymphatischen Ganglien [50], afferenten Nervenendigungen [51] und Urothelzellen [52] nachgewiesen wurden.

Die bei P2X₃-Knockout-Mäusen verminderte afferente Aktivität nach Blasendistension weist auf die Rolle purinerge Rezeptoren bei der mechanosensorischen Signalübertragung hin [53].

2.3.3 Adrenerge Mechanismen

2.3.3.1 Beta-adrenerge Übertragung

Die Stimulation humaner β_2 - and β_3 -adrenerger Rezeptoren führt zu direkter Detrusorrelaxation [54], die über eine Stimulation der Adenylatzyklase und somit über eine Erhöhung von zyklischem AMP (cAMP) vermittelt wird [24]. Ein zweiter pharmakologischer Weg zur cAMP-Erhöhung führt über Phosphodiesterase-Inhibitoren [55, 56]. Eine Kombination von β -adrenergen Agonisten mit Phosphodiesterase-Inhibitoren zur Relaxation des Detrusor bietet sich aus pharmakologischer Sicht an. Allen Erwartungen zum Trotz hat auch konsequente Forschung noch keine klinisch anwendbare Therapie hervorgebracht (s. auch → Nitregerge Übertragung).

2.3.3.2 Alpha-adrenerge Übertragung

Obwohl eine α -adrenerge Stimulation für die Blase unter normalen Umständen nicht sehr bedeutsam ist, kann unter pathologischen Bedingungen die α -Rezeptordichte ansteigen, so dass sich der eigentliche relaxierende in einen kontrahierenden Effekt umwandelt [55]. So konnte gezeigt werden, dass bei Detrusorüberaktivität die Dichte an muskarinergen Rezeptoren ab- und die von α -Adrenoceptoren ansteigt.

Alpha-adrenerge Mechanismen sind demgegenüber für die urethrale Funktion wesentlich bedeutsamer und erhöhen hier den Muskeltonus [57]. Entsprechend verursacht eine Stimulation des N. hypogastricus ebenfalls eine Tonuserhöhung, die durch α -Inhibitoren blockiert werden kann [58]. So vermögen

α -Blocker bei funktionell gesteigertem Blasenauflasswiderstand (z.B. bei Prostatahyperplasie) die Blasenentleerung zu erleichtern [59].

2.3.3.3 Nitric Oxide Mechanismen (NO)

In den 90er Jahren wurde Stickoxid (NO) als ein hauptsächlicher inhibitorischer Transmitter für die Relaxationsvermittlung identifiziert [60]. NO ist an der Blasensteuerung auch über afferente Nervenaktivität beteiligt. So führt nicht die systemische oder intrathekale Applikation von Stickoxid-Synthetase (NOS) im Tierversuch zur Beeinflussung der normalen Miktion, wohl aber die spinale Gabe [61]. Die NO-vermittelte glattmuskuläre Relaxation wirkt über eine gesteigerte Produktion intrazellulären zyklischen Guanosin-Monophosphat (cGMP). Da sowohl cAMP wie cGMP von Phospho-Diesterasen metabolisiert werden, kann die Konzentration der beiden „second messenger“ durch Phospho-Diesterase-Inhibitoren beeinflusst werden [62, 63].

2.3.4 Neuro-Peptide

Immunzytochemische Untersuchungen haben zeigen können, dass blasenafferente Neurone verschiedenste Neuro-Peptide wie Substanz P, Neurokinin A, Calcitonin-gene-related peptide (CGRP), vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), hypophysäres adenylate cyclase-activating Peptid (PACAP) und Enkephalins enthalten [22]. Viele dieser Peptide finden sich in Capsaicin sensitiven C-Fasern (Afferenzen) und werden bei Stimulation der Blase durch Noxen oder Entzündungen freigesetzt [64] und agieren als Transmitter in afferenten Nervenendigungen im Rückenmark.

2.3.5 Prostaglandine

Prostaglandine werden im gesamten unteren Harntrakt gebildet. Ihnen wird eine Rolle bei der Kontraktion, bei Entzündungsreaktionen und bei der Signalübertragung zugeschrieben. Humane Blasenschleimhautbiopsate enthalten Prostaglandin (PG) I₂, PGE₂, PGE_{2α}, and Thromboxane A (TXA). PGF_{2α}, PGE₁, und PGE₂ kontrahieren den humanen Detrusor in absteigender Wirkpotenz [24]. Die nur geringe Aktionsgeschwindigkeit spricht allerdings für eine lediglich modulatorische Rolle der Prostaglandine [65].

2.3.6 Weitere Transmitter

Wie Prostaglandine werden auch Endotheline von verschiedenen Geweben produziert, speziell in der Mukosa und dem Gefäßendothel [66].

Es ist nicht ungewöhnlich, dass Frauen in Abhängigkeit vom Monatszyklus Veränderungen in der Blasenfunktion und bei der Miktion bemerken und dass auch Medikamente ihre Wirkung zyklusabhängig entfalten. Dabei wirken Sexualhormone nicht direkt auf die Blasenkontraktilität, sondern modifizieren Rezeptoren und beeinflussen das Wachstum des Blasengewebes. Estrogenrezeptoren sind u.a. im Trigonum exprimiert [67]. Elliot et al. (1992) [68] konnten zeigen, dass der Blasenmuskel estrogenbehandelter Ratten verminderte Kontraktionen zeigte.

Serotonin (5-HT) wurde in neuroendokrinen Zellen entlang der Harnröhre und in der Prostata gefunden [69]. Der 5-HT₂-Antagonist Ketanserin reduziert den

Harnröhrendruck beim Menschen [71]. Dieser Effekt könnte jedoch auch über eine Blockade von α -Rezeptoren vermittelt sein [71].

2.4 Neurogene Blasenentleerungsstörung

Eine neurogene Blasenentleerungsstörung kann durch eine Vielzahl von Erkrankungen und Läsionen neuronaler Strukturen verursacht werden, die mit der Steuerung des unteren Harntraktes zusammenhängen.

2.4.1 Periphere Neuropathie

Die hier häufigste Erkrankung ist der Diabetes mellitus. Etwa 50% der Patienten entwickeln eine periphere Neuropathie und wiederum 75-100% werden eine Blasenfunktionsstörung erleiden [72]. Auch Alkoholmissbrauch kann zu einer peripheren Neuropathie führen, wenngleich die Prävalenz zwischen 5-15% [73] bis zu 64% [74] angegeben wird. Weitere Erkrankungen wie Porphyrie, Sarkoidose, Herpesinfektionen und Guillain-Barré-Syndrom sind hier quantitativ eher von untergeordneter Bedeutung.

2.4.1.1 Regional-/ Spinalanästhesie

Zur Häufigkeit neurogener Blasenstörungen nach Spinalanästhesie gibt es lediglich kasuistische Berichte, Prävalenzdaten sind nicht verfügbar [75].

2.4.1.2 Iatrogene Ursachen

Eine abdomino-perineale Rektumresektion oder Uterusexstirpation kann in 10 – 60% eine Läsion der Blaseninnervation zur Folge haben [76, 77]. Hier spielt

insbesondere die Ausdehnung der Resektion eine Rolle [78]. Auch die radikale Vesikulo-Prostatektomie ist hier zu erwähnen [79].

2.4.1.3 Demyelinisierung

Bei 50-90% der Patienten mit Multipler Sklerose (MS) tritt eine Neurogene Blasenfunktionsstörung auf [80], bei 2-12% von ihnen ist es sogar das presentierte Erstsymptom [81].

2.4.1.4 Demenz

Morbus Alzheimer und andere degenerative Demenzerkrankungen verursachen nicht selten eine unspezifische neurogene Blasenfunktionsstörung [82].

2.4.1.5 Basalganglien- und zerebrovaskuläre Läsionen, Hirntumore

Morbus Parkinson [83] und apoplektische Insulte [84] führen bei 40-70% zu Blasenstörungen, bei dem seltenen Shy-Drager-Syndrom leiden nahezu alle Patienten darunter [85]. Auch bei Hirntumoren treten zu 25% Blasenstörungen auf [86].

2.4.2 Spinale Läsionen

Die meisten Patienten mit spinalen Läsionen, seien sie traumatisch, vaskulär oder kongenital bedingt, entwickeln eine neurogene Blasenentleerungsstörung, 50% der Kinder mit Myelomeningocele haben eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie [87].

2.4.3 Klassifikation neurogener Blasenfunktionsstörungen

Eine normale Blasenfunktion ist abhängig von der Intaktheit der neuronalen Integrität der peripheren, spinalen und zentralnervösen Innervation. Die Grob-Einteilung der neurogenen Blasenfunktionsstörung hängt von der Lokalisation und vom Ausmaß der Läsion ab.

2.4.3.1 Neuro-urologische Klassifikation

Die klassische neuro-urologische Einteilung nach Bors E und Comarr AE (1971) [3] ist abgeleitet von klinischen Patientenbeobachtungen nach Querschnittläsionen. Sie wird determiniert aus drei Elementen: Lokalisation, Vollständigkeit der Läsion und Berücksichtigung der Blasensymptomatik. Später wurde dieses System ergänzt um Aspekte zum Detrusor, zum Sphincter und zum Restharn [88].

2.4.3.2 Neurologische Klassifikation

Bradley WE (1974) [89] stellte vier Steuerungsschleifen für den unteren Harntrakt vor. Schleife I besteht aus Verbindungen zwischen dem ZNS und dem pontinen Miktionszentrum, Schleife II repräsentiert die intraspinalen Leitungswege zwischen Detrusor und sakralem Miktionszentrum (afferent), Schleife III die sensorischen Verbindungen zwischen Detrusor/quergestreifter Urethramuskulatur und spinalen Zentren und Schleife IV beschreibt die suprasakrale und segmentale Innervation des periurethralen quergestreiften Muskels.

2.4.3.3 Urodynamische Klassifikation

Nach Lapides J (1970) [90] werden die klinischen und urodynamischen Befunde fünf Kategorien zugeordnet: sensorisch neurogene Blase, motorisch paralytische Blase, autonome neurogene Blase, ungehemmte neurogene Blase und sog. Reflexblase. Demgegenüber präsentieren Krane RJ and Siroky MB (1979) [91] eine beschreibende Klassifikation der Detrusor- und Sphincter-Koordination während urodynamischer Evaluation.

2.4.3.4 Funktionelle Klassifikation

Die International Continence Society (ICS) [92] führte die Trennung zwischen Füllungs- resp. Speicherphase und Entleerungs- resp. Miktionsphase in die Klassifikationsschemata ein. Eine einfache und für die Praxis gut anzuwendende, strikt therapieorientierte Klassifikation wurde von Madersbacher H (1990) [93] vorgestellt (s. Abb.). Dieses System fand auch Eingang in die Empfehlungen der Europäischen Leitlinien, und wird dort als vorzugsweise zur Anwendung empfohlen.

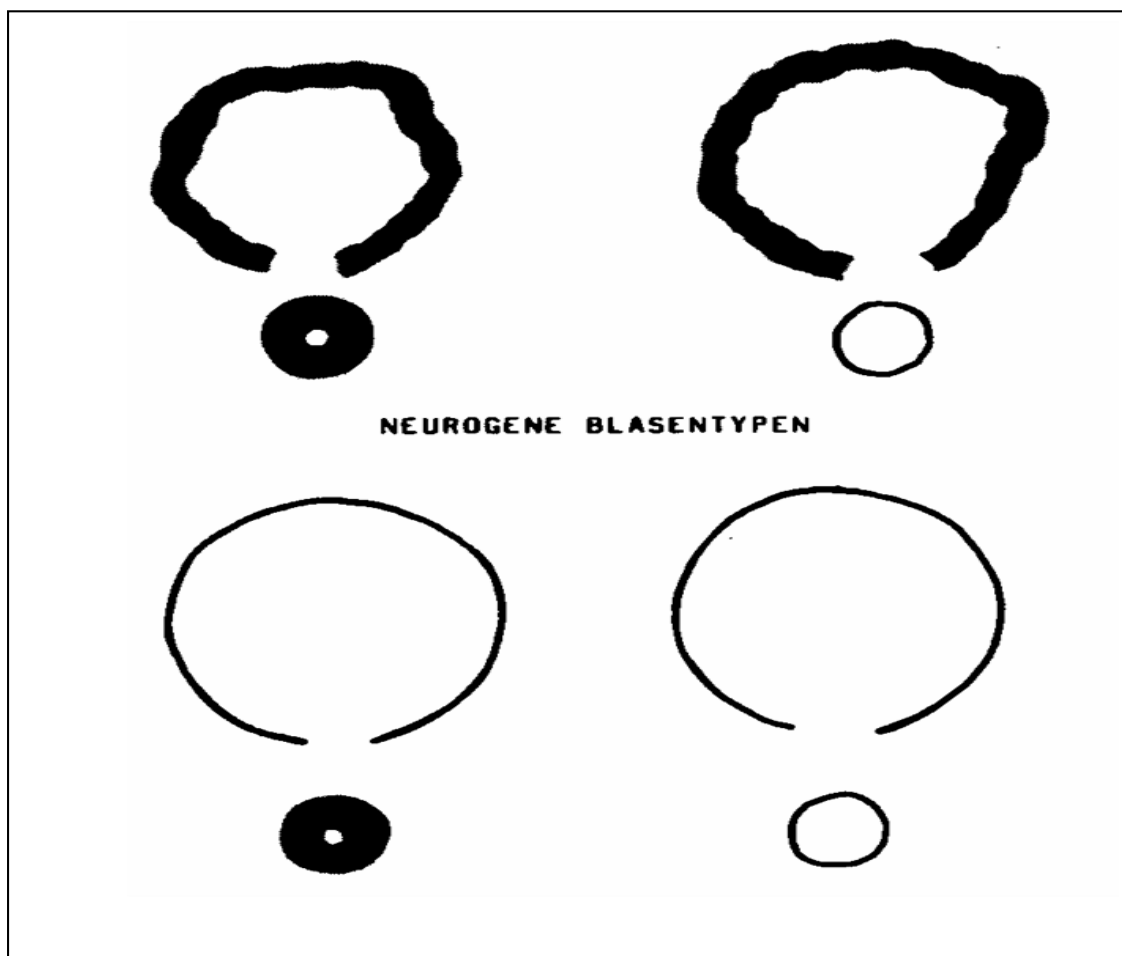


Abb. 2.4 Madersbacher Klassifikation mit typischen neurogenen Läsionen [93]

2.5. Die überaktive Blase

Das Syndrom der überaktiven Blase (Overactive Bladder Syndrome, OAB) ist ein weit verbreitetes Krankheitsbild, das mit Beschwerden wie Harndrang - mit und ohne unwillkürlichem Urinverlust – einhergeht, charakterisiert durch kurze Miktionsabstände und nächtliches Wasserlassen (Nykturie) [92]. Der Terminus OAB-Syndrom wurde erst seit ca. 2001 von der Internationalen Kontinenzgesellschaft (ICS) geprägt, wobei es sich um eine symptomatisch orientierte Umschreibung dieses Zustandes handelt, der durch mindestens zwei der Kardinalsymptome Harndrang, Pollakisurie, Nykturie und Dranginkontinenz charakterisiert sein muss, wenn gleichzeitig eine lokale Harnwegspathologie

(Infekt, Tumor, Steine, metabolische oder hormonelle Störungen) ausgeschlossen wurde [94].

Die Symptome bei OAB beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen substantiell und haben negative Auswirkungen auf die berufliche Tätigkeit und soziale Aktivitäten, verursachen Schlafstörungen und beeinträchtigen das Selbstwertgefühl [95 - 97]. In mehr als der Hälfte leiden Frauen mit OAB-Syndrom gleichzeitig unter Harninkontinenz [98], wobei bei vielen ursächlich eine Detrusorüberaktivität vorliegt, d.h. eine unwillkürliche Kontraktionen des Detrusor [99].

Findet der Terminus des OAB hauptsächlich Anwendung bei der weiblichen Form der „instabilen“ Blase, werden ähnliche Symptome bei Männern jenseits des 40. Lebensjahres als LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) bei BPH (Benigner Prostatahyperplasie) beschrieben [92]. Der Schweregrad der Symptome wird hierbei mit dem International Prostata Symptome Score (IPSS) bewertet.

In den letzten Jahren widmete sich die Grundlagen- wie die klinische Forschung verstärkt diesem lange tabuisierten Thema und führte zu einer entscheidenden Verbesserung der medizinischen Versorgung, ganz wesentlich auch durch die Einführung neuerer Therapiekonzepte und die Entwicklung neuerer therapeutischer Substanzen.

Eine ätiologische und pathophysiologische Betrachtung des rein klinisch-symptomatisch orientierten Begriffes der überaktiven Blase (OAB-Syndrom) setzt einen Wechsel zu der auf urodynamischen Messungen basierenden Detrusorhyperaktivität voraus. Diese ist definiert als unwillkürliche Kontraktion des

Detrusor (spontan oder provoziert) während der Füllungsphase der Zystomanometrie [92].

2.5.1 Idiopathische Detrusorhyperaktivität

Unter dem Begriff Idiopathische Detrusorhyperaktivität werden alle Formen subsummiert, bei denen eine eindeutige Ursachenzuordnung nicht möglich ist. Oft werden hier psychosomatische Zusammenhänge vermutet, doch kommen nach neueren Untersuchungen auch strukturelle Veränderungen der alternden Blase (schleichende Denervierung, Veränderungen der Gerüststruktur, Hormonveränderungen, Rezeptorveränderungen und / oder Änderungen der Interzellularverkopplung) in Betracht [100-102].

2.5.2 Neurogene Detrusorhyperaktivität (Detrusorhyperreflexivität)

Grundsätzlich unterscheidet man zerebrale Läsionen und Rückenmarksläsionen oberhalb des „sakralen Miktionszentrums“ (S2-S4) (obere motorische Läsion) von Läsionen unterhalb resp. von spinalen oder peripheren Nervenläsionen (untere motorische/sensorische Läsion) [103]. Eine eindeutig neurologisch bedingte Störung mit motorisch überaktiver Blase wird terminologisch korrekt als Detrusorhyperreflexie bezeichnet. Eine komplette spinale Läsion (Querschnittsyndrom, traumatisch oder bei degenerativer Neuropathie z.B. Encephalitis disseminata (MS) oder bei Myelomeningocele) sowie ein Verlust der kortikal-inhibitorischen Kontrolle sind potentielle Ursachen einer neurogen enthemmten Blase. Ein verspürter Harndrang kann nicht willkürlich supprimiert werden. Die vollständige suprasakrale Spinalläsion hat die Ausbildung

einer sog. „Reflexblase“ zur Folge, bei der die unwillkürlichen Detrusorkontraktionen ohne Dranggefühl unbemerkt ablaufen.

2.5.3 Therapie der neurogenen überaktiven Blase

Die Behandlung der neurogenen überaktiven Blase verfolgt als wesentliche Ziele:

1. Schutz und Erhalt der Funktion des oberen Harntraktes
2. Verbesserung der Kontinenz
3. Verbesserung der Lebensqualität
4. Wiederherstellung einer normalen Funktionalität des unteren Harntraktes

2.5.3.1 Konservative, nicht invasive Therapie

Die unvollständige Blasenentleerung durch gleichzeitige hohe intravesikale Drücke ist ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten von Harnwegsinfekten. Ein mechanisches Auspressen der Harnblase (Credé-Handgriff) gilt heute als kontraindiziert [104].

Eine Rehabilitation des unteren Harntraktes im Sinne eines „Blasentrainings“ und eine Anpassung des Lebens-/Tagesrhythmus an die Entleerungsbedürfnisse der Blase gilt in vielen Fällen als Basismethode [105]. Sie umfasst sowohl die Beratung des Patienten über die Blasenfunktion und die Änderung der Lebensweise einschließlich diätetischer Beratung, als auch das Blasen- / Toilettentraining und Beckenbodentraining. Beckenbodengymnastik wird

eher zur Stärkung des Verschlussapparates genutzt und kommt hier vorwiegend bei Multipler Sklerose zum Einsatz [106], sie kann im Einzelfall auch durch Elektrostimulation unterstützt werden [107].

Diese Therapie als Gesamtprogramm kann sowohl bei Harninkontinenz als auch bei überaktiver Blase Anwendung finden. In einem Review verschiedener Studien folgerte Fantl JA 1998 [108], dass durch diese Behandlung weniger als 15% sog. dranginkontinenter Patientinnen vollkommen symptomfrei werden. Bei der überaktiven Blase sollte der Fokus mehr auf das Toilettentraining gelegt werden, auf das Beckenbodentraining im eigentlichen Sinne mehr zur Vermeidung unwillkürlicher Blasenkontraktionen [109], ggf. mit Biofeedback [110]. Eine Kombination mit einer medikamentösen Therapie vermag dabei die Ergebnisse deutlich zu verbessern [111].

2.5.3.2 Systemische medikamentöse Therapie

Eine eigentliche medikamentöse Therapie der neurogenen Blasenentleerungsstörung als solches ist nicht verfügbar. Die meisten angewendeten Substanzen vermögen nur einen Teil der jeweiligen Störung zu kompensieren.

Bei überaktivem Detrusor kommen sog. Anticholinergika erfolgreich zum Einsatz, deren Wirkung sich über eine teilweise oder komplette Relaxation des Detrusor entfaltet. Klinisch kommen hier vorwiegend Oxybutinin, Trospiumchlorid und Propiverin in Frage, in den letzten Jahren auch Tolterodin, Darifenacin und Solifenacin. Die pharmakologische Wirkung moderner Anticholinergika besteht in einer Blockade muskarinerg M1-, M2-, M3- und M4-Rezeptoren und verhindert das Ankoppeln von Acetylcholin an diesen Rezeptoren. Für diese Substanzgruppe

ist deshalb auch der Terminus Parasympatholytika gebräuchlich. Trotz aller Forschungs- und Entwicklungsbemühungen ist keines der verfügbaren Medikamente blasenspezifisch, so dass signifikante systemische Nebenwirkungen den therapeutischen Einsatz limitieren können. Diese können entsprechend der organspezifischen Verteilung muskarinergere Rezeptoren vorwiegend in Akkomodationsstörungen, Obstipation, Tachykardie und Mundtrockenheit, aber auch in der Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten liegen. Anticholinergika sind bei Engwinkelglaukom grundsätzlich kontraindiziert [112].

2.5.3.2.1 Trospiumchlorid

Trospiumchlorid ist eine quaternäre Ammoniumverbindung mit anticholinergere Wirkung ohne Selektivität für muskarinergere Subtypen. Quaternäre Verbindungen werden enteral jedoch nicht gut und nicht konstant resorbiert, was zu starken Schwankungen der Plasmaspiegel führen kann. Aufgrund ihrer schlechten Permeation der Blut-Hirn-Schranke ist die Inzidenz von ZNS-Nebenwirkungen gering [113]. In unterschiedlichen placebokontrollierten Doppelblindstudien konnte die Wirksamkeit bei neurogener [114-115] wie nicht-neurogener Blase [114-115] gezeigt werden. Aus den vorliegenden Studien kann geschlossen werden, dass Trospiumchlorid bei ca. 75% der behandelten Patienten zu einer subjektiven Verbesserung der klinischen Symptomatik führt, die maximale Blasenkapazität sich um ca. 85 ml erhöht. Bei neurogener Störung verbessert sich auch die Compliance, also die Dehnbarkeit der Blasenwand [115]. Bei knapp 305 der mit Verum behandelten Probanden traten Nebenwirkungen auf, wobei die Mundtrockenheit am häufigsten berichtet wurde.

2.5.3.2.2 Tolterodin

Bei im Vergleich zu Trosipiumchlorid stärkerer Wirksamkeit am Detrusor und auch an den Speicheldrüsen [118] ist auch Tolterodin ein unspezifisches Anticholinergikum. Sowohl klinisch als auch urodynamisch [119] konnten positive Wirksamkeitsdaten bei Patienten erhoben werden. Bei den Nebenwirkungen war die Mundtrockenheit mit ca. 25% wiederum die wichtigste, der die Therapie limitierende Faktor, dem dann mit einer Dosisreduktion begegnet werden musste.

2.5.3.2.3 Propiverin

Als tertiäres Amin wird Propiverin über die anticholinerge Wirkung hinaus noch eine kalziumantagonistische und eine lokalanästhetische Wirkung zugeschrieben. Klinisch scheint jedoch nur der antimuskarinerge Effekt von Bedeutung zu sein [120]. Die klinische Wirksamkeit von Propiverin ist in einer Vielzahl hochwertiger Studien belegt und in seiner klinischen Relevanz mit anderen verfügbaren Medikamenten vergleichbar, wobei eine Mundtrockenheit mit durchschnittlich nur 14% aufzutreten scheint.

2.5.3.2.4 Neuere Anticholinergika

Solifenacin, Fesoterodin und Darifenacin gehören zu den neu entwickelten Anticholinergika; letzteres ein hoch selektiver M₃-Rezeptor-Antagonist mit einer zumindest im Tierversuch belegten Selektivität für die Blase im Vergleich zu den Speicheldrüsen. In klinischen Studien scheint jedoch eher der Vorteil in einer Reduzierung zentraler Nebenwirkungen (Kognition) zu liegen [121]. Langfristige klinische Erfahrungen liegen jedoch bei diesen Substanzen noch nicht vor.

2.5.3.2.5 Oxybutinin

Wie Propiverin ist Oxybutinin ein tertiäres Amin mit zusätzlich direkt muskelrelaxierendem und lokalanästhetischem Effekt [122], wobei letzterer wohl nur bei intravesikaler Applikation zum tragen kommen dürfte. In der Tab. sind 15 Studien zusammengefasst, die Patienten mit reiner Detrusorinstabilität, Detrusorhyperreflexie (neurogener Detrusorüberaktivität) und auch ältere Patienten inkludieren. Die Wirksamkeit der Substanz bei systemischer Gabe ist damit gut belegt [123-128].

Tab.2.2: Wirkung von Oxybutinin: Daten randomisierter Studien des Verum-Arms [129]

	Anzahl der Studien	Anzahl Patienten	Veränderung
Pollakisurie	4	143	- 33%
Nykturie	2	62	- 39%
Miktionen/24h	6	229	- 33%
Inkontinenz	7	188	- 52%
Subj. Besserung	9	260	(+) 74%
Restharn	8	319	+ 53 ml
	6	219	150%
Blasenkapazität	11	373	+ 114 ml
	11	351	+ 47%
Nebenwirkungen	11	335	(+) 70%
GESAMT	15	476	

Vergleichsstudien mit anderen Antimuskarinika berichten überwiegend über eine bei Oxybutinin höhere Nebenwirkungsrate, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Mundtrockenheit, wobei sich die klinische Wirksamkeit der Substanzen meist nicht signifikant unterscheidet.

Pharmakologisch wurde konsequenterweise versucht, die Nebenwirkungsrate durch eine Retard-Form zu reduzieren. In einer Vergleichsstudie Oxybutinin ret 10 mg/die zu Tolterodin (2 x 2 mg/die) ergab sich bezüglich der Wirksamkeit eine Überlegenheit von Oxybutinin, wobei sich die Nebenwirkungsrate zwischen beiden Armen nicht unterschied [130]. Demgegenüber lieferte eine ähnliche Vergleichsuntersuchung zwischen beiden Substanzen ein widersprüchliches Resultat [131]: hier war Oxybutinin sowohl hinsichtlich der klinischen Wirkung als auch der Rate der Nebenwirkungen Tolterodin unterlegen. Durch eine intravesikale Applikation von Oxybutinin kann die Verträglichkeit offenbar verbessert werden.

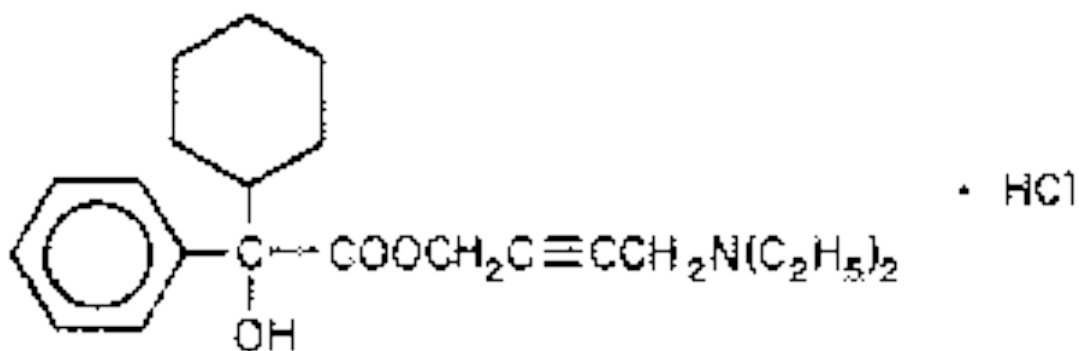


Abb.2.5: Chemische Formel Oxybutininhydrochlorid

2.5.3.3 Elektrische Neuromodulation

Eine starke Kontraktion von Sphinkter und Beckenboden hemmt reflektorisch die Miktion [132]. Dieser Reflex kann durch neuromodulatorische Beeinflussung der entsprechenden Afferenzen genutzt werden, um das Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Aktivitäten auf spinaler Ebene wiederherzustellen. Dies kann bei inkompletten Läsionen gut gelingen [133], nicht aber bei kompletten hohen Querschnittläsionen [134].

2.5.3.4 Minimal-invasive Therapie

Der intermittierende Selbst- oder Fremdkatheterismus ist die zentrale Säule bei der Behandlung der neurogenen Blasenfunktionsstörung [7, 8]. Man unterscheidet den sauberen, den aseptischen und den sterilen Katheterismus [135], wobei eine Katheterisierungsfrequenz von 4-6 x pro Tag (24 h) empfohlen wird. Das Auftreten von Komplikationen kann dabei durch adäquates Patiententraining minimiert werden [136]. Eine Dauerkatheterableitung, sei es transurethral oder suprapubisch, kann aufgrund der gehäuften Harnwegsinfekte und anderer Komplikationen nicht mehr empfohlen werden [137].

2.5.3.5 Intravesikale medikamentöse Therapie

2.5.3.5.1 Vanilloide

Vanilloide wie Capsaicin und Resiniferatoxin desensibilisieren C-Fasern und vermindern hierüber bis zu ihrer spontanen Erholung nach einigen Monaten die vesikale Sensibilität [138, 139]. Dabei ist die Wirkungsstärke von Resiniferatoxin 1000fach stärker und es ist wesentlich schmerzärmer für die Patienten zu applizieren [140].

2.5.3.5.2 Botulinumtoxin

Demgegenüber bewirkt Botulinumtoxin eine lang anhaltende, aber reversible chemische Denervierung für im Mittel neun Monate [15, 141]. Dabei werden die Injektionen unter Aussparung des Trigonums über die gesamte Blase verteilt. Als Nebenwirkung wird nur kasuistisch eine allgemeine Muskelschwäche berichtet [142].

2.5.3.5.3 Oxybutinin

Neben der systemischen Applikation wird Oxybutinin zur Verringerung des intravesikalen Druckes auch intravesikal angewendet [143-150]. Aufgrund einer veränderten Metabolisierung soll hierdurch die Nebenwirkungsrate gesenkt werden. Auch gibt es Untersuchungsdaten zu elektromotiver Applikation [150, 151].

Sowohl bei neurogener als auch bei anderen Formen der Detrusorhyperaktivität sind die Vergrößerung der Blasenkapazität und die Besserung der Symptomatik bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar. So tolerierten 75% der Kinder mit Myelomeningocele die intravesikale Oxybutinin-Instillation [145]. Sie führte bei 57% zur Kontinenz tags und nachts und bei weiteren 24% zur Kontinenz tagsüber. Aufgrund des aufwendigen Handlings und aufgrund der Nebenwirkungen werden jedoch auch Therapieabbrüche bis zu 65% berichtet [153].

Von den zugelassenen Wirkstoffen ist Oxybutinin seit über drei Jahrzehnten das Mittel der Wahl in der Behandlung der Detrusorhyperreflexie und das weltweit am häufigsten verschriebene Präparat [154].

Unter Verwendung der intravesikalen Applikation von 5 mg Oxybutinin bei Erwachsenen war die therapeutische Compliance exzellent und es gab signifikant weniger Nebenwirkungen [143, 155-160].

Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten, dass die Oxybutinin-Serumspiegel nach intravesikaler Instillation bei erwachsenen Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität ebenso hoch oder sogar höher als nach oraler

Einnahme war [160, 161]. Dabei reduzierte sich die Plasmakonzentration seines aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutinin (NDO) signifikant. Dies resultiert sowohl in klinischen und urodynamischen Verbesserungen der Therapie als auch in signifikant weniger berichteten Nebenwirkungen bei den meisten untersuchten Patienten [160, 162].

Madersbacher H und Jilg (1991) [156] lösten eine 5 mg-Tablette in 30 ml destilliertem Aqua ad inj. und instillierten die Lösung bei 13 Patienten intravesikal. Von zehn inkontinenten Patienten waren neun über sechs Stunden trocken. Die Erhöhung der Blasenkapazität und die Senkung des maximalen Detrusordruckes waren signifikant. Besonders interessant war der Vergleich der Serumspiegel nach oraler und nach intravesikaler Gabe: So stieg der Plasmaspiegel nach oraler Gabe innerhalb zweier Stunden bis 7,3 ng/ml. Nach intravesikaler Applikation wurde der Spitzenwert von 6,2 ng/ml erst nach 3,5 Stunden erreicht und lag auch nach vier Stunden noch über 4 ng/ml und nach neun Stunden noch zwischen 3 und 4 ng/ml.

3 Material und Methoden

3.1 Studien-Rationale

Die oben genannten publizierten Studien können durchaus die Sicherheit und Wirksamkeit von intravesikal instilliertem Oxybutinin belegen. Nicht alle publizierten Studien erfüllen jedoch die Anforderungen der „Good Clinical Practice“ (GCP), so dass validierte Ergebnisse hinsichtlich dieser Substanz speziell im Hinblick auf die intravesikale Applikationsform mangeln. So wurden in den verfügbaren Studien zum Teil aufgelöste Tabletten in unterschiedlichen Lösungsmitteln (Wasser, Kochsalzlösung) eingesetzt, so dass die genaue Zusammensetzung der Instillationslösung nicht immer bekannt war.

In der vorgelegten Studie sollten die pharmakokinetischen Parameter von Oxybutinin und dessen aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutinin (NDO) im therapeutischen Dosierungsbereich von Oxybutinin bestimmt werden um einen besseren Wissensstand hinsichtlich der Kinetik von Oxybutinin nach intravesikaler Applikation zu erreichen. Verwendet wurde Oxybutinin Grachtenhaus[®]. Die Ergebnisse der klinischen Studie dienen in erster Linie dazu, Erkenntnisse zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Oxybutinin zu gewinnen.

3.2 Studienziel

In dieser vorliegenden klinischen Untersuchung sollte die Pharmakokinetik von intravesikal applizierter Oxybutininhydrochlorid-Lösung in einer Einzeldosis von 5 mg bestimmt werden. Dazu wurden zwei unterschiedliche Verdünnungen eingesetzt: Oxybutinin 0.025% und Oxybutinin 0.1 % (Grachtenhaus[®]). Die zu

beiden Verdünnungen erhobenen pharmakokinetischen Daten sollten verglichen werden (intraindividueller Vergleich), auch in Abhängigkeit von dem instillierten Volumen. Neben Oxybutinin sollte der Gehalt des aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutinin (NDO), welcher für die starken Nebenwirkungen der oralen Therapie verantwortlich gemacht wird, bestimmt werden.

3.2.1 Primäres Zielkriterium

Bestimmung der pharmakokinetischen Daten (AUC_{0-24} , C_{max} , C_{min} und t_{max}) von Oxybutinin und NDO nach einmaliger Gabe von 5 mg in zwei unterschiedlichen Verdünnungen sowie der Vergleich der AUC zwischen beiden Verdünnungen.

3.2.2 Sekundäre Zielkriterien und Sicherheit

- Art, Häufigkeit und Schweregrad der spontan berichteten, unerwünschten Ereignisse
- Vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen

3.3 Studiendesign

Die vorgelegte Studie zur Pharmakokinetik wurde als prospektive, monozentrische, randomisierte, cross-over Studie durchgeführt.

Im ersten Therapieabschnitt erhielten die Patienten nach einer Auswaschphase 5 mg Oxybutininhydrochlorid als intravesikale Instillation (Oxybutinin 0,025 % bzw. Oxybutinin 0,1 %). Im zweiten Therapieabschnitt (frühestens 72 Stunden nach der ersten Instillation) wurde das jeweilig andere

Arzneimittel instilliert. Die Reihenfolge des Einsatzes der jeweiligen Prüfmedikation erfolgte gemäß Randomisation. Die Randomisierung der Patienten zu den beiden Studiengruppen erfolgte per fortlaufender Liste mit Randomnummern. Die Dauer der notwendigen Auswaschphase bzgl. der Anticholinergika war abhängig von der zuvor verwendeten Therapieform. Sie betrug für systemisch gegebene Anticholinergika mindestens sieben Tage und für intravesikal verabreichtes Oxybutinin mindestens drei Tage (72 Stunden). In den letzten zwei Stunden vor Beginn der Instillation wurde bei jedem Patienten die Flüssigkeitszufuhr auf 200 ml limitiert und die Flüssigkeitsaufnahme dokumentiert. Neben evtl. regelmäßig eingenommenen Diuretika durften in diesem Zeitraum keine zusätzlichen diuretisch wirkenden Maßnahmen durchgeführt werden. Vor Legen des venösen Zugangs wurden die Vitalparameter sowie Größe und Gewicht gemessen. Nach Legen des Zugangs sollte der Patient, wenn möglich, die Harnblase spontan entleeren. Zusätzlich wurde vor Instillation der Prüfmedikation und mit der letzten Probenabnahme eine Blutprobe zur Bestimmung der klinischen Chemie und Nierenfunktionswerte genommen. Es erfolgte sodann die Einmalkatheterisierung gefolgt von der unmittelbaren Instillation der Prüfsubstanz. Nach vollständiger Instillation der Prüfsubstanz wurde in einer Tabelle die Uhrzeit mit voller Minutenangabe notiert. Danach wurde der Katheter entfernt und die weiteren Blut-Entnahmezeitpunkte in einer Tabelle im Uhrzeitformat (Stunden und Minuten) festgelegt. Die Blutentnahme erfolgte also vor Instillation der Prüfmedikation sowie jeweils 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0 und 24,0 Stunden nach Instillation.

3.4 Probanden

Es sollten mindestens acht komplett auswertbare Patienten mit Blasenfunktionsstörungen in die Studie eingeschlossen werden. Die Studienpatienten wurden gemäß festgelegten Ein- und Ausschlussbedingungen rekrutiert. Es sollten erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts (vier Frauen und vier Männer) in die Studie aufgenommen werden. Patienten, die vor dem regulären Studienende aus der Studie ausscheiden, sollten ersetzt werden.

3.4.1 Einschlusskriterien

- Schriftliche Einwilligung
- Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 18-70 Jahren
- Patienten mit Detrusorüberaktivität (idiopath. o. neurogene Blasenüberaktivität)

3.4.2 Ausschluss-Kriterien

- Patienten mit klinisch signifikanten Abnormalitäten (ohne Bezug zur Grunderkrankung), die vor oder während der Randomisierung gefunden werden sowie während der ärztlichen Untersuchung identifizierte, klinisch signifikante Befunde, die durch den Prüfarzt ermittelt werden
- Patienten mit klinisch signifikanten Befunden, welche entsprechend der Auffassung des Prüfarztes den Patienten aufgrund der Teilnahme an der Studie in Gefahr bringen könnten oder die Ergebnisse der Studie oder die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilnehmen zu können, beeinflussen
- Patienten mit klinisch signifikanten Laborabweichungen (basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes) oder Laborwerten, die größer sind als das Zweifache der oberen Grenze des Normalbereiches

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Oxybutinin
- Patienten mit Krankheitsbildern wie Polyurie oder Nykturie infolge Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz, subvesikale organische Harnabflussstörungen (z.B. Prostatahyperplasie, Harnröhrenstriktur), Verengungen (Stenosen) im Bereich der übrigen Harnwege und des Magen-Darm-Kanals, Engwinkelglaukom (Grüner Star) oder flache Vorderkammer, schneller unregelmäßiger Herzschlag (Tachyarrhythmie), schwere Dickdarterweiterung (toxisches Megacolon), schwere arteriosklerotische Veränderungen der Hirngefäße (Zerebralsklerose), Darmverschluss, Hiatushernie mit Refluxösophagitis, entzündliche Dickdarmgeschwüre, Darmatonie
- Patienten mit obstruktiver Uropathie
- Patienten mit Myasthenia gravis und / oder schwerer Colitis ulcerosa
- Patienten mit schwerwiegender Hydronephrose größer als Schweregrad 3; eine Nierenultraschalluntersuchung innerhalb von drei Monaten vor Teilnahme an der Studie wird als Ausgangsmessung akzeptiert, wenn diese Beurteilung durchgeführt wurde, als sich der Patient unter stabiler Therapie befand
- Patienten mit schweren Nierenfunktionseinschränkungen entsprechend laborchemischer Bestimmung der Nierenfunktionswerte
- Patienten mit einem pathologischen Augeninnendruck - gemessen innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss in die Studie
- Patienten mit lebenslanger Krankengeschichte von Blasenhalssbehandlung, Blasenvergrößerung oder permanenter Blasendrainage und jene Patienten, welche innerhalb von 30 Tagen vor Einschlussvisite einen beliebigen chirurgischen Eingriff unter Anästhesie hatten

- Patienten mit einer signifikanten psychiatrischen Störung (basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes), welche ihre Fähigkeit den Bedeutungsumfang der Patienteneinwilligung zu erfassen und das Studienprotokoll einzuhalten, beeinflusst
- Patienten in Arzneimitteltherapie oder nicht-medikamentöser Behandlung einschließlich Elektrostimulation der neurogenen Blase, die während der letzten vier Wochen vor dem Screening initiiert wurde oder deren Initiierung sich während der Studie abzeichnet
- Patienten mit einer Krankengeschichte von Allergie / Hypersensitivität, die für die klinische Prüfung als relevant erachtet wird (entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes)
- Patienten, welche Warfarin, Ranitidin oder Cimetidin einnehmen
- Patienten, die CYP3A4-hemmende Arzneimittel oder Substanzen einnehmen, wie Clomipramin, Itraconazol, Ketoconazol, Testosteron, Troleandomycin bzw. CYP2D6-hemmende Arzneimittel, wie Dextromethorphan
- Patienten, die anticholinerge oder anticholinerg wirkende Arzneimittel einnehmen, welche die Wirkung von Oxybutinin verstärken, z.B. Amantadin und andere Antiparkinsonmittel, Antihistaminika, Neuroleptika, Chinidin, Digitalis, trizyklische Antidepressiva, Atropin und verwandte Verbindungen
- Patienten mit symptomatischer (fiebrhafter) Harntraktentzündung während der Einschlussuntersuchung; nachdem die Harntraktentzündung behandelt und stabilisiert (nicht mehr fiebrhaft) wurde, könnte der Patient in die Studie eingeschlossen werden

- Patienten, welche 30 Tage vor Einschlussuntersuchung oder während der klinischen Prüfung an anderen Erprobungen von investigativen Arzneimitteln teilnahmen oder teilnehmen werden
- Patienten mit einem positiven Schwangerschaftstest oder stillende Patienten; alle weiblichen Patienten in gebärfähigem Alter, welche nach Auffassung des Prüfarztes sexuell aktiv sind, müssen ein anerkanntes und hocheffektives Mittel mit einem Pearl Index von $< 1\%$ zur Geburtenkontrolle verwenden
- Patienten, welche nach Auffassung des Prüfarztes nicht in der Lage sind, die Bestimmungen der Patienteneinwilligung zu verstehen
- Patienten, welche innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung bei Visite 1 mit Botulinum Toxin Typ A (Botox) Injektionen zur Therapie von urologischen Funktionsstörungen behandelt wurden
- Patienten, welche einer Institution aufgrund einer Anweisung entweder durch gerichtliche oder administrative Amtsbefugnis anvertraut sind oder waren

3.4.3 Sicherheits-Parameter

Die Entnahme von Blut zur Analyse von „Safety“-Serumparametern (Hämatologie und klinische Chemie) und die Gewinnung von Urinproben zur Sediment- und mikrobiologischen Untersuchung erfolgten während der Screening-Visite. Zudem wurden an Visite 1 und Visite 3 Blutproben unmittelbar vor und 24 h nach der Instillation zur Bestimmung der klinischen Chemie genommen.

- | | |
|---|--------------------|
| • Hämatologie (Differentialblutbild) | • Thrombozyten |
| • Hämatokrit | • Klinische Chemie |
| • Hämoglobin | • ALAT |
| • Erythrozytenzählung inkl. MCV,
MCH, MCHC | • ASAT |
| | • γ -GT |

- LDH
- Gesamt-Bilirubin
- Direktes und indirektes Bilirubin
- Gesamt-Protein
- Serum-Elektrophorese
- Kalium
- Natrium
- Prolactin
- Harnsäure
- Harnstoff
- Serum-Kreatinin
- Serum-Glucose
- Cholesterin
- Triglyceride
- Creatinkinase
- Magnesium
- CRP

• Urin-Untersuchung (Standard-Urin-Stix: pH, spez. Gewicht, Glucose, Bilirubin, Urobilinogen, Erythrozyten/Blut, Keton, Nitrit und Leukozyten) mit mikroskopischer Untersuchung erfolgte bei allen im Prüfplan vorgesehenen Visiten. Ein spezifischer Schwangerschaftstest im Urin ist bei allen weiblichen Probanden während der Screening- bzw. Einschluss-Visite obligat, bei denen grundsätzlich die Möglichkeit zu einer Schwangerschaft gegeben ist.

Die demographischen Daten der Probanden wurden dokumentiert, als Vitalparameter wurden Blutdruck, Temperatur und Puls gemessen. Für jeden Patienten wurde ein medizinisches Stammbblatt mit vollständiger Anamneseerfassung (Vor- und Begleiterkrankungen, Voroperationen, Medikamentenanamnese) angelegt. Zu den gegebenen Zeitpunkten erfolgte eine Befragung des Patienten bzgl. typischer anticholinergischer Effekte wie z.B. Verdauungsproblemen, Herz-/Kreislauf-Störungen (Tachykardie etc.), Sehstörungen, Mundtrockenheit, Schwindelgefühl, Konzentrationsstörungen. Bei weiblichen Probanden waren gemäß der Richtlinie CPMP/ICH/286/95 Methoden der Schwangerschaftsverhütung zu verwenden, welche mit einem Pearl-Index von

< 1% die Kriterien einer hocheffektiven und zuverlässigen Empfängnisverhütung erfüllten.

Die sonographische Untersuchung der Nieren wurde nach folgenden Kriterien bewertet:

Grad	Befundbeschreibung
0	Nierenbecken mit fetttypischem Reflexmuster, keine Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems, regelhaftes zentrales Reflexmuster
1	Geringe Aufspreizung des zentralen Reflexmusters
2	Deutliche Aufweitung des zentralen Reflexmusters
3	Massive Aufweitung des zentralen Reflexmusters, Nierenbecken nach außerhalb der Nierengrenzen entwickelt, alle Kelche dilatiert, normale Parenchymbreite
4	Massive Aufweitung des zentralen Reflexmusters, mit Dilatation von Kelchen und Nierenbecken, incl. Parenchymsaumverschmälerung

Die transabdominale Restharnmessung erfolgte sonographisch. Dazu entleerte der Patient seine Blase vorab spontan. Im Anschluss (innerhalb von 5 Minuten) wurden die Größe der Blase und der evtl. darin enthaltene Restharn abgeschätzt. Zur sonographischen Bestimmung des Restharns wurde die folgende Formel beim transabdominalen Ultraschall verwendet (H = Horizontal, W = Weite, D = Tiefe → in cm).

Die Kombination von spontan entleertem Urinvolumen und Restharn entsprach dem Volumen der vollständigen Entleerung.

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Screening-Visite ein EKG mit 12 Ableitungen aufgezeichnet und durch den Prüfarzt beurteilt. Krankhafte Befunde wurden im Rahmen der Anamnese dokumentiert.

Die Augeninnendruckmessung, welche bei der Screening-Visite durchgeführt wurde, erfolgte kontaktlos. Dieses Verfahren ist ein Kompensationsverfahren, bei dem mit Druckluft die Hornhaut abgeflacht wird. Dazu wird in einem Abstand von 11mm eine Düse zentriert vor dem Auge positioniert. Eine rampenförmig ansteigende Druckluftströmung mit einer Dauer von ca. 6 ms erzeugt eine Abflachung auf der Hornhaut des Auges. Der Druck, der hierfür nötig ist, entspricht dem Augeninnendruck und wird vom Arzt abgelesen oder automatisch registriert.

3.4.4 Ablaufschema der Studie

Visite	0	1	2	3	4	5
	Screening-Visite	1. Instillation	Telefon-Interview	2. Instillation	Telefon-Interview	Abschluss-Visite
Tag	*)	Tag 1	48h n. 1. Instillation	Mind.72h n. 1. Instillation	48h n. 2. Instillation	6-10 Tg. n. 2. Instillation
Gruppe 1		Oxybutinin 0,025%		Oxybutinin 0,1%		
Gruppe 2		Oxybutinin 0,1%		Oxybutinin 0,025%		
Aufklärung	X	X		x		
Einwilligung	X					
Ein-/Ausschluss-Kriterien	X	X		X		
Demographische Daten	X					
Status incl. Körpermaße	X	X		X		
Anamnese	X					
Laborparameter	Hämatologie	Klin. Chemie		Klin. Chemie		Urin-Multi-Stix
EKG	X					
Augeninnendruck	X					
Sonographie Niere + Restharn	X	X		X		X
Vitalparameter	X	X		X		X
Begleittherapie	X	X	X	X	X	X
Nebenwirkungen		X	X	X	X	X
Kontrolle Flüssigkeitsaufnahme		X		X		
Applikation venöser Zugang		X		X		
Spontanentleerung Blase		X		X		X
Katheterisierung und Applikation Prüfsubstanz		X		X		
Blutentnahmen für PK		X		X		
Exploration anticholinergischer Effekte		X		X		

3.5. Pharmakokinetische Kenngrößen

Als pharmakokinetische Kenngrößen wurden für Oxybutinin und für den aktiven Metaboliten NDO die 'Area under the Curve' (AUCO-24), die maximale und minimale Serumkonzentration (C_{\max} , C_{\min}) und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration (t_{\max}) festgelegt. Die Messungen erfolgten nach einmaliger Gabe von 5 mg in zwei unterschiedlichen Verdünnungen sowie der Vergleich der AUC zwischen beiden Verdünnungen.

Zur Bestimmung der Blutkonzentrationen von Oxybutinin und N-Desethyloxybutinin (NDO) wurde den Patienten sowohl vor als auch 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0 und 24,0 h nach jeder Instillation von Oxybutinin Blut abgenommen. Die Bestimmung des Wirkstoffs Oxybutinin und des Metaboliten NDO im Blut im Rahmen der Pharmakokinetik erfolgte über eine LC-MS/MS Methode durch ein externes Labor. Von Grachtenhaus wurden dem Analyselabor die erforderlichen Referenzsubstanzen (Oxybutininhydrochlorid und NDO) zur Verfügung gestellt. Die Proben wurden für 6 Monate bei -18°C beim Labor aufbewahrt und anschließend durch das Labor vernichtet.

3.6 Statistische Analysen

Mit den gemessenen Konzentrationswerten von Oxybutinin und NDO wurden bei jedem Patienten die individuellen, modellunabhängigen pharmakokinetischen Kenngrößen: C_{\max} , t_{\max} und $C_{24\text{h}}$ ermittelt und daraus die 'Area under the Curve' im Bereich bis 24 h (AUC_{24h}) mit der Trapezregel und die Eliminationskonstante b ($b = (\log(C_{\max}) - \log(C_{24\text{h}})) / (t_{\max} - 24)$) sowie die Halbwertszeit $t_{1/2}$ ($= -\ln 2 / b$) berechnet. Die Unterschiede zwischen den

Erwartungswerten beider Zubereitungen wurden mit dem verbundenen t-Test getestet. Hauptzielgröße für die Beurteilung der Bioverfügbarkeit bzw. Bioäquivalenz war die AUCO-24h, die für jeden Patienten und jede Zubereitung aus den gemessenen Konzentrationen C_i und zugehörigen Zeiten t_i nach der Trapezregel berechnet wurde. Mit den Daten aller Patienten wurde das 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Erwartungswerte der natürlichen Logarithmen der AUC-Werte beider Zubereitungen berechnet. Eine Bioäquivalenz wird angenommen, wenn dieses Konfidenzintervall ganz im Intervall $-0,22$ bis $+0,18$ (entspricht dem Intervall $0,8$ bis $1,2$ des Quotienten der AUC-Werte) liegt. Der Einfluss von Konzentration und Volumen der applizierten Oxybutinin-Lösung auf die Bioverfügbarkeit wurde mit dem t-Test überprüft. Dabei wurde die Nullhypothese getestet. Die Nullhypothese hatte als Erwartungswert, dass in Bezug auf die Differenzen von $\ln(\text{AUC})$ zwischen beiden Zubereitungen sowie zwischen den Geschlechtern kein Unterschied besteht.

Dem Stichprobenumfang von $n=8$ lag die Annahme zugrunde, dass die Logarithmen der AUC-Quotienten eine Standardabweichung von 10% haben (entspricht einer Standardabweichung der Logarithmen von ca. $0,1$). Falls sich bei Studienabschluss nach der statistischen Auswertung zeigen sollte, dass die Standardabweichung wesentlich größer war, könnte die Studie fortgesetzt werden.

Es wurden in der Studie ursprünglich neun Patienten rekrutiert. Eine Probandin (Nr. 2) hat ihre Teilnahme an der Studie abgebrochen. Bei ihr konnten nur Messungen mit der Konzentration $0,025\%$ durchgeführt werden. Ein weiterer Proband (Proband Nr. 9) hatte keine Konzentrationen über der unteren

Nachweisgrenze (0,05 bei Oxybutinin und 0,09 bei NDO) erreicht. Deshalb wurden in die Endauswertung die Daten von 7 Patienten einbezogen.

Für die Durchführung der Studie wurde eine Genehmigung bei der Ethikkommission; Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo); Dienstgebäude Fehrbelliner Platz 1; 10707 Berlin eingeholt. Ein positives Votum liegt vor.

4 Studienergebnisse

4.1 Analysierte Patientenkollektive

4.1.1 Demographische Daten

Das Alter der Patienten variierte zwischen 22 und 70 Jahren (Median: 62 Jahre), der Median des Body Mass Index (BMI) betrug 22 kg/m². Die Einschlussdiagnose **Detrusorüberaktivität** bestand bei allen Patienten über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren und maximal 19 Jahren.

Bei 3 Patienten (33,3%) wurden in der Vorgeschichte zur Therapie der Blasenfunktionsstörung verschiedene anticholinerge Medikamente verordnet, jedoch wegen fehlender Wirkung oder aufgrund von Nebenwirkungen wieder abgesetzt.

4.1.2 Anamnestische Daten

Die bestehenden Begleiterkrankungen und/oder relevanten vergangenen Gesundheitszustände wurden in dem Anamnesebogen dokumentiert. Es gab mindestens 5 Diagnoseeinträge pro Patient. Häufigste Begleiterkrankungen (ICD-Klassen):

- ◆ Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90) N=10 (17,2%)
- ◆ Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99) N=8 (13,8%)
- ◆ Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (R00-R99) N=8 (13,8%)

Tabelle 4.1: Häufigkeitsverteilung der dokumentierten Begleiterkrankungen in ICD-10 Klassen.

Erkrankungsart ICD-10	Gesamt	
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	1	1,7%
Neubildungen	1	1,7%
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	10	17,2%
Psychische und Verhaltensstörungen	2	3,4%
Krankheiten des Nervensystems	1	1,7%
Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes	1	1,7%
Krankheiten des Kreislaufsystems	5	8,6%
Krankheiten des Atmungssystems	7	12,1%
Krankheiten des Verdauungssystems	4	6,9%
Krankheiten der Haut und der Unterhaut	2	3,4%
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	8	13,8%
Krankheiten des Urogenitalsystems	5	8,6%
Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien	1	1,7%
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind	8	13,8%
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	1	1,7%
Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen	1	1,7%
Gesamt	58	100,0%

21 (36,2%) der insgesamt 58 dokumentierten Begleiterkrankungen waren mit dem Status „abgeschlossen“ dokumentiert. Als bestehende Begleiterkrankungen mit dem Status „andauernd“ bzw. „intermittierend“ sind 37 Diagnosen (63,8%) aufgeführt.

Tabelle 4.2: Häufigkeitsverteilung der andauernden Begleiterkrankungen in ICD-10 Klassen.

Erkrankungsart	Gesamt	
Neubildungen (C00-D48)	1	2,7%
D21.9 Sonstige gutartige Neubildungen des Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	1	
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung d. Immunsystems (D50-D89)	1	2,7%
D89.2 Hypergammaglobulinämie, nicht näher bezeichnet	1	
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)	10	27,0%
E03.9 Hypothyreose, nicht näher bezeichnet	2	
E06.3 Hashimoto-Thyreoiditis	1	
E16.2 Hypoglykämie, nicht näher bezeichnet	1	
E22.1 Hyperprolaktinämie	1	
E66.9 Adipositas, nicht näher bezeichnet	1	
E73.9 Laktoseintoleranz, nicht näher bezeichnet	1	
E78.0 Reine Hypercholesterinämie	2	
E78.2 Gemischte Hyperlipidämie	1	
Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)	2	5,4%
F10.1 Schädlicher Gebrauch von Alkohol	1	
F17.1 Schädlicher Gebrauch von Nikotin	1	
Krankheiten des Nervensystems (G00-G99)	1	2,7%
G G43.9 Migräne, nicht näher bezeichnet	1	
Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99)	3	8,1%
I I10.9 Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet	2	
I I84.9 Hämorrhoiden o.n.A.	1	
Krankheiten des Atmungssystems (J00-J99)	2	5,4%
J J30.1 Heufieber	1	2,7%
J J30.3 Sonstige allergische Rhinopathie	1	2,7%
Krankheiten der Haut und der Unterhaut (L00-L99)	1	2,7%
L L20.8 Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem	1	2,7%
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M00-M99)	5	13,5%
M M06.9 Chronische Polyarthrit, nicht näher bezeichnet	1	
M M16.0 Primäre Koxarthrose, beidseitig	1	
M M47.9 Spondylose, nicht näher bezeichnet	1	
M M54.1 Radikulopathie	1	
M M79.7 Fibromyalgie	1	
Krankheiten des Urogenitalsystems (N00-N99)	1	2,7%
N N81.4 Uterovaginalprolaps, nicht näher bezeichnet	1	

Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien (Q00-Q99)	1	2,7%
Gaumenspalte, nicht näher bezeichnet, mit einseitiger		
Q Q37.9 Lipppenspalte	1	
Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (R00-R99)	8	21,6%
R R41.3 Sonstige Amnesie	1	
R R51 Kopfschmerz	1	
R R60.0 Umschriebenes Ödem	1	
Erhöhung der Transaminasenwerte und des Laktat-		
R R74.0 Dehydrogenase-Wertes [LDH]	1	
R R74.8 Sonstige abnorme Serumenzymwerte	1	
R R79.8 Sonstige näher bezeichnete abnorme Befunde der Blutchemie	3	
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00-T98)	1	2,7%
Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht		
T T78.1 klassifiziert	1	
GESAMT	37	100,0%

7 Patienten haben aufgrund ihrer Begleiterkrankungen Begleitmedikation eingenommen und jeder Patient hatte mindestens einen operativen Eingriff in der Anamnese. Aufgrund von 18 Diagnosen (31,0%) wurde eine OP durchgeführt.

Tabelle 4.3: Voroperationen bei den Probanden

Operation	Gesamt	
Appendektomie	4	22,2%
Arthroskopie	1	5,6%
Bauchdeckenstraffung	1	5,6%
Bruststraffung bds.	1	5,6%
LWS-OP	1	5,6%
Narbenrevision	1	5,6%
Tonsillektomie	4	22,2%
Tubenligatur	1	5,6%
Tubenverschluss	1	5,6%
Zirkumzision	2	11,1%
Zystenabtragung	1	5,6%
Gesamt	18	100,0%

4.1.3 Sicherheitsdaten

4.1.3.1 Vitalparameter und Augeninnendruck

Tabelle 4.4: Kenngrößen der Vitalparameter und Augeninnendruck-Werte (IOD) am Tag der Screening-Untersuchung.

Screening-Parameter		Gesamt
Blutdruck Systolisch (mmHg)	Minimum	105
	Maximum	160
	Median	125
	Mittelwert	125,1
	Stnd.abw.	16,8
	Gültige N	9
Blutdruck Diastolisch (mmHg)	Minimum	60
	Maximum	100
	Median	80
	Mittelwert	75,6
	Stnd.abw.	12,6
	Gültige N	9
Puls (Schläge/Min.)	Minimum	60
	Maximum	84
	Median	72
	Mittelwert	72,0
	Stnd.abw.	7,5
	Gültige N	9
Körpertemperatur (°C)	Minimum	35,3
	Maximum	36,8
	Median	35,8
	Mittelwert	35,8
	Stnd.abw.	0,5
	Gültige N	9
IOD rechts (mmHg)	Minimum	9
	Maximum	19

	Median	17
	Mittelwert	16,1
	Stnd.abw.	3,3
	Gültige N	9
IOD links (mmHg)	Minimum	10
	Maximum	20
	Median	17
	Mittelwert	15,9
	Stnd.abw.	3,3
	Gültige N	9

4.1.3.2 Klinischer Untersuchungsbefund

Die Häufigkeiten von Abnormalitäten bei der körperlichen Untersuchung am Tag des Screenings sind einzeln aufgelistet.

Tab 4.5: Pathologische Untersuchungsbefunde

Pat. Nr.	Organsystem	ABNORMAL Erläuterung
02	Muskuloskeletal Dermatologisch	Fibromyalgie, rheumatoide Arthritis, beides z. Zt. nicht aktiv reizlose Narben nach genannten Operationen
04	Muskuloskeletal Endokrinologisch /Stoffwechsel	Coxarthrose bds. li>re Hashimotothyreoiditis
09	Andere	dezent es US-Ödem li.
01	Endokrinologisch /Stoffwechsel	Hypothyreose
03	Muskuloskeletal Neurologisch (ZNS) Endokrinologisch /Stoffwechsel	Humpeln re. Bein Z.n. Apoplex 2x, leichte Gedächtnisstörung Hypothyreose
06	Hals-Nase-Ohren Andere	Z.n. Lippenkiefer-Gaumen-Spalten-Ops im Kindesalter Lactoseintoleranz

4.1.3.3 Sonographischer Untersuchungsbefund

Die Ultraschall-Untersuchung der Nieren wurde aus Sicherheitsgründen bei jedem Patienten durchgeführt. Jeder Befund wurde mit Grad 0 = „Nierenbecken mit fetttypischem Reflexmuster, keine Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems, regelhaftes zentrales Reflexmuster“ bewertet.

Tab. 4.6 Ultraschallbefunde

Ultraschall -Untersuchung		Gesamt	
		N	%
Sonographische Bewertung des Nierenbefundes	Grad 0	9	100,0%
	Grad 1	-	0,0%
	Grad 2	-	0,0%
	Grad 3	-	0,0%
	Grad 4	-	0,0%
	Gültige N	9	100,0%
Ist der Schweregrad des sonographischen Nierenbefundes >3?	Ja	-	0,0%
	Nein	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%

Signifikante Restharmengen konnten im Rahmen der Screening-Untersuchung bei keinem der Probanden festgestellt werden. Die Ergebnisse der Multi-Stix-Untersuchungen sind in Tab. 4,7 aufgelistet.

Tab. 4.7 Ergebnisse der Urinuntersuchung (Multistix):

(Spontan)Urin-Parameter		Gesamt	
		N	%
Spezifisches Gewicht	1,010	7	77,8%
	1,015	1	11,1%

	1,020	-	0,0%
	1,025	-	0,0%
	>1,030	1	11,1%
	Gültige N	9	100,0%
pH-Wert	5,5	3	33,3%
	6	4	44,4%
	7	2	22,2%
	Gültige N	9	100,0%
Protein	POSITIV	-	0,0%
	NEGATIV	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%
Glukose	Erhöht (≥ 50 mg/dl)	-	0,0%
	NORMAL	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%
Keton	POSITIV	-	0,0%
	NEGATIV	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%
Leukozyten	POSITIV	-	0,0%
	NEGATIV	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%
Bilirubin	POSITIV	-	0,0%
	NEGATIV	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%
Blut	POSITIV	-	0,0%
	NEGATIV	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%
Nitrit	POSITIV	-	0,0%
	NEGATIV	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%
Urobilinogen	Erhöht (≥ 2 mg/dl)	0,0%	0,0%-
	NORMAL (< 2 mg/dl)	9	100,0%
	Gültige N	9	100,0%

Gruppe 2	Min.	63	60	61	63	64	55	64	59	61	65	60	66
	Max.	77	73	73	71	72	76	79	81	70	83	85	75
	Median	69,5	66	69,5	66,5	65,5	69	65,5	67,5	66,5	70,5	82,5	69,5
	MW	69,8	66,3	68,3	66,8	66,8	67,3	68,5	68,8	66,0	72,3	77,5	70,0
	Std.abw.	5,74	5,38	5,50	3,50	3,59	9,14	7,05	9,32	3,92	7,63	11,79	3,74
	Gültige N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Puls (Schläge/Minute)

Relative Zeit (h)		-0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8	10	12	24
Gruppe 1	Min.	64	62	63	63	70	64	60	63	64	61	64	66
	Max.	89	84	73	82	82	89	85	81	83	84	86	82
	Median	70	70	66	73	79	72	68	72	71	77	68	75
	MW	72	72	67,4	73,4	76,8	73,6	71,6	72	73,8	74,2	71,8	75,2
	Std.abw.	9,82	9,70	4,39	7,83	5,07	9,24	11,28	9,00	7,98	9,52	8,96	6,30
	Gültige N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Gruppe 2	Min.	63	58	61	56	54	56	54	59	61	56	58	59
	Max.	83	75	70	72	71	72	66	74	77	81	73	84
	Median	76	68	67	65,5	61	63,5	64,5	67	66,5	67,5	67	74,5
	MW	74,5	67,3	66,3	64,8	61,8	63,8	62,3	66,8	67,75	68,0	66,3	73,0
	Std.abw.	8,96	7,72	3,77	7,97	8,10	6,65	5,56	6,95	6,70	10,42	7,41	11,28
	Gültige N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Körpertemperatur (°C)

Relative Zeit (h)		-0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8	10	12	24
Gruppe 1	Min.	34,9	35	34,9	34,9	35,4	35,3	35,4	35,1	35,5	35	35,6	34,5
	Max.	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5	36,6	36,3	36,6	36,8	36,4	36,8	36,4
	Median	35,9	35,3	35,4	35,3	35,6	35,8	36,2	35,9	35,8	35,9	36,3	35,5
	MW	35,7	35,6	35,6	35,6	35,8	35,9	35,9	35,9	35,9	35,9	36,2	35,5
	Std.abw.	0,66	0,68	0,68	0,67	0,48	0,53	0,45	0,56	0,52	0,52	0,47	0,73
	Gültige N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Gruppe 2	Min.	35,2	35	35	35	35	35,3	35,3	35,8	35,8	35,2	35,5	34,6
	Max.	36,6	36,2	36	36	36	36	36,5	36,3	36,2	36,3	36	36,5
	Median	35,9	35,6	35,9	35,8	35,6	35,65	35,4	36	35,9	35,85	35,8	35,35
	MW	35,9	35,6	35,7	35,7	35,6	35,7	35,7	36,0	36,0	35,8	35,8	35,5
	Std.abw.	0,58	0,52	0,48	0,44	0,53	0,31	0,57	0,21	0,19	0,47	0,21	0,79
	Gültige N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Neben der Messung der Vitalparameter wurde zu jedem Zeitpunkt das Auftreten von anticholinergen Effekten abgefragt. Nachfolgend wurde die Häufigkeit von Fällen mit beobachteten anticholinergen Effekten ermittelt. Die Art der beobachteten anticholinergen Effekte innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Instillation ist in Tabelle 4.9 aufgelistet.

Tab. 4.9: Anticholinerge Neben-Effekte

Pat. Nr.	Zeitpunkt	anticholinerge Effekte
0,025% und 0,1%		
02	6h nach Instillation	Akkommodationsstörungen Appetitlosigkeit Unwohlsein Schwindel
0,1% und 0,025%		
06	0,5 h - 1h 3h - 24h 4h – 8h	Schwindel Mundtrockenheit Kopfschmerz

4.1.3.5 Telefon-Interview

48 Stunden nach der ersten Applikation des Prüfartzneimittels erfolgte ein Telefoninterview. Das Telefoninterview wurde mit allen 9 Patienten durchgeführt. Patient Nr. 02 der Gruppe 1 „0,025% und 0,1%“ wollte die Studie nicht mehr fortführen und zog seine Einwilligung nach dem Interview zurück. Bei demselben Patienten waren Beschwerden bzw. Verschlechterungen eingetreten, welche als unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden.

4.1.3.6 Begleitmedikation

Bei 6 Patienten wurden Angaben zur Begleitmedikation während der Studie gemacht.

Tab. 4.10: Begleitmedikation aufgrund Begleiterkrankungen während der Studie:

Pat. Nr.	Arzneigruppe	Handelsname	Administration	Dosis	Anzahl Dosis	Dosierungsfrequenz	Indikation	Lfd.
4	Analgetika/ Antirheumatika	Ibuprofen	p.o.	800 mg	1	bei Bedarf	Primäre Koxarthrose	JA
4	Schilddrüsen- therapeutika	L-Thyroxin	p.o.	50 µg	1	Tag	Z.n. Thyreoiditis	JA
5	Lipidsenker	Simvastatin	p.o.	40 mg	1	Tag	Hypercho- lesterinämie	JA
1	Schilddrüsen- therapeutika	L-Thyroxin	p.o.	50 µg	1	Tag	Hypo- thyreose	JA

1	Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker	MetoHEXAL®	p.o.	47,5mg	1	Tag	Essentielle Hypertonie,	JA
3	Analgetika/Antirheumatika	ASS	p.o.	300 mg	1	Tag	Z.n. Apoplexie	JA
3	Schilddrüsen-therapeutika	L-Thyroxin	p.o.	125 µg	1	Tag	Hypothyreose	JA
6	Analgetika/Antirheumatika	Katadolon	p.o.	100mg		bei Bedarf	Radikulo-pathie	JA
6	Analgetika/Antirheumatika	ASS	p.o.	500 mg		bei Bedarf	Migräne	JA
8	Analgetika/Antirheumatika	Paracetamol	p.o.	500 mg		bei Bedarf	Kopfschmerz	JA

Tab. 4.11: Begleitmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der Studie wurde nur bei Patienten Nr. 06 verabreicht:

Arzneigruppe	Handelsname	Admini- stration	Dosis	Anzahl Dosis	Indikation	bei Visite
Analgetika/Antirheumatika	Paracetamol	p.o.	1	1	Kopfschmerz	1
Mineralstoffpräparate	Kalinor BT	p.o.	1	2	Hypokaliämie	1
Mineralstoffpräparate	Kalinor BT	p.o.	1	2	Hypokaliämie	3

Bei 7 Patienten (77,8%) wurden insgesamt 20 unerwünschte Ereignisse angegeben, davon waren 2 Patienten zur Zeit des Studienabschlusses noch nicht wiederhergestellt. Bei 4 Patienten (44,4%) wurde 13 Mal (65%) ein möglicher bzw. wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet. Kein unerwünschtes Ereignis war schwerwiegend. Alle unerwünschten Ereignisse waren als „leicht“ zu bewerten und alle Vorzustände waren ohne Folgen für die Probanden wiederhergestellt.

Tab. 4.12: Liste der unerwünschten Ereignisse

Pat. Nr.	Visite	Unerwünschte Ereignis	Dauer	Relation	Be- handlung	Kommentare
2	1	Akkommodationsstörung	Stunden	möglich	NEIN	
2	1	Appetitlosigkeit	Stunden	möglich	NEIN	
2	1	Unwohlsein	Stunden	möglich	NEIN	Pat. wünscht keine Behandlung
2	1	Unruhig geschlafen	Stunden	möglich	NEIN	
2	1	Geschwitzt (in der Nacht)	Stunden	möglich	NEIN	

2	1	Schwindel	Stunden	möglich	NEIN	Pat. wünscht keine Behandlung
2	1	einmalige Prolaktinerhöhung	> 24 h	möglich	NEIN	
4	1	Gelenkbeschwerden bei bekannter Gelenkerkrankung	> 24 h	Ø beurteilbar	NEIN	bestand bereits vor Einschluss
4	3	direktes Bilirubin	> 24 Std.	Ø beurteilbar	NEIN	Ø signifikante direkte Bilirubinerhöhung
7	3	direkte Bilirubinerhöhung	> 24 h	Ø beurteilbar	NEIN	
9	4	Transaminasenanstieg	> 24 h	Ø beurteilbar	NEIN	.
1	3	Leichte Übelkeit	Minuten	möglich	NEIN	
6	0	Hyperbilirubinämie	> 24 h	keine	NEIN	
6	1	Mundtrockenheit	> 24 h	wahrsch.	NEIN	
6	1	Kopfschmerz	Stunden	möglich	JA	1g Paracetamol oral (einmalig)
6	1	Hypokaliämie	Stunden	keine	JA	
6	1	Schwindel	Stunden	möglich	NEIN	
6	3	Hypokaliämie	Stunden	keine	JA	
6	3	Mundtrockenheit	Stunden	wahrsch.	NEIN	
8	2	Hyperprolaktinämie	> 24 h	möglich	NEIN	

4.2 Pharmakokinetische Studienergebnisse

In die Studie wurden 8 erwachsene Patienten, darunter 4 Frauen und 4 Männer mit idiopathischer oder neurogener Blasenüberaktivität eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug $51 \pm 19,1$ (MW \pm SD) Jahre; es variierte zwischen 28 und 70 Jahren. Im Kollektiv lag das Alter bei Frauen zwischen 44 und 69 ($61 \pm 11,4$) Jahren und bei Männern zwischen 22 und 70 ($41 \pm 21,4$) Jahren.

Da es sich bei dieser Studie um ein Cross-Over Studiendesign handelte, wurden die bei den beiden Verdünnungen erhaltenen pharmakokinetischen Daten verglichen (intraindividueller Vergleich). Konzentrationswerte von Oxybutinin und NDO konnten mit der Konzentration 0,025% bei 8 Patienten und mit der Konzentration 0,1% bei 7 Patienten bestimmt werden.

Durch die Konzeption der vorliegenden klinischen Studie mit Überwachung sämtlicher Tätigkeiten und Verrichtungen durch den Prüfarzt und das Hilfspersonal konnte die Qualität der Überwachung in hohem Maße sichergestellt werden. Dieses stützte die Compliance der Patienten in einem hohen Grad. Die Tatsache, dass bei einem Patienten keine Plasmaspiegel oberhalb der Nachweisgrenze gemessen werden konnten, ist nach der Studienkonzeption und –durchführung unerklärlich. Soweit hier eine mangelnde Compliance zugrunde liegen sollte, ist dieses nicht auf methodische Fehler der Studienanlage zurück zu führen.

4.2.1 Pharmakokinetik-Daten individueller Patienten

Die mit den gemessenen Konzentrationen berechneten pharmakokinetischen Parameter zeigen die Tabellen 4.13 bis 4.16. Bei Konzentrationswerten unter der unteren Nachweisgrenze wurde diese dargestellt. Die statistischen Kenngrößen der genannten pharmakokinetischen Parameter sind für die beiden Zubereitungen in den vorgenannten Tabellen zusammengestellt.

Nach der intravesikalen Instillation der Oxybutininlösung wurden maximale Konzentrationen (C_{\max} , MW \pm SD) von $5,46\pm 6,55$ ng/ml in (t_{\max} , MW \pm SD) $2,07\pm 1,13$ Stunden (Verdünnung 0,025%) und $4,99\pm 2,32$ ng/ml in $1,57\pm 1,40$ Stunden (Verdünnung 0,100%) erreicht. Für den aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutinin

(NDO) waren C_{\max} (0,025%) - $3,16 \pm 3,08$ ng/ml, t_{\max} (0,025%) - $3,57 \pm 1,27$ Stunden und C_{\max} (0,100%) - $3,20 \pm 1,43$ ng/ml und t_{\max} (0,100%) - $3,86 \pm 1,57$ Stunden.

Oxybutinin wurde aus der Blase mit einem mittleren AUC_{0-24h} von $22,29 \pm 20,95$ (ngxh)/ml (0,025%-Verdünnung) und von $23,54 \pm 15,19$ (ngxh)/ml (0,100%-Verdünnung) absorbiert. Die Flächen unter der Blutspiegelverlaufskurve (AUC_{0-24h} -Werte) für NDO zeigten sich für die bei den instillierten Lösungen wie folgt: $28,36 \pm 27,53$ (ngxh)/ml (0,025%) und $30,98 \pm 18,92$ (ngxh)/ml (0,100%). Die Größe der Standardabweichungen ist auf die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter zurückzuführen.

Tab. 4.13: Pharmakokinetische Kenngrößen Oxybutinin bei Konzentration 0,025%

Nr.	Geschlecht	Alter	C_{\max}	t_{\max}	AUC	Eliminationskonstante (1/h)	Halbwertszeit ($t_{1/2}$)
1	weiblich	67	17,90	0,50	56,52	0,18	3,88
3	weiblich	62	1,4	3,00	7,87	0,16	4,37
4	weiblich	69	3,63	1,50	19,67	0,13	5,47
5	männlich	70	2,82	4,00	15,72	0,20	3,44
6	männlich	22	1,21	2,00	4,25	0,14	4,79
7	weiblich	43	0,24	2,00	1,74	0,07	9,72
8	männlich	28	11,00	1,50	52,17	0,24	2,89

Tab 4.14: Pharmakokinetische Kenngrößen Oxybutinin bei Konzentration 0,100%

Nr.	Geschlecht	Alter	C_{\max}	t_{\max}	AUC	Eliminationskonstante (1/h)	Halbwertszeit ($t_{1/2}$)
1	weiblich	67	5,29	0,50	12,09	0,20	3,49
3	weiblich	62	5,82	1,00	49,02	0,12	5,67
4	weiblich	69	5,55	0,50	19,63	0,15	4,67
5	männlich	70	2,89	4,00	16,05	0,20	3,42
6	männlich	22	9,11	0,50	21,24	0,22	3,13
7	weiblich	43	1,92	1,50	7,11	0,16	4,28
8	männlich	28	4,38	3,00	39,60	0,21	3,25

Tab 4.15: Pharmakokinetische Kenngrößen NDO bei Konzentration 0,025%

Nr.	Geschlecht	Alter	C _{max}	t _{max}	AUC	Eliminationskonstante (1/h)	Halbwertszeit (t _{1/2})
1	weiblich	67	2,42	2,00	21,08	0,15	4,63
3	weiblich	62	5,67	6,00	68,15	0,16	4,39
4	weiblich	69	2,85	3,00	23,37	0,16	4,21
5	männlich	70	2,43	4,00	24,37	0,16	4,21
6	männlich	22	3,63	3,00	25,03	0,18	3,94
7	weiblich	43	1,26	3,00	11,52	0,13	5,52
8	männlich	28	4,13	6,00	43,33	0,21	3,26

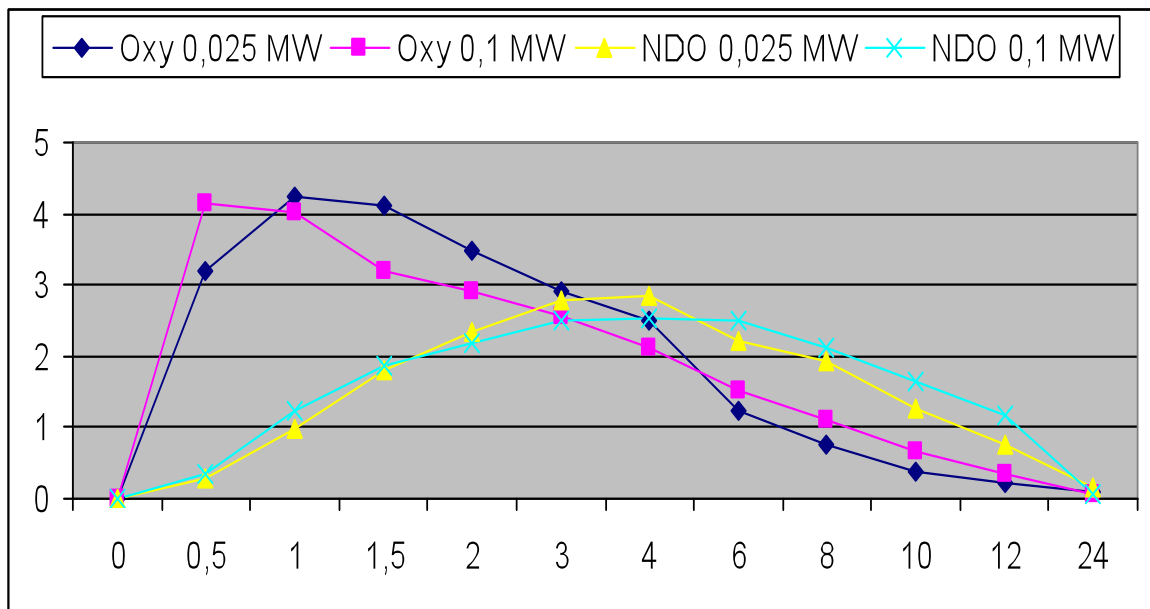
Tab 4.16: Pharmakokinetische Kenngrößen NDO bei Konzentration 0,100%

Nr.	Geschlecht	Alter	C _{max}	t _{max}	AUC	Eliminationskonstante (1/h)	Halbwertszeit (t _{1/2})
1	weiblich	67	6,84	2,00	75,28	0,09	7,64
3	weiblich	62	1,17	3,00	10,19	0,12	5,68
4	weiblich	69	2,04	4,00	23,32	0,08	8,38
5	männlich	70	2,39	6,00	23,20	0,18	3,80
6	männlich	22	1,20	3,00	6,65	0,12	5,62
7	weiblich	43	0,29	4,00	3,02	0,06	11,85
8	männlich	28	8,20	3,00	67,15	0,21	3,23

4.2.2 Statistische Kenndaten der Pharmakokinetik

Wie aus den Tabellen ersichtlich, führte die intravesikale Instillation von beiden angewandten Verdünnungen zur schnellen Absorption von Oxybutinin, dessen Konzentration schon nach 1 - 1,5 Stunden ihr Maximum erreicht.

Das Niveau des aktiven Metaboliten NDO stieg wesentlich langsamer an. Die Unterschiede im Konzentrationskurvenverlauf, bei Beachtung der starken interindividuellen Variabilität von Oxybutinin- und NDO-Serumkonzentrationen, waren nicht signifikant.



Y: Serum-Konzentration (ng/ml)

X: t (h)

Abb. 4.1: Serumkonzentrations-Zeitkurven von Oxybutinin und NDO nach intravesikaler Applikation von Oxybutinin in unterschiedlichen Verdünnungen (0,025% und 0,1%) (Mittelwerte).

Die Instillation der 0,1% Oxybutinin-Lösung führte zu einer schnelleren Absorption und Erreichen einer C_{max} schon während der ersten Stunde mit einem langsamen Abfall des Wertes im Laufe der 24-Stunden-Beobachtung. Die 0,025%-Verdünnung von Oxybutinin zeigte C_{max} nach der intravesikalen Verabreichung

zwar langsamer, aber das erreichte C_{\max} -Niveau war vergleichbar mit dem der 0,1%-Oxybutinin-Verdünnung.

Die einmalige intravesikale Instillation von 5 mg Oxybutinin in beiden Verdünnungen verursachte einen langsameren Anstieg der Konzentration von NDO im Vergleich zu Oxybutinin (Abb.1). Dessen C_{\max} wurde erst am Ende der 3. Beobachtungsstunde erreicht. Die Relation C_{\max} -NDO / C_{\max} -Oxybutinin war 0,57 für die Verdünnung 0,025% und 0,64 für die Verdünnung 0,100%.

Es scheint, dass eine höhere Konzentration von instillierter Oxybutininlösung zu einem schnelleren Anstieg seiner Konzentration im Blut führt. Die Serumkonzentrationsverläufe der NDO-Konzentrationskurven (nach Instillation von beiden Verdünnungen des Oxybutinins) sehen ähnlich aus. Dabei sind die Konzentrationskurven von NDO im Vergleich zu den Oxybutinin-Kurven um ca. 0,5-1 Stunden der Zeitachse entlang verschoben. So lange bis die Serumkonzentrationen von Oxybutinin ihr Maximum erreichten, blieben die NDO-Konzentrationswerte immer niedriger im Vergleich zu Oxybutinin. Im Zeitverlauf folgend zeigten sich umgekehrte Konzentrationsverhältnisse.

Der Unterschied in den pharmakokinetischen Kenngrößen zwischen der 0,025% und der 0,100% Zubereitung wurde mit dem verbundenen t-Test überprüft. (Tab. 4.17 und 4.18).

Tab 4.17: Kenngrößen der pharmakokinetischen Parameter für **Oxybutinin**

PK Kenngrößen für	K o n z e n t r a t i o n							
	0,025%				0,100%			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
Oxybutinin								
C_{max}	5,46	6,55	0,24	17,90	4,99	2,32	1,92	9,1
t_{max}	2,07	1,13	0,50	4,00	1,57	1,40	0,50	4,00
AUC_{24h}	22,56	22,62	1,74	56,54	23,54	15,19	7,11	49,02
Eliminationskonstante (1/h)	0,16	0,05	0,24	0,07	0,18	0,04	0,22	0,12
Halbwertszeit $t_{1/2}$ (h)	4,94	2,28	2,89	9,72	3,99	3,13	3,13	5,67

Tab 4.18: Kenngrößen der pharmakokinetischen Parameter für **NDO**

PK Kenngrößen für	K o n z e n t r a t i o n							
	0,025%				0,100%			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
Oxybutinin								
C_{max}	3,16	3,08	0,29	8,20	3,20	1,43	1,26	5,67
t_{max}	3,57	1,27	2,00	6,00	3,86	1,57	2,00	6,00
AUC_{24h}	29,83	29,40	3,02	75,28	30,98	18,92	11,52	68,15
Eliminationskonstante (1/h)	0,12	0,06	0,06	0,21	0,16	0,03	0,13	0,21
Halbwertszeit $t_{1/2}$ (h)	6,60	2,97	3,23	11,85	4,31	0,69	3,26	5,52

Tab. 4.19: Kenngrößen bei Verdünnungen 0,025% und 0,100% im verbundenen t-Test für **Oxybutinin**

Oxybutinin	MW	SD	Differenz	Standard-Fehler	95%-Konfidenz-Intervall	t	df	p
C_{max} 0,025%	5,4571	6,55182	0,46286	2,62677	-5,9655 bis 6,890	0,176	6	0,866
C_{max} 0,100%	4,9943	2,31926						

t_{\max} 0,025%	2,0714	1,13389	0,50000	0,43644	-0,568 bis 1,568	1,146	6	0,296
t_{\max} 0,100%	1,5714	1,39728						
AUC 0,025%	22,5561	22,61743	- 0,97357	9,92342	-25,255 bis 23,308	0,088	6	0,925
AUC 0,100%	23,5357	15,19091						
-k 0,025%	0,1602	0,5422	- 0,02101	0,01822	-0,066 bis 0,023	1,153	6	0,293
-k 0,100%	0,1812	0,3724						
HWZ 0,025%	4,9373	2,27541	0,94952	0,82686	-1,074 bis 2,973	1,148	6	0,295
HWZ 0,025%	3,9878	0,93362						

Tab. 4.20: Kenngrößen bei Verdünnungen 0,025% und 0,100% im verbundenen t-Test für **NDO**

NDO	MW	SD	Differenz	Standard-Fehler	95%-Konfidenz-Intervall	t	df	p
C_{\max} 0,025%	3,1614	3,07760	- 0,03714	1,23293	-3,054 bis 2,979	-0,030	6	0,977
C_{\max} 0,100%	3,1986	1,42817						
t_{\max} 0,025%	3,5714	1,27242	- 0,28571	0,74688	-2,113 bis 1,542	-0,383	6	0,715
t_{\max} 0,100%	3,8571	1,57359						
AUC 0,025%	29,8279	24,40060	- 1,14893	13,15353	-33,334 bis 31,037	-0,087	6	0,933
AUC 0,100%	30,9768	18,91824						
-k 0,025%	0,1249	0,5589	0,03954	0,01389	-0,0075 bis -0,006	2,847	6	0,029
-k 0,100%	0,1645	0,02651						
HWZ 0,025%	6,5992	2,9666	2,29170	0,90501	0,977 bis 4,606	2,532	6	0,045
HWZ 0,025%	4,3075	0,68601						

Alle pharmakokinetischen Parameter von Oxybutinin zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen der 0,025%- und 0,100%-Zubereitung. Die Kinetik kann also bei beiden Zubereitungen als ähnlich angenommen werden.

Bei der NDO-Kinetik ist die Eliminationskonstante bei der Konzentration 0,1% schwach signifikant größer und die Halbwertszeit entsprechend geringer als bei der Konzentration 0,025%. Für die zur Beurteilung der Bioverfügbarkeit wichtigen AUC-Werte ergeben sich aber keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse des verbundenen t-Tests für die Logarithmen $\ln(\text{AUC})$ zwischen der Konzentration 0,025% und 0,100% zeigt Tabelle 9 und 10. Durch Delogarithmieren der Differenz der Mittelwerte erhält man einen Schätzwert für den Quotienten der AUC-Parameter, der die systemische Bioverfügbarkeit der 0,025%- zur 0,1%-Konzentration charakterisiert. Das 95%-Konfidenzintervall dieses Schätzwertes reicht für Oxybutinin von 0,208 bis 2,014 und für NDO von 0,230 bis 1,892. Nach den Vorgaben im Auswertungsplan können die AUC-Werte der beiden Zubereitungen nicht als äquivalent bezeichnet werden. Dies dürfte aber vor allem auf die große interindividuelle Variabilität der AUC-Werte und ihrer Differenzen und weniger auf Unterschiede in den intraindividuellen AUC-Werten, die sich nicht signifikant unterscheiden, zurückzuführen sein.

Tab 4.21: Äquivalenzprüfung von verwendeten Verdünnungen von Oxybutinin (0,025% und 0,100%)

Paar	ln(AUC)	Differenz ln(AUC)	95% Konf.- Intervall	Quot. AUC _{0,025%} / AUC _{0,100%}	95% Konf.- Intervall	t	df	p
Oxybutinin 0,025%	2,541	-0,4352	-1,571 bis 0,700	0,647	0,208 bis 2,014	-	6	0,386
Oxybutinin 0,100%	2,976							
NDO 0,025%	2,877	-0,4152	-1,468 bis 0,637	0,660	0,230 bis 1,891	-	6	0,372
NDO 0,100%	3,293							

Tab. 4.22: Logarithmierte AUC-Werte (ln(AUC)) von Oxybutinin und NDO bei männlichen und weiblichen Probanden (t-Test-Vergleich)

	Geschl.	n	MW	SD	Diff.	Standard- Fehler	t	df	p
ln(AUC) Oxybutinin 0,025%	weibl.	4	2,4080	0,647	-	1,06209	-0,293	5	0,782
	männl.	3	2,7188	1,25416					
ln(AUC) Oxybutinin 0,100%	weibl.	4	2,8309	0,82008	-	0,53407	-	5	0,553
	männl.	3	3,1702	0,46219					
ln(AUC) NDO 0,025%	weibl.	4	2,7240	1,35614	-	0,97788	-0,366	5	0,729
	männl.	3	3,0819	1,15738					
ln(AUC) NDO 0,100%	weibl.	4	3,2163	0,73926	-	0,46463	-0,383	5	0,718
	männl.	3	3,3941	0,32472					

Die Halbwertzeiten von NDO sind höher als die von Oxybutinin. Es scheint auch, als verkürzte eine steigende Konzentration der intravesikal verabreichten Prüfsubstanz die Halbwertzeiten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die beiden in der vorliegenden Studie verwendeten Oxybutinin-Verdünnungen im individuellen Vergleich eine ähnliche Pharmakokinetik und keinen signifikanten Unterschied in der systemischen Bioverfügbarkeit zeigen; d.h. die angewandten Konzentrationen und Volumina der applizierten Oxybutinin-Lösung hatten keinen signifikanten Einfluss auf die systemische Bioverfügbarkeit.

Die große interindividuelle Variabilität der AUC-Werte und ihrer Differenzen ließen aber nicht zu, den Vorgaben im Auswertungsplan dieser Studie entsprechend, die beiden Verdünnungen als äquivalent zu bezeichnen. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der systemischen Bioverfügbarkeit für Oxybutinin und NDO wurden bei der Analyse von logarithmierten AUC-Werten in der vorliegenden Studie nicht gefunden. Der Anstieg des NDO-Niveaus war bei beiden Geschlechtern in beiden Verdünnungen langsamer und die von NDO erreichte maximale Konzentration niedriger im Vergleich zu Oxybutinin.

Die untersuchten Laborparameter für Hämatologie, klinische Chemie und Elektrophorese zeigen keine Hinweise auf etwaige Sicherheitsrisiken die Prüfmedikation betreffend (siehe Anhang). Die in den obigen Tabellen angegebenen Werte wurden im Rahmen eines Review beurteilt. Der zeitliche Verlauf impliziert keine nachteiligen Auswirkungen der Anwendung der Prüfmedikation. Es zeigen sich keine klinisch bedeutsamen Auffälligkeiten hinsichtlich einer Beziehung zur Prüfsubstanz (inkl. Dosis, Dauer, Absetzen, Re-Exposition und Begleitbehandlung). Unter besonderer Beachtung der entsprechenden Sicherheitsrisiken konnte im Ergebnis festgestellt werden, dass die Verabreichung der Prüfmedikation unbedenklich war.

5 Diskussion der Ergebnisse

Oxybutininhydrochlorid ist ein anticholinerger Wirkstoff in Form eines muskarinergen Rezeptorantagonisten, der sich weltweit in der oralen Therapie seit über 30 Jahren in der Behandlung von idiopathischer oder neurogener Blasenüberaktivität bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit bewährt hat.

Neben Tabletten, kann Oxybutinin auch als transdermales Pflaster oder als intravesikal instillierte Lösung verabreicht werden. Das Ziel dieser alternativen Therapie besteht in der Reduktion unerwünschter Nebeneffekte, weil sie verstärkt bei der oralen Verabreichung auftreten [143, 155-158, 163-164]. In den meisten genannten Studien wurden zerkleinerte handelsübliche Tabletten für die Zubereitung der Oxybutinin-Lösung verwendet. Dies führte zu Dosierungsungenauigkeiten und wegen nicht vollständiger Auflösung kam es immer wieder zu mechanischen Komplikationen. (Katheterverstopfungen etc.) [165]. Deshalb wurde in einigen Studien eine kristalline Reinsubstanz des Oxybutinins verwendet, die in 0,9% Kochsalzlösung oder in destilliertem Wasser mit oder ohne anderen Zusatzstoffen (z.B. Phosphatpuffer) aufgelöst wurde [147, 161, 165]. Es fehlen aber Daten zur Stabilität der ex tempore zubereiteten Oxybutinin-Lösung. Die Wirkung von Oxybutininhydrochlorid ist auch von den pH-Werten der Lösung abhängig, was eine zusätzliche Variabilität der Effekte bei der intravesikalen Instillation verursachen kann [165]. In einigen dieser früheren Publikationen wurde der Wunsch nach einer Oxybutinin-Lösung in der Einwegverpackung für intravesikale Katheterinstillation ausgesprochen [161]. Die mit der Zerkleinerung von Tabletten und anschließenden intravesikalen Instillation

verbundenen Schwierigkeiten waren in einigen Fällen ein Grund für den Abbruch der Studienteilnahme [157, 160].

Die Applikation einer gebrauchsfertigen, sterilen, Apotheken- oder industriell produzierten intravesikalen Oxybutinin-Lösung wurde in wenigen Publikationen beschrieben [160, 162]. Diese führte auch bei Patienten zur Steigerung der Compliance der intravesikalen Instillationstherapie mit Oxybutinin [147, 162].

In der vorliegenden Studie wurde den Patienten 5 mg Oxybutininhydrochlorid als Einzeldosis instilliert. Diese Dosierung wird in der wissenschaftlichen Literatur und vom Neuen Rezeptur Formularium (NRF 9.3), welches als Grundlage für die Rezeptur der eingesetzten Oxybutinin-Lösung dient, empfohlen. Unter Verwendung der intravesikalen Applikation von 5 mg Oxybutinin war die therapeutische Compliance exzellent und von signifikant weniger Nebenwirkungen sowohl bei Kindern [162, 166] als auch bei Erwachsenen begleitet [143, 155-160].

Diese Einzeldosis für die intravesikale Instillation - 5 mg Oxybutinin - wurde auch in der wichtigsten bei erwachsenen Patienten durchgeführten pharmakokinetischen Studie [160] verwendet. Das Design des pharmakokinetischen Teils dieser Studie wurde hier als Grundlage zum Vergleich ausgewählt. In den verfügbaren Publikationen wurden Einzeldosen von 1,25 mg (0,2 mg/kg/Tag) bis 15 mg 2-3 mal täglich oder sogar mehr (bis 0,9 mg/kg/Tag) verwendet [160].

Es wurden in der hier vorliegenden Studie zwei Verdünnungen von Oxybutinin intraindividuell verglichen: 0,025% und 0,1% Lösungen (das entspricht 20 ml und 5 ml pro Instillation), um den möglichen Einfluss der Konzentration und des Volumens der applizierten Oxybutinin-Lösung auf die Bioverfügbarkeit zu untersuchen. In publizierten Studien handelte es sich meistens um eine intravesikale Verabreichung von 30 ml der Lösung mit 5 mg Oxybutinin [160, 165].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass alle pharmakokinetischen Parameter von Oxybutinin im intraindividuellen Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen der 0,025% und 0,1% Zubereitung haben. Die Kinetik kann also bei beiden Zubereitungen als ähnlich angenommen werden. Ähnliche Trends wurden auch bei der NDO-Kinetik beobachtet. Um zu klären, ob beide Verdünnungen bioäquivalent sind, wurden ihre systemischen Bioverfügbarkeiten verglichen. Durch Delogarithmieren der Differenz der AUC-Mittelwerte wurde ein Schätzwert für den Quotienten der AUC ermittelt, der die systemische Bioverfügbarkeit der 0,025% zur 0,1% Konzentration charakterisiert. Das 95%-Konfidenzintervall dieses Schätzwertes reicht für Oxybutinin von 0,208 bis 2,014 und für NDO von 0,230 bis 1,892. Nach den Vorgaben im Auswertungsplan (die Bioäquivalenz wird angenommen, wenn das Konfidenzintervall des Quotienten der AUC-Werte ganz im Intervall 0,8 bis 1,2 liegt) können die AUC-Werte der beiden Zubereitungen nicht als äquivalent bezeichnet werden. Dies dürfte aber vor allem auf die große interindividuelle Variabilität der AUC-Werte und ihrer Differenzen und weniger auf Unterschiede in den intraindividuellen AUC-Werten, die sich nicht signifikant unterscheiden, zurückzuführen sein.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die beiden in der vorliegenden Studie verwendeten Oxybutinin-Verdünnungen im individuellen Vergleich eine ähnliche Pharmakokinetik und keinen signifikanten Unterschied in der systemischen Bioverfügbarkeit zeigen; d.h. die angewandten Konzentrationen und Volumina der applizierten Oxybutinin-Lösung hatten keinen signifikanten Einfluss auf die systemische Bioverfügbarkeit. Die große interindividuelle Variabilität der AUC-Werte und ihrer Differenzen ließen aber nicht, nach den Vorgaben im Auswertungsplan dieser Studie, die beiden Verdünnungen als äquivalent bezeichnen.

Über eine große interindividuelle Variabilität und wesentlich kleinere Unterschiede zwischen pharmakokinetischen Parametern im intraindividuellen Vergleich bei verschiedenen Wegen der Verabreichung von Oxybutinin berichteten auch andere Autoren [162, 167].

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der systemischen Bioverfügbarkeit für Oxybutinin und NDO wurden bei der Analyse von logarithmierten AUC-Werten in der vorliegenden Studie nicht gefunden. Die bisher bekannten Studien hatten nicht das Ziel, die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei intravesikal verabreichtem Oxybutinin zu erforschen.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen zeigten, dass die Oxybutinin-Serumlevel nach intravesikaler Instillation bei erwachsenen Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität ebenso hoch oder sogar höher als nach oraler Einnahme war [160, 161]. Dabei reduzierte sich signifikant die Plasmakonzentration seines aktiven Metaboliten NDO bei der intravesikalen Instillation.

Trotzdem lag die Serumkonzentrationskurve von NDO in den bisher publizierten Studien bei Erwachsenen [160], als auch bei Kindern [162] "höher" als die von Oxybutinin. Die maximalen NDO-Konzentrationswerte in der hier vorliegenden Studie waren nahezu halb so hoch verglichen mit Oxybutinin im Serum. Diese umgekehrte NDO/Oxybutinin-Relation hängt sicherlich nicht nur mit der Reduktion des First-Pass-Effektes bei der topischen Anwendung von Oxybutinin zusammen, sondern auch mit der einmaligen Instillation des Prüfpräparates.

Eine bessere NDO/Oxybutinin-Relation nach der intravesikalen Instillation im Vergleich zur oralen Einnahme von Oxybutinin wurde sowohl mit klinischen und urodynamischen Verbesserungen als auch von signifikant weniger berichteten Nebenwirkungen bei den meisten untersuchten Patienten begleitet [160, 162]. Bei der vorliegenden Studie gehörte eine quantitative Erfassung von Nebenwirkungen nicht zu den primären Zielen des Versuches. Nur bei einem Probanden führten die "typischen" anticholinergen Nebenwirkungen zum Abbruch der Studienteilnahme. Jedoch ist es aus Sicht des Prüfarztes möglich, dass eine psychische Überlagerung des Patienten zu dieser Entscheidung beigetragen hat. Es fand sich im beschriebenen Fall auch keine Korrelation zu eventuell erhöhten Serumkonzentrationen von Oxybutinin resp. NDO.

Es liegt leider nur eine pharmakokinetische Studie bei Erwachsenen - von Lehtoranta et al. (2002) [160] - vor, mit der man formal einen direkten Vergleich der Oxybutinin- und NDO-Kinetik nach der intravesikalen Verabreichung von Oxybutinin durchführen könnte. Die C_{max} wurde in dieser Studie als ein geometrischer Mittelwert und t_{max} als ein Medianwert dargestellt. Entsprechende Berechnungen wurden für die Werte der vorliegenden Studie durchgeführt.

Die Verteilung von männlichen und weiblichen Personen in der vorliegenden Studie (4 zu 4) und in der Studie von Lehtoranta et. al (4 zu 5) [160] war ähnlich, doch waren die Patienten in der finnischen Studie jünger: 37 ± 15 Jahre (MW \pm SD) vs. $51 \pm 19,1$.

Die wichtigsten verfügbaren pharmakokinetischen Daten aus der Studie von Lehtoranta et. al (2002) [160] und aus der vorliegenden Studie sind in den Tabellen und in den Abbildungen 5.1 und 5.2 dargestellt.

Tab. 5.1: Vergleich der Oxybutinin-Kinetik mit der in der Studie nach Lehtoranta et al. (2002) [160]

PK-Kenngrößen für Oxybutinin	Lehtoranta et al. (2002) 0,017% (5mg/30ml)		Aktuelle Studie			
			0,025%		0,100%	
	Wert	95% CI	Wert	95% CI	Wert	95% CI
C_{max} , geom. MW	9,4	4,5-19,6	2,04	2,11-6,19	3,56	2,18-4,95
t_{max} (Med. in h)	2,5		2,2		0,5	
AUC _{24h} , (ng x h/ml)	92	47-178	23	6-39	24	12-35

Tab. 5.2: Vergleich der NDO-Kinetik mit der in der Studie nach Lehtoranta et al. (2002) [160]

PK-Kenngrößen für Oxybutinin	Lehtoranta et al. (2002) 0,017% (5mg/30ml)		Aktuelle Studie			
			0,025%		0,100%	
	Wert	95% CI	Wert	95% CI	Wert	95% CI
C_{max} , geom. MW	14,4	6,3-325	1,30	0,36-2,96	2,3	1,4-3,8
t_{max} (Med. in h)	5,0		4,0		4,0	
AUC _{24h} , (ng x h/ml)	186	81-428	29	0-58	31	12-40

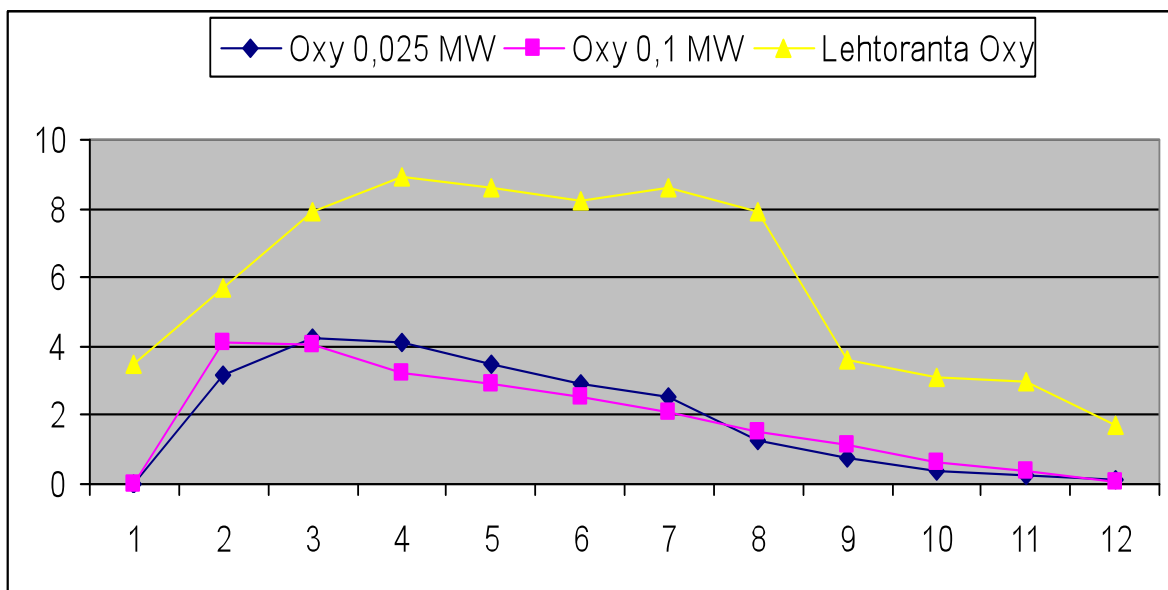


Abb. 5.1: Serumkonzentrations-Zeitkurven von Oxybutinin nach intravesikaler Applikation unterschiedlicher Konzentrationen

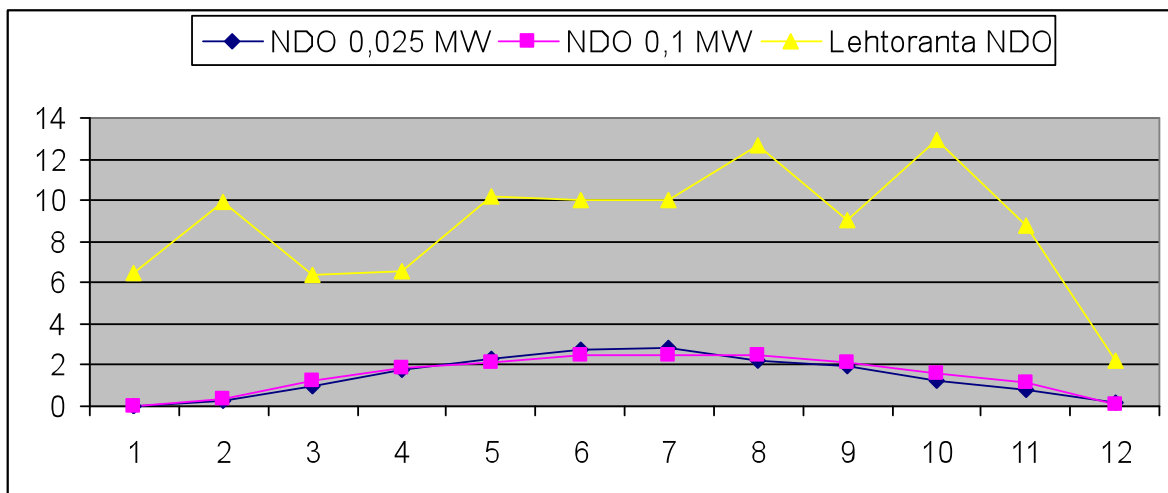


Abb. 5.2: Serumkonzentrations-Zeitkurven von NDO nach intravesikaler Applikation unterschiedlicher Konzentrationen

Die in den Tabellen und Abbildungen vorgestellten Daten zeigen, dass die Serumkonzentrationsprofile der Prüfsubstanz Oxybutinin und Ihrem aktiven Metaboliten NDO im Vergleich beider Studien weit auseinander liegen.

Dies ist vermutlich auf die Unterschiede im Studiendesign zurückzuführen. Die pharmakokinetischen Untersuchungen in der Arbeit von Lehtoranta et al. (2002) [160] folgten der Hauptstudie, in der die Patienten im cross-over-Verfahren Oxybutinin intravesikal 5 mg dreimal täglich bekamen. Darüber hinaus hatte mindestens die Hälfte der Studienteilnehmer zu Beginn der pharmakokinetischen Studie Reste von Oxybutinin und NDO im Blut. Man sieht auf der Abbildung 5.1 dass das Anfangsniveau von Oxybutinin im Blut und der Anstieg der Konzentration (C_{\max}) in der Studie von Lehtoranta et al. (2002) [160] und C_{\max} in der hier vorliegenden Studie zu vergleichen sind.

Im Vorfeld wurde von uns gezeigt, dass die Halbwertszeit des intravesikal verabreichten Oxybutinins in dieser Studie bei $4,9 \pm 2,3$ Stunden (MW \pm SD) für die 0,025% Oxybutinin-Lösung und $4,0 \pm 0,9$ Stunden für die 0,1% Verdünnung lag und demnach auch nach der einmaligen Instillation nicht das gesamte Präparat in 24 Stunden aus dem Körper eliminiert ist. Deshalb war die von den finnischen Autoren beschriebene Kinetik von Oxybutinin und NDO eine Kombination der Kinetik des neu verabreichten 5mg Oxybutinins und Folge des Metabolismus und der Elimination des früher verabreichten Präparates.

Je länger Oxybutinin verabreicht wird, desto höher sind die Serumkonzentrationen seines Metaboliten NDO. In dieser Studie liegen diese generell unter dem Niveau von Oxybutinin im Blut, in der finnischen Studie hingegen über dem Niveau.

6 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die beiden in der vorliegenden Studie verwendeten Oxybutinin-Verdünnungen im individuellen Vergleich eine ähnliche Pharmakokinetik und keinen signifikanten Unterschied in der systemischen Bioverfügbarkeit zeigen; d.h. die angewandten Konzentrationen und Volumina der applizierten Oxybutinin-Lösung hatten keinen signifikanten Einfluss auf die systemische Bioverfügbarkeit. Die große interindividuelle Variabilität der AUC-Werte und ihrer Differenzen ließen aber nicht, nach den Vorgaben im Auswertungsplan dieser Studie, die beiden Verdünnungen als äquivalent bezeichnen. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der systemischen Bioverfügbarkeit für Oxybutinin und NDO wurden bei der Analyse von logarithmierten AUC-Werten in der vorliegenden Studie nicht gefunden. Der Anstieg des NDO-Niveaus war bei beiden Geschlechtern in beiden Verdünnungen langsamer und die von NDO erreichte maximale Konzentration niedriger im Vergleich zu Oxybutinin.

Trotz der interindividuell gefundenen hohen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter ist die geringe Inzidenz wesentlicher Nebenwirkungen ermutigend. So kann die vorgelegte Arbeit als Grundlage für die Entwicklung einer klinisch anwendbaren Zubereitung von Oxybutininhydrochlorid zur intravesikalen Anwendung dienen. In Verbindung mit dem intermittierenden Einmalkatheterismus könnte hierdurch für Patientinnen und Patienten mit querschnittsbedingten neurogenen Blasenfunktionsstörungen eine in vielen Fällen verbesserte anticholinerge Applikationsform mit geringeren Nebenwirkungen etabliert werden.

Bevor jedoch eine optimale Dosierung und die richtige Applikationsfrequenz gefunden sind, müssen noch weitere Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung und zur Dosis-Eskalation durchgeführt werden.

7 Zusammenfassung

Für die Studie wurden in einem Zentrum 9 Patienten (5 Frauen, 4 Männer) mit idiopathischer oder neurogener Blasenüberaktivität eingeschlossen. Die klinische Studie wurde als cross-over Versuch durchgeführt. Jeder Patient erhielt nach einer wash-out Periode von drei Tagen bzw. einer Woche zunächst einmalig entweder die Menge 5 ml (Oxybutinin-Konzentration 0,1%) und nach einer weiteren wash-out Periode von drei Tagen die Menge von 20 ml (Oxybutinin-Konzentration 0,025%) instilliert; oder er erhielt zunächst die Menge von 20 ml und anschließend die Menge von 5 ml. Die Zuteilung der Reihenfolge für die Patienten erfolgte randomisiert. Die Blutentnahme und Bestimmung der Blutkonzentrationen von Oxybutinin und des aktiven Metaboliten NDO erfolgte unmittelbar vor der jeweiligen Instillation und 0,5h sowie 1h, 1,5h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h und 24h nach der jeweiligen Instillation. Ein Patient hat die Studie vorzeitig abgebrochen (1 "drop-out"). Die Konzentrationswerte von Oxybutinin und NDO konnten mit der Konzentration 0,025% bei 8 Patienten und mit der Konzentration 0,1% bei 7 Patienten bestimmt werden.

Die beiden in der vorliegenden Studie verwendeten Oxybutinin-Verdünnungen (0,025% und 0,1%) zeigen im individuellen Vergleich eine ähnliche Pharmakokinetik und keine signifikanten Unterschiede in der systemischen Bioverfügbarkeit; d.h. die angewandten Konzentrationen und Volumina der applizierten Oxybutinin-Lösung hatten keinen signifikanten Einfluss auf die systemische Bioverfügbarkeit. Die große interindividuelle Variabilität der AUC-Werte und ihrer Differenzen ließen aber nicht, den Vorgaben im Auswertungsplan dieser Studie entsprechend, die beiden genannten Oxybutinin-Verdünnungen als

bioäquivalent bezeichnen. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der systemischen Bioverfügbarkeit für Oxybutinin und NDO wurden bei der Analyse von logarithmierten AUC-Werten in der vorliegenden Studie nicht gefunden. Der Anstieg der NDO-Konzentration im Blut war bei beiden angewandten Zubereitungen im Vergleich zum Serumniveau von Oxybutinin langsamer. Die von NDO erreichte maximale Konzentration war im Vergleich zum Oxybutinin niedriger, welches generell auf ein günstigeres Oxybutinin-zu-NDO-Verhältnis in dieser Studie hinweist.

Literaturverzeichnis

- 1) Barber KE, Cross RR The urinary tract as a cause of death in paraplegia. J Urol 1952; 67: 494
- 2) Bors E, Comar AE Neurologic disturbance of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. J Urol 1960; 10: 191
- 3) Bors E, Comar AE Urological methods of treatment. In: Bors E, Comar AE (eds.) Neurological urology. 1971 Univ Park Press, Baltimore, pp 223-61
- 4) Comar AE Sexual function among patients with spinal cord injury Urol Int (1979) 25:134
- 5) Damanski M, Gibbon NOK The upper urinary tract in a paraplegic – a long term study. Brit J Urol 1956; 28: 24
- 6) Hackler RH A 25 year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long term living paraplegic. J Urol 1977; 117: 486
- 7) Guttman L, Frankel H The value of intermittent catheterization in early management of traumatic tetraplegia and paraplegia. Paraplegia (1966) 4: 63
- 8) Lapedes J, Diokono AC, Gould FR, Lowe J Clean intermittent self catheterization in the treatment of urinary tract disease J Urol 1972; 107: 458
- 9) Lapedes J, Diokono AC, Gould FR, Lowe J Further observations on self-catheterization 1976; 116: 169-70
- 10) McGuire EJ, Savastano JA Long term follow up of spinal cord injured patients managed by intermittent catheterization. J Urol 1983; 129: 775
- 11) Hilwa N, Perlmutter AD The role of adjunctive drug therapy for intermittent catheterization and self-catheterization in children with vesical dysfunction. J Urol 1978; 119: 551-4

- 12) Mulcahy JJ, James HE, Robert JW Oxybutynin chloride combined with intermittent clean catheterization in the treatment of myelomeningocele patients. *J Urol* 1977; 118: 95-6
- 13) Baskin LS, Kogan BA, Benard F Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. *Br J Urol* 1990; 66: 532-4
- 14) Lindehall B, et al. Effect of clean intermittent catheterisation on radiological appearance of the upper urinary tract in children with myelomeningocele. *Br J Urol* 1991; 67: 415-9
- 15) Schulte-Baukloh H et al. Efficacy of Botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002; 59: 325-7
- 16) Hutch JA A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition. *Invest Urol* 1965; 3: 36-58
- 17) Tanagho EA, Smith DR The anatomy and function of the bladder neck. *Br J Urol* 1966; 38: 54-71
- 18) Hutch JA, Rambo ON A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition. *J Urol* 1967; 97: 696-704
- 19) Heiss R Über den Sphincter vesicae internus. *Arch Anat Physiol Anat Abt.* 1915; 367-84
- 20) Netter FH: *Farbatlanten der Medizin: Harnorgane.* Thieme, Stuttgart 1995
- 21) Brading AF The physiology of the mammalian urinary outflow tract. *Exp Physiol* 1999; 84: 215-21
- 22) Yoshimura N, de Groat WC: Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* 1997; 4:111
- 23) de Groat WC, Booth AM Synaptic transmission in pelvic ganglia. In Maggi CA (ed): *The Autonomic Nervous System, vol 3, Nervous Control of the Urogenital System.* London, Harwood Academic, 1993, pp 291–347.
- 24) Andersson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45:253

- 25) Kihara K, de Groat WC: Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1997;62:134
- 26) Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, et al: Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J Comp Neurol* 1989;288:263
- 27) Morrison JFB, Namasivayam S, Eardley I: ATP may be a natural modulator of the sensitivity of bladder mechanoreceptors during slow distensions. Presented before the 1st International Consultation on Incontinence, June 28–July 1, 1998, Monaco, p 84.
- 28) Chancellor MB, de Groat WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: Spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999;162:3.
- 29) de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N: Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In Maggi CA (ed): *The Autonomic Nervous System, vol 3, Nervous Control of the Urogenital System*. London, Harwood Academic, 1993, pp 227–290.
- 30) Chancellor MB, Chatier-Kastler E: Principles of sacral nerve stimulation (SNS) for the treatment of bladder and urethral sphincter dysfunctions. *J Neuromod* 2000;3:15
- 31) Torrens MJ: Human physiology. In Torrens MJ, Morrison JFB (eds): *The Physiology of the Lower Urinary Tract*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, p 333
- 32) de Groat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo JR: Spinal interneurons and preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. In Holstege G, Bandler R, Saper C (eds): *The Emotional Motor System*. *Prog Brain Res* 1996;107:97
- 33) Park JM, Bloom DA, McGuire EJ: The guarding reflex revisited. *Br J Urol* 1997;80:940
- 34) Fedirchuk B, Hochman S, Shefchyk SJ: An intracellular study of perineal and hindlimb afferent inputs onto sphincter motoneurons in the decerebrate cat. *Exp Brain Res* 1992;89:511

- 35) Blaivas JG: The neurophysiology of micturition: A clinical study of 550 patients. *J Urol* 1982;127:958
- 36) Bennett BC, Kruse MN, Roppolo JR, et al: Neural control of urethral outlet activity in vivo: Role of nitric oxide. *J Urol* 1995;153:2004
- 37) Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, et al: Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex, implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* 1999;162:204
- 38) Birder LA, de Groat WC: Induction of *c-fos* expression in spinal neurons by nociceptive and nonnociceptive stimulation of LUT. *Am J Physiol* 1993;265:R643
- 39) Marson L: Identification of central nervous system neurons that innervate the bladder body, bladder base, or external urethral sphincter of female rats: A transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J Comp Neurol* 1997;389:584
- 40) Blok BF, DeWeerd H, Holstege G: The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1997a;233:109
- 41) Pezzone MA, Fraser MO, VanBibber MM, et al: The discovery of the pacemaker cells of the urinary tract. *J Urol* 1999;161:41
- 42) Chancellor MB, de Groat WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: Spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999;162:3
- 43) Sibley GNA: A comparison of spontaneous and nerve-mediated activity in bladder muscle from man, pig and rabbit. *J Physiol* 1984;354:431
- 44) Hedge SS, Choppin A, Bonhaus D, et al: Functional role of M₂ and M₃ muscarinic in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1997;120:1409
- 45) Andersson KE, Arner A Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84: 935

- 46) Lai FM, Cobuzzi A, Spinelli W: Characterization of muscarinic receptors mediating the contraction of the urinary detrusor muscle in cynomolgus monkeys and guinea pigs. *Life Sci* 1998;62:1179
- 47) Harriss DR, Marsh KA, Birmingham AT, et al: Expression of muscarinic M₃-receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis in human detrusor smooth muscle cells. *J Urol* 1995;154:1241
- 48) Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al: Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:9579
- 49) Burnstock G: Handbook of Experimental Pharmacology on "Purinergetic and Pyrimidinergic Signalling." Abbracchio MP, Williams W (eds). Berlin, Springer-Verlag, 2000
- 50) Zhong Y, Dunn PM, Burnstock G: Multiple P2X receptors on guinea pig pelvic ganglion neurons exhibit novel pharmacological properties. *Br J Pharmacol* 2001;132:221
- 51) Namasivayam S, Eardley I, Morrison JFB: Purinergetic sensory neurotransmission in the urinary bladder: An in vitro study in the rat. *BJU Int* 1999;84:854
- 52) Vlaskovska M, Kasakov L, Rong W, et al: P2X₃ knock-out mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. *J Neurosci* 2001;21:5670
- 53) Souslova V, Cesare P, Ding Y, et al: Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X₃. *Nature* 2000;407:1015
- 54) Nishimoto T, Latifpour J, Wheeler MA, et al: Age-dependent alterations in beta-adrenergic responsiveness of rat detrusor smooth muscle. *J Urol* 1995;153:1701
- 55) Andersson KE: The overactive bladder: Pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997;50:74
- 56) Truss MC, Uckert S, Stief CG, et al: Effects of various phosphodiesterase inhibitors, forskolin, and sodium nitroprusside on porcine detrusor smooth muscle tonic responses to muscarinergetic stimulation and cyclic nucleotide levels in vitro. *Neurourol Urodyn* 1996;15:59

- 57) Yamaguchi T, Kitada S, Osada Y: Role of adrenoceptors in the proximal urethral function of female and male rabbits using an in vitro model of isovolumetric pressure generation. *Neurourol Urodyn* 1993;12:49
- 58) Mattiasson A, Andersson KE, Sjogren C: Adrenoceptors and cholinceptors controlling noradrenaline release from adrenergic nerves in the urethra of rabbit and man. *J Urol* 1984;131:1190
- 59) Steers WD: The future direction of neuro-urology drug research. *Curr Opin Invest Drugs* 2000;2:268
- 60) Andersson KE, Garcia Pascual A, Persson K, et al: Electrically-induced, nerve-mediated relaxation of rabbit urethra involves nitric oxide. *J Urol* 1992;147:253
- 61) Kakizaki H, de Groat WC: Role of spinal nitric oxide in the facilitation of the micturition reflex by bladder irritation. *J Urol* 1996;155:355
- 62) Truss MC, Becker AJ, Uckert S, et al: Selective pharmacological manipulation of the smooth muscle tissue of the genitourinary tract: A glimpse into the future. *BJU Int* 1999;83(Suppl 2):36
- 63) Truss MC, Stief CC, Uckert S, et al: Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase (PDE)-1 isoenzyme inhibitor vinpocetine in the treatment of urge-incontinence and low compliance bladder. *J Urol* 1997;157:727A
- 64) Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE: Effects of neurokinin receptor antagonists on L-dopa induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J Urol* 1995;154:1548
- 65) Borda E, Conteras-Oritz R, Gutinski R, Gimeno MF: In vitro effects of acetylcholine and bethanecol in the contractions of the human detrusor muscle: Influence of prostaglandins. *Arch Inv Pharmacodyn Ther* 1982;259:31
- 66) Saenz de Tejada I, Mueller JD, et al: Endothelin in the urinary bladder: Synthesis of endothelin-1 by epithelia, smooth muscle and fibroblasts suggests autocrine and paracrine cellular functions. *J Urol* 1992;148:1290

- 67) Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B: Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:817
- 68) Elliot RA, Castleden CM, Miodrag A: The effect of in vivo oestrogen pretreatment on the contractile response of rat isolated detrusor muscle. *Br J Pharmacol* 1992;107:766
- 69) Hanyu S, Iwanaga T, Kano K, Fujita I: Distribution of serotonin-immunoreactive paraneurons in the lower urinary tract of dogs. *Am J Anat* 1987;180:349
- 70) Horby-Petersen J, Schmidt PF, Meyhoff HH, et al: The effects of a new serotonin receptor antagonist (ketanserin) on lower urinary tract function in patients with prostatism. *J Urol* 1985;133:1095
- 71) Thor KB, Katofiasc MA: Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1014
- 72) Bradley WE: Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 92:323
- 73) Schuckit M In: Isselbacher KJ et al. (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill 1981, 1475
- 74) Barter F, Tanner AR Autonomic neuropathy in alcoholic population. *Postgrad Med J* 1987; 63:1033
- 75) Auroy Y, Benhamou D, Barges L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier F, Bouaziz H, Samii H Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002 97:1274
- 76) Seski JC, Diokno AC Bladder dysfunction after radical abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:643
- 77) Sekido N, Kawai K, Akaza H Lower urinary tract dysfunction as persistent complication of radical hysterectomy. *Int J Urol* 1997; 4:259

- 78) Emmett JL Treatment of vesical dysfunction after operations on rectum and sigmoid. *Surg Clin North Am* 1957; 37:1009
- 79) Zermann DH, Ishigooka M, Wunderlich H, Reichelt O, Schubert J: A study of pelvic floor function pre and post radical prostatectomy using clinical neurourological investigations, urodynamics, and electromyography. *Eur Urol* 2000; 37:72
- 80) Fowler CJ, van Kerrebroeck PE, Nordenbo A, van Poppel H Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Committee of the European Study Group of SUDIMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:986
- 81) Bemelmans BL, Hommes OR, van Kerrebroeck PE, Lemmens WA, Doesburg WH, Debruyne FM Evidence for early lower urinary tract dysfunction in clinically silent multiple sclerosis. *J Urol* 1991; 145:1219
- 82) Honig LS, Mayeux R Natural history of Alzheimer's disease. *Aging (Milano)* 2001; 13:171
- 83) Murnaghan GF Neurogenic disorders of the bladder in Parkinsonism. *Br J Urol* 1961; 33:403
- 84) Barer DH Continence after stroke: useful predictor or goal of therapy? *Age Aging* 1989; 18:183
- 85) Salinas JM, Berger Y, De La Rocha RE, Blaivas JG Urological evaluation of the Shy Drager syndrome. *J Urol* 1986; 13:741
- 86) Andrew J, Nathan PW Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defecation. *Brain* 1964; 87:233
- 87) van Gool JD, Dik P, de Jong TP Bladder sphincter dysfunction in myelomeningocele. *Eur J Pediatr* 2001; 160:414
- 88) Stöhrer M, Kramer G, Löchner E, Goepel M, Noll F, Rübber H Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. *Eur Urol Update Series* 1994; 3:170
- 89) Bradley WE, Timm GW, Scott FB Innervation of the detrusor muscle and urethra. *Urol Clin North Am* 1974; 1:3

- 90) Lapedes J Neuromuscular vesical and urethral dysfunction. In: Campbell MF, Harrison JH (eds) Urology 3rd ed Philadelphia: Saunders Co 1970; 1343
- 91) Krane RJ, Siroky MB Classification of neuro-urologic disorders. In: Krane RJ, Siroky MB (eds) Clinical Neuro-Urology. Boston. Little Brown, 1979 143-158
- 92) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffith D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerebroeck P, Victor A, Wein A The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002; 21:167
- 93) Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction. An update of current therapeutic concepts. Paraplegia 1990; 28:217
- 94) Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Hohenfellner M, Thüroff JW: Epidemiologie und Ätiologie der instabilen Blase. UrologeA 2003; 42:776-86
- 95) Tubaro A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. Urology 2004; 64: 2-6
- 96) Nygaard I, Girts T, Fultz NH, et al. Is urinary incontinence a barrier to exercise in women? Obstet Gynecol 2005; 106: 307-14
- 97) Lam GW, Foldspang A, Elving LB, Mommsen S. Social context, social abstention, and problem recognition correlated with adult female urinary incontinence. Dan Med Bull 1992;39:565-70
- 98) Serels S. The wet patient: understanding patients with overactive bladder and incontinence. Curr Med Res Opin 2004; 20: 791-801
- 99) Payne CK. Epidemiology, pathophysiology and evaluation of urinary incontinence and overactive bladder. Urology 1998; 51: 3-10
- 100) Hailemariam S, Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM Structural basis of geriatric voiding dysfunction: V. Standardized protocols for routine ultrastructural study and diagnosis of endoscopic biopsies. J Urol 1997; 157:1783–801

- 101) Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM Structural basis of geriatric voiding dysfunction: VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. *J Urol* 1997b;157:1814–1822
- 102) Resnick NM Urinary incontinence. *Lancet* 1995;346:94–99
- 103) Schultz-Lampel D, Thüroff JW: Neurogene Systemerkrankungen – Ursachen und Auswirkungen auf die Blasenfunktion. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H (Hrsg): Neurogene Blasenfunktionsstörungen, Springer, Berlin 1997
- 104) Stöhrer M Alteration in the urinary tract after spinal cord injury – diagnosis, prevention and therapy of late sequelae. *World J Urol* 1990; 7:205
- 105) Aslan AR, Kogan BA Conservative management of neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol* 2002; 12:473
- 106) De Ridder D, Vermeulen C, Ketelaer P, Van Poppel H, Baert L Pelvic floor rehabilitation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 1999; 99:61
- 107) Vahtera T, Haaranen M, Viramo-Koskela AL, Ruutiainen J Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 1997; 11:211
- 108) Fantl JA Behavioral intervention for community dwelling individuals with urinary incontinence. *Urology* 1998;51:(92A-suppl):30–34
- 109) Bø K, Berghmans LCM: Non-pharmacologic treatments for overactive bladder—pelvic floor exercises. *Urology* 2000;55(5A):7–11.
- 110) Cardozo L: Biofeedback in overactive bladder. *Urology* 2000;66(5A):24–28
- 111) Burgio KL, Locher JL, Goode PS: Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:370–374
- 112) Andersson KE, Cardozo LD, Chapple C, Drutz HP, Finkbeiner AE, Haab F, Vela Navarrete R Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Khoury S, Wein A (eds) *Incontinence. 1st International Consultation on Incontinence*. 1998; Health Publication Ltd. Plymouth, 449

- 113) Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W Effect of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynine on central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:636
- 114) Madersbacher H, Stöhrer M, Richter R et al. Trospium chloride versus oxybutynine: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. *Br J Urol* 1995; 75:452
- 115) Stöhrer M, Bauer P, Gianetti BM et al. Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicenter placebo-controlled double-blind trial. *Urol Int* 1991; 47: 138
- 116) Alloussi S, Laval KU, Eckert R et al. Trospium chloride in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind randomised, multicenter, placebo-controlled study. *J Clin Res* 1998; 1:439
- 117) Cardozo L, Chapple CR, Toosz-Hobson P et al. Efficacy of trospium chloride in patients with bladder instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 2000; 85:659
- 118) Nilvebrandt L, Andersson KE, Gillberg PG, Stahl M, Sparf B Tolterodine – a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997; 327:195
- 119) Jonas U, Höfner K, Madersbacher H, Holmdahl TH Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence, and urgency: urodynamic evaluation. The International Study Group. *World J Urol* 1997; 15:144
- 120) Wada Y, Yoshida M, Kitani K et al. Comparison of the effects of various anticholinergic drugs in human isolated urinary bladder. *Arch Int Pharmacodyn* 1995; 330:76
- 121) Oki T, Kageyama A, Takagi Y, Uchida S, Yamada S Comparative evaluation of central muscarinic receptor binding activity by oxybutynin, tolterodine and darifenacin used to treat overactive bladder. *J Urol* 2007; 177: 766

- 122) Yarker YE, Gao KL, Fitton A Oxybutynine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs aging* 1995; 6:243
- 123) Cardozo LD, Cooper D, Versi E Oxybutynine chloride in the management of idiopathic detrusor instability. *Neurourol Urodyn* 1987; 6: 256
- 124) Holmes DM, Montz FJ, Stanton SL Oxybutinin versus propantheline in the management of detrusor instability. A patient-regulated variable dose trial. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96:607
- 125) Madersbacher H, Stöhrer M, Richter R et al. Trospium chloride versus oxybutynine: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. *Br J Urol* 1995; 75:452
- 126) Moore KH, Hay DM, Imrie AE, Watson A, Goldstein M Oxybutynin hydrochloride (3mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 1990; 66:479
- 127) Thüroff JW, Bunke B, Ebner A et al. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 1991; 145:813
- 128) Wehnert J, Sage S Therapie der Blaseninstabilität und Urge-Inkontinenz mit Propiverin (Mictonorm) und Oxybutininhydrochlorid (Dridase) – eine randomisierte cross-over Vergleichsstudie. *Akt Urol* 1992; 23:7
- 129) Höfner K Therapie der überaktiven Blase mit Antimuskarinika. *Urologe A* 2003; 42:793
- 130) Appell RA, Sand P, Dmochowski R et al. Prospective randomised controlled trial of extended release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:358
- 131) Sussman D, Garely A Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET) *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 177

- 132) Fall M, Lindstrom S Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin North Am* 1991; 18:393
- 133) Primus G, Kramer G Maximal external electrical stimulation for treatment of neurogenic and non-neurogenic urgency and/or urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 1996; 15:187
- 134) Previnaire JG, Soler JM, Perrigot M: Is there a place for pudendal nerve maximal electrical stimulation for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury patients? *Spinal Cord* 1998; 36:100
- 135) Stöhrer M, Castro.Diaz D, Chartier-Kastler E, Kramer G, Mattiasson A, Wyndaele JJ Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction 2010; European Association of Urology
- 136) Sauerwein D Urinary tract infection in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 592
- 137) Chao R, Clowers D, Mayo ME Fate of upper urinary tracts in patients with indwelling catheters after spinal cord injury. *Urology* 1993; 42:259
- 138) Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S, Betts CD, Fowler CG Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:169
- 139) Cruz F, Guimaraes M, Silva C, Reis M Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* 1997; 350:640
- 140) Chancellor MB, de Graot WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999; 162:3
- 141) Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A (letter). *New Engl J Med* 2000; 342:665
- 142) Wyndaele JJ, Van Dromme SA Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal cord* 2002; 40:599
- 143) Greenfield SP, Fera M The use of intravesical oxybutynine chloride in children with neurogenic bladder. *J Urol* 1991; 146:532

- 144) Glickman S, Tsokkos N, Shah PJ Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neurogenic bladder. A preliminary study. *Paraplegia* 1995; 33:36
- 145) Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M Expanded followup of intravesical oxybutynine chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol* 1996; 156:753
- 146) Holland AJ, King PA, Chauvel PJ, O'Neill MK, McKnight DL, Barker AP Intravesical treatment of neurogenic bladder in children. *Aust N Z J Surg* 1997; 67:731
- 147) Amark P, Bussmann G, Eksborg S Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynine for neurogenic bladder in children. *Eur Urol* 1998; 34:148
- 148) Haferkamp A, Staehler G, Gerner HJ, Dorsam J Dosage escalation of intravesical oxybutynine in the treatment of neurogenic bladder patients. *Spinal Cord* 2000; 38: 250
- 149) Pannek J, Sommerfeld HJ, Botel U, Senge T Combined intravesical and oral oxybutynine chloride in adult patients with spinal cord injury. *Urology* 2000; 55:358
- 150) Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Bjork H, Casaer P, Andersson KE Intravesical oxybutynine for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 1998; 160:892
- 151) Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pfluger H Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol* 1998; 159:1851
- 152) Di Stasi SM, Giannantoni A, Navarra P, Capelli G, Storti L, Porena M, Stephen RL Intravesical oxybutynine: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynine and N-desethyloxybutynine. *J Urol* 2001; 166: 2232
- 153) Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, Kaplan WE Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997; 157: 638

- 154) Sahai A, Khan M.S., Arya M. et al. The overactive bladder: Review of current pharmacotherapy in adults: Part 1: Pathophysiology and anticholinergic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:509-527.
- 155) Brendler CB et al. Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol* 1989; 141:1350
- 156) Madersbacher H, Jilg G Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991; 29:84
- 157) Kasabian NG et al. The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J Uro* 1994; 151:944
- 158) Mizunaga M et al. Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride therapy for patients with a neuropathic bladder. *Paraplegia* 1994; 32:25
- 159) Vaidyanathan S et al. Effect of intermittent urethral catheterization and oxybutynin bladder instillation on urinary continence status and quality of life in a selected group of spinal cord injury patients with neuropathic bladder dysfunction. *Spinal Cord* 1998; 36:409
- 160) Lehtoranta K et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36:18
- 161) Madersbacher H, Knoll M Intravesical application of oxybutynine: mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. Preliminary results. *Eur Urol* 1995; 28:340
- 162) Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Björk H, Casaer P, Andersson KE Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 1998; 160:892
- 163) Bonney WW, Robinson RA, Theobald RJ Topical effect of intravesical oxybutynin. *J Urol* 1993; 150, 1522
- 164) Massad CA The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol* 1992; 148: 595
- 165) Hilgers A Die intravesikale Applikation von Oxybutynin zur Relaxation des Harnblasendetrusors. *Inaug Diss Med Fak Bonn* 1997 p. 69

- 166) Buyse G et al. Treatment of neurogenic bladder dysfunction in infants and children with neurospinal dysraphism with clean intermittent (self-) catheterisation and optimized intravesical oxybutynin hydrochloride therapy. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 31
- 167) Douchamps J et al. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 25:515

10 Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem ehemaligen Chef, Herrn Prof. Dr. Helmut H. Knispel für die Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit in seiner Klinik und vor Allem auch darüber hinaus.

Für die Zubereitung der Oxybutinin-Lösung und für die logistische und finanzielle Unterstützung der Studie danke ich der

Grachtenhaus-Apotheke
Inhaber Apotheker Klaus Stegemann e. K.
Grachtenplatz 9
21035 Hamburg

Mein Dank für die biometrische Planung der Studie und die statistische Auswertung der Messdaten gilt.

Prof. Dr. Berthold Schneider
Institut für Biometrie
Medizinische Hochschule Hannover

Ich danke meinen Kollegen und insbesondere auch der Study Koordinatorin Frau Antje Höhne für die praktische Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden für die nötige moralische Unterstützung während dieser Zeit bedanken.

11 **Selbstständigkeitserklärung**

„Ich, Thomas Stolze, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
**Pharmakokinetische Studie einer intravesikalen Applikation von
Oxybutinin-Hydrochlorid zur Therapie der Detrusorüberaktivität**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift