

Medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD)

Entwicklungsstufe: S2k
AWMF-Register-Nr.: 043-053

Federführende Fachgesellschaft:
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Johannes Kutzenberger, Almuth Angermund, Burkhard Domurath,
Ruth Kirschner-Hermanns, Sandra Möhr, Jana Pretzer, Irina Soljanik

Beteiligte Fachgesellschaften, Arbeitskreise und Gemeinschaften:

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP)
Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie
Arbeitskreis Urodynamische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau
Fördergemeinschaft der Querschnittgelähmten in Deutschland e.V. (FGQ)

Präambel

Die medikamentöse Therapie nimmt in den verschiedenen Therapiekonzepten der neurogenen Dysfunktionen des unteren Harntraktes (NLUTD – Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction) einen hohen Stellenwert ein. Nach Befürwortung durch den „Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau“ hat der Arbeitskreis Neuro-Urologie der DMGP die hier vorgelegte Leitlinie unter Federführung der DGU erstellt.

Da sich der AK Neuro-Urologie aus Mitgliedern aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zusammensetzt und die Leitlinie auch dort Geltung haben soll, wird auf Besonderheiten in Österreich und der Schweiz hingewiesen.

Diese Leitlinie soll die praktische Arbeit der Ärzte erleichtern, die sich mit der Behandlung von Patienten mit NLUTD befassen. Sie soll außerdem den interessierten Betroffenen und Angehörigen Hinweise zu Therapieoptionen geben, so dass Beratungsgespräche effektiver gestaltet werden können.

Die Leitlinie wurde im Konsensus-Verfahren erstellt (Konsensus Konferenzen und nominaler Gruppenprozess im online-Verfahren). Die Empfehlungen aus dem online-Review 1 Juli-August 2020, Review 2 November-Dezember 2020 bis Januar 2021 und Review 3 Juli bis September 2021 wurden in die Leitlinie eingearbeitet. Die in der Leitlinie formulierten Empfehlungen wurden vollständig im online-Konsens-Meeting vom 25.11.2021 und 30.11.2021 unter neutraler Moderation abgestimmt. Für die Mandatsträger*innen, die an diesen Online-Konferenzen nicht teilnehmen konnten, wurden Stimmzettel versandt, um auf diese Weise das Votum für jede Empfehlung abzugeben. Zu Einzelheiten des Konsensus- und Review-Prozesses wird auf den Leitlinienreport verwiesen. Auf Grund der durch die Covid-19-Pandemie verursachten Einschränkungen fanden alle Prozesse online oder mittels Telefon- oder Videokonferenz statt.

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe

Zielgruppen sind erwachsene Patienten und Kinder (Kap. 4) mit NLUTD. Ein Extra-Kapitel wurde älteren Patienten mit NLUTD gewidmet (Kap. 5).

Formulierung der Empfehlungen mit Empfehlungsstärken

Die Stärke aller Empfehlungen ist anhand der Formulierung ersichtlich. Die Formulierung und Bedeutung der Empfehlungsstärken sind in Tabelle 1 dargelegt. Die Empfehlungen wurden anhand der zugrunde liegenden Literatur begründet. Evidenzgrade wurden in dieser S2k-Leitlinie nicht vergeben (1).

Tabelle 1 Formulierungen der Empfehlungsstärken der (AWMF Regelwerk S. 43) (1)	
Formulierung	Empfehlungsstärke
„Soll“	Starke Empfehlung
„Sollte“	Empfehlung
„Kann“	Offene Empfehlung
„Sollte nicht“	Negativ-Empfehlung
„Soll nicht“	Starke Negativ-Empfehlung

Die Dokumentation des Abstimmungsergebnisses der Konsensuskonferenz erfolgte unter neutraler Moderation mit Feststellung der Konsensusstärke gemäß dem AWMF-Regelwerk [(1), Seite 40].

Tabelle 2		Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsensus		Zustimmung von >95% der Teilnehmer	
Konsens		Zustimmung von >75-95% der Teilnehmer	
Mehrheitliche Zustimmung		Zustimmung von >50-75% der Teilnehmer	
Kein Konsens		Zustimmung von <50% der Teilnehmer	

Der intermittierende Katheterismus nimmt in der Behandlung der NLUTD eine zentrale Stellung ein. Es werden entsprechend der Leitlinie die Begriffe „intermittierender Katheterismus – IK“, „intermittierender Selbstkatheterismus – ISK“ und „intermittierender Fremdkatheterismus – IFK“ verwandt. Die Begrifflichkeit des „clean intermittent catheterization – CIC“ wird aus folgendem Grund nicht benutzt: Bei dem in anderen Ländern üblichen „sauberen Katheterismus“ („clean intermittent catheterization – CIC“) werden unsterile Gleitmittel und aufbereitete, aber nicht sterile Katheter verwendet. Das ist zumindest in Deutschland laut Medizinproduktegesetz (MPG) nicht möglich und sollte daher auch begrifflich abgegrenzt werden (2).

Um eine flüssigere Lesbarkeit zu gewährleisten, wird sprachlich die generische maskuline Ausdrucksform verwandt. Die gewählte männliche Form steht für alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	7
2	Physiologie der Harnblasenfunktion	8
2.1	Nervale Steuerung	8
2.2	Rezeptoren und Botenstoffe	10
2.2.1	Parasympathikus	10
2.2.1.1	Die Muskarinrezeptor-Subtypen des menschlichen Detrusors	10
2.2.1.2	Lokalisation von M-Rezeptoren im menschlichen Körper	11
2.2.2	Sympathikus	12
2.2.2.1	α -Adrenozeptoren	12
2.2.2.2	β -Adrenozeptoren	13
3	Therapieprinzipien und Therapieempfehlungen	14
3.1	Therapieziele	14
3.2	Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität (NDÜ)	15
3.2.1	Antimuskarinika	15
3.2.1.1	Wirkungsweise und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	15
3.2.1.2	Hinweise zur Zulassung der Antimuskarinika	16
3.2.1.3	Studienlage	16
3.2.1.3.1	Darifenacin	18
3.2.1.3.2	Fesoterodin	18
3.2.1.3.3	Solifenacin	18
3.2.1.3.4	Tolterodin	19
3.2.1.4	Wechselwirkungen und Dosierungen (Tabelle)	20
3.2.2	Besonderheiten bei neurogener LUTD	23
3.2.3	Therapiebeginn bei Erwachsenen	24
3.2.4	Therapiekontrolle	24
3.2.5	Dosiseskalation und Kombination von Antimuskarinika	24
3.2.5.1	Dosissteigerung über Standard	24
3.2.5.1.1	Oxybutynin	25
3.2.5.1.2	Trospium und Tolterodin	25
3.2.5.2	Kombinationstherapie	25
3.2.5.3	Entscheidungshinweise und Alternativen	26
3.2.6	Was tun bei Versagen der oralen antimuskarinergen Therapie?	26
3.2.7	Empfehlungen bei NDÜ, orale Therapie	28
3.2.8	Oxybutynin-Lösung zur intravesikalen Applikation	29
3.2.8.1	Zulassung und Indikation	29
3.2.8.2	Pharmakologie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen	29
3.2.8.3	Anwendung und Dosierung	30
3.2.8.4	Dosiseskalation und Kombinationstherapie	30
3.2.8.5	Einschränkungen	31
3.2.8.6	Empfehlungen zur Instillationstherapie mit Oxybutynin-Lösung	32
3.2.9	Beeinflussung des Sympathikus bei NDÜ	33
3.2.9.1	Nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren	33
3.2.9.2	β 3-Adrenozeptoragonist	34
3.2.9.3	Empfehlungen zur Anwendung von Sympathomimetika bei NLUTD	37
3.2.10	Onabotulinumneurotoxin	39
3.2.10.1	Zulassung und Wirkungsweise	39
3.2.10.2	Studienlage zur Dosierung	39
3.2.10.3	Indikation und Therapieziele	41

3.2.10.4	Nachsorge und Wirkdauer	42
3.2.10.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach BoNT A	42
3.2.10.6	Fallstricke	43
3.2.10.7	Was tun bei Versagen der BoNT-Injektion?	43
3.2.11	Empfehlungen zur Anwendung von Onabotulinumtoxin	44
3.2.12	Interaktiva mit Vanilloid-Rezeptoren	45
3.3	Therapie von neurogenen Blasenentleerungsstörungen	45
3.3.1	Beeinflussung Parasympathikus bei unteraktiver Blase	45
3.3.1.1	Parasympathomimetika	45
3.3.1.2	Stellenwert der den Parasympathikus beeinflussenden Substanzen	45
3.3.1.3	Alternativen, wenn transurethraler ISK nicht anwendbar	46
3.3.1.4	Empfehlungen zur Indikation Entleerungsversagen der Harnblase	47
3.3.2	Prostaglandine	48
3.3.3	Therapieoptionen bei funktioneller Obstruktion infolge NLUTD	48
3.3.3.1	Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie	48
3.3.3.1.1	Therapieziele der α 1-Blockade	48
3.3.3.1.2	Indikationen	49
3.3.3.1.3	Unselektive α -Adrenozeptor-Antagonisten	49
3.3.3.1.4	Anwendung Onabotulinumtoxin-Injektion am Blasenhal	49
3.3.3.1.5	Bei Versagen der medikamentösen Widerstandssenkung am Blasenhal	50
3.3.3.2	Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD)	50
3.3.3.2.1	Botulinumneurotoxin-A	50
3.3.3.2.2	Baclofen	51
3.3.3.2.3	Therapiealgorithmus bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie	52
3.3.3.2.4	Empfehlungen zur Therapie bei infravesikaler funktioneller Obstruktion	53
3.4	Neurogene Belastungsharninkontinenz	55
3.4.1	α -Adrenorezeptor-Agonisten	55
3.4.1.1	Midodrinhydrochlorid	55
3.4.2	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer	55
3.4.2.1	Duloxetine	55
3.4.2.2	Imipramin	56
3.4.2.3	Lokale Östrogenpräparate	57
3.4.3	Chirurgische Alternativen bei Belastungsharninkontinenz	57
3.4.4	Empfehlungen zur Speicherfunktionsstörung infolge Sphinkterinsuffizienz	58
4	Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen	59
4.1	Dringlichkeit von Diagnostik und Therapie	59
4.2	Therapieziel und altersabhängige Bezugsgrößen	59
4.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Antimuskarinika	60
4.4	Antimuskarinika bei Kindern	61
4.4.1	Oxybutynin (oral)	61
4.4.2	Transdermale Applikation von Oxybutynin	61
4.4.3	Intravesikale Applikation von Oxybutynin	62
4.4.4	Propiverin	63
4.4.5	Solifenacin	64
4.4.6	Tolterodin	66
4.4.7	Trospium	67
4.4.8	Fesoterodin	67
4.4.9	Darifenacin	68
4.4.10	Kombinationen zweier Antimuskarinika (Beispiele)	68
4.4.11	Dosierungen der Antimuskarinika bei NDÜ bei Kindern und Adoleszenten	69
4.5	Alternativen zur antimuskarinergen Therapie	70
4.5.1	Mirabegron	70
4.5.2	Botulinumneurotoxin A	71
4.6	Den Blasenauflasswiderstand beeinflussende Medikamente	73

4.6.1	Trizyklische Antidepressiva	73
4.6.2	Alpha-Blocker	73
4.7	Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der NDÜ bei Kindern	75
<u>5</u>	<u>Besonderheiten bei älteren und geriatrischen Patienten</u>	<u>77</u>
5.1	Parkinsonsyndrom	78
5.2	Dementielle Syndrome im Alter	78
5.3	Details zu einzelnen Wirkstoffen bei älteren Menschen	81
5.3.1	Darifenacin	81
5.3.2	(Des-)Fesoterodin	81
5.3.3	Propiverin	81
5.3.4	Oxybutynin	81
5.3.5	Solifenacin	82
5.3.6	Tropium	82
5.3.7	Mirabegron	82
5.3.8	Alternative Onabotulinumtoxin	83
5.3.9	α -Adrenozeptor-Antagonisten	83
5.4	Strukturelle Veränderungen der alternden Harnblase	84
5.5	Supportive Maßnahmen zur antimuskarinerger Therapie	84
5.6	Obstipation	84
5.7	Besonderheiten bei Polymedikation	84
5.8	Empfehlungen zu NDÜ bei älteren Patienten	86
<u>6</u>	<u>Besonderheiten in der Schwangerschaft, während der Geburt und im Wochenbett bei Querschnittlähmung.</u>	<u>87</u>
<u>7</u>	<u>Autoren</u>	<u>88</u>
<u>8</u>	<u>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen mit Mandatsträgern</u>	<u>89</u>
<u>9</u>	<u>Interessenskonflikte</u>	<u>90</u>
<u>10</u>	<u>Abkürzungsglossar</u>	<u>90</u>
<u>11</u>	<u>Literatur</u>	<u>92</u>

1 Vorwort

Die medikamentöse Therapie stellt die Basis der Behandlung von neurogenen Funktionsstörungen des unteren Harntraktes (NLUTD) dar. Die Art und der Umfang der NLUTD wird durch die neurologische Grunderkrankung/Schädigung geprägt (kortikal, suprapontin, pontin, spinal suprasakral, sakral, kaudal, peripher). Bei der medikamentösen Therapie müssen zudem viele Facetten der Wirkungsweise (Rezeptoren und Botenstoffe), die möglichen Nebenwirkungen, Interaktionen und Besonderheiten in den verschiedenen Altersgruppen berücksichtigt werden. Da man sich bei der Medikation oftmals in den Bereich einer Off-Label-Anwendung begeben muss, werden, soweit vorhanden, Studien herangezogen, die Hinweise zu Dosierungen und Nebenwirkungen geben, besonders für Kinder und ältere Patienten (s. Kapitel 4 und 5).

Exkurs zum Thema Off-Label-Use:

Für Deutschland gilt die Definition des BSG (Az: B1 KR 37/007 v. 19.03.2002*). Der Off-Label-Use ist an 3 Bedingungen geknüpft:

1. Es muss um die Behandlung einer schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden Erkrankung gehen,
2. Es darf keine andere zugelassene Therapie verfügbar sein, und
3. Es muss aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht bestehen, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.

(*<https://sozialgerichtsbarkeit.de/sgb/esgb/show.php?modul=esgb&id=1847> BSG v. 19.03.2002 Az: B1 KR 37/00R und BVerfG, Beschluss des Ersten Senats v. 06.12.2005 – 1 BvR 347798-, RN. 1-69. http://www.bverfg.de/e/rs20051206_1bvr034798.html).

Diese Definition wurde vom BSG auf die stationäre Behandlung übertragen (BSG v. 13.12.2016, Az: B1 KR1/16R).

Unabhängig davon wurde am 23.07.2015 folgender Passus in das SGB V aufgenommen (§137c, Abs. 3): „Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, zu denen der Gemeinsame Bundesausschuss bisher keine Entscheidung nach Abs. 1 getroffen hat, dürfen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden, wenn sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten und ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist. Dies gilt sowohl für Methoden, für die noch kein Antrag nach Abs. 1 Satz 1 gestellt wurde, als auch für Methoden, deren Bewertung nach Abs. 1 noch nicht abgeschlossen ist.“

G-BA: Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden. Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt. Eine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist ein Off-Label-Use jedoch nur in Ausnahmefällen (<https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/off-label-use/>).

In Österreich gelten die Anmerkungen des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG): Unter „Off-Label-Use“ versteht man die Anwendung eines Arzneimittels im Rahmen der medizinischen Heilbehandlung außerhalb der Informationen in der Fachinformation. Eine rechtlich verbindliche Definition ist dem österreichischen Recht, insbesondere dem Arzneimittelgesetz, nicht zu entnehmen. Off-Label-Use ist grundsätzlich nicht verboten, bedarf jedoch erhöhter Sorgfalts- und besonderer Aufklärungspflichten. Die Verantwortung dafür trägt aus Sicht des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen der behandelnde Arzt. Dieser hat im Rahmen der ärztlichen Therapieverantwortung insbesondere hierfür auch die medizinische und therapeutische Notwendigkeit, nach dem aktuellen Stand der Medizin (nach bestem medizinischem Wissen unter Berücksichtigung der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz) im Einzelfall zu begründen (<https://www.basg.gv.at/konsumentinnen/wissenswertes-ueber-arzneimittel/gebrauchsinformation/off-label-use/>).

In der Schweiz ist es ähnlich wie in Deutschland. Im Heilmittelgesetz gibt es den Begriff Off-Label-Use nicht. Die obersten Pharmazeuten haben sich der Sichtweise der Schweizer Akademie für medizinische Wissenschaften (SAMW) angeschlossen, gemäss der medizin-ethischen Richtlinie 197: «Off-Label Use» ist «die

Verwendung eines verwendungsfertigen Arzneimittels, das in der Schweiz oder in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen ist und dessen Verwendung von der durch die zuständigen Behörden genehmigten Fachinformation abweicht. Dies betrifft Indikationen, Anwendungsmöglichkeiten, Dosierung, Art der Anwendung oder die Anwendung selbst auf bestimmte Patientengruppen.»

Die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie erweitern sich ständig durch neue Präparate. Trotzdem sind ihr weiterhin Grenzen gesetzt, durch Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und durch eine unzureichende Wirkung. In dieser Leitlinie wird deshalb auf verschiedene operative Therapieoptionen hingewiesen, sowohl als Ergänzung als auch als Alternative zur medikamentösen Therapie. In diesem Zusammenhang kann auf die Leitlinie AWMF Nr. 179/001 „Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten“ verwiesen werden.

In der Leitlinie wird die Terminologie der International Continence Society (ICS) (3) in einer deutschsprachigen Adaptation (4) mit den 2018 und 2019 publizierten Anpassungen verwendet (5), (6).

Die Ausführungen in dieser Leitlinie beziehen sich im Wesentlichen auf Erwachsene. Einige Besonderheiten für Kinder und Jugendliche werden im Kapitel 4 behandelt, die bei älteren Menschen in Kapitel 5.

Auf das Abkürzungsglossar am Ende dieser Leitlinien wird verwiesen.

2 Physiologie der Harnblasenfunktion

2.1 Nervale Steuerung

Die Harnblase des Menschen übt mit der im frühen Kindesalter erlernten Speicherfunktion und der willentlich steuerbaren Entleerungsfunktion eine wesentliche, das soziale Leben entscheidend beeinflussende Körperfunktion aus (7), (8). Die Harnblase unterscheidet sich durch die sowohl autonome als auch willentliche Steuerung von allen anderen inneren Organen (8). Die Speicherfunktion ist eine Langzeit- und Niederdruckfunktion, die durch die Wahrnehmung und Unterdrückung des Harndrangs, sowie durch die Fähigkeit, die Entleerung hinauszuzögern, gekennzeichnet ist. In dieser Phase passt sich das glattemuskuläre Organ ohne nennenswerte Drucksteigerung an den zunehmenden Blasenfüllungszustand an. Der Detrusor verhält sich bei höheren Füllungsmengen stabil. Gleichzeitig erhöht sich die Aktivität des inneren Sphinkters, im höheren Füllungszustand auch des äußeren Sphinkters. Zusätzlich wird die Kontinenz bei erhöhtem intraabdominellem Druck reflektorisch sichergestellt (9). Der Sphinkter externus fungiert wie ein „An-Aus-Schalter“ für die Miktion (Guardingreflexe) (10), (8).

Die Funktion des Urothels umfasst mehr als nur eine Barrierefunktion. Das Urothel weist nervenzellartige Funktionen auf, indem es durch die Expression von Rezeptoren (u. a. muskarinerge) und die Freisetzung einer Vielzahl von Neurotransmittern Einfluss auf die sensorischen Funktionen der Harnblase und auf afferente nervale Strukturen nimmt (11), (12), (8), (13).

Durch willentliche Aktivierung des Miktionsreflexes wird die Blasenentleerung mit einer Kontraktion des externen Sphinkters eingeleitet (10). Die unter sensibler Kontrolle stehenden exzitatorischen Impulse halten den Entleerungsvorgang aufrecht, so dass bei relaxierten Sphinktern (Hemmung der Schutzreflexe) innerhalb von Sekunden eine koordinierte, restharnfreie Entleerung stattfinden kann (9), (14). Die willentliche Reaktivierung des

somatomotorischen Schutzreflexes beendet den Entleerungsvorgang mit einer Kontraktion des externen Sphinkters (10), (9).

Die über geraume Zeit unbemerkt bleibende Speicherphase und die willentlich steuerbare Blasenentleerung werden durch fein aufeinander abgestimmte nervale und humorale Steuerungssysteme ermöglicht. Eine Vielzahl von Rezeptoren und Botenstoffen, das sympathische, parasympathische, somatosensorische und somatomotorische Nervensystem müssen über die langen Bahnen des Rückenmarks durch die koordinierenden, hemmenden und stimulierenden Zentren u. a. der Pons, des Mittelhirns mit dem periaquäduktalen Grau, des Zwischenhirns mit Thalamus und Hypothalamus fein aufeinander abgestimmt werden (7), (15). Für die Inhibition des Miktionsreflexes findet eine kombinierte Aktivierung von Basalganglien, parietalem Kortex, limbischem System und Kleinhirn statt (16).

Für die Sicherung der Harnkontinenz sind die spinalen, somatischen und sympathischen Schutzreflexe von Bedeutung, die durch Dehnungsrezeptoren der Blasenwand über den Nervus pelvicus im Sakralmark – somatisch durch Aktivierung von Motorneuronen im Onuf'schen Kern (8) - und sympathisch über die thorakolumbalen Segmente T10-L2 aktiviert werden. Der somatische Schutzreflex führt über den Nervus pudendus zur Kontraktion des Harnröhrenschließmuskels (17), (14), während der sympathische Schutzreflex eine α -adrenerge Kontraktion der glatten Muskulatur der hinteren Harnröhre und des Blasenhalses und eine β_3 -adrenerg vermittelte Relaxation des Detrusors bewirkt (Nervus hypogastricus) (13). Erstgenannter Schutzreflex ist auch willentlich beeinflussbar. Bei geringer Füllung finden diese Aktivitäten auf spinaler Ebene statt. Die Koordination dieser Schutzreflexe während der Reservoirfunktion und während der Miktions erfolgt durch die pontinen Speicher- und Miktionszentren. Eine Unterbrechung dieser Koordination (wie z.B. bei der Querschnittlähmung) führt zur Enthemmung des somatischen Schutzreflexes mit Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (18), (15).

Die übergeordneten Befehle sowohl für die Hemmung der Blasenreflexe als auch für die Aufhebung der Hemmung sind kortikal gesteuert. Diese Steuerung ist ein erlerntes Verhalten und ist Teil des Reifungsprozesses des zentralen Nervensystems in der frühkindlichen Entwicklung (15). Nach aktuellem Kenntnisstand sind für die zentrale motorische Steuerung des unteren Harntaktes in Bezug auf die Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur der primär motorische Kortex, das supplementär motorische Areal, der Gyrus cinguli, das Putamen, der Thalamus, der präfrontale Kortex, der supramarginale Gyrus, die Insula und das Cerebellum zuständig. Die Miktions wird über das periaquäduktale Grau, das pontine Miktionszentrum (M-Region) [Barrington's Nucleus (19), (14), (8)], die Insula, den Thalamus, den präfrontalen Kortex und den anterioren Gyrus cinguli sowie das Kleinhirn gesteuert (8), (20).

Wenn nur an einer Stelle dieses komplexen Steuerungssystems eine Störung eintritt, beeinträchtigt dies nachhaltig die Reservoirfunktion der Harnblase, häufig mit den Symptomen der Harninkontinenz. Auch die willentliche Entleerung kann beeinträchtigt werden, bis hin zum Harnverhalt. Kombinierte Störungen sind keine Seltenheit. Viele Bereiche der Steuerung der Harnblase sind noch nicht geklärt. Die oben beschriebenen Funktionsbereiche basieren oft auf tierexperimentellen Studien, vor allem an der Katze (18), (20) mit einem dem Menschen sehr ähnlichen Steuerungssystem im Bereich des Hirnstamms und des Zwischenhirns (14). In den letzten Jahrzehnten wurden durch funktionelle MRI-Studien, durch Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging (DTI) und durch positronenemissionstomographische Untersuchungen (PET) große Fortschritte in der Erforschung der Steuerung des unteren Harntaktes gemacht (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (20).

2.2 Rezeptoren und Botenstoffe

Die nachfolgenden Ausführungen beschränken sich im Wesentlichen auf die Rezeptoren und Botenstoffe sowie später auf Wirkstoffe, die im klinischen Alltag relevant sind.

Tabelle 3 Das Nervensystem des Harntrakts, seine Rezeptoren und Neurotransmitter [nach (33)]			
Spinale Segmente	Nervensystem	Neurotransmitter	Rezeptoren
S2-S5	Parasympathisch: N. pelvicus	Acetylcholin Nukleotide ATP, UTP, Neuropeptid Substanz P, u. a.	Muskarinerge Acetylcholinrezeptoren: M2, M3 Purinerge Rezeptoren: P2X, P2Y
S2-S4	Somatisch: N. pudendus	Acetylcholin	Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren
T10-L2	Sympathisch: N. hypogastricus	Acetylcholin (präganglionär) Noradrenalin (postganglionär)	Nikotinerge Acetylcholinrezeptoren Adrenerge Rezeptoren α_{1a} , α_{1b} , α_2 , β_2 , β_3

2.2.1 Parasympathikus

2.2.1.1 Die Muskarinrezeptor-Subtypen des menschlichen Detrusors

Bei der Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität ist die postsynaptische Blockade muskarinerger Acetylcholinrezeptoren das relevanteste Therapieprinzip. Mit den Rezeptoren M₁-M₅ wurden 5 verschiedene muskarinerge Subtypen identifiziert. Am menschlichen Detrusor wurden M₂- (80%) und M₃-Rezeptoren (20%) nachgewiesen. Nur der M₃-Subtyp scheint für die Blasenmuskelkontraktion unmittelbar verantwortlich zu sein (34). Der M₂-Subtyp verstärkt vermutlich die M₃ induzierte Kontraktion durch die Unterdrückung β_3 -adrenerger Impulse (35), (36), wenngleich es Hinweise gibt, dass in Harnblasen infolge suprasakraler Schädigung auch eine durch M₂-Rezeptoren vermittelte Kontraktion des Detrusors stattfinden kann (37), was sich aber nicht bestätigen ließ (38). Vorherrschend finden sich M₂-Subtypen auch im Urothel und in der Lamina propria als afferente Mediatoren für den Dehnungs und Füllungszustand, deren Blockade zu einer Steigerung des Blasen Volumens führen kann (39), (40), (41).

Auf den cholinergen terminalen Nervenenden finden sich präsynaptische Muskarinrezeptoren. M₁-Rezeptoren stimulieren, M₂- und M₄-Rezeptoren hemmen die Freisetzung von Acetylcholin. Man nimmt einen Autofeedbackmechanismus an, wodurch eine vorzeitige Blasenkontraktion während der Speicherphase verhindert wird. Die Aktivierung der präsynaptischen M₁-Rezeptoren unterstützt die austreibende Kraft der Detrusorkontraktion (42).

Den am wenigsten erforschten M₅-Rezeptoren wird eine modulierende Wirkung in der Substantia nigra auf das dopaminerge System zugeschrieben. Die Rolle der Expression von M₅-Rezeptoren an den Speicheldrüsen und dem iridoziliaren Muskel ist noch wenig

untersucht. Daraus könnten sich Erklärungen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei antimuskarinerger Therapie ergeben (43).

2.2.1.2 Lokalisation von M-Rezeptoren im menschlichen Körper

Die Verteilung der Subtypen der muskarinergen Rezeptoren (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅) ist in verschiedenen menschlichen Geweben unterschiedlich (Tab. 4 und 5a).

Tabelle 4 Lokalisation verschiedener muskarinerner Rezeptoren im menschlichen Körper und deren Wirkung (19)

Lokalisation	Subtyp muskarinerner Rezeptor	Effekt der Rezeptor-Blockade	Mögliche Symptome
Zentrales Nervensystem	M ₁ (postsynaptisch), M ₂	Beeinträchtigung der Kognition, Verwirrung, Sedierung,	Verwirrung, gestörte Gedächtnisleistung und Kognition
Corpus striatum, Substantia nigra	M ₄ , M ₅	Parkinsonismus	
Herzmuskel und AV-/SA-Knoten*	M ₂	Steigerung der AV-Leitungsgeschwindigkeit und Steigerung der Herzfrequenz	Herzrhythmusstörungen und Tachykardie
Respirationstrakt	M ₂ , M ₃	Bronchodilatation und verminderte Schleimsekretion	Nasale und pharyngale Trockenheit, Rhinitis
Speicheldrüsen	M ₃	Hemmung der Speichelsekretion	Mundtrockenheit
Gastrointestinaler Trakt	M ₂ , M ₃	Verminderung des ösophagealen Sphinktertonus, der gastrointestinalen Motilität und der gastralen Sekretion	Ösophagealer Reflux Obstipation
Urogenitaler Trakt	Urothel und Lamina Propria M ₂ Detrusor M ₂ Mediator für Detrusorkontraktion M ₃	Afferenter Mediator des Dehnungs- und Füllungszustandes Relaxation des Detrusors	Steigerung der Blasenkapazität, Verminderung der Miktionsfrequenz und Dransymptomatik, Anstieg des Restharns, Harnverhalt
Augen	M ₃	Hemmung der Tränensekretion, Weitung der Pupillen, Akkommodationsstörung	Trockene Augen, verschwommenes Sehen

*Abkürzungen: AV: atrioventrikulär; SA: sinoatrial

Der Anteil der muskarinergen Rezeptor-Subtypen ist in den verschiedenen menschlichen Geweben sehr unterschiedlich (Tabelle 5a).

Tabelle 5a Expressionsgrad verschiedener Proteine für die unterschiedlichen Subtypen der muskarinergen Acetylcholinrezeptoren (MR), ausgedrückt in „fragments per kilobase of transcript length per million of mapped reads (FPKM)“ [nach Uhlen et al. (44)]
<https://science.sciencemag.org/content/suppl/2015/01/21/347.6220.1260419.DC1> Table 9
https://science.sciencemag.org/content/sci/suppl/2015/01/21/347.6220.1260419.DC1/1260419_Uhlen.SM.pdf

Organ	M ₁ -MR	M ₂ -MR	M ₃ -MR	M ₄ -MR	M ₅ -MR
Harnblase	0,09	6,87	6,66	0,0	0,3
Prostata	24,26	0,39	1,69	0,0	0,11
Speicheldrüse	18,19	0,04	21,72	0,04	0,03
Haut	1,76	0,09	0,19	0,58	0,16
Lunge	1,95	0,51	0,53	0,23	0,06
Herz	0,02	35,22	0,7	0,91	0,02
Ösophagus	0,30	0,59	14,86	0,06	0,07
Magen	0,93	0,49	4,62	0,65	0,02
Gallenblase	0,04	14,53	1,74	0,09	0,09
Dünndarm	0,58	1,52	1,94	4,76	0,14
Colon	0,89	2,08	4,03	0,21	0,11
Rektum	0,77	4,24	5,09	0,14	0,17
Gehirn	21,06	1,43	12,26	3,35	1,28
Mittel	2,35	2,64	3,89	0,98	0,19
Maximum	24,26	35,22	21,72	12,59	1,76

Die Verteilung der Rezeptor-Subtypen hilft sowohl die Wirkungen als auch die Nebenwirkungen antimuskarinerger Präparate zu erklären. So ist z.B. der Anteil der M₃-MR in den Speicheldrüsen am höchsten, der der M₂-MR im Herzgewebe. Der Anteil dieser Rezeptoren im Detrusor liegt deutlich über dem Mittelwert.

2.2.2 Sympathikus

2.2.2.1 α -Adrenozeptoren

Rezeptortypen und Rezeptorverteilung: Zu unterscheiden sind α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren. α_1 -Rezeptoren sind postsynaptisch u. a. in Blutgefäßen, an glatten Muskelzellen des Magen-Darm-Traktes und des Urogenitaltraktes zu finden. Im Urogenitaltrakt sind α_{1A} -, α_{1B} -, α_{1D} -Rezeptoren mit unterschiedlicher örtlicher Prädominanz nachzuweisen; an manchen Stellen wurde ein α_{1A} -Rezeptor mit niedriger Affinität für Prazosin beschrieben, der von einigen Autoren als α_{1L} -Rezeptor bezeichnet wird. Im Bereich des unteren Harntraktes ist vorrangig der Subtyp α_{1A} vertreten (45).

Es finden sich präsynaptisch α_2 -Rezeptoren in verschiedenen Regionen des ZNS, die die Steuerung der Funktion des unteren Harntraktes, an Blutgefäßen (auch in der Harnblase) und

am Ductus deferens verantworten. Die efferenten Nervenfasern des Detrusors haben präsynaptisch hemmende α_2 -Rezeptoren, deren pathophysiologische Bedeutung noch weitgehend ungeklärt bleibt (45).

2.2.2.2 β -Adrenozeptoren

Die Verteilung der Subtypen der β -Adrenozeptoren in neuro-urologisch relevanten, menschlichen Geweben ist sehr unterschiedlich (Tab. 5b). β_3 -Adrenozeptoren (AR) vermitteln dominierend, wenn nicht exklusiv, die Relaxation des menschlichen Detrusors (46). Von den in Tabelle 5b angeführten Geweben liegt der Anteil der β_3 -AR in der Harnblase deutlich über dem Mittelwert.

Tabelle 5b Expressionsgrad verschiedener Proteine für die unterschiedlichen Subtypen der β-Adrenozeptoren (AR), ausgedrückt in „fragments per kilobase of transcript length per million of mapped reads (FPKM)“ [nach Uhlen et al. (44)]			
https://science.sciencemag.org/content/suppl/2015/01/21/347.6220.1260419.DC1 Table 9 https://science.sciencemag.org/content/sci/suppl/2015/01/21/347.6220.1260419.DC1/1260419_Uhlen.SM.pdf			
Organ	β_1-AR	β_2-AR	β_3-AR
Harnblase	0,29	6,63	1,54
Prostata	5,29	10,05	0,25
Speicheldrüse	3,73	2,48	0,01
Haut	0,16	5,14	0,01
Lunge	6,19	18,03	0,07
Herz	11,55	4,96	0,03
Ösophagus	0,86	14,96	0,04
Magen	0,68	5,77	0,14
Gallenblase	0,11	3,94	1,63
Dünndarm	1,11	1,78	0,25
Colon	0,87	2,2	0,32
Rektum	0,8	2,74	0,15
Gehirn	3,82	1,84	0,2
Mittel	2,17	4,84	0,49
Maximum	24,18	18,03	6,4

3 Therapieprinzipien und Therapieempfehlungen

3.1 Therapieziele

Das vorrangige Therapieziel in der Behandlung neurogener Funktionsstörung des unteren Harntraktes ist der Schutz der Nierenfunktion, vor allem bei erworbener Querschnittlähmung oder bei angeborenen dysraphischen Fehlbildungen (wie Spina bifida). Ein weiteres Therapieziel ist die möglichst restharnfreie Harnblasenentleerung. In diesem Zusammenhang nimmt die drucklose Entleerung mittels intermittierenden Katheterismus (IK) in der Behandlung von neurogenen und nichtneurogenen Funktionsstörungen des unteren Harntraktes eine Schlüsselstellung ein (Goldstandard) (47), (2). Bei Vorliegen einer neurogenen Detrusorüberaktivität (NDÜ) kann durch eine antimuskarinerge Therapie ein Niederdruckreservoir und die Normalisierung der Compliance der Harnblase erreicht werden. Die Wiederherstellung der Niederdruckreservoirfunktion schützt die Nierenfunktion, bewahrt den Harntrakt vor morphologischen Schädigungen (48), (49), führt zu einer Reduktion der Harnwegsinfektions-Rate (HWI) und zur Kontinenz.

Yildiz et al berichteten in einer retrospektiven Studie, dass nach antimuskarinerger Therapie und aseptischem IK von den 337 Patienten mit Querschnittlähmung 42,1% keine Harnwegsinfekte hatten und 36,4% eine symptomlose Bakteriurie (50).

Shigemura et al stellten in einer retrospektiven Studie (N=141) ein erhöhtes Risiko für fieberhafte Harnwegsinfektionen bei querschnittgelähmten Patienten fest, die routinemäßig den ISK ausüben (61,7% mit re-use-Kathetern, 38,3% mit Einmalkathetern). Allerdings war keine ausreichende Steigerung der maximalen zystometrischen Kapazität durch die Antimuskarinergika erreicht worden und eine low Compliance $<10\text{ml/cmH}_2\text{O}$ sowie fortgeschrittene Druckschäden des Harntraktes fanden in dieser Studie mit 41 fieberhaften HWI keine Risikobewertung (51).

In einer retrospektiven Studie mit 76 MMC-Kindern zeigten Seki et al (2004), dass neben den morphologischen Schädigungen wie Trabekulierung und vesikorener Reflux vor allem urodynamische Parameter wie Low-Compliance ($<10\text{ml/cmH}_2\text{O}$) und die Detrusorüberaktivität mit Begrenzung der Reservoirfunktion das Risiko zu fieberhaften HWI entscheidend beeinflussen (52).

Aus den Erfahrungen mit der sakralen Deafferentation und der Implantation eines sakralen Vorderwurzelstimulators (SDAF-SARS) ist bekannt, dass nach vollständiger Aufhebung einer NDÜ und der Wiederherstellung einer Niederdruckreservoirfunktion die HWI-Rate von 6,3 HWIs/Jahr präoperativ auf 1,2 HWI/Jahr postoperativ fällt (53). Ähnliche Auswirkungen werden von Martens und Hesackers in ihrem Review (54) und in der Studie zur Lebensqualität nach SDAF-SARS beschrieben (55).

Bei Versagen der konservativen Therapie zielen die Botulinumneurotoxin-A-Injektion (BoNT-A-Injektion) und die Ileumaugmentation ebenfalls auf die Schaffung eines Niederdruckreservoirs der Harnblase als die entscheidenden Maßnahmen zur Senkung der Häufigkeit von Harnwegsinfekten ab (56), (57), (58).

Eine Harnkontinenz lässt sich durch o.g. Maßnahmen nicht immer erreichen, aber die Harninkontinenz kann meist so gemildert werden, dass die Teilhabe am sozialen Leben nicht mehr offensichtlich beeinträchtigt ist [soziale Harnkontinenz (59)], (60), (61). Eine Mehrfachausstattung mit Hilfsmitteln (Katheter und Inkontinenzhilfsmitteln) ist in solchen Fällen erforderlich (62), (63).

Verschiedene Formen der NLUTD werden im Folgenden mit ihren medikamentösen Therapieoptionen dargestellt, wobei die NDÜ den größten Raum einnimmt (häufigste Form der NLUTD). Sofern medikamentöse Therapien nicht ausreichend effizient sind, werden den betroffenen Patienten rechtzeitig chirurgische Therapien angeboten, bevor irreversible Schäden am unteren und oberen Harntrakt entstehen.

3.2 Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität (NDÜ)

Bei der NDÜ gilt der Einsatz von Antimuskarinika international als Therapie der ersten Wahl. Langzeiteffizienz und Langzeitsicherheit sind teilweise gut dokumentiert (64), (65), (66), (67). Im deutschsprachigen Raum wird die antimuskarinerge Therapie breit eingesetzt, insbesondere dann, wenn sich die Betroffenen selbst katheterisieren bzw. katheterisiert werden (49), (68).

3.2.1 Antimuskarinika

3.2.1.1 Wirkungsweise und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Antimuskarinika (Muskarinrezeptor-Antagonisten) hemmen kompetitiv die Muskarin-Rezeptoren (M_1 bis M_5) und reduzieren und/oder unterdrücken die Überaktivität des Detrusors. Zunehmend gibt es Hinweise dafür, dass die Antimuskarinika über das Urothel und die Afferenzen einwirken können (69). Aufgrund der Präsenz von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren in anderen Organen als die Harnblase (Tab. 5a) können bei Anwendung der Antimuskarinika zentrale und periphere Nebenwirkungen auftreten (Tab. 4). Das Nebenwirkungsprofil der Präparate ist von der individuellen Selektivität zu muskarinergen Rezeptoren, der Pharmakokinetik und dem Metabolismus abhängig (70). Rezeptorantagonisten mit Selektivität für M_3 -Rezeptoren wurden mit dem Ziel einer günstigeren Wirkung-Nebenwirkung-Relation entwickelt.

Auf mögliche kognitiven Störungen sowie Änderungen des Gemütszustandes muss aufmerksam gemacht werden (71), (72). Die Diskussion dieser Fragestellung ist noch nicht abgeschlossen (73), sie stellt besonders für die orale Darreichungsform von Oxybutynin (tertiäres Amin, lipophil und neutral) ein Problem dar (71), (74), (s. Kap. 5.2 u. 5.3). Jedes Antimuskarinikum kann zentralnervöse UAW hervorrufen, mit Ausnahme von Trosipium (71). Jede Altersstufe kann von zentralnervösen UAW betroffen sein, aber ältere Menschen sind dafür besonders anfällig (75), (76). Die ZNS-UAW können von leichten kognitiven Störungen, Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung bis hin zu schweren halluzinatorischen und psychotischen Zuständen reichen (77), (78), (79), (76). Nach heutigem Wissensstand ist unretardiertes Oxybutynin mit dem höchsten Risiko für kognitive Nebenwirkungen behaftet (80) (s. Kap. 5). Vor Therapiebeginn mit Antimuskarinika sollte deshalb bei älteren Menschen der Status der Kognition und des Gemütszustandes geprüft und während der Therapie nachverfolgt werden (s. Kap. 5.) Chancellor et al warnen davor, dass in klinischen Studien gerade die zentralnervösen UAW unterrepräsentiert sind, da die Daten oft auf anamnestischen Angaben im Rahmen des Studienprotokolls und weniger auf eingehenden, neurologischen Tests beruhen; die Betroffenen bemerken die Einschränkungen selbst oft nicht (76). Die Dosierung des Antimuskarinikums sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, um das Therapieziel zu erreichen (71). Zu beachten ist außerdem, dass bei älteren Menschen zusätzliche Antibiotika ernsthafte zentrale Nebenwirkungen auslösen können (81).

Bei allen Antimuskarinika sind die häufigsten UAW: Mundtrockenheit, Obstipation, Einschränkungen der Kognition und Wahrnehmungsstörungen, Akkommodationsstörungen und eine Verlängerung der QT-Zeit. Die UAW unterliegen individuellen Schwankungen und sind individuell dosisabhängig (82). Manche Komedikation kann die UAW verstärken (s. Tab. 6b). Die Art der Applikation (oral, transdermal oder intravesikal, extended-release- oder immediate-release-Formulierungen) nimmt darauf ebenfalls Einfluss (76).

In einer Studie an 64 Erwachsenen wurde in 4 Armen (Placebo, Oxybutynin, Tolterodin, Trospium) das EEG vor und 4 Stunden nach Medikation kontrolliert. Oxybutynin hatte deutliche Effekte auf die Aktivität im delta-, alpha1-, alpha2-, beta1-, beta2- und theta-Bereich. Tolterodin dagegen, obwohl es ebenfalls ein tertiäres Amin wie Oxybutynin ist, bewirkte nur eine geringe Dämpfung der theta-Wellen (83).

3.2.1.2 Hinweise zur Zulassung der Antimuskarinika

Nur drei der zurzeit auf dem deutschen Markt befindlichen Antimuskarinika (Oxybutynin, Propiverin und Trospium) sind ausdrücklich für die Therapie der NDÜ des Erwachsenen zugelassen. Weitere antimuskarinerge Wirkstoffe sind zur Behandlung des OAB-Syndroms und/oder der idiopathischen DÜ zugelassen. Sie werden aber bei Versagen der für die NDÜ zugelassenen Wirkstoffe bei der Behandlung der NDÜ im Off-Label-Use eingesetzt.

3.2.1.3 Studienlage

Die Wirksamkeit von Oxybutynin, Propiverin und Trospium bei der Behandlung der NDÜ ist durch eine Vielzahl von Studien belegt (84) und in nationalen und internationalen Leitlinien verankert. Madersbacher et al (2013) stellen in ihrem Review Placebo und aktiv kontrollierte Studien vor, die einen signifikanten Abfall des maximalen Detrusordruckes um 30-40% und parallel dazu einen signifikanten Anstieg der maximalen zystometrischen Kapazität um 30-40% für Oxybutynin IR, Propiverin IR, Propiverin ER und Trospium IR (84) zeigten.

Einige Details aus ausgewählten Studien dieses Reviews (85), (86), (87), (88), (89) werden nachfolgend dargestellt. Belegt und diskutiert wurde, dass es bei der NDÜ unter Anwendung von Propiverin infolge der Reduktion der Kontraktilität des Detrusors zu einer gewollten Steigerung des Restharns kommt, was in Verbindung mit der drucklosen Blasenentleerung durch IK kein Problem darstellt. 37% der Verumgruppe gegenüber 8% der Placebogruppe beklagten eine Mundtrockenheit, 17 von 60 Patienten Akkommodationsstörungen (85). Über die oben genannte Beeinflussung der urodynamischen Parameter hinaus wurde die niedrige Rate von UAW betont (86). Die Rate der Mundtrockenheit stand im Vergleich von Trospium (2x20mg) zu Oxybutynin (3x5mg) im Verhältnis 4% zu 23%, während sich in der Beeinflussung der urodynamischen Parameter kein signifikanter Unterschied ergab (87). Bei einem Vergleich von Propiverin (3x15mg) gegen Oxybutynin (3x5mg) ergaben sich bei den o. g. urodynamischen Parametern ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, auch nicht in Bezug auf die Steigerung der Compliance über 20ml/cmH₂O. Aber die Rate der Mundtrockenheit war bei Oxybutynin signifikant höher als bei Propiverin (67%:47%) (88). Im Vergleich von Propiverin IR und Propiverin ER unterschieden sich die urodynamischen Parameter nicht signifikant, aber die Anzahl der Patienten mit Harninkontinenz reduzierte sich signifikant um 14% in der IR-Gruppe gegenüber 39% in der ER-Gruppe, was auf den gleichmäßigeren Serumspiegel zurückgeführt wurde. Bezüglich der Mundtrockenheit gab es keinen signifikanten Unterschied (24%:27%) (89). Auswirkungen auf den oberen Harntrakt

und die Morphologie des unteren Harntraktes wurden nicht beschrieben (84), (90), (91). Übereinstimmend wird eine Steigerung der maximalen zystometrischen Blasenkapazität und eine Reduktion des maximalen Detrusordrucks gezeigt (49). Die Effizienz, die Tolerabilität und die Sicherheit dieser Substanzen kann als erwiesen gelten, nachdem diese seit Jahren in nationalen und internationalen Leitlinien für die Therapie der NDÜ empfohlen werden.

Madhuvrata et al publizierten 2012 eine Metaanalyse (82), in die 16 randomisierte oder quasirandomisierte kontrollierte Studien aufgenommen und die folgenden Vergleiche bei erwachsenen Patienten mit NDÜ anstellt wurden: Antimuskarinika (Propiverin, Tolterodin) vs Placebo, ein Antimuskarinikum vs einem anderen Antimuskarinikum (Propanthelin, Propiverin, Trospium, intravesikales Atropin vs Oxybutynin), unterschiedliche Dosierungen, Präparationen und unterschiedliche Applikationen derselben antimuskarineren Substanz. Insgesamt gingen 960 Patienten mit einem durchschnittlichen Followup von 3,8 Wochen in die Metaanalyse ein.

Die Autoren kamen zusammenfassend zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Eine antimuskarinerge Therapie ist im Vergleich zu Placebo mit einer von Patienten berichteten Verbesserung der Harntraktsymptomatik verbunden.
- Keine der in dieser Metaanalyse untersuchten antimuskarineren Substanzen und der verschiedenen Dosierungen zeigte eine Überlegenheit.
- Die antimuskarinerge Therapie war in der Lage, den Detrusordruck zu senken, d. h. die maximale zystometrische Kapazität und das Reflexivolumen erhöhten sich statistisch signifikant, während sich die Druckamplitude signifikant senkte.
- Im Vergleich zu Placebo kommt es unter der antimuskarineren Therapie zu einer höheren Inzidenz an UAW, wie zum Beispiel Mundtrockenheit.
- Es gab keinen Unterschied in der Rate der Therapieabbrecher. Dieses Ergebnis wird auf die kurze Followup-Zeit zurückgeführt und stehe im Einklang mit einem Cochrane-Review des Autors (92).

Für Propiverin wird eine die Calcium-Homöostase modulierende Wirkung beschrieben (93), (94). Neuere Forschungsergebnisse bestätigen die Wirkung von Propiverin bezüglich der Beeinflussung der Detrusorkontraktilität sowohl durch die antimuskarinerge Wirkung als auch durch die Blockade der L-type calcium current (I_{Ca}), die durch die Hauptmetaboliten des Propiverin M-5, M-6 und M-14 vermittelt wird, vergleichbar dem Effekt von Nifedipin (95). M-5 hat dabei aufgrund seiner geringen Affinität zu humanen M3-Rezeptoren nur einen geringen Effekt, die signifikant höchste blockierende Wirkung zeigte sich bei M-6, obwohl dieser Metabolit nur im Urin nachgewiesen wurde. M-14 trägt begrenzt zu einem Therapieeffekt bei (96).

Das OAB-Syndrom ist eine weit verbreitete Funktionsstörung des unteren Harntraktes mit stetiger Zunahme vor allem bei älteren Menschen. Für Darifenacin, Desfesoterodin, Fesoterodin, Solifenacin und Tolterodin stehen in Bezug auf die NDÜ nur begrenzt Daten zur Verfügung, oft nur mit kleinen Fallzahlen (66), (65), mit Ausnahme der SONIC-Studie (Solifenacin). Die Studien für diese Substanzen konzentrieren sich überwiegend auf die Therapie der idiopathischen DÜ und des OAB-Syndroms (65), (92). Diesem Umstand ist es zuzuschreiben, dass sich eine Reihe von klinischen, randomisierten und Langzeitstudien auf diese Entität bei der Beurteilung der Effektivität, der Sicherheit und der Tolerabilität dieser Substanzen und der retardierten Form von Tolterodin (ER) gegenüber der immediate-release Formulierung von Tolterodin konzentrieren (97), (98), (99), (100). Die Gruppe der Patienten, die an einer NDÜ leiden, ist im Vergleich zu den idiopathischen Störungen eher klein, so dass die Möglichkeiten aussagefähiger Studien aufzulegen, begrenzt sind (101).

3.2.1.3.1 Darifenacin

2003 wurde eine randomisierte, doppelblind crossover Studie mit 8 querschnittgelähmten Männern publiziert, wobei gezeigt werden konnte, dass Darifenacin, einmalig intravenös appliziert, in der Lage war, eine provozierte NDÜ zu unterdrücken (102).

Darifenacin wird in der Therapie der NDÜ eher selten eingesetzt (50). Die Substanz ist bisher für diese Indikation nicht untersucht (91), (103).

3.2.1.3.2 Fesoterodin

Kaga et al (2020) publizierten eine Studie (nicht Placebo kontrolliert) mit 4mg Fesoterodin (aktives Enantiomer Desfesoterodin) und Erhöhung der Dosierung nach 4 Wochen auf 8 mg in einem sehr heterogenen neurologischen Patientenkollektiv {7 Patienten mit unterschiedlichen Gehirnerkrankungen [24,7%], 49 Patienten mit diversen suprasakralen Schädigungen des Rückenmarks [63,6%] und 9 Patienten mit unterschiedlichen sakralen und peripheren Schädigungen [11,7%], mit NDÜ (N= 67) oder Low-Compliance-Blase (LCB) (N=10)}. 60 Patienten durchliefen die Studie über 12 Wochen, 28 führten den ISK aus, 20 erhöhten die Dosierung von Fesoterodin auf 8mg nach 4 Wochen. In der Patientengruppe mit NDÜ (N=51) ergab sich eine Steigerung der maximalen zystometrischen Blasenkapazität von $256,2 \pm 116,0\text{ml}$ auf $330,5 \pm 123,6\text{ml}$ [$p < 0,001$], des Reflexievolumens von $203,9 \pm 126,3\text{ml}$ auf $289,4 \pm 131,8\text{ml}$ [$p < 0,001$] und der Compliance von 32,3 auf $57,8\text{ml/cmH}_2\text{O}$ [$p = 0,016$]. In 23,5% war eine NDÜ nicht mehr nachzuweisen und bei 10 Patienten mit LCB kam es zu einer Steigerung der Compliance von $4,0 \pm 2,5$ auf $7,0 \pm 3,8\text{ml/cmH}_2\text{O}$ [$p = 0,006$]. UAW traten in 51,9% auf, darunter 20 Patienten mit Mundtrockenheit, 7 mit Obstipation, 3 mit verschwommenem Sehen und diversen anderen UAW. 16,9% beendeten die Therapie auf Grund von UAW. Anzumerken ist, dass die urodynamischen Parameter mit einer Füllgeschwindigkeit von 50ml/min erhoben wurden. Fesoterodin wird für die Therapie der NDÜ als geeignet angesehen (104). Fesoterodin ist dafür aber in Deutschland nicht zugelassen.

Konstantinidis et al präsentierten 2020 im Rahmen der ICS-online Ergebnisse einer prospektiven Studie, die 124 von 137 Patienten abgeschlossen hatten, davon 95 Querschnittgelähmte und 29 an MS Erkrankte (alle mit urodynamisch nachgewiesener NDÜ). Die Behandlungsdauer mit 8mg Fesoterodin betrug 3 Monate. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des maximalen Detrusordrucks am Ende der Behandlung. Die sekundären Endpunkte waren u. a. die maximale zystometrische Blasenkapazität und die Compliance. Die jeweiligen Änderungen waren sowohl in dem Gesamtkollektiv als auch in den Einzelgruppen (Paraplegiker, Tetraplegiker, Multiple Sklerose) signifikant ($p < 0,001$). Fesoterodin wurde als geeignet für die Therapie der NDÜ infolge QSL und MS eingestuft (105). Die umfassende Publikation dieser Studie steht noch aus.

Auf eine Studie mit Fesoterodin, die sich mit der OAB und der NDÜ bei Kindern befasst (106), wird in Kap. 4.8 verwiesen.

3.2.1.3.3 Solifenacin

Eine klinische Studie von van Rey et al (2011) mit vierwöchiger Anwendung von 5mg Solifenacin und einer Steigerung der Dosis auf 10mg für weitere 4 Wochen, zeigte bei 28 auswertbaren Patienten eine Abnahme der Tagesmiktionsfrequenz (TMF) (-2,2/24Std), der Drangsymptomatik (-12) , der Anzahl der Vorlagen (-1 pads/24Std) und eine Steigerung des

mittleren Miktionsvolumens (+33ml). Die Senkung der Harninkontinenzepisoden und des Ausmaßes der Harninkontinenz waren nicht signifikant, ebenso nicht die Zunahme der Lebensqualität (54). 2 Patienten beendeten die Behandlung auf Grund von UAW (gastrointestinale Beschwerden, Hautrötung, die nach Absetzung des Medikaments wieder verschwanden). Solifenacin wurde zusammenfassend für die Behandlung der OAB Symptome bei MS als effizient beurteilt (107).

In einer retrospektiven Studie beschreiben Krebs und Pannek (2013) bei 35 Querschnittgelähmten mit Solifenacinmedikation (Dosierung 10mg, 2 Patienten nur 5mg) eine signifikante Steigerung der Blasenkapazität, des Reflexievolumens, der Compliance sowie eine Senkung des maximalen Detrusordrucks. Die Inkontinenzepisoden und Entleerungsfrequenzen (ISK) änderten sich nicht (108).

In der internationalen Multicenter (2008-2011) SONIC Studie (Solifenacin in Neurogenic detrusor overactivity) (Multiple Sklerose [N=95], Querschnittlähmung [N= 81]) wiesen Amarengo et al (2017) für Solifenacin 10mg eine Steigerung der maximalen zystometrischen Kapazität und ebenso des Reflexievolumens im Vergleich zu Placebo nach, nicht aber im Vergleich zu Oxybutynin. Die Inkontinenzepisoden nahmen allerdings nicht signifikant ab, ebenso nicht die Blasenentleerungsfrequenz. Die UAW „Mundtrockenheit“ trat im Verhältnis Solifenacin 10mg zu Oxybutynin 15mg in 7,8% bzw. 17,0% auf. Die Steigerung der Lebensqualität war bei Anwendung von Solifenacin 10mg gegenüber Placebo signifikant (109).

Eine randomisierte, doppelblind placebokontrollierte Studie (Pilotstudie) mit Erweiterung in eine klinische placebokontrollierte Studie zeigte bei OAB bei Parkinsonsyndrom (N=23) (110) eine Abnahme der Inkontinenzepisoden unter Solifenacin. Dieser Benefit blieb auch im Zuge der klinischen Studie erhalten, begleitet von einer Abnahme der Nykturie. Alle anderen OAB-Symptome seien unverändert geblieben. Die Auswirkungen der antimuskarinergen Therapie mit Solifenacin auf die kognitiven Fähigkeiten wurden nicht näher untersucht, wenngleich auf die Risiken der anticholinergen Last hingewiesen wurde. Urodynamische Untersuchungsbefunde spielten keine Rolle (110).

3.2.1.3.4 Tolterodin

In manchen Ländern ist Tolterodin für die Therapie der NDÜ zugelassen, nicht so in Deutschland. 1999 wurde eine randomisierte, doppelblinde und parallel placebokontrollierte Multizenterstudie zur Therapie der OAB mit 277 randomisierten Patienten publiziert, von denen 147 das Protokoll korrekt führten. 36 Patienten erhielten ein Placebo, 70 -Tolterodin [2x2mg] und 41- Oxybutynin [3x5mg] (111). Zur Objektivierung dienten Miktionsstagebücher. Zum Endpunkt nach 12 Wochen zeigte sich ein signifikanter Abfall der mittleren TMF für alle Gruppen. Aber nur für Tolterodin bestand Signifikanz gegenüber Placebo. Bei 63% der Tolterodinegruppe und 65% der Oxybutyninegruppe kam es zu einer Abnahme der Inkontinenzepisoden um mindestens 50%. 21% bzw. 22% dokumentierten Kontinenz. Beide Verumgruppen zeigten einen signifikanten Anstieg des mittleren Miktionsvolumens (um 34 bzw. 50ml) gegenüber Placebo. Die am häufigsten vertretene UAW Mundtrockenheit trat in einem Verhältnis Placebo zu Tolterodin zu Oxybutynin in 15% zu 30% zu 60% auf (111). Die geringere Rate der Mundtrockenheit von Tolterodin wird der höheren Selektivität dieses Wirkstoffes zu den M3-Rezeptoren der Harnblase zugeschrieben (112), (7). Im Vergleich der Effektivität waren Tolterodin und Oxybutynin gleichwertig, die Tolerabilität von Tolterodin wurde als weniger UAW belastet beschrieben und die Therapie auch seltener abgebrochen (111), (92).

2004 berichteten Ethans et al. über die Ergebnisse einer prospektiven, doppelblind, placebokontrollierten, crossover Studie mit 14 Probanden und einer anschließenden klinischen Vergleichsstudie mit 10 der 14 Probanden (113). Unter den Probanden waren 9 Männer, 7 mit Querschnittlähmung, 2 mit Multipler Sklerose und eine Frau mit Spina bifida, alle mit einer NDÜ. Alle entleerten die Harnblase mittels ISK. Alle Patienten erhielten randomisiert entweder ein Placebo oder Tolterodin. Nach 2 Wochen betrug die zystometrische Blasenkapazität in der Placebogruppe 244ml (45-425ml) vs 322ml (49-573ml) in der Verumgruppe [nicht signifikant]. Das Katheterisierungsvolumen stieg signifikant von 188ml (73-256ml) auf 263ml (95-397ml). Die Anzahl der Inkontinenzepisoden nahm signifikant ab [2,8 (0-3,6) vs 1 (0,1-3,5)]. In der anschließenden klinischen Vergleichsstudie mit selbstgewählter Dosierung Oxybutynin (10-15mg) vs Tolterodin (4-12mg) gab es keine Unterschiede zwischen den Präparaten bezüglich der zystometrischen Blasenkapazität, des Katheterisierungsvolumens und der Anzahl der Inkontinenzepisoden. Nur die Mundtrockenheit wurde signifikant unterschiedlich empfunden [VAS 4,4 (0,3-6,6) vs 2,6 (0-8,8); $p < 0,05$]. Die Ergebnisse dieser kleinen Studie sprächen bei Tolterodin für eine höhere als die empfohlene Dosis (113).

Horstmann et al zeigten in einer Studie aus 2006 nach Verdopplung der Dosis für Tolterodin auf 2x4mg u. a. eine signifikante Steigerung des Reflexievolumens auf 350 ± 38 ml und einen Abfall des maximalen Detrusordrucks von 54 auf 43cmH₂O (11 Patienten, alle mit IK). Die Inkontinenzepisoden seien mit der erhöhten Dosis auf 0-2x von 8-12x mit der empfohlenen Dosis gefallen (114). Eine vollständige Unterdrückung der NDÜ, das eigentliche Ziel bei Patienten mit NDÜ und Harninkontinenz, wurde auch mit der doppelten Dosis noch nicht erreicht.

3.2.1.4 Wechselwirkungen und Dosierungen (Tabelle)

Bei der Dosierung der antimuskarineren Therapie sollten die pharmakokinetischen Eigenschaften und evtl. vorliegende Nieren- und Leberfunktionsstörungen (Tab. 6b) sowie die Begleitmedikation berücksichtigt werden, die Einfluss über das Cytochrom P450, z. B. CYP 3A4 und CYP 2D6 nehmen (Tab.6a). Je nach Begleitmedikation muss mit Wechselwirkungen gerechnet werden (115) (s. Kap. 5). Für den nicht selten auftretenden Wirkungsverlust der antimuskarineren Therapie (Tachyphylaxie) könnte eine Überexpression von P₂X₂-Rezeptoren im Detrusorgewebe eine Rolle spielen (33), (116).

Tabelle 6a Tagesdosis verschiedener antimuskarinerger Präparate und deren Stoffwechsel nach (70)

IR: immediate release – sofortige Freisetzung; ER: extended release – retardierte Freisetzung; potente CYP3A4-Inhibitoren: z. B. Atazanavir u. v. a. m.

Medikament	empfohlene maximale Tagesdosis (MT)	Metabolismus und Einflüsse auf die Dosierung
Darifenacin	MT bis 15mg	Leber: CYP450, maximale Dosis 7,5mg, bei moderater Leberfunktionsstörung oder wenn ein potenter CYP3A4 Inhibitor genommen wird
Fesoterodin Desfesoterodin	MT bis 8mg MT bis 7mg	Schnelle und vollständige Hydrolyse durch Serum-Esterase in 5-Hydroxymethyl-Tolterodin (5-HMT) (=aktiver Metabolit), Medikation vermeiden bei schwerer Leberinsuffizienz, Abbau Leber: CYP450, maximale Dosis 4mg, wenn schwere NI (KreaCl. <30ml/min) oder wenn ein potenter CYP3A4 Inhibitor genommen wird
Oxybutynin IR [#]	MT bis 20mg (Dosiseskulation s. Kap. 3.2.5)	Leber: CYP450 Vorsicht bei Nieren und Lebererkrankungen
Oxybutynin ER [#]	in Deutschland nicht im Handel	Leber: CYP450 Keine Untersuchung bei Funktionsstörung von Niere oder Leber
Oxybutynin Pflaster	MT 3,9mg 2mal/Woche an unterschiedlichen Stellen	Leber: CYP450, Second-Pass-Effekt, Vorsicht bei Nieren und Lebererkrankungen
Oxybutynin 0,1%-Lösung	nach urodynamisch kontrollierter Wirksamkeit Als sicher gilt: 3x10mg (117) (Dosiseskulation s. Kap. 3.2.8.2)	CYP450, Umgehung des First-Pass-Effektes, Vorsicht bei Nieren- und Lebererkrankungen

Propiverin IR [#]	MT bis 45mg	Leber: CYP450, Vorsicht bei Leber-erkrankungen und bei potentem CYP3A4 Inhibitor
Propiverin ER [#]	MT bis 45 mg	Leber: CYP450 Vorsicht bei Lebererkrankungen und bei potentem CYP3A4 Inhibitor
Solifenacin Tabl. Solifenacin Suspension - nur Kinder mit NDÜ zwischen 2 u. 18 J.	MT bis 10mg gewichtsadaptiert (s. Kap. 4.1)	Leber: CYP450, maximale Dosis 5mg, wenn Niereninsuffizienz (KreaCl. <30ml/min) bei moderater Leberfunktionsstörung oder wenn ein potenter CYP3A4 Inhibitor genommen wird
Tolterodin IR [#]	MT bis 4mg (Dosisescalation s. Kap. 3.2.5)	Leber: CYP450, maximale Dosis 1mg 2x/d wenn schwere NI (KreaCl <30ml/min), bei signifikanter Leberfunktionsstörung oder bei potentem CYP3A4 Inhibitor
Tolterodin ER [#]	MT bis 4mg	
Trospium IR [#]	MT bis 45mg (Dosisescalation s. Kap. 3.2.5)	Renale Elimination, Dosisreduktion auf 20mg/d bei schwerer NI (KreaCl <30ml/min) oder Alter >75 Jahre (70), keine Studien bei moderater bis signifikanter Lebererkrankung oder KreaCl <15ml/min
Trospium ER [#]	MT bis 45mg	

Tabelle 6b Empfohlene Dosisreduktion einiger detrusordämpfende Präparate bei Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion

Präparat	Empfohl. Tagesdosis	Nierenfunktions-einschränkung ¹				Leberfunktions-einschränkung ¹		
		Leicht* #	Mäßig** #	Stark*** #	Sehr stark**** ###	Leicht #	Mäßig [#] #	Stark ###
Oxybutynin	7,5-15mg	n.u.				n.u.		
Tropium	30-45mg	n.u.	Anfangsdosis reduzieren oder Intervall verdoppeln (1-2x15mg) [“]			Norm. Dosis [“]	1-2x 15mg [§]	n.e.
Propiverin	30-45mg	Keine Dosisreduktion bis 30mg				Normale Dosis		k.D.
Tolteridin	4mg	n.u.	n.u.	2mg	k.D.		2mg	n.e.
Solifenacin	5-10mg	Normale Dosis		Bis max 5mg	k.D.	Norm. Dosis	Bis max 5mg	n.e.
Darifenacin	7,5-15mg	Normale Dosis			Normale Dosis [°]	15mg	7,5mg	ki
Fesoterodin	4-8mg	D.v.s. 4 □ 8mg			4mg	D.v.s.	4mg	n.e.
Mirabegron	50mg	50mg		25mg	n.e.	50mg	25mg	n.e.

n.u. – nicht untersucht, **n.e.** nicht empfohlen, **k.D.** – keine Daten, **D.v.s.** Dosierung vorsichtig steigern, **ki** - kontraindiziert

! Eine gleichzeitige Anwendung des Präparates mit starken CYP3A4-Induktoren wie z.B.

Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut wird nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol) oder Makrolid-Antibiotika (z.B.

Erythromycin, Clarithromycin) ist in der Regel eine Reduktion der Dosierung vorzunehmen (s.

entsprechende Produktinformationen); Vorsicht bei Präparaten gegen HIV, wie z.B. Atazanavir,

Indinavir, Nefazolon, Ritonavir, Saquinavir; Vorsicht bei Anwendung des Ketolid-Antibiotikums

Telithromycin und von Cimetidin (s. entsprechende Produktinformationen)

* GFR: 60-89ml/min/1,73m², ** GFR: 30-59ml/min/1,73m², *** GFR: 15-29ml/min/1,73m², **** GFR: <15ml/min/1,73m²

[°] Daten bis 10ml/min/1,73m²

[#] Child-Pugh-Klasse A (Score 5-6); ^{##} Child-Pugh-Klasse B (Score 7-9); ^{###} Child-Pugh-Klasse C (Score 10-15) <https://www.msmanuals.com/medical-calculators/ChildPughScore-de.htm>

[“] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15966754/>, abgefragt 11.02.2021

[§] Sandage B, Najarian N, Lasseter K. The effect of hepatic disease on the pharmacokinetics of trospium chloride [poster no. 584]. ICS-Congress; 2004 Aug 23-27; Paris.

<https://www.ics.org/2004/abstract/584>, abgefragt 11.02.2021

3.2.2 Besonderheiten bei neurogener LUTD

Es bestehen Besonderheiten der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes, die bei der Medikation mitbedacht werden müssen. Eine Rolle spielen möglicherweise Verschiebungen der Muskarinrezeptorsubtypen, die Zunahme der Dichte von Muskarinrezeptoren mit Unterschieden an der Beteiligung der Kontraktionsantwort bzw. unterschiedliche Erregbarkeiten bei Denervierung (42), (118), (119), (120), (121). Auch ultrastrukturelle Veränderungen des Detrusors, u.a. wegen infravesikaler Obstruktion oder

Begleiterkrankungen sowie Altersveränderungen sind bei der NLUTD zu berücksichtigen (122).

3.2.3 Therapiebeginn bei Erwachsenen

Vor Beginn einer antimuskarinen Therapie ist eine leitliniengerechte Diagnostik einschließlich Video-Urodynamik zur Klassifikation der Funktionsbeeinträchtigung des UHT, die Evaluation der zu Grunde liegenden neurogenen Schädigung (angeborene oder erworbene Ursache [Trauma oder Erkrankung]) sowie der Komorbiditäten bei Querschnittslähmungen erforderlich (65). Der neurologische Status soll geklärt sein (65) (z.B. Lähmungsdiagnose, Lähmungsursache, Lähmungsdauer, Lähmungshöhe, Einschränkung der Mobilität, Handfunktion, Sensibilitätsstörungen, vegetative Störungen) (123).

Die antimuskarinerge Therapie sollte mit einer Substanz begonnen werden, die für die Therapie der NDÜ zugelassen ist (Oxybutynin, Propiverin und Trospium s.o.). Die Auswahl richtet sich nach dem Lebensalter und den Begleiterkrankungen und berücksichtigt eine mögliche Leber- oder Niereninsuffizienz sowie Komedikationen (Tab. 6b). Die individuelle Dosierung richtet sich nach der Wirksamkeit, den gegebenenfalls vorliegenden Einschränkungen und der Verträglichkeit.

3.2.4 Therapiekontrolle

Die Effizienz der antimuskarinen Therapie sollte mittels Zystometrie und muss durch eine klinische Dokumentation (Miktions-, Katheterprotokoll, Inkontinenzepisoden) überprüft werden. Nach einer Woche ist der Wirkungseintritt zu erwarten (124) und erst ab diesem Zeitpunkt ist die Überprüfung sinnvoll. Insbesondere bei Querschnittslähmung mit suprasakraler NDÜ und gleichzeitigem IK ist der Parameter „Harnkontinenz“ unzuverlässig, da diese Patienten trotz Harnkontinenz eine NDÜ von $>40\text{cmH}_2\text{O}$ aufweisen können. Dies lässt sich nur mit Hilfe der Urodynamik feststellen (125).

3.2.5 Dosisescalation und Kombination von Antimuskarinika

3.2.5.1 Dosissteigerung über Standard

In einem nicht genau bezifferbaren, aber nicht unerheblichen Ausmaß der Behandlungen der NDÜ wird eine ausreichende Unterdrückung der Detrusorüberaktivität mit den durch die Zulassungsbehörden empfohlenen Dosierungen nicht erreicht (124), (114), (126). Die Harninkontinenz, der erhöhte Detrusordruck über $40\text{cmH}_2\text{O}$ und die rezidivierenden HWI persistieren. In Dosisfindungsstudien konnte gezeigt werden, dass bei NDÜ die empfohlenen Dosierungen deutlich überschritten werden müssen (Off-Label-Use), um eine ausreichende Wirksamkeit zu erreichen (s. Tab. 6a) (84), (124).

3.2.5.1.1 Oxybutynin

Die orale antimuskarinerge Therapie mit Dosisescalation wird als first-line Therapie bei NDÜ infolge NLUTD bezeichnet. Mit einem Mehr an Nebenwirkungen muss nicht zwingend gerechnet werden. Eine Tagesdosis von bis zu 30mg Oxybutynin wird bei Erwachsenen gut toleriert und sei sicher (127), (124). Die mittlere zystometrische Blasenkapazität stieg von 274 auf 380ml, der Wirkungseintritt erfolgte innerhalb einer Woche. Die Inkontinenzrate pro Woche fiel von 13 ± 6 auf 6 ± 3 Episoden nach 12 Wochen Behandlung. Ernste UAW wurden während der 12-wöchigen Behandlung nicht registriert, bei einer hochtitrierten Dosierung bis 30mg (127). Oxybutynin ER ist in Deutschland nicht im Handel.

3.2.5.1.2 Trospium und Tolterodin

Die Tagesdosis von Trospium wurde nach Körpergewicht bis auf 135mg titriert, was ohne Zunahme der UAW toleriert wurde, wenngleich die Inkontinenzepisoden im Vergleich zur Standarddosierung nicht signifikant abnahmen (128). Deshalb halten die Autoren eine Anpassung der Dosierung von Trospium nach Körpergewicht bei Erwachsenen für nicht erforderlich.

Horstmann et al berichteten 2006 über 21 Patienten mit NDÜ (Querschnittlähmung - 17, Multiple Sklerose - 3, MMC - 1). 10 Patienten waren in der Trospium-Gruppe, 11 in der Tolterodingruppe. Die Verteilung der neurologischen Grunderkrankung war nicht eindeutig definiert. Unter 3×15 mg Trospium persistierte die Harninkontinenz. Unter Verdopplung der Trospium-Dosis auf 90mg steigerte sich das Reflexievolumen von 177ml auf 314ml, die maximale zystometrische Blasenkapazität von 271 auf 430ml, der maximale Detrusordruck fiel von $66\text{cmH}_2\text{O}$ auf $51\text{cmH}_2\text{O}$. 3 Patienten beendeten die Therapie wegen persistierender Harninkontinenz und einer auf Grund einer Kombination mehrerer UAW (Schwindel, Mundtrockenheit, Tachykardie und Hauttrockenheit) (114).

Nach Verdopplung der Tagesdosis von Tolterodin auf 2×4 mg wurde ein Anstieg des Reflexievolumens von 225 ± 68 ml auf 350 ± 38 ml und der Blasenkapazität von 308 ± 61 ml auf 480 ± 65 ml beschrieben [11 Patienten] (114). In 2 Fällen wurde die Therapie infolge Persistenz der Harninkontinenz abgebrochen. Ein Proband beklagte Mundtrockenheit, einer Sehstörung, die aber wegen des Therapiebenefits toleriert wurden. UAW des ZNS wurden nicht festgestellt. Für das gesamte Patientenkollektiv reduzierte sich die Harninkontinenzrate unter der doppelten Dosis von 8-12 Inkontinenzepisoden/Tag auf 0-2 Inkontinenzepisoden/Tag (114).

3.2.5.2 Kombinationstherapie

Sofern nach Dosisescalation der antimuskarinerger Therapie die erforderliche Unterdrückung der NDÜ nicht gelingt, kann eine Kombination verschiedener Antimuskarinika (129), (130), eine Kombinationstherapie von zwei sich in der Affinität zu den muskarinergen Rezeptoren unterscheidenden Antimuskarinika (129), (65) oder die Kombination eines Antimuskarinikums mit einem trizyklischen Antidepressivum (69) bzw. eines Antimuskarinikums mit einem β_3 -Sympathomimetikum (zu letzterem s. Kap. 3.2.7.2) die Effizienz steigern (129), (130), (69). Auch hier weist die Literatur größere Patientenkollektive mit OAB als mit NDÜ aus.

In einer kleinen randomisierten, Doppelblindstudie mit 7 querschnittgelähmten Männern und 5 Frauen (alle mit IK) wurde Gruppe A (2 Frauen, 4 Männer) mit 15mg Oxybutynin und 80mg Trospium und Gruppe B (je 3 Frauen und Männer) mit 15mg Oxybutynin und 10mg Solifenacin pro Tag über 12 Wochen behandelt. In Gruppe A fiel die Inkontinenzrate von 5,3

auf 0,8 pro Tag, das Entleerungsvolumen stieg von 210 auf 416,7ml und die zystometrische Blasenkapazität von 220 auf 395ml. In Gruppe B fiel die Inkontinenzrate von 4,5 auf 1,0 pro Tag, das Entleerungsvolumen stieg von 249,7ml auf 355,8ml und die zystometrische Blasenkapazität von 232,3 auf 374,8ml. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nahezu alle Probanden klagten frühzeitig über Mundtrockenheit und Obstipation, während Verwirrtheit nur bei 2 Patienten in Gruppe B auftrat. Die Autoren schlußfolgerten, dass Kombinationen effektiv seien und von den Patienten trotz UAW toleriert werden (131), d. h. auf Grund der höheren Bewertung des Therapiebenefits wurden die UAW hingenommen, so dass es zu keinem Therapieabbruch kam.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Vardenafil) werden als eine adjuvante Therapieoption zur antimuskarinen Therapie der NDÜ Off-Label bei Erwachsenen zur Diskussion gestellt (129), (132), (133). Tierexperimentelle Studien sprechen für eine Milderung der Störung der Speicherfunktion über den modulierenden Einfluss auf die afferente Signalgebung (134), (135). Die die NDÜ stimulierende Aktivität der C-Fasern dürfte hier von besonderem Interesse sein (136).

Kombinationen aus oraler und intravesikaler Therapie mit Oxybutynin können ebenfalls erprobt werden und zur Abmilderung von UAW beitragen (137), (138) (s. Kap. 3.2.8.4).

3.2.5.3 Entscheidungshinweise und Alternativen

Ein ideales Antimuskarinikum existiert nicht. In einer Metaanalyse schien die Wirkung aller Präparate vergleichbar, wobei das Hauptaugenmerk dieser Metaanalyse mehr auf den Vergleich der Wirkung der Antimuskarinika (Oxybutynin, Tolterodin, Propiverin, Flavoxat¹, Trospium und Darifenacin) mit Placebo gerichtet war, als auf den Vergleich der Antimuskarinika untereinander. Zudem waren die Beurteilungskriterien der Wirkung sehr unterschiedlich und der Beobachtungszeitraum kurz (maximal 5 Wochen) (82). Ein Wechsel von einem Antimuskarinikum auf ein anderes ist wegen der individuell beklagten Nebenwirkungen oder Nichtwirkung möglich, es besteht aber keine Präferenz für bestimmte Antimuskarinika.

Die Therapieentscheidung und -einstellung richtet sich nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit. Insbesondere bei Dosisescalation und Präparate-Kombinationen muss die Wirkung urodynamisch überprüft werden (124), (128).

Zur medikamentösen Therapiealternative bei NDÜ mit dem β_3 -Sympathomimetikum Mirabegron liegen bislang wenig Erfahrungen und Studien vor (s. Kap. 3.2.6.2).

3.2.6 Was tun bei Versagen der oralen antimuskarinen Therapie?

Wenn die antimuskarinerge Therapie versagt, entweder auf Grund der unzureichenden Wirksamkeit, selbst nach hoher und höchster Dosierung und/oder nach Kombinationen oder infolge UAW/Unverträglichkeit, können nachfolgende Alternativen hilfreich sein:

1. Für die Patienten mit NDÜ, die ohnehin den ISK/IK anwenden, kann die intravesikale Therapie mit der Instillation von Oxybutynin-Lösung eine erwägenswerte Alternative sein (s. Kap. 3.2.8).

¹ In der Schweiz seit 2008 zugelassen, in Österreich und in der Schweiz im Handel, in Deutschland nicht im Handel und nicht gebräuchlich

2. Sowohl bei NNDÜ (139) als auch bei NDÜ infolge Querschnittlähmung oder Multipler Sklerose wird bei Versagen der antimuskarineren Therapie die Injektionstherapie mit Onabotulinumtoxin A in den Detrusor empfohlen (minimalinvasiver Eingriff, cave autonome Dysreflexie, Narkose kann erforderlich sein) (140), (126). Die zu erwartende Wirkung ist vergleichbar mit der der antimuskarineren Therapie (OAB) (141), (142), (143), die Kosten sind ähnlich (144), (s. Kap. 3.2.10)
3. Es existieren einige chirurgische Verfahren zur Therapie der NDÜ, wie die sakrale Deafferentation und Implantation eines Vorderwurzelstimulators (bei Vorliegen einer Querschnittlähmung), die permanente sakrale Neuromodulation oder eine intestinale Augmentation.

3.2.7 Empfehlungen bei NDÜ, orale Therapie

Empfehlung 1: Antimuskarinerge Therapie bei neurogener Detrusorüberaktivität (NDÜ)

1a Eine (video)-urodynamische Klassifikation der NLUTD soll vor dem Einsatz von Antimuskarinika erfolgt sein.

Konsens: 84,2%

1b Der neurologische Status soll geklärt sein (Ätiologie, Lähmungshöhe, Selbstständigkeit, Grad der Abhängigkeit von fremder Hilfe, u. a.).

Konsens: 100%

1c Bei Therapiebeginn der NDÜ sollen zugelassene Antimuskarinika als 1. Wahl eingesetzt werden: Oxybutynin, Propiverin, Trospium (Nennung in alphabetischer Reihenfolge). Dabei sind die Kontraindikationen zu beachten.

Konsens: 100%

1d Die individuelle Dosierung der Antimuskarinika soll sich nach Wirksamkeit und Verträglichkeit richten.

Konsens: 100%

1e Die individuell erforderliche Dosierung kann die empfohlenen Dosierungen überschreiten.

Konsens: 100%

1f Eine urodynamische Kontrolle der Wirksamkeit der Therapie sollte durchgeführt werden.

Konsens: 89,5%

1g Bei unzureichender Wirksamkeit oder bei UAW können für die Therapie der NDÜ dafür nicht zugelassene Antimuskarinika eingesetzt werden.

Konsens: 100%

1h Kombinationen von Antimuskarinika (orale Gabe, transdermale und intravesikale Applikation, [s. u.]) können in Erwägung gezogen werden.

Konsens: 100%

3.2.8 Oxybutynin-Lösung zur intravesikalen Applikation

3.2.8.1 Zulassung und Indikation

Die intravesikale Instillation von Oxybutynin ist eine seit mehr als 30 Jahren beschriebene Methode, primär eingesetzt zur Therapie der Dranginkontinenz (145). Zu dieser Zeit wurden 5mg-Tabletten in NaCl-Lösung aufgelöst und instilliert. Damit stieg bei 10 Probanden die mittlere Blasenkapazität von 224ml auf 360ml ($p < 0,01$) und der maximale Blasendruck fiel von 33 auf 24cmH₂O ($p = 0,17$) (145). Seit März 2019 ist die Darreichungsform von Oxybutynin-Lösung in Deutschland und Österreich (in der Schweiz in Vorbereitung) als Arzneimittel zugelassen. Außerdem finden Rezepturen verschiedener Apotheken Verwendung. Die zugelassene Indikation ist die Unterdrückung der neurogenen Detrusorüberaktivität auf Grund einer Rückenmarksverletzung oder einer Meningomyelocele bei Kindern (ab 6 Jahren) und Erwachsenen, die ihre Blase mittels des intermittierenden Katheterismus entleeren und mit oralen Antimuskarinika nicht adäquat einzustellen sind.

3.2.8.2 Pharmakologie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Vergleich zur oralen Darreichungsform zeigt die intravesikale Applikation von Oxybutynin eine höhere Bioverfügbarkeit bei geringerer Nebenwirkungsrate (146). Dabei könnte eine häufigere intravesikale Applikation von Oxybutynin (mehr als zweimal), die Nebenwirkungsrate weiter reduzieren (147). Die Plasmakonzentration der hauptsächlichsten Wirkmetabolite ist bei intravesikaler Applikation deutlich geringer als bei oraler, unterliegt aber einer sehr hohen interindividuellen Variabilität (147).

In einer kleinen Studie mit 32 Patienten mit NLUTD wurden bei steigenden Dosierungen des intravesikalen Oxybutynins von 0,3 bis 0,9mg/kg bei keinem Patienten zentrale UAW beschrieben (148). Bei der Dosis von 0,9mg/kg klagte ein Patient über Verstopfungen und ein Patient über einen trockenen Mund von 5 Patienten, was nicht zum Therapieabbruch führte (s. Kap 3.2.8.4).

Gelegentliche, passager auftretende zentralnervöse Störungen nach der intravesikalen Applikation (Schwindel, Müdigkeit, Teilnahmslosigkeit und leichte Bewußtseinsstörungen sowie Konzentrationsstörungen) sind ernst zu nehmen (Verkehrstüchtigkeit, Bedienung von Maschinen), systemische UAW wie bei oraler Applikation sind auch hier möglich, wenn auch meist weniger ausgeprägt (146).

Die Vorteile der intravesikalen Applikation sind durch die Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber und konsekutiv durch die geringere Konzentration des aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutynin (NDEO) im Serumplasma zu erklären (149). Bisher existieren nur wenige randomisierte Studien, die belegen, ob die intravesikale Applikation von Oxybutynin der oralen Applikation bezüglich der urodynamischen Parameter überlegen ist, die Nebenwirkungen aber sind belegbar geringer (60). Schröder et al fanden eine Steigerung der maximalen Blasenkapazität nach intravesikaler Applikation von 10ml 0,1% Oxybutynin 3x ($n=18$) vs. 5mg oral 3x ($n=17$) um 116,5 vs. 18,1ml (117).

Die Wirkung des intravesikal verabreichten Oxybutynin wird auf einen lokalen Therapie-Effekt in der Blasenwand und eine Mehrfachwirkung (antimuskarinerg, direkte muskelrelaxierend und lokal anästhesierend) zurückgeführt, wobei der letztere Effekt auf Grund der Studienlage nicht eindeutig eingeordnet werden kann (150), (149), (151), (152), (153), (121). Auch eine antimuskarinerge Blockade von urothelialen muskarinergen Rezeptoren und von afferenten Nerven wird diskutiert (8). Die Halbwertszeit des unveränderten Oxybutynins bei intravesikaler Anwendung beträgt 2,6 Stunden, bei oraler

Applikation 1,5 Stunden (154). Sowohl unverändertes Oxybutynin als auch NDEO sind aktiv wirksam. Die höhere Bioverfügbarkeit des aktiveren Oxybutynin-R-Enantiomers kann zu einer höheren Effizienz führen. NDEO wird vor allem für die UAW verantwortlich gemacht (147).

3.2.8.3 Anwendung und Dosierung

Die Höhe der erstmaligen Dosierung und ihrer Anpassung im Therapieverlauf soll durch die behandelnden Ärzte risikoadaptiert und unter urodynamischer Kontrolle festgelegt werden. Individuelle Behandlungskonzepte (Dosierung und Zeitplan) sind aufgrund großer interindividueller Unterschiede der gemessenen Plasmaspiegel der aktiven Substanzen (155), (156), (157), (158), (159), (148) und der individuellen Wirkung auf den Detrusor notwendig. Aus diesem Grund können nur Dosisempfehlungen gegeben werden, die in der Praxis individuell gestaltet werden müssen. 3x10mg gelten als sicher (117). Eine urodynamische Kontrolle und Nachsorge sind unerlässlich. Je nach Wirksamkeit, d. h. im Idealfall die vollständige Unterdrückung der NDÜ und eine sichere Harnkontinenz, kann die Dosierung evtl. reduziert werden, oder sie muss erhöht werden, wenn das genannte Ziel nicht erreicht wurde (Expertenrat). Dazu existiert keine randomisierte Studie.

3.2.8.4 Dosisescalation und Kombinationstherapie

In einer Studie mit querschnittgelähmten Patienten (erworbene Querschnittlähmung - 17, Spina bifida - 15) im Alter von 1 bis 34 Jahren zeigte sich, dass 2/3 der Patienten (21/32) mit einer intravesikalen Oxybutynin-Dosis von 0,3mg/kg kontinent wurden und bei Dosisescalation bis zu 0,9mg/kg eine ausreichende Unterdrückung mit Kontinenz bei weiteren 7 von 11 Patienten erreicht werden konnte (148). Im Zuge der Dosierungssteigerung bis auf 0,9mg/kg traten als UAW Obstipation und Mundtrockenheit auf, was aber nicht zum Abbruch der Therapie geführt hatte.

Kombinationen aus oraler und intravesikaler Therapie mit Oxybutynin können ebenfalls erprobt werden und zur Abmilderung von UAW beitragen (137), (138). Bei 25 Patienten mit Querschnittlähmung, alle IK, erfolgte eine Behandlung mit Oxybutynin 4x5mg oral, danach mit Oxybutynin oral 4x5mg + 3x15mg Oxybutynin intravesikal. Bei einem Follow-up von 6 Monaten konnte die zystometrische Kapazität im Mittel von 349 auf 420ml gesteigert und der mittlere maximale Speicherdruck von 54 auf 26,5cmH₂O gesenkt werden. Bei 3 von 5 Patienten konnte mit Hilfe der Kombination von oraler und intravesikaler Oxybutyninapplikation auch die autonome Dysreflexie beherrscht werden, 15 der 19 inkontinenten Patienten wurden kontinent. Eine Mundtrockenheit wurde sowohl in der oralen Monotherapiephase (5-mal) als auch in der Kombinationstherapiephase (6-mal) beklagt, es traten keine Sehstörungen oder kardiale Störungen auf (137).

Ersoz et al (2010) berichteten bei 25 Patienten mit NDÜ über eine mittlere Harnblasenkapazitätssteigerung um 184ml mit der Kombination Oxybutynin oral und intravesikal im Vergleich zur oralen Monotherapie mit Oxybutynin. 6 von 9 Patienten mit einem Dauerkatheter konnten auf den intermittierenden Katheterismus umgestellt werden. Allerdings brachen 10 Patienten die Studie ab, wegen Harnwegsinfekten, schwierigem Procedere oder nicht tragbarer Kosten (138).

(s. auch Kap. 4, Kinder).

3.2.8.5 Einschränkungen

Bei älteren Patienten (>65 Jahre) sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion empfiehlt sich eine engmaschige Überwachung und evtl. Dosisanpassung der intravesikalen Instillationstherapie mit Oxybutynin. Studien dazu liegen nicht vor.

Die möglichen UAW, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sollten bei dieser Therapiemethode ebenso beachtet werden wie bei der antimuskarineren Oraltherapie.

Zu den Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen wird auf Kap. 4 verwiesen.

Der Einfluss auf die Fertilität, die Anwendung während der Schwangerschaft und die Stillzeit entsprechen dem aller antimuskarineren Substanzen (s. Kap. 6).

Die Manipulationen im Zuge der Instillationstherapie können bei Lähmungshöhe oberhalb T6 zu einer schweren autonomen Dysreflexie führen. In diesem Fall muss die Harnblase prompt entleert und die Irritation durch den Katheter beendet werden (68).

Die Instillation von Oxybutynin-Lösung, wenngleich sie in der Anwendung aufwändiger ist als die orale Therapie mit Antimuskarinika, ist erwiesenermaßen effizient, sicher und gut tolerabel (146), (149), (151).

3.2.8.6 Empfehlungen zur Instillationstherapie mit Oxybutynin-Lösung

Empfehlung 2: Intravesikale Instillation von Oxybutynin-Lösung bei NDÜ

2a Indikation bei Therapieversagen und/oder nicht tolerablen UAW der oralen Gabe von Antimuskarinika. In dieser Situation sollte die Instillation von Oxybutynin-Lösung intravesikal angeboten werden, der ISK ist dabei obligat.

Konsens: 83,3%

2b Die Dosierung soll sich nach der klinisch (z. B. Blasenentleerungsprotokoll) und/oder urodynamisch überprüften Wirksamkeit und der individuellen Verträglichkeit richten.

Konsens: 88,9%

2c Höhere Dosierungen können erforderlich werden (s. Kap. 3.2.8.4).

Konsens: 88,9%

2d Kombinationen von Instillation und oraler antimuskarinerger Therapie können sich als effektiv erweisen und weniger UAW zeigen.

Konsens: 88,9%

3.2.9 Beeinflussung des Sympathikus bei NDÜ

3.2.9.1 Nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren

Nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren und trizyklische Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, senken über zentralnervöse Mechanismen die Detrusoraktivität und erhöhen den Sphinktertonus (160), (161). Trizyklische Antidepressiva haben neben einer Wirkung auf das ZNS auch eine am Harntrakt. Sie sind potente Inhibitoren von muskarinergen und Histamin-H₁-Rezeptoren und wirken indirekt als Agonisten an Adrenozeptoren, einschließlich α_1 -Adrenozeptoren. Für die Anwendung am UHT besteht keine Zulassung.

Die Tachykardie/Tachyarrhythmie ist der häufigste Grund die Therapie zu beenden, oft schon nach der ersten Einnahmen des Medikamentes, wie zum Beispiel Imipramin (161). Weitere UAW sind Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Gewichtszunahme, QT-Verlängerung, Unruhe, Angst, Übelkeit/Erbrechen, insbesondere wenn zusätzlich Antimuskarinika gegeben werden.

Die Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva am UHT (α -sympathomimetisch am Blasen Hals und β -sympathomimetisch am Detrusor) können für Kombinationstherapien mit einem Antimuskarinikum genutzt werden, so dass die Wirksamkeit einer Monotherapie mit einem Antimuskarinikum optimiert werden kann (Absenkung des Detrusordrucks).

Cameron et al berichteten in einer retrospektiven Studie über 77 Patienten mit neurogenen Harnblasenfunktionsstörungen, die entweder eine Kombination aus einem Antimuskarinikum (Oxybutynin 15mg oder Tolterodin 4mg) und einem Antidepressivum (Imipramin durchschnittlich 33,5mg oder Amitriptylin 75mg) oder einen α -Blocker (Terazosin 4mg) erhielten bzw eine Dreifach-Kombination aus einem Antimuskarinikum, einem Antidepressivum und einem α -Blocker. Die urodynamischen Studien zeigten vor Therapiebeginn eine maximale zystometrische Kapazität von 160ml (122-197ml) und einen Blasendruck an der Kapazitätsgrenze von 36,0cmH₂O (21,7-50,2cmH₂O) sowie eine Compliance von 11,3ml/cmH₂O (3,4-19,1ml/cm H₂O). In allen Gruppen kam es zu einer signifikanten Senkung des intravesikalen Druckes und einem Anstieg der Compliance. Am effektivsten erwies sich die Dreifachkombination mit einer Senkung des intravesikalen Druckes um 67% und einer Compliancesteigerung nahe dem Faktor 10. Trotz dieser Verbesserungen erfolgte bei einigen Patienten eine Detrusormyektomie, eine „Kollagenunterspritzung“ der refluxiven Ostien, die Implantation eines artifiziellen Sphinkters bei Belastungsharninkontinenz oder ein kontinentes, katheterisierbares Stoma (162). Bei dieser Art der Therapie im Off-Label-Use ist eine besonders sorgfältige Aufklärung einschließlich der Erfordernis des ISK/IK erforderlich.

Bei Erwachsenen sind folgende Dosierungen in diesen Kombinationen gebräulich:

Amitriptylin (10-20 mg), Imipramin (10 mg Einzeldosis oder 2x10 mg bis 2x 25 mg).

Die genaue Dosierung richtet sich nach der urodynamisch kontrollierten Wirkung (Off-Label-Use).

Cave: Amitriptylin und Imipramin sollten nach längerer Einnahme nicht abrupt abgesetzt werden.

3.2.9.2 β_3 -Adrenozeptoragonist

Selektive β_3 -Adrenozeptoragonisten lassen nach Andersson eine Beeinflussung der neurogenen Detrusorüberaktivität (NDÜ) erwarten (163). Mirabegron ist ein selektiver β_3 -Adrenozeptoragonist, der überwiegend in der Blasenmuskulatur, aber auch im Urothel exprimiert wird (164). Mirabegron ist in Deutschland für die symptomatische Therapie bei imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (ÜAB) zugelassen, aber nicht für die Therapie der NDÜ infolge NLUTD.

Eine signifikante dosisabhängige Absenkung der Miktionsfrequenz der 50, 100, 200mg Gruppe gegenüber Placebo und eine Abnahme der Rate der Inkontinenzepisoden wird von Bhide et al nach Analyse mehrerer Studien attestiert. 50mg führten zu einem Pulsanstieg um einen Pulsschlag/Min, 100 mg und 200 mg - zu einem Pulsanstieg um 4 Schläge/Min. Als für die Therapie der ÜAB geeignete Dosierung wird 50mg genannt (164).

Bei Versagen der antimuskarineren Therapie kommt Mirabegron Off-Label als Second-Line-Therapie in Betracht (165), (166). Das Profil der UAW wird im Vergleich zu Antimuskarinika als günstiger eingeschätzt (167), (166), (46).

Mirabegron ist ein moderater Inhibitor des Isoenzym CYP 2D6 (Cytochrom P 450) und ein schwacher Inhibitor des Isoenzym CYP 3A4. Bei Komedikationen muss das berücksichtigt werden (s. Tab. 7), wie z. B. mit Metoprolol oder Desimipramin (Verlängerung der Halbwertszeit) (168). Mirabegron ist auch ein schwacher Inhibitor des p-Glycoproteins, was bei der Comedikation von Digoxin (geringe therapeutische Breite) zur Steigerung des Serumspiegels führen und Anlass zur Dosisanpassung geben kann (169), (170). Bei Comedikation mit Metformin, Warfarin oder Kombinationspräparaten von Kontrazeptiva ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (169). Eine Reduktion der Bioverfügbarkeit von Mirabegron durch Induktion des intestinalen p-Glykoproteins bei Comedikation mit Rifampicin und Ketokonazol wird beschrieben (168).

Der Blutdruck soll vor Beginn der Behandlung gemessen und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie.

Primäre Indikation ist der Einsatz bei Kontraindikationen gegenüber den Antimuskarinika:

- Unkontrolliertes Engwinkelglaukom,
- Myasthenia gravis,
- Einnahme von Cholinesterasehemmern (z. B. bei M. Parkinson, Demenz),
- Schwere infravesikale Obstruktion
- Nicht tolerierbare Nebenwirkungen durch antimuskarinerge Medikation,
- Schwere Obstipation,
- Hoher anticholinerger Preload (Polypharmazie).

Zu beachten:

Begleitmedikationen,
Allgemeinzustand des Patienten,
Hemmendes Potential auf CYP-450-Enzyme,
Schwaches hemmendes Potential auf p-Glycoprotein.

Vorsicht:

Kombination mit Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite wie z.B. Antiarrhythmika und Digitalis.

Kontraindikation:

Schwere, unbehandelte Hypertonie (systolisch >180mmHg, diastolisch > 110 mmHg),
Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.

Keine Einschränkungen der Anwendung von Mirabegron bei:

Patienten mit eingestelltem Hypertonus,
Stabiler koronarer Herzkrankheit,
Frequenz-kontrolliertem Vorhofflimmern.

Zum Risiko eines Blutdruckanstiegs wird auf den „Rote Hand Brief“ vom 4. Sept. 2015 und auf die englischsprachige Warnung (Drug-Safety-Update) vom 14.10.2015 verwiesen² (46).

Bei NDÜ ist der Einsatz von Mirabegron ein Off-Label-Use, obwohl über seinen Einsatz bei NLUTD mehrere Veröffentlichungen vorliegen (171), (172), (173), (174). In einer randomisierten Pilotstudie von 2018 wurde ein nicht signifikanter Trend der Verbesserung der urodynamischen Parameter und eine Abnahme der Symptome bei Patienten mit Querschnittlähmung oder multipler Sklerose (MS) unter Mirabegron festgestellt (175). Die Therapieeffektivität von Mirabegron in der Kombination mit Desmopressin wurde in einer fallkontrollierten Studie bei NDÜ infolge MS, jedoch mit kleinen Fallzahlen, publiziert (176).

Die Kombination einer antimuskarineren Medikation (Hemmung M-Rezeptoren Relaxation des Detrusors) mit Mirabegron (Stimulation β_3 -Adrenozeporen Relaxation des Detrusors) erscheint infolge der unterschiedlichen Rezeptorbelegung sinnvoll (177), (178). Dies könnte eine rationale Alternative gegenüber einer Kombination mit trizyklischen Antidepressiva sein. Erste Erfahrungen sind ermutigend (179), (178). Abrams et al stellen zusammenfassend in der randomisierten placebokontrollierten Studie (Symphony) bei OAB fest, dass die Kombinationstherapie mit Mirabegron und Solifenacin eine signifikante Steigerung des mittleren Miktionsvolumens sowie eine Abnahme der TMF und der Drangsymptomatik gegenüber der Monotherapie mit Solifenacin 5mg demonstriert, ohne dass es zu störenden UAW käme, mit Ausnahme der möglichen Obstipation (179).

Die Linderung der Kardinalsymptome der OAB durch Mirabegron wurde in einer Metanalyse mit 64 Studien bestätigt, Mundtrockenheit trat in einem signifikant geringerem Maße im Vergleich zu aktiven Therapien mit Antimuskarinika auf (167). 50mg Mirabegron sind gut verträglich.

In einer placebokontrollierten Studie mit 66 Patienten mit NDÜ (QSL, Multiple Sklerose) traten in nur 3,1% Nebenwirkungen auf (171). Eine Verbesserung der Wirkung von Mirabegron bewirkt eine Kombination mit Solifenacin (167), (172). Die typischen antimuskarineren UAW sind dann aber wieder zu erwarten.

In einer japanischen Studie wurde die signifikante Milderung der OAB-Symptomatik durch die Kombination von Mirabegron und Solifenacin bei einer Studienpopulation von 223 Probanden beschrieben. Als häufigste UAW wurde Obstipation genannt (180).

Die BESIDE-Studie bestätigt das höhere Maß an Besserung des primären Endpunktes Inkontinenz unter der Kombination von Solifenacin 5mg und Mirabegron 50mg gegenüber der Monotherapie Solifenacin 5mg und 10 mg (Gesamtzahl der Probanden 2.174 Patienten) (181).

² <https://gov.uk/drug-safety-update> Zugriff am 15.06.2021

Insgesamt bestehen wenig Erfahrungen bei NDÜ mit solchen Kombinationen, so dass zum jetzigen Zeitpunkt keine definitive Empfehlung für diese Kombinationen zur Therapie der NDÜ gegeben werden kann (182).

Dosierung

1x täglich 50 mg

(Anmerkung zur Dosierung: Die hier genannte, gebräuchliche Dosierung ist nicht so sehr das Ergebnis von Studien im Sinne einer Therapieempfehlung, sondern das Ergebnis eines Rechtsstreits.)

Die Mirabegron-Tablette darf nicht zerkaut, geteilt oder zerstoßen werden.

Anpassung der Dosierung:

Bei Funktionsstörung von Niere oder Leber und/oder gleichzeitiger Einnahme von Wirkstoffen, die durch CYP 2P6 metabolisiert werden, gemäß der Fachinformation (s. Tab. 7).

3.2.9.3 Empfehlungen zur Anwendung von Sympathomimetika bei NLUTD

Empfehlung 3: Anwendung von sympathomimetisch wirksamen Medikamenten

3a) Bei Versagen oder bei UAW von Antimuskarinika kann das β_3 -Sympathomimetikum Mirabegron für die Therapie der NDÜ eingesetzt werden (Off-Label-Use).

Konsens: 100%

3b) Es können Kombinationen wie orales oder/und intravesikales Antimuskarinikum + trizyklisches Antidepressivum, orales oder/und intravesikales Antimuskarinikum + β_3 -Sympathomimetikum erprobt werden (Off-Label-Use).

Konsens: 89,5%

3c) Der Erfolg dieser Therapie soll klinisch (z. B. Blasenentleerungsprotokoll) und/oder (video-)urodynamisch kontrolliert werden.

Konsens: 100%

3d) Bei Therapieversagen/nicht tolerablen UAW soll die Onabotulinumtoxin-Injektion angeboten werden.

Konsens: 100%

3e) Bei Therapieversagen/nicht tolerablen UAW können chirurgische Therapiealternativen in Erwägung gezogen werden (s. auch Kap. 3.1).

Konsens: 100%

Tabelle 7 Übersicht über die pharmakologische Therapie der NDÜ [adaptiert nach Jayarajan, (70)]
(geordnet nach dem Zeitpunkt der Einführung)

Nichtantimuskarinerge Therapie der neurogenen überaktiven Blase Restitution der Reservoirfunktion				
Medikament	Dosierung und Art der Applikation (oral, wenn nicht anders vermerkt, Erwachsene, vom Hersteller empfohlene Dosis)	Wirkungsweise Wirkungsort	Metabolismus Einflüsse auf die Dosierung	Häufigste Nebenwirkungen
Trizyklische Antidepressiva	Startdosierung:	Zentrale Wirkung (multiple Rezeptoren des ZNS) und direkte Wirkung am Detrusor und Blasenhal	In der Leber Vorsicht bei der Komedikation mit Antimuskarinika oder Sedativa, bei älteren Patienten, vorbestehenden kognitiven Einschränkungen oder kardiale Arrhythmie	Antimuskarinerge Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> • Mundtrockenheit • Akkommodationsstörung • Obstipation • Harnretention Tremor Arrhythmie Übelkeit
Imipramin	10 mg 2x			
Amitriptylin	10-20mg			
Onabotulinumtoxin A (s. Kap. 3.2.7)	NDÜ: 200 AE, zugelassene Dosierung cave: Zulassungseinschränkung! 300 AE - Off-Label-Use	Präsynaptisches Motoneuron	Wiederholung möglich nach >12 Wochen, wenn Symptome wiederkehren Im Falle der Harnretention muss Bereitschaft zum ISK/IK bestehen	Harnretention (in der Neuro-Urologie in der Regel erwünscht) Hämaturie HWI
Mirabegron (Off-Label-Use bei NLUTD)	25 ³ -50 mg	β ₃ -Sympathomimetikum	In der Leber Maximale Dosierung 25 mg bei schwerer NI (KreaCl <30ml/min) oder moderater Leberfunktionsstörung Nicht empfohlen bei terminalem Nierenversagen und bei schwerer Leberfunktionsstörung Monitoring von Wirkstoffen, die durch CYP2P6 metabolisiert werden (Mirabegron ist dazu ein Inhibitor)	Niedrige Inzidenz: Hypertension Tachykardie HWI Obstipation oder Diarrhoe Nasopharyngitis

³ Die 25 mg Tablette muss in Deutschland in der Apotheke gezielt bestellt werden.

3.2.10 Onabotulinumneurotoxin

3.2.10.1 Zulassung und Wirkungsweise

Der Wirkstoff Onabotulinumtoxin (OBoNT) ist seit 2011 zugelassen. Für die zulassungskonforme Anwendung sind folgende Voraussetzungen zu erfüllen (183):

1. Stabile Querschnittlähmung unterhalb C8 oder Multiple Sklerose mit einem EDSS \leq 6,5 (Expanded Disability Status Score) (183)
2. Alter \geq 18 Jahre
3. Urodynamisch gesicherte neurogene Detrusorüberaktivität
4. Bestehende Harninkontinenz
5. Injektion des Präparates Onabotulinumtoxin bis zu 200 AE

In der Schweiz und durch die European Medicines Agency (EMA) wurde die Indikation weiter gefasst: Harninkontinenz auf Grund einer Detrusorüberaktivität bei neurologischer Erkrankung, wie zum Beispiel Querschnittlähmung oder Multiple Sklerose.

Die Wirkung von Botulinumneurotoxin A an der Harnblase basiert auf der temporären Blockierung der präsynaptischen parasympathischen Freisetzung von Acetylcholin und verursacht somit eine passagere Lähmung des glattnuskulären Detrusors. Dem BoNT-A wird auch die Fähigkeit zur Modulation der intrinsischen Harnblasenreflexe durch einen multimodalen Effekt auf afferente Neurone zugeschrieben (184), (185), so dass sowohl parasympathische, motorische Efferenzen als auch sensorische Afferenzen beeinflusst werden (186), (126).

Botulinumneurotoxin A-Präparate wie Abotulinumtoxin und Incobotulinumtoxin sind für die Therapie der NLUTD mit NDÜ bislang nicht zugelassen.

3.2.10.2 Studienlage zur Dosierung

Eine randomisierte, doppelblind, placebokontrollierte Studie (187) und eine Phase-III-Studie zur Anwendung von Onabotulinumtoxin bei NDÜ (188) beeinflussten die Zulassung von OBoTN entscheidend.

In beiden Studien wurden Patienten mit folgenden Kriterien inkludiert: Alter 18-80 Jahre, Querschnittlähmung ab T1 und darunter, MS-Erkrankte mit EDSS \leq 6,5, NDÜ unter antimuskarinerger Therapie seit mehr als 3 Monate unzureichend behandelbar, mindestens 14 Harninkontinenzepisoden pro Woche. Die evtl bestehende antimuskarinerge Therapie wurde beibehalten. Patienten ohne ISK mussten willens sein den Selbstkathetismus aufzunehmen, sofern erforderlich. Bei Studienbeginn führten 91,6% von 121 der Patienten mit QSL den ISK aus, bei MS-Patienten 21,4% von 154.

In der von Cruz et al publizierten Studie mit 230 Patienten, wurden folgende Gruppen gebildet: Placebo - N=78, Onabotulinumtoxin 200 AE - N=79, Onabotulinumtoxin 300AE - N=73. Signifikante Besserungen wurden bereits nach 2 Wochen bemerkt. In der 6. Woche war bei einigen Patienten eine sichere Harnkontinenz eingetreten (Placebo vs OBoNT 200 vs BoNT 300 \cong 7,6% vs 38,0% vs 39,6%). Nach 6 Wochen zeigte sich bei OBoNT 200 AE und 300 AE im Verhältnis zu Placebo ein signifikanter Anstieg der maximalen zystometrischen Kapazität (MZK), der Compliance und ein signifikanter Abfall des maximalen Detrusordrucks (Placebo: 200AE : 300AE = 50,1 : 37,1 : 30,4cmH₂O). Zwischen 200AE und 300AE gab es keinen signifikanten Unterschied bei allen Parametern. Eine vollständige

Unterdrückung der NDÜ fand sich bei Onabotulinum 200AE bei 64,4% und bei 300 AE bei 59,5%. Die Wirkungsdauer wurde an dem Wunsch zur Wiederholungstherapie gemessen: Plazebo zu Onabotulinum 200 AE zu 300 AE \pm 13,1 Wochen zu jeweils 42,1 Wochen ($p < 0,001$) (187).

Ginsberg et al randomisierten 416 Patienten (MS – N=227, QSL – N=189) bezüglich zweier Dosierungen von Onabotulinum (200AE und 300AE) und Plazebo. Beide Onabotulinum-Dosierungen führten im Vergleich zu Plazebo zu signifikanten Absenkungen der Harninkontinenzrate 6 Wochen nach der Injektion (Plazebo : 200 AE : 300 AE entsprechend -30% : -67% : -74%). In letzteren beiden Gruppen erreichten 36% bzw. 41% der Patienten eine Kontinenz. Bei den urodynamischen Parametern zeigte sich ein signifikanter Anstieg der MZK von der Baseline bei beiden Onabotulinumdosierungen gegen Placebo. Der maximale Detrusordruck bei Erreichen des Reflexievolumens fiel signifikant. Der Anteil der vollständigen Unterdrückung der NDÜ bis 500ml lag bei Plazebo, 200 AE und 300 AE entsprechend 19% zu 64% zu 69%. Als ernsthaftes unerwünschtes Ereignis (UE) wurden Harnwegsinfektionen und Harnretention gewertet. Ein de novo ISK war bei Plazebo, 200 AE und 300 AE im Verhältnis 10% zu 35% zu 42% notwendig. Die Wirkungsdauer wurde an dem Wunsch nach Wiederholung der Behandlung abgelesen, sie verhielt sich wie folgt: Plazebo zu AE 200 zu AE 300 \pm 92 Tage zu 256 Tage zu 254 Tage (188).

Beide Studien kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass bezüglich der Effizienz und der Wirkungsdauer zwischen den Dosierungen 200 und 300 AE kein signifikanter Unterschied und für 200 AE ein zu bevorzugendes Sicherheitsprofil besteht (HWI-Rate, de novo IK) (187), (188). Eine entscheidende Schwäche beider Studien liegt darin, dass zwischen symptomatischem HWI und asymptomatischer Bakteriurie nicht unterschieden wurde, eine vorbestehende antimuskarinerge Therapie fortgeführt wurde und keine eindeutigen Kriterien für die Aufnahme des de novo ISK festgelegt worden sind.

Seit der Publikation der genannten Studien wurde in 2 Langzeitstudien die Dosierung von 300 AE auf 200 AE angepasst (189), (190). Im klinischen Alltag wird die Dosierung bis 400 AE im Off-Label-Use gesteigert (183), (191) ⁴.

In einer vergleichenden Studie mit OBoNT 200AE (N=105), 300AE (N=553) und 400AE (N=54) zeigte sich eine signifikante Verlängerung der vom Patienten empfundenen Wirkungszeit (8,3 Monate bei 200AE, 10,8 Monate bei 300AE und 13,1 Monate bei 400AE) (192). Die dosisabhängige Wirkungszeit wurde durch andere Untersuchungen bestätigt (193) [OAB], (194) [NDÜ], (195) [NDÜ], wobei es bei urodynamischen Kontrollen bis 6 Wochen nach Injektion keinen signifikanten Unterschied in der maximalen Blasenkapazität und in der Absenkung des maximalen Detrusordrucks gab (196), (197).

Es besteht eine zugelassene Dosierung für die Therapie der NDÜ bei QSL und MS für 200 AE. Im klinischen Alltag werden aber Dosierungen von 50 bis 400 AE (Off-Label-Use) eingesetzt, je nach Therapieziel (198), (199), (200), (190).

⁴ Erratum zu 158

3.2.10.3 Indikation und Therapieziele

Onabotulinumtoxin ist bis zu einer Dosierung von 200AE als first-line-Therapie-Alternative zu anderen Verfahren bei erwachsenen Patienten mit NDÜ und Harninkontinenz infolge Querschnittlähmung unterhalb C8 und bei an MS Erkrankten mit einem EDSS $\leq 6,5$ zugelassen (183).

Über die Zulassung hinaus wird die OBoNT-Injektion aus folgenden Gründen im Off-Label-Use angewandt:

1. wenn die üblichen medikamentösen Therapien zur Unterdrückung der NDÜ infolge neurologischer Schädigungen, auch ggf. nach Dosisescalation oder Kombinationstherapie erfolglos bleiben (unzureichende Unterdrückung der NDÜ und/oder Persistenz der Harninkontinenz),
2. auf Grund von nicht zu tolerierenden UAW der medikamentösen Therapie (142),
3. wenn Kontraindikationen bezüglich Antimuskarinika oder Mirabegron bestehen (187), (188), (183),
4. bei unzureichender Wirksamkeit der zugelassenen Dosierung von Botulinumtoxin 200AE (183).

Je nachdem, wie die Harnblase bei bestehender NDÜ entleert wird, können zwei grundsätzliche Zielrichtungen mit der Injektion von Onabotulinumtoxin in den Detrusor verfolgt werden.

1. Patienten, die in der Lage sind, die Harnblase willentlich oder getriggert zu entleeren:

Für diese Patienten kann eine Steigerung des Reflexievolumens mit Abmilderung des Harndranges, Erhalt der Fähigkeit zur getriggerten oder willentlichen Blasenentleerung mit reduzierter oder normalisierter Entleerungsfrequenz und mindestens sozialer Kontinenz angestrebt werden. Eine simultane Restharnsteigerung sollte dabei möglichst nicht eintreten. Für diese Patienten wird bei Therapiestart eher eine niedrige Dosierung (100AE) zu wählen sein, die bei Reinjektionen je nach Wirkung angepasst werden kann. Dennoch kann es passager notwendig werden, den ISK einzusetzen [de novo ISK 30-42%, (187), (188)].

Sofern sich in der erst genannten Gruppe eine erhöhte Restharnbildung zeigt, kann je nach dessen Ausmaß ein kombiniertes Blasenentleerungskonzept angewandt werden, d. h. die reflektorische oder/und willentliche Blasenentleerung wird beibehalten und in Abhängigkeit von der Restharmenge zusätzlich 1-3 Mal pro Tag der ISK eingesetzt werden, um eine vollständige Blasenentleerung zu erreichen. Auf jeden Fall sollte vor dem Zubettgehen eine vollständige Blasenentleerung erfolgen, so dass während der Nacht eine ungeschmälerte Speicherfunktion zur Verfügung steht.

2. Patienten, die den regelmäßigen ISK/IK anwenden:

Bei diesen Patienten wird durch eine entsprechend gewählte Dosierung des OBoNT eine vollständige Unterdrückung der NDÜ mit einer Niederdruckreservoirfunktion bis 400 bis 500 ml angestrebt, was bei 60-69% erreicht werden kann (187), (188). Sichere Harnkontinenz kann in ca. 60% erreicht werden (189).

Eine organisch fixierte Low-Compliance infolge Fibrosierung des Detrusors ist keine Indikation für die Behandlung mit der OBoNT-Injektion (198).

3.2.10.4 Nachsorge und Wirkdauer

Nach OBoNT-Injektion muss mit einem Harnverhalt gerechnet werden, der zum IK/ISK zwingt. Andererseits kann dies erwünscht sein, um eine Niederdruckreservoirfunktion der neurogen überaktiven Harnblase und eine sichere Kontinenz zu gewährleisten. Mit dem Wirkungseintritt ist nach 7 bis 14 Tagen zu rechnen (201), (202), (200), (187), (188), (183). In dieser Zeit sollte eine bereits bestehende antimuskarinerge Therapie beibehalten werden. Die antimuskarinerge Therapie kann 1 Woche bis 6 Wochen nach Injektion schrittweise abgesetzt werden (202), (183). Der Therapieeffekt sollte mittels Urodynamik überprüft werden, um eine hinreichende Steigerung des Reflexivolumens und Absenkung des maximalen Detrusordrucks zu verifizieren (im Off-Label-Use empfiehlt sich dies nach 6 Wochen) (183). Sofern sich eine unzureichende Unterdrückung der NDÜ zeigt, klinisch meist verbunden mit Harninkontinenz oder/und Pollakisurie, sollte die antimuskarinerge Therapie in niedrigerer Dosierung wieder aufgenommen werden. Die mit dieser Therapie erfahrenen Patienten merken selbst sehr schnell die unzureichende Wirkung des OBoNTs (202), (183).

In einer retrospektiven europäischen Multicenterstudie stellten Reitz et al (202) nachfolgende Daten vor: 200 mit OBoNT-Injektionen (300AE) behandelte Patienten mit NDÜ und Harninkontinenz infolge Querschnittlähmung, Multipler Sklerose, Spina bifida oder MMC. In der 12 Wochen nach Injektion durchgeführten urodynamischen Kontrolle war die maximale zystometrische Basenkapazität (MZBK) von 272 auf 420 ml ($p < 0,0001$), das Reflexivolumen (RV) von 236 auf 387ml ($p < 0,0001$) gestiegen und der maximale Detrusordruck (MDD) von 61 auf 30cmH₂O ($p < 0,0001$) gefallen. Die Compliance erhöhte sich von 32 auf 72ml/cmH₂O ($p < 0,0001$). 132 von 180 inkontinenten Patienten wurden vollständig kontinent (73,3%), 48 gaben eine Abnahme des Inkontinenzmaßes an. Nur 45 Patienten (25%) konnten die antimuskarinerge Therapie vollständig absetzen, aber 118 (66%) deutlich reduzieren (202). Neun Monate nach Injektion war noch immer eine signifikante Erhöhung der zystometrischen Blasenkapazität ($p < 0,0001$), des Reflexvolumens ($p < 0,01$) und eine Reduktion des Entleerungsdrucks ($p < 0,0001$) nachweisbar.

Die Dauer der Wirksamkeit von OBoNT liegt im Durchschnitt bei 8-11 Monaten (200), (187), (188), (190). Der Wiedereintritt einer Harninkontinenz und/oder der signifikante Abfall des Reflexivolumens mit Steigerung der Blasenentleerungsfrequenz, ergeben die Indikation zur Re-Injektion (190).

3.2.10.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach BoNT A

In einem Review berichteten Karsenty et al, dass die häufigsten Nebenwirkungen der Onabotulinumtoxininjektion bei Patienten mit NLUTD Schmerzen am Injektionsort (11%), Harnwegsinfekte (2-32%) und eine kurzfristige milde Hämaturie (2-26%) sind (200). Karsenty et al. fordern eine präzisere Aufarbeitung von unerwünschten Ereignissen und UAW. Es existieren Fallbeschreibungen über systemische Nebenwirkungen. Wyndale and Drommel publizierten 2 Fälle mit Muskelschwäche nach Injektion von 1.000E Abotulinumtoxin bei einer Patientin mit einer Lähmungshöhe von T9 (ASIA A) und bei einem Patienten nach Injektion von 300AE Onabotulinumtoxin mit Tetraplegie C8 (ASIA A) (203). Diese Muskelschwäche trat 2 Wochen nach Injektion ein und dauerte etwa 3 Monate an.

Cruz et al beschrieben in ihrer Studie ebenfalls ein solches Ereignis (187). In einer Studie mit 314 Patienten wurde über Muskelschwäche bei 4 tetraplegischen Patienten berichtet und über einen Fall mit erheblicher Obstipation, über 4-5 Monate nach Injektion von Onabotulinumtoxin (300AE) (1,6%) (204).

Die FDA zählte im August 2011 in einer Analyse von placebokontrollierten Studien folgende Nebenwirkungsraten bei NLUTD in den ersten 12 Wochen nach Injektion von 200AE OBoNT auf: HWI bis 24%, Hämaturie bis 4%, Fatigue bis 4%, Schlaflosigkeit bis 2%. Aus anderen Publikationen ergaben sich weitere Nebenwirkungen wie Muskelschwäche bis 4%, Gangstörungen bis 3%, Verstopfungen bis 4%, Muskelspasmus bis 2% (205).

3.2.10.6 Fallstricke

Da gegenwärtig eine Zulassung nur für Onabotulinumtoxin bei NDÜ besteht, wird auf die anderen auf dem Markt befindlichen Botulinumneurotoxinpräparate nicht dezidiert eingegangen. Auf Grund der biologischen Aktivitätsunterschiede der Toxine muss darauf geachtet werden, dass die unterschiedlichen auf dem Markt befindlichen Präparate bezüglich der Dosierungen nicht mit einander austauschbar sind (188), (206). {1 Einheit Onabotulinumtoxin [AE] entspricht etwa 4 bis 5 Einheiten Abotulinumtoxin [E] (206)}. In einer neueren Publikation werden 1 MU Onabotulinumtoxin [AE] mit 3 MU Abotulinumtoxin [E] ins Verhältnis gesetzt (207). In der zitierten Literatur wird häufig dieser Umstand in der Diktion der Dimensionen nicht berücksichtigt.

3.2.10.7 Was tun bei Versagen der BoNT-Injektion?

Die Anwendung der Injektion von Onabotulinumtoxin verspricht keinen sicheren Erfolg. Die Injektion mit BoNT-A-Präparaten (Abotulinumtoxin, Incobotulinumtoxin), die für diese Indikation keine Zulassung besitzen, wird dann mitunter im Off-Label-Use versucht, nicht immer mit Erfolg.

In dieser Situation wurden in der Literatur chirurgische Alternativen wie die SDAF-SARS, Neuromodulation und intestinale Augmentation der Harnblase beschrieben (201), (208), (68), (49).

3.2.11 Empfehlungen zur Anwendung von Onabotulinumtoxin

Empfehlung 4: Anwendung von Onabotulinumtoxin

4a) Indikation first-line: Bei Querschnittlähmung unterhalb C8 oder Multipler Sklerose bis zu einem EDSS von $\leq 6,5$ kann die OBoNT-Injektion mit bis zu 200AE als Alternative zu anderen medikamentösen Therapien angeboten werden, sofern es Gründe gegen eine primäre medikamentöse Therapie gibt (s. Länderzulassung Kap. 3.2.10.1).

Konsens: 89,5%

4b) Indikation second line: Bei erfolgloser Therapie der NDÜ mit Antimuskarinika im zugelassenen Rahmen bzw. bei nicht tolerablen UAW sollte die OBoNT-Injektion angeboten werden.

Konsens: 94,7%

4c) Bei erfolgloser Therapie mit antimuskarinergen oder β -adrenergen Präparaten im Off-Label-Use bzw. bei intolerablen UAW dieser Anwendungen sollte die OBoNT-Injektion als Alternative angeboten werden.

Konsens: 89,5%

4d) Bei unzureichender Wirkung von 200AE OBoNT kann eine höhere Dosis erwogen werden (Off-Label-Use).

Konsens: 84,2%

4e) Bei Anwendung von OBoNT soll darüber aufgeklärt werden, dass der IK/ISK notwendig werden kann oder unvermeidbar ist, sofern dieser nicht ohnehin regelmäßig angewandt wird.

Konsens: 89,5%

4f) Bei Versagen der OBoNT-Injektion in den Detrusor vesicae und der medikamentösen Therapie sollten chirurgische Therapiealternativen angeboten werden (s. Kap. 3.2.10.7).

Konsens: 78,9%

3.2.12 Interaktiva mit Vanilloid-Rezeptoren

Capsaicin, Resiniferatoxin

Vanilloidrezeptoren sind Schmerzfaserrezeptoren an den nichtmyelinisierten C-Fasern. Die mechanosensorischen myelinisierten A δ -Fasern werden nicht beeinflusst (209), (33). Durch Instillation von Capsaicin oder Resiniferatoxin (1.000 mal potenter als Capsaicin) wird nach passagerer Exzitationsphase durch Inaktivierung der Vanilloidrezeptoren eine Unterdrückung der Detrusorüberaktivität erreicht (210), (211), (8).

In einer systematischen Metaanalyse (212) wurden aus 7.848 Abstracts vier randomisierte kontrollierte Studien und 3 prospektive klinische Studien die Daten zur Anwendung von Vanilloiden bei NLUTD infolge MS gepoolt und analysiert. Dabei zeigte sich eine Abnahme der Inkontinenzepisoden und der TMF pro 24 Stunden. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die maximale zystometrische Kapazität und den maximalen Speicherdruck. Mehr als 50 % der Patienten beklagten UAW, am häufigsten Beckenschmerz, Hitzewallung, Verschlimmerung der Harninkontinenz, autonome Dysreflexie, HWI und Hämaturie. Eine gewisse Effektivität in der Behandlung der NDÜ bei MS-Kranken ist erkennbar, jedoch steht das Sicherheitsprofil im Vergleich zur Effektivität in einem unvorteilhaften Verhältnis. Fundierte, randomisierte, kontrollierte Studien werden nach dieser Metaanalyse eingefordert. Zugelassene Substanzen stehen nicht zur Verfügung (212). Aktuell besitzen diese vanilloide Substanzen keine klinische Bedeutung in der Therapie der NDÜ. Die Anwendung wäre im Sinne einer experimentellen Therapie zu verstehen.

3.3 Therapie von neurogenen Blasenentleerungsstörungen

3.3.1 Beeinflussung Parasympathikus bei unteraktiver Blase

3.3.1.1 Parasympathomimetika

Es gibt direkt (Carbachol, Betanecholchlorid) und indirekt (Distigminbromid) wirksame cholinerge Substanzen. Der Hypersensibilitätstest mit Carbachol s.c. hat nur noch historische Bedeutung, da es heute zuverlässigere Methoden gibt, die Denervierung von der myogenen Schädigung der Harnblase zu unterscheiden (z. B. transrektale Elektrostimulation der Sakralwurzeln S3 und S4 oder N. Pudendus-Ableitungen) (213), (214). Vor möglichen gravierenden UAW wurde gewarnt (215).

3.3.1.2 Stellenwert der den Parasympathikus beeinflussenden Substanzen

Bei unteraktivem Detrusor infolge NLUTD könnten Cholinergika wie Bethanecholchlorid 25–50 mg bis 4 x /d, Distigminbromid 3 x 5 mg unterstützend verabreicht werden (216), (217). In manchen pharmakologischen und urologischen Lehrbüchern und von Neurologen wird dies als Therapieoption in Betracht gezogen (218). Eine parasympathomimetische Therapie hat sich in der Behandlung von neurogenen Detrusorunteraktivitäten nicht bewährt (219). Barendrecht et al analysierten randomisierte kontrollierte Studien, 7 zu Bethanechol, eine zu Carbachol und 3 zu dem Cholinesterasehemmer Distigmin mit einem sehr heterogenen Feld von Indikationen. Die aus den Studien gewonnenen Daten dokumentieren keinen oder allenfalls einen geringen Benefit bei der Behandlung der unteraktiven Blase. Die Tatsache, dass diese Substanzen für die unteraktive Blase in vielen Ländern zugelassen sind und

teilweise breite Anwendung finden (220) widerspricht dem nicht, da die Zulassungen vor Jahrzehnten erfolgten, in denen randomisierte, kontrollierte Studien für die Zulassung keine Voraussetzung waren (219). Die meisten Anwendungsberichte haben anekdotischen Wert (221). Der geringen Wirksamkeit stehen UAW wie Gesichtsröte, Schwindel, Erbrechen, Diarrhöe, gastrointestinale Krämpfe, Bronchospasmen, Kopfschmerzen, erhöhter Speichelfluss, Schwitzen und Akkomodationsstörungen gegenüber, aber auch seltene schwere kardiovaskuläre Störungen (Bethanechol), die im akuten Kreislaufversagen und im Herzstillstand potentiell tödlich enden können (219), (222). Die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Daten zeigen keinen definitiven Benefit, der für die Anwendung einer parasymphomimetischen Therapie spräche (221). Für die Behandlung der NDU sollen keine Parasympathikomimetika verordnet werden (91), (68), (223), (224).

Der IK/ISK ist hier die zu empfehlende Form der Blasenentleerung, um Schädigungen des UHT und OHT durch den Einsatz unphysiologischer Druckmanöver zu vermeiden (220), (223).

3.3.1.3 Alternativen, wenn transurethraler ISK nicht anwendbar

Sofern der ISK unter keinen Umständen angewandt werden kann, da z.B. die Harnröhre auf Grund der anatomischen Verhältnisse nicht erreichbar oder nicht passierbar ist, kann die Anlage einer suprapubischen Blasenfistel (SPBF) oder auch die Anlage eines katheterisierbaren Stomas (z. B. Mitrofanoff, Yang-Monti) Abhilfe schaffen, um Patienten vor o. g. Risiken zu bewahren. Außer bei Kontraindikationen zur SPBF und insbesondere bei sensibilitätsgestörten Patienten sollte der transurethrale Dauerkatheter die seltene Ausnahme sein.

3.3.1.4 Empfehlungen zur Indikation Entleerungsversagen der Harnblase

Empfehlung 5: Parasympathikomimetika

5a) Für die Therapie der neurogenen Detrusorunteraktivität (NDU) soll keine parasympathomimetische Therapie eingesetzt werden.

Konsens: 94,7%

5b) Bei neurogener Detrusorunteraktivität/Detrusorakontraktilität soll als Therapie der Wahl der IK eingesetzt werden, sofern möglich.

Konsens: 94,7%

3.3.2 Prostaglandine

Prostaglandine werden von der glatten Muskulatur und dem Urothel freigesetzt. Sie gelten als Modulator zwischen afferenter und efferenter Neurotransmission und scheinen auf den Grundtonus der Harnblase Einfluss zu nehmen (225). Es gilt als sehr unwahrscheinlich, dass Prostaglandine koordinierend die Miktion beeinflussen können (15), (226).

3.3.3 Therapieoptionen bei funktioneller Obstruktion infolge NLUTD

3.3.3.1 Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie

Es muss zwischen der Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie unterschieden werden. Beide können eine Autonome Dysreflexie auslösen. Die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie basiert auf dem Ausfall der pontinen Steuerung des somatischen Schutzreflexes. Der Begriff der Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie beschreibt das unkoordinierte Zusammenspiel zwischen Detrusor (parasympathisch) und Blasenhals (α -sympathisch). Hier kann die selektive Blockade der α_1 -Rezeptoren einen Stellenwert haben. (s. a. Kap. 2.1)

3.3.3.1.1 Therapieziele der α_1 -Blockade

Hauptziel der α_1 -Blockade ist die Relaxation des glattmuskulären Anteils des Kontinenzapparates (227) und damit die Verbesserung der Blasenentleerung. Durch die Relaxation der glatten Muskelzellen ist eine Verbesserung der dynamischen Komponente einer subvesikalen Obstruktion zu erreichen (228).

Die Studienlage bezüglich einer positiven Wirkung von Naftopidil auf die Detrusorüberaktivität ist unklar (161). Es gibt tierexperimentelle Hinweise, dass Naftopidil eine Detrusorüberaktivität über die Inhibition von C-Fasernafferenzen im Rückenmark verbessert (229).

In einer Studie mit 194 Patienten mit NLUTD, darunter 106 Patienten mit QSL zeigte sich eine signifikante Verbesserung des maximalen Uroflows um 4ml/s (Ausgangswert ca. 10ml/s), ein Absenken des Restharns um 20-30ml (bei unbekanntem Ausgangswert) sowie eine Verbesserung des International Prostatic Symptom Scores (IPSS), wobei zwischen der Tamsulosin-Gruppe (0,2mg für 8 Wochen) und der Gruppe mit Naftopidil (25mg 1Woche + 7 Wochen 75mg) keine Unterschiede zu vermerken waren (230).

Studien an neurologischen Probanden mit dem bei benignem Prostata Syndrom (BPS) wirksamen Tamsulosin waren im Hinblick auf eine nachweisbare Dämpfung der Detrusorüberaktivität und des externen Sphinkters bei DSD wenig erfolgreich (231), (232). Eine Verbesserung des Uroflows, eine Senkung des Restharnvolumens und eine Verbesserung des IPSS-Scores bei Patienten mit nichtneurogenen LUTD wurden beschrieben (233).

Eine retrospektive Studie (120 querschnittgelähmte Patienten) mit einer Kombinationstherapie von Trosipium und Doxazosin ergab keine Steigerung der Blasenkapazität und keine Minderung des Restharnvolumens. Eine nicht unerhebliche Schwäche dieser Studie ist die Bezugnahme auf urodynamische Untersuchungsbefunde mit einer höheren Füllgeschwindigkeit von 50ml/Min (234),

Da der Einsatz von α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten in der neuro-urologischen Therapie nur eine geringe Bedeutung hat, wird die Studienlage (offene Studien immer positiv, Placebo-kontrollierte Studien in der Mehrzahl negativ) nicht detailliert aufgearbeitet.

3.3.3.1.2 Indikationen

Die zugelassene Indikation bei allen Präparaten ist die symptomatische Behandlung der funktionellen Störungen des benignen Prostatasyndroms bei Männern. Der Einsatz bei Frauen und bei NLUTD erfolgt Off-Label.

Mit dem Einsatz von selektiven α_{1A} -Adrenoantagonisten (Tamsulosin, Silodosin) ist eine Reduktion des Auslasswiderstandes, eine Reduktion des Restharns und eine Verbesserung der Autonomen Dysreflexie zu erreichen. In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde eine Absenkung des maximalen urethralen Druckes gezeigt. Mit Tamsulosin 0,4mg und 0,8mg gegenüber Plazebo war diese Absenkung nach 4 Wochen nicht signifikant größer (232). Ein möglicher neuro-urologischer Einsatz besteht bei Blasenentleerungsstörung wegen eines erhöhten Auslasswiderstandes bei Männern und Frauen (Off-Label-Use) infolge Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie. Mitunter wird auch der selektive α_1 -Adrenozeptor-Antagonist Doxazosin eingesetzt. Studien dazu existieren nicht.

Sowohl bei Patienten mit suprasakraler NDÜ infolge QSL als auch bei MS wird die Effektivität und die Sicherheit beim Einsatz von selektiven α -Blockern bei Männern und Frauen beschrieben (232), (235), (236). Abrams et al. teilten als Teilergebnis einer randomisierten, kontrollierten Studie (RKS) mit Tamsulosin bei Patienten mit einer NLUTD als einer der sekundären Endpunkte eine mögliche Eignung zur Beeinflussung der Autonomen Dysreflexie mittels der α -Blockade mit. Im Rahmen der RKS wurde eine Untergruppe mit Querschnittslähmungen oberhalb T6 gebildet, die an Symptomen der Autonomen Dysreflexie litten. Während des 4-wöchigen RKS-Teils war der Anteil derer, die unter Tamsulosin 0,8 (11 von 26 Patienten, 42%) symptomfrei wurden, größer als derer unter Plazebo (6 von 19 Patienten, 32%). In der anschließenden offenen Studie (1 Jahr) wurden 16 von 36 Patienten (44%) symptomfrei. Es wird ausdrücklich darauf verwiesen, dass Tamsulosin keine geeignete Medikation bei akuter Autonomer Dysreflexie ist, sondern allenfalls als eine Maßnahme zur Prophylaxe angesehen werden kann (232).

3.3.3.1.3 Unselektive α -Adrenozeptor-Antagonisten

Es gibt die zentralnervöse Wirkung der unselektiven bzw. der α_2 -selektiven Präparate über die α_2 -Rezeptoren mit positivem Effekt auf die quergestreiften Muskelzellen des externen Sphinkters (Phenoxybenzamin) (236), (237), (238), (239), (240). Wegen der hypotonen Dysregulation, insbesondere bei den beim neuro-urologischen Patienten notwendigen sehr hohen Dosierungen und der möglicherweise mutagenen Wirkung (238), hat dieses Präparat keinen nennenswerten klinischen Stellenwert mehr. Bei der Autonomen Dysreflexie bei hohem Auslasswiderstand kann es gegebenenfalls eine Indikation geben, sofern die selektiven α_{1A} -Blocker Tamsulosin und Silodosin versagen und alternative Therapiemaßnahmen wie eine Blasenhalssinzision beim Mann nicht in Betracht kommen. Die Nebenwirkungen sind insbesondere bei Tetraplegikern und Hypotonikern zu beachten: Abgeschlagenheit, Schwindel, Kopfschmerz, grippale Symptome, hypotone Dysregulation (Verletzungsgefahr durch Stürze) (239), erektile Dysfunktion (ED), Ejakulationsstörungen, prolongierte Erektionen/Priapismus (selten), de novo Belastungsinkontinenz (insbesondere bei Frauen).

3.3.3.1.4 Anwendung Onabotulinumtoxin-Injektion am Blasenhalss

Es gibt Hinweise dafür, dass eine Onabotulinumtoxin-Injektion in den Blasenhalss (100-200U) bei der nichtneurogenen Obstruktion erfolgreich sein kann (241), (242), (243). Die Recherche zum Einsatz von Onabotulinumtoxin bei Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie im Rahmen einer NLUTD blieb aktuell negativ. Deshalb kann keine Empfehlung gegeben werden.

3.3.3.1.5 Bei Versagen der medikamentösen Widerstandssenkung am Blasenhal

In dieser Situation der NLUTD, in der die medikamentöse Widerstandsabsenkung am Blasenhal erfolglos bleibt, kann die antimuskarinerge Unterdrückung der NDÜ und die Anwendung des ISK/IK hilfreich sein. Sofern der intermittierende Einmalkatheterismus nicht in Betracht kommt, kann mit Hilfe der Blasenhalinzision nach Turner-Warwick eine widerstandsarme reflektorische Blasenentleerung erreicht werden (244).

3.3.3.2 Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD)

3.3.3.2.1 Botulinumneurotoxin-A

Die Bedeutung der Injektionstherapie mit Onabotulinumtoxin oder von Abobotulinumtoxin (245) in den Sphinkter externus zur Langzeit-Therapie einer DSD darf angezweifelt werden. Zur Erhaltung des Therapieerfolgs sind Re-Injektionen in kurzen Abständen von meist nur wenigen Monaten erforderlich (246), (247), (248).

Petit et al berichteten über 17 Querschnittgelähmte (11 traumatisch, 6 Myelopathien) mit urodynamisch nachgewiesener DSD, 5 Patienten mit DK oder SPBF infolge einer kompletten Retention, 6 Patienten mit ISK, 2 mit IK, 3 mit Reflexmiktion, ein Patient mit Reflexmiktion und Crédé. Therapieziel dieser Studie nach Injektion von 150 IU Abotulinumtoxin war: Der DK/die SPBF sollten verlassen werden, die Reflexmiktion sollte effektiver werden und ein ISK in der Anwendungsfrequenz reduziert werden. Die urodynamischen Parameter änderten sich 30 Tage nach der Injektion: Restharn - $138 \pm 123\text{ml}$ gegen zuvor $302 \pm 126\text{ml}$ ($p < 0,001$), Miktionsdruck $76 \pm 34\text{cmH}_2\text{O}$ gegen zuvor $95 \pm 43\text{cmH}_2\text{O}$ ($p < 0,01$). 2 von 5 Patienten kamen vom DK/SPBF zur Reflexmiktion, einer von fünf zur Reflexmiktion plus Crédé, 4 vom IK zur Reflexmiktion, 3 von 4 Patienten mit Reflexmiktion hatten RH-Werte von $< 100\text{ml}$. 10 Patienten waren deutlich gebessert, 2 wiesen eine Änderung der urodynamischen Parameter auf und 5 bleiben ungebessert. Der Therapieerfolg hielt bei 8 Patienten 2-5 Monate an, bei 2 Patienten ein Jahr (245).

Schurch et al berichteten über BoNT-Injektionen in den externen Sphinkter bei DSD bei 24 Männern mit QSL in 3 unterschiedlichen Studienprotokollen (Zeitfenster 1988-1994). Kriterien für Reinjektionen waren der Fortbestand oder die unzureichende Druckabsenkung wegen einer DSD während der Urodynamik und die dadurch beeinträchtigte Blasenentleerung. Folgende Hauptunterschiede wurden in den Ergebnissen der 3 Protokolle festgestellt: Eine einzelne Injektion verbesserte die vesikourethrale Funktion nur für 2-3 Monate, während der Therapieeffekt nach 3 Injektionen innerhalb von 3 Monaten 9-13 Monate anhielt. Bei transurethraler Injektion schien der maximale Urethroverschlußdruck bei DSD effektiver beeinflussbar zu sein als mittels perinealer Injektionen. UAW seien nicht aufgetreten. HWIs nach den urodynamischen Untersuchungen und nach den Injektionen (247) seien ebenso nicht aufgetreten.

Eine doppelblind randomisiert kontrollierte Studie (Lidocain vs Botulinumtoxin) mit 13 Patienten (12 Männer, 1 Frau) wurde von de Sèze vorgestellt. Eine DSD wurde urodynamisch nachgewiesen. Die Patienten erhielten nach Randomisierung eine perineale Injektion in den externen Sphinkter mit 100 „IU“ Onabotulinumtoxin (aufgelöst mit 4ml 0,9% NaCl-Lösung) (BG = BoNT-Gruppe) oder 4 ml 0,5% Lidocain (LG=Lidocain-Gruppe). Die erste BG mit 5 Patienten zeigte am Tag 0 gegen Tag 30 eine signifikante Senkung des Restharns (von $264,4 \pm 141,3\text{ml}$ auf $105,0 \pm 100,6\text{ml}$) gegenüber der LG (8 Patienten) von $313,1 \pm 138,1\text{ml}$ auf $263,3 \pm 115,9\text{ml}$. Es stellte sich bei der BG ein Abfall des maximalen urethralen Verschlussdrucks ein, nicht so in der LG. Die Lidocaingruppe erhielt in der 2. Sitzung die

Veruminjektion mit ebenfalls deutlicher Reduktion der Restharnwerte und Absenkung des maximalen urethralen Drucks. Symptome der Autonomen Dysreflexie wurden gemildert in der BG bei 2 von 3 Patienten. Die Wirkdauer betrug bei 31% < 3 Monate, bei 46% 3 Monate und bei 23% > 3 Monate (249).

Eine weibliche Probandin hatte eine traumatische Paraplegie, komplett sub T12, bei der auf Grund einer DSD-artigen Obstruktion nach sakraler Vorderwurzelstimulation ein Miktionsversagen auftrat. Nach perinealer OBoNT-Injektion konnte die Miktion ab Tag 7 wieder mittels SARS stattfinden.

Diese Resultate beweisen zwar eine prinzipielle Wirkung der BoNT-A-Injektionen in den externen Sphinkter, können aber sowohl im Langzeit-Ergebnis als auch in der Wirkungsdynamik (geringes maximales Wirkungs-Zeitfenster, was kürzer als 3 Monate ist) wenig überzeugen. Die BoNT-A Injektion in den externen Sphinkter kann aber helfen, eine Entscheidung für die Sphinkterotomie zu treffen (198) oder sie kann eine Alternative sein, wenn ein irreversibler Eingriff wie die Sphinkterotomie, z. B. bei MS-Erkrankten, auf Grund der sich wandelnden Krankheit weniger in Betracht kommt (198).

Die Anwendung erfolgt im Off-Label-Use (250). Es fehlen randomisierte Studien, die auch unterschiedliche Lähmungssituationen berücksichtigen, und Empfehlungen zur Dosierung (251), (240). Verwendet wurden meist 100-200U Onabotulinumtoxin oder 150IU Abobotulinumtoxin (252), (253), (249), (245), (254). Eine regelmäßige, engmaschige Nachsorge mit videourodynamischer Funktionsdiagnostik sollte stattfinden.

Huang et al (2016) berichteten über eine simultane BoNT-A-Injektion von 200 „U“ in den Detrusor, 100 „U“ in den externen Sphinkter (255) bei 65 Querschnittgelähmten (71,19% AIS A), von denen 59 auswertbar waren. Bei den urodynamischen Daten verhielten sich die Parameter der Ausgangslage im Vergleich zur 12-Wochenkontrolle wie folgt: Der maximale Druck bei der ersten Detrusorüberaktivität fiel ab von 62,02 auf 33,24cmH₂O, das Reflexievolumen stieg von 143,15 auf 197,71ml, der maximale Verschlussdruck der Urethra fiel von 111,53 auf 78,51cmH₂O, $p < 0,05$ für alle Parameter. Das Miktionsvolumen (ISK+spontane Entleerung) stieg von 196,08 auf 300,51ml, die Rate der Inkontinenzepisoden fiel von 13,2 auf 2,0 pro Tag und vollständige Kontinenz (definiert als nicht mehr als 1 Inkontinenzepisode pro Tag) wurde bei 20 Patienten erreicht ($p < 0,05$) (255).

3.3.3.2.2 Baclofen

Baclofen unterdrückt monosynaptisch und polysynaptisch die Erregung von Motorneuronen und Interneuronen im Rückenmark, indem es als Agonist auf die inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-aminobuttersäure (GABA) im Rückenmark wirkt (256), (257).

3.3.3.2.2.1 Oral

Die mitunter angewandte orale Therapie mit Baclofen in der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 75mg ist bei DSD ohne Effekt. Leyson et al (258) untersuchten 25 Querschnittgelähmte mit DSD unter einer Dosierung von 80-160mg Baclofen pro Tag. 19 Patienten reagierten mit einem signifikanten Abfall des maximalen urethralen Drucks nach 4,5 bis 5 Wochen. Der Druck des externen urethralen Sphinkters fiel, gemessen im Liegen, von 108 auf 43 cmH₂O und im Sitzen von 110 auf 47 cmH₂O. Nur bei 20% der Patienten konnte eine Minderung des intravesikalen Drucks gemessen werden und dies bei Dosierungen von 140-160 mg pro Tag. Die wesentlichen UAW waren Somnolenz bei Tetraplegikern und Schwäche in den oberen Extremitäten bei Paraplegikern (258). Hohe Dosen (>80mg) können

zu psychotischen Zuständen führen (259). Plötzliches Absetzen der Medikation kann Anfallsleiden, Halluzinationen, Angstzustände und Tachykardie provozieren (260).

3.3.3.2.2 Intrathekal

Die intrathekale Applikation von Baclofen kann das Ausmaß der DSD mildern (251), (261), (262). Die Indikation für die Implantation eines Pumpensystems ist die schwere, anderweitig nicht therapierbare Spastizität der quergestreiften Muskulatur auf Grund der Rückenmarksschädigung. Auswirkungen auf die Funktion des unteren Harntraktes sind ein Nebeneffekt (262). Nanninga et al zeigten nach Implantation einer intrathekalen Baclofenpumpe bei 7 Patienten die Auswirkungen am UHT. Bei 6 Patienten stieg die Blasenkapazität von 60-120ml vor Implantation auf 150-400ml danach. 4 Patienten konnten den ISK wieder ausführen und waren kontinent (2-4 Jahre) (vorher DK infolge der Harninkontinenz). Der intravesikale Druck fiel leicht bei allen Patienten (prae: 58-100cmH₂O; post: 15-88cmH₂O) (262). In einer weiteren Studie wurde bei 3 von 6 Patienten nach intrathekaler Bolusinjektion von Baclofen der Verlust der reflektorischen Erektion beschrieben (263). Eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen Applikation von Baclofen kann zu einem Reboundeffekt mit Wiederkehr der Spastik der Skellettmuskulatur, Verwirrtheit, Anfallsleiden u. a. führen, weshalb diese Patienten ein besonders aufmerksames Monitoring benötigen (261).

3.3.3.2.3 Therapiealgorithmus bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie

1. Da die DSD obligat mit einer NDÜ infolge einer spinalen Schädigung verbunden ist, steht auch hier die antimuskarinerge Therapie mit Durchführung des ISK/IK zur Wahl, wenn dieser anwendbar ist.
2. Sofern eine hochgradige Spastik der Skellettmuskulatur und die DSD die Durchführung des ISK/IK verhindern, kann die intrathekale Applikation von Baclofen in Erwägung gezogen werden.
3. Tetraplegische Männer, für die der IK nicht in Betracht kommt und die auf die reflektorische Blasenentleerung angewiesen sind, benötigen häufig eine gezielte Therapie der DSD. Gleiches gilt für Paraplegiker, die sich bewusst gegen den ISK und für die reflektorische Blasenentleerung entscheiden.
4. Eine orale Zufuhr von Baclofen in den empfohlenen Dosierungen ist nicht zielführend (cave: Risiken bei hohen Dosierungen >80mg)
5. Eine minimalinvasive Therapie mit Onabotulinumtoxin-Injektionen in den externen Sphinkter kann hilfreich sein, meist sind aber kurzfristige Wiederholungen erforderlich (Off-Label-Use, es gibt keine verbindliche Definition der Methode).
6. Die Alternative besteht in der Sphinkterotomie mit Akzeptanz der Reflexharninkontinenz und der Versorgung mit einem Kondomurinal (264), (68).

3.3.3.2.4 Empfehlungen zur Therapie bei infravesikaler funktioneller Obstruktion

Empfehlung 6: Funktionelle Obstruktion bei NLUTD

Indikation: Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie und/oder autonome Dysreflexie

6a) Es können selektive α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten zur Absenkung des Entleerungswiderstandes bei Männern eingesetzt werden (Off-Label-Use).

Konsens: 78,9%

6b) Es können selektive α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten bei Frauen im Off-Label-Use eingesetzt werden (Off-Label-Use). Cave: Belastungsharninkontinenz möglich

Konsens: 89,5%

6c) Bei Detrusor-Blasenhals-Dyssynergie mit und ohne Autonome Dysreflexie sollen alternative Therapien wie die antimuskarinerge Therapie und der IK angeboten werden.

Konsens: 94,7%

6d) Bei Versagen der Therapie mit α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten sollte bei Männern die Indikation zur chirurgischen Therapie geprüft werden (s. Kap. 3.3.3.1.5).

Konsens: 89,5%

Indikation: Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD)

6e) Die Indikation zur chirurgischen Therapie sollte geprüft werden, insbesondere wenn der IK nicht in Betracht kommt (s. Kap. 3.3.3.2).

Konsens: 100%

6f) Die antimuskarinerge Therapie in Verbindung mit dem IK, sofern anwendbar, sollte angeboten werden.

Konsens: 100%

6g) Die OBoNT-Injektion in den externen Sphinkter kann erwogen werden (Off-Label-Use).

Konsens: 100%

Tabelle 8 Dosierung Wirkungsweise und Nebenwirkungsspektrum verschiedener Alpha-Blocker bei Erwachsenen

*KI – Kontraindikation,

Medikament	Dosierung und Art der Applikation	Wirkungsweise Wirkungsort	Metabolismus und Einflüsse auf die Dosierung	Die häufigsten Nebenwirkungen
Tamsulosin	0,4mg 1 x /d, unzerkaut, empfehlenswerte Einnahme am Abend	α_{1A} -Rezeptor Prostata und Blasen Hals, proximale Urethra	KI*: orthostatische Dysregulation, schwere Leberinsuffizienz Komedikation mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Clarithromycin, Itraconazol, Voriconazol). hepatischer Metabolismus über CYP3A4 Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	Schwindel, orthostatische Hypotension, Kopfschmerzen, Herzklopfen, abnorme Ejakulation, selten Priapismus
Alfuzosin	10mg 1 x/d 2,5mg 3 x /d unzerkaut, empfehlenswerte Einnahme am Abend	α_1 -Rezeptor Prostata und Blasen Hals, proximale Urethra	KI*: orthost. Dysregulation, schwere Leberinsuffizienz, gleichzeitige Gabe von anderen Alpha-Blockern, hepatischer Metabolismus über CYP3A4	Schwindel, orthostat. Hypotension, Kopfschmerzen, Herzklopfen, abnorme Ejakulation, sehr selten Priapismus
Silodosin	8mg 1 x/d unzerkaut, empfehlenswerte Einnahme am Abend	α_{1A} -Rezeptor Prostata und Blasen Hals, proximale Urethra Entspannung der glatten Muskulatur und Verminderung des Ausflusswiderstandes	KI*: gleichzeitige Gabe von Alphablockern, Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, GFR < 30, schwere Leberinsuffizienz GFR 30-50: Einschleichen mit 4mg 1 x tgl für 1 Woche	abnorme Ejakulation, Anejakulation, Schwindel, orthostatische Hypotension, verstopfte Nase, Diarrhoe
Phenoxybenzamin	10-100mg/d in 3-4 Portionen	S. Kap. 3.3.3.1.3		

3.4 Neurogene Belastungsharninkontinenz

Da es bislang keine ausdrückliche Definition für die neurogene Belastungsharninkontinenz gibt, wird die Einteilung nach Stamey und die Klassifikation der ICS genannt.

- Grad 1: Urinverlust bei plötzlichem Anstieg des intraabdominellen Drucks wie bei Husten, Lachen, Niesen aber nicht nachts beim Liegen im Bett
- Grad 2: Urinverlust bei geringer Belastung, wie Gehen, Aufstehen von einem Stuhl, [etwa vergleichbar mit Übersetzen vom Rollstuhl ins Bett oder Auto, Verladen des Rollstuhls, Vorbeugen, um Gegenstand vom Boden aufzuheben]
- Grad 3: Urinverlust ohne Beziehung zur Belastung oder Körperposition, auch im Liegen

Mit Hilfe eines standardisierten 1-Stunden-Pad-Tests in einer alltagsähnlichen Situation kann das Ausmaß der Harninkontinenz entsprechend der Einteilung der ICS spezifiziert werden, wenn Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen in der Lage sind, diesen Test nach Standard durchzuführen. Eine Gewichtszunahme von mehr als 1 ml gilt als Inkontinenz (265), (266), (267):

- Grad 1: <10g
- Grad 2: 10-50g
- Grad 3: 51-100g
- Grad 4: >100g

Für die neurogene Belastungsharninkontinenz sind diese Einteilungen nicht validiert.

3.4.1 α -Adrenorezeptor-Agonisten

3.4.1.1 Midodrinhydrochlorid

Desglymidodrin ist ein selektiver α_1 -Adrenorezeptor-Agonist. Im unteren Harntrakt bewirkt Midodrinhydrochlorid eine Stimulation der α -Rezeptoren, was mit einer Erhöhung des Tonus am Blasenausgang und einer verzögerten Blasenentleerung verbunden sein kann. Aus rein theoretischen Überlegungen heraus wurde das Präparat in den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts als Therapieoption einer neurogenen Belastungsharninkontinenz im Off-Label-Use empfohlen (160). Es liegen keine klinischen Studien vor.

3.4.2 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

3.4.2.1 Duloxetin

Duloxetin ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Rückresorptionshemmer und wirkt nur in der Speicherphase in Anwesenheit von Glutamat auf den N. pudendus. Es erhöht den Tonus des M. sphincter externus (12). Duloxetin soll auch über Wirkungen am zentralen Nervensystem zu einer Vergrößerung der Blasenkapazität führen (163), (268). Tierexperimente (qsI Ratte, anaesthesierte Katze) mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern zeigen eine Verminderung von Detrusorkontraktionen und eine Erhöhung der Blasenkapazität sowie eine Beeinflussung der Aktivität der quergestreiften periurethralen Muskulatur (269), (270).

Duloxetin ist unter anderem zur Therapie der mittelschweren bis schweren Belastungsharninkontinenz der erwachsenen Frau zugelassen (271). Das gilt nicht in der Schweiz. Bei Männern erfolgt der urologische Einsatz als Off-Label-Use, wenn eine Belastungsharninkontinenz behandelt werden soll. Mehrere Studien zeigten eine Verminderung der Häufigkeit von Harninkontinenzepisoden sowie eine Verbesserung der

Lebensqualität unter Therapie mit 80 mg Duloxetin täglich (272), (273), (274). Eine randomisierte kontrollierte Studie stellt den Vorteil der kombinierten Therapie von Duloxetin und dem Training der Beckenbodenmuskulatur und der gezielten Aktivierung des Schutzreflexes heraus (275). Studien über Therapieergebnisse der Belastungsinkontinenz bei Patienten mit NLUTD fehlen bisher. Nach gegenwärtigem Stand gibt es keine randomisierte, kontrollierte Studie zur medikamentösen Therapie der Belastungsharninkontinenz/neurogenen Sphinkterinsuffizienz und es steht kein ausdrücklich dafür geeigneter Wirkstoff zur Verfügung (91).

Neben den schweren gastrointestinalen UAW wurden unter Duloxetin-Therapie negative Gefühlszustände wie Angst, Akathisie, Aufregung oder Unruhe, Suizidalität, Aggressionen und Halluzinationen vier- bis fünfmal häufiger als in einer Placebogruppe beobachtet. Bei nichtneurogener Belastungsharninkontinenz wurde vor einer Unterschätzung der UAW gewarnt (276). Nach längerer Einnahme sollte eine Therapie mit Duloxetin ausschleichend beendet werden. Auf Grund der gegenwärtigen Datenlage kann für die Anwendung von Duloxetin bei neurogener Belastungsharninkontinenz infolge NLUTD keine Empfehlung abgegeben werden.

3.4.2.2 Imipramin

Das seit den fünfziger Jahren eingesetzte Imipramin als Mittel gegen endogene Depressionen setzt komplexe pharmakologische Mechanismen in Gang, die sich theoretisch für die Behandlung der Harninkontinenz nutzen lassen (277). Es hat eine alpha-adrenerge, eine nichtselektive antimuskarinerge Wirkung und zudem eine zentralaktive antidiuretische Komponente, die die Aktivität des ZNS, der Harnblase und des Sphinkterapparates moduliert. Es besteht eine Affinität zu verschiedenen Rezeptoren, die den Tonus der glatten Muskulatur regulieren, u.a. als Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (278), (279), (33).

Zwei frühe prospektive offene Studien mit 40 und 30 Frauen mit nicht neurogener Belastungsharninkontinenz zeigten nach einer Tagesdosis von 75mg über 3 Monate (280) und über 4 Wochen (281) eine Verbesserung der Inkontinenz in ca 60-71% (Pad-Test, Uroflowmetrie, Urodynamik).

In einer placebokontrollierten Studie mit 16 gesunden Frauen war eine Stunde nach Einnahme von 50mg Imipramin keine signifikante Erhöhung des Verschußdruckes im Urethradruckprofil (95% CI: -0,5;13,5) festzustellen. Die Ergebnisse ließen eine Empfehlung zur Off-Label-Therapie der Belastungsharninkontinenz nicht zu (282).

Es existieren keine randomisierten und placebokontrollierte Studien zur Wirkung von Imipramin bei Harninkontinenz aufgrund einer Sphinkterinsuffizienz, weder für die nichtneurogenen LUTD noch für die NLUTD. Die Anwendung von Imipramin erfolgt ausschließlich im Off-Label-Use. Imipramin wird trotzdem in der Praxis hin und wieder eingesetzt. In Anbetracht der beschränkten Studienlage und der ernst zu nehmenden kardiovaskulären Nebenwirkungen mit besonderer Sensitivität bei Kindern ist Vorsicht geboten (283), (278), (279). Die tatsächliche Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bleibt unklar (s. Kap. 4), (284), (162). Wie bereits in Kap. 3.2.9.1 darauf hingewiesen, ist der Einsatz von Imipramin zur Behandlung der NLUTD im Off-Label-Use.

3.4.2.3 Lokale Östrogenpräparate

Die Östrogentherapie ist weltweit ein unbeachtetes Feld der Paraplegiologie. Die lokale Östrogenwirkung bei der (postmenopausalen) querschnittgelähmten Frau wurde bisher nicht untersucht. Bei der nichtgelähmten Frau gibt es Untersuchungen, dass bei der Ausbildung der Symptome einer überaktiven Blase Durchblutungsstörungen (z.B. prolongierte Ischämie während der Miktion) im Bereich der Muskulatur von Blase und Harnröhre bzw. urethralem Sphinkter eine Rolle spielen (285). Der urethrale Verschlussdruck ist bei lokalem Östrogenmangel verringert, die Substitution ist teilweise effektiv, in dem durch Östrogengabe die durch die glatte Muskulatur modulierte α -adrenerge Aktivität der Harnröhre bei Belastung gestärkt wird (286). Für die NLUTD gibt es weder Studien noch Fallbeschreibungen, so dass keine Anwendungs-Empfehlungen gegeben werden können. Im Falle eines Östrogendefizits ist die Applikation von Östrogenen bei neurogener Belastungsharninkontinenz ein individueller Heilversuch (E3 Estriol) unter Beachtung von Kontraindikationen (tiefe Beinvenenthrombose, Gerinnungsstörungen, schwere Lebererkrankungen, hormonabhängige Carcinome wie Mammacarcinom, endometriales Karzinom).

3.4.3 Chirurgische Alternativen bei Belastungsharninkontinenz

Bei Versagen von konservativen Therapieversuchen der Belastungsharninkontinenz kann bei Frauen u. a. ein tension-free vaginal tape oder ein alloplastischer Sphinkter, bei Männern die Implantation eines alloplastischen Sphinkters hoch am Blasenhalshilfreich sein. (287), (288), (208), (289), (290). In der Regel ist der ISK bei diesen Patienten erforderlich.

3.4.4 Empfehlungen zur Speicherfunktionsstörung infolge Sphinkterinsuffizienz

Empfehlung 7: Neurogene Belastungsharninkontinenz

7a) Ein medikamentöser Therapieversuche zur Erhöhung des Blasenauflasswiderstandes kann bei leichten Formen der neurogenen Belastungsharninkontinenz unter Beachtung der Einschränkungen in Einzelfällen hilfreich sein (s. Kap. 3.4.2).

Konsens: 100%

7b) Bei Versagen der konservativen Therapie sollen chirurgische Therapien angeboten werden.

Konsens: 94,7%

4 Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Die nachfolgenden Ausführungen orientieren sich an Publikationen der International Children's Continence Society (ICCS), die sich mit den Besonderheiten bei Kindern und Heranwachsenden befassen (291), (292) und an deutschen und internationalen Leitlinien (293), (294). Die Indikation insbesondere zur antimuskarinerger Therapie ist weltweit unbestritten und in den genannten Leitlinien ausführlich diskutiert, so dass die Thematik zur Indikation nur orientierend aufgegriffen wird, soweit dies für das Verständnis zu den Details der medikamentösen Therapie erforderlich erscheint.

4.1 Dringlichkeit von Diagnostik und Therapie

Die weitaus häufigste Ursache einer neurogenen Funktionsstörung des unteren Harntraktes im Kindesalter ist die spinale Dysraphie, sehr viel seltener sind erworbene Querschnittslähmungen (295), (294). In bis zu 90% dieser Kinder mit Dysraphie ist mit einer NLUTD zu rechnen, häufig mit NDÜ und nicht selten mit einer DSD. Diese Kombination birgt das höchste Schädigungsrisiko für den gesamten Harntrakt und die Nierenfunktion bereits im Säuglingsalter in sich (296), (297).

Bei Neugeborenen mit spinaler Dysraphie wird eine frühzeitige Untersuchung des morphologischen und funktionellen Zustandes des unteren und oberen Harntraktes bis zur 12. Lebenswoche gefordert (Ultraschalluntersuchung von Nieren und ableitenden Harnwegen, Zystomanometrie incl. MCU, besser Videourodynamik) (298), (291), (293). Die geeignete Therapie ist nach der Klassifikation der NLUTD auszuwählen (299). Die Dringlichkeit einer frühen Intervention wird durch eine retrospektive Studie von Seki et al (2004) mit 76 MMC-Kindern unterstützt. In der Studie wurde nachgewiesen, dass vor allem urodynamische Parameter wie Low-Compliance ($<10\text{ml/cmH}_2\text{O}$) und Detrusorüberaktivität morphologische Schäden, einen vesikorenenalen Reflux und das Risiko von fieberhaften HWI entscheidend beeinflussen (52).

Neben dem Einsatz des intermittierenden Einmalkatheterismus sind Antimuskarinika meist unverzichtbar (295), (296), (300). Obwohl keines der bekannten Antimuskarinika im Säuglingsalter zur Behandlung einer NDÜ zugelassen ist, darf nicht gewartet werden, bis erste Dilatationszeichen am OHT sichtbar werden (301). Der frühzeitige Therapiebeginn ist häufig alternativlos (302). Sager et al plädieren nach der Geburt von Kindern mit MMC dafür, in den ersten Tagen bis Wochen nach Geburt mit einer antimuskarinerger Therapie (Oxybutynin) zu beginnen, begleitet vom IFK; denn nahezu alle der 60 video-urodynamisch untersuchten Neugeborenen wiesen bei oder kurz nach der Geburt pathologische Auffälligkeiten des unteren oder oberen Harntraktes auf (303).

Betroffene Kinder benötigen im weiteren Verlauf eine lebenslange umfassende medizinische Betreuung, die die fachspezifische Begleitung aller von der Fehlbildung betroffenen Organe sowie eine psychosoziale Unterstützung beinhaltet (298), (296).

Bezüglich des intermittierenden Katheterismus wird auf die S2k Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 043/048, verwiesen (2).

4.2 Therapieziel und altersabhängige Bezugsgrößen

Ziel der antimuskarinerger Therapie ist eine Erhöhung des Reflexievolumens (Blasenvolumen mit der ersten NDÜ) (304), möglichst angenähert an die dem Lebensalter entsprechende

Blasenkapazität, die mit unterschiedlichen Formeln abgeschätzt werden kann ($30 + [\text{Alter in Jahren} \times 30]$ ml) (305); $[(32 \times \text{Alter} + 73)]$ bei neurologisch unauffälligen Kindern (306)]. Für Kinder mit Spina bifida wird bis zu einem Alter von 9 Jahren die Formel $24,5 \times \text{Alter} + 62$ empfohlen, wobei sich die zu erreichende Blasenkapazität vor allem in den ersten 4 Lebensjahren von denen der ersten Formel unterscheidet (306).

Da es keine Normalwerte für die Compliance bei Kindern gibt, kann man sich bei der Einschätzung der Wirkung einer anticholinergen Therapie an der Feststellung von Houle et al. orientieren, dass 95% der Kinder mit unauffälliger Blasenfunktion einen Detrusordruck von 20, höchstens 30 cmH₂O kurz vor Erreichen der maximalen Blasenkapazität tolerieren, unabhängig vom Alter und der Körperoberfläche (307). Bei Orientierung auf diese Werte wird man gleichzeitig dem Konzept des leak-point Volumens und leak-point pressures gerecht, mit einem prognostisch ungünstigen Detrusordruck (308), (296), (309). Ein cut-off des LPP von 40cmH₂O wird in jüngerer Zeit in Frage gestellt und ein sensitiverer cut-off von 20cmH₂O empfohlen, um Schäden des OHT verlässlicher vorherzusagen. 36% der Kinder (70 von 193) hatten mit einem Detrusordruck von mehr als 20cmH₂O Schäden am OHT im Alter von 3 Jahren (310). Im klinischen Management ist es ratsam, den Detrusordruck über das gesamte Volumen über den gesamten Tag so niedrig wie möglich zu halten, im Idealfall unter 20cmH₂O (311), (312). Die AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie“ empfiehlt eine Senkung des Detrusordruckes wesentlich unter 30-40cmH₂O (293).

Bei Kindern herrscht Einigkeit über die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie der NDÜ mit Antimuskarinika, in Verbindung mit dem regelmäßigen intermittierenden Katheterismus. Diese Kombination verringert das Risiko von Schäden am UHT und OHT und vermindert die Notwendigkeit zur chirurgischen Therapie (z. B. u. a. Blasenaugmentation) (301), (313), (314), (297), (315), (293), (298), (295).

4.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Antimuskarinika

In einer Querschnittsstudie aus den USA mit 5.250 Spina bifida Patienten im Alter zwischen 5 und 83 Jahren zeigte sich, dass ca. 50% der Patienten eine antimuskarinerge Therapie erhalten, sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter (316). Die antimuskarinerge Therapie ist die häufigste „Harnblasenmedikation“ im Kindesalter (53,2%).

Zu einer typischen Nebenwirkung bei der Anwendung von Antimuskarinika im Kindesalter zählt die Obstipation, was einen erhöhten Gebrauch von Laxantien nach sich ziehen kann.

Daten über Schädigungen des ZNS bei langdauernder Anwendung von Antimuskarinergika im Kindesalter liegen nicht vor, abgesehen von wenigen Arbeiten mit kleinen Patientenzahlen (317). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Kindern mit MMC ohnehin häufig von Funktionsstörungen des ZNS betroffen sind und daher die Einschätzung von ZNS-Nebenwirkungen sehr schwierig sein kann.

Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 14 Kindern (9 Jungen, 5 Mädchen, Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, 1 mal MMC) ergab nach je 2 Wochen Therapie mit Tolterodin ER und Oxybutynin ER keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit (318). Andere kognitive Fähigkeiten wurden nicht untersucht.

Die folgenden Ausführungen fokussieren sich auf die NDÜ. Bei der Auswahl von Medikamenten zur Behandlung der NDÜ können Erfahrungen in der Behandlung der

idiopathischen DÜ berücksichtigt werden, denn zur idiopathischen DÜ gibt es deutlich mehr Studien.

4.4 Antimuskarinika bei Kindern

4.4.1 Oxybutynin (oral)

Oxybutynin oral ist erst ab einem Alter von 5 Jahren in Deutschland, Österreich und in der Schweiz zugelassen. Kinder mit NLUTD in Folge einer Dysraphie, bei denen ein erhöhter Detrusordruck bei NDÜ festgestellt wurde, sollen bereits nach der ersten Zystomanometrie im frühen Säuglingsalter medikamentös behandelt werden, um Schädigungen des UHT und OHT zu verhindern (296). Analog gilt dies auch für erworbene Rückenmarksschädigungen. Die größte klinische Erfahrung besteht in der Gabe von Oxybutynin, das einzige in den USA zugelassene Antimuskarinikum für die Anwendung bei Kindern.

Dosierung:

Die oral verabreichte Dosis bei Kindern mit idiopathischer OAB (oder DÜ) liegt bei 0,1 bis 0,3mg/kg in 3 Einzeldosen (293).

Kinder im Alter von 5 bis 9 Jahren werden üblicherweise mit 2 bis 3x 2,5mg behandelt, Kinder von 9 bis 12 Jahren mit 2 x 5mg/Tag, Jugendliche mit 3 x 5mg.

Bei Kindern mit NDÜ wird von Kroll et al eine Dosis von 0,2 bis 0,6 mg/kg/Tag in 2 bis 4 Einzeldosen empfohlen (295). Die ICCS empfiehlt bei NDÜ eine Höchstdosis von 0,2mg/kg alle 8 Std. (299), somit eine Gesamtdosis von 0,6mg/kg/Tag und somit fast doppelt so hoch wie bei idiopathischer OAB.

Da Oxybutynin erst ab dem Alter von 5 Jahren zugelassen ist, gelten die Dosisempfehlungen offiziell erst für dieses Alter. Oxybutynin wird jedoch bereits im frühen Säuglingsalter nach erster urodynamischer Untersuchung angewendet. Für dieses Alter existieren keine publizierten Dosisempfehlungen. So muss man sich an den o.g. Empfehlungen orientieren.

Die Maximaldosis bei Jugendlichen (ab 12 Jahre) liegt bei 15mg (319) [primäre Enuresis nocturna]. Diese Tagesdosis wurde in Studien überschritten, wenn die Wirkung unzureichend war, bis 20mg im Falle einer OAB (320), bis 24mg bei NDÜ infolge einer Dysraphie (321).

In einer niederländischen Studie wurden mögliche Nebenwirkungen von Oxybutynin (oral) auf das ZNS von Kindern mit NDÜ untersucht. Verglichen wurde das Verhalten von Kindern mit Spina bifida ohne Oxybutynintherapie (N=16) und mit Oxybutynin-Langzeittherapie seit Geburt (N=16). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (317). Kinder vertragen Oxybutynin relativ gut (322)

4.4.2 Transdermale Applikation von Oxybutynin

Wegen der weitgehenden Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber wird bei der transdermalen Applikation von Oxybutynin der aktive Metabolit N-Desethyloxybutynin, der hauptsächlich für die Nebenwirkungen verantwortlich ist, vermindert gebildet (323). Diese Art der Applikation führte in einer Studie mit 41 Kindern mit NDÜ zu Hautreaktionen in 29,2% der Fälle. Über zentralnervöse UAW, die mit der Therapie im Zusammenhang stehen, wurde nicht berichtet (323). Die Hautreaktion ist auch die häufigste Nebenwirkung bei Erwachsenen (12,5%) (324). Die Harnblasenkapazität verbesserte sich unter transdermaler Anwendung (bis 3,9mg) im Mittel um 69%, ähnlich der in der Vergleichsgruppe mit oralem Oxybutynin (bis 15mg) um 76%. In derselben Studie

zeigte sich bei Erwachsenen, dass das Verhältnis der Plasmakonzentration von N-Desethyloxybutynin/Oxybutynin bei transdermaler Anwendung fast fünfmal geringer ist als bei oraler Einnahme. Über zentrale UAW ist nichts bekannt bzw. wurde nichts berichtet (76). Gleason et al (2014) berichteten über 35 Kinder mit nichtneurogener OAB (4-16 Jahre), die andere Applikationsformen von Oxybutynin nicht tolerierten und eine transdermale Dosierung von 3,9mg/Tag erhielten, mit einer Symptombesserung in 97%. Die mittlere Blasenkapazität stieg von 104 auf 148 ml. Hauptsächliche UAW war die lokale Hautirritation in 35%, was in 20% zum Therapieabbruch führte. Andere signifikante UAW seien nicht aufgetreten (325), (299).

Sollte transdermales Oxybutynin bei Kindern zur Anwendung kommen, empfiehlt sich bei der Re-Applikation ein Wechsel der Hautstelle. In Deutschland steht nur eine Dosierungsform von 3,9mg zur Verfügung. Der National Health Service in Großbritannien hat transdermales Oxybutynin in ein mögliches Behandlungsschema bei Kindern mit OAB mit dem Vermerk aufgenommen, dass es für Kinder keine Zulassung gibt (326).

4.4.3 Intravesikale Applikation von Oxybutynin

Zu Besonderheiten der intravesikalen Gabe wird auf Kapitel 3.2.5 verwiesen. Oxybutynin ist als Arzneimittel in einer Fertigspritze zur intravesikalen Instillation in Deutschland und Österreich für Kinder über 6 Jahren zur Unterdrückung einer neurogen bedingten Detrusorüberaktivität zugelassen. Die Voraussetzung für die Anwendung der Instillationstherapie ist der regelmäßige intermittierende Katheterismus. Die ausreichende Wirksamkeit der antimuskarineren Therapie muss durch eine Zystometrie (Beurteilung der Compliance, der adäquaten Höhe des Reflexievolumens sowie der ausreichenden Senkung des Detrusor-LPP auf deutlich unter 40cmH₂O) überprüft werden.

In einer Studie mit 10 Kindern wurde die Wirkung einer 15 Jahre andauernden intravesikalen Instillation von Oxybutynin kontrolliert (315). Bei Studienbeginn waren 7 Kinder jünger als 5 Jahre, das jüngste Kind 6 Monate alt. Zu Beginn der Studie befand sich die Blasenkapazität im 5%-Bereich der zystometrisch/zystographisch beschriebenen Alters-Normwerte von Kindern mit Reflux ohne NLUTD (327), 15 Jahre später im 50%-Bereich.

In der Therapie der NLUTD mit Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie wird bei Säuglingen und Kindern eine höhere Wirksamkeit bezüglich der Reduktion der Detrusorüberaktivität und bessere Verträglichkeit bei intravesikaler Applikation im Vergleich zur oralen Einnahme von Oxybutynin erreicht (328), (Vermeidung des First-Pass-Effekts (149)). Trotzdem ist diese Therapie bei Kindern mit NLUTD nicht nebenwirkungsfrei. In einer Metaanalyse mit 2 prospektiven und 6 retrospektiven Studien zeigte sich, dass 22% der insgesamt 297 Kinder die Instillationstherapie mit Oxybutynin wegen Nebenwirkungen abgebrochen hatten (329). Kaplinsky et al bestätigten diese Rate an Therapieabbruchern (25%) wegen Nebenwirkungen (insgesamt 7 Kinder, je eines auf Grund von Anfällen, Hitzewallungen und Hyperaktivität, Hitzewallungen und Schwindel, Kopfschmerzen und Benommenheit, Schwindel und Mundtrockenheit, und 2 Kinder Obstipation/schwere Obstipation) in einer Studie mit 28 Kindern (330).

Ferrara et al berichteten bereits 2001 über die Möglichkeit zentraler Nebenwirkungen bei der intravesikalen Applikation von Oxybutynin. In dieser Studie mit 34 von 101 Kindern mit NLUTD brachen 6 Kinder (17,6%) die intravesikale Oxybutynin-Instillation ab, wegen Nebenwirkungen wie Halluzinationen, kognitive Beeinträchtigungen und Schläfrigkeit (331). Gleichzeitig wechselten aber 8 von 67 Kindern aus der Gruppe mit oraler Therapie in die Gruppe mit intravesikaler Applikation. 11 beendeten die Therapie vorzeitig auf Grund von UAW. In jedem Fall verschwanden die Nebenwirkungen nach Absetzen der Therapie

vollständig. In beiden Gruppen zeigte sich eine Verminderung der HWI-Rate (in 69%), eine Verbesserung der Blasenkapazität (in 70%) und eine Verminderung des leak-point pressures (in 64%). In einem Literaturreview stellten Inoue et al (2012) eine UAW-Rate der Oxybutynin-Instillationstherapie von 0-33,3% heraus (332).

Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig (330). Es gibt keine explizite Empfehlung zur Anfangsdosierung. Die in Studien verabreichten Dosierungen reichen von 5mg 2x (333), (330) über 0,04-0,17 mg/kg 2x (334), bis 0,1-0,2mg/kg 2x (331). Eine Dosisescalation bis auf 0,9mg/kg wurde beschrieben (148). Im Zuge der letztgenannten Dosierung traten als UAW Obstipation und Mundtrockenheit auf, was aber nicht zum Abbruch der Therapie geführt habe. Kontinenz konnte in einem von 5 Fällen erreicht werden.

Die ICCS empfiehlt eine Dosis von 0,2mg/kg alle 8 Std. ohne Angabe einer Höchstdosis (299). In einer Publikation wird erwähnt, dass viele Anwender mit folgender Formel arbeiten: Als Einzeldosis 1mg/Alter des Kindes (in Jahren) bis zu einer Maximaldosis von 5mg/Einzeldosis (291).

Kroll berichtet in seiner Übersichtsarbeit von 2017, dass in den meisten verfügbaren Studien 10mg Oxybutynin als Tagesdosis, in Einzelfällen bis 20mg als Tagesdosis verwendet wurden (295). Betont wird die Gefahr von zentralnervösen Nebenwirkungen (z.B. kognitive Beeinträchtigung), die sich in ihrer Ausprägung unterscheiden können von der oralen Gabe von Oxybutynin (295).

Bei Beginn dieser Therapie sollte man mit niedrigen Dosen beginnen. Die Eltern müssen über die möglichen UAW und die Notwendigkeit der Dosisanpassung aufgeklärt werden.

4.4.4 Propiverin

Propiverin ist in vielen Ländern nach Vollendung des 1. Lebensjahres als Arzneimittel zugelassen, sowohl für die idiopathische wie auch für die NDÜ (335). In vielen Ländern ist das Medikament nicht gebräuchlich (z.B. in den USA). Daher ist die Anzahl verfügbarer Studien zur Anwendung von Propiverin bei NDÜ gering.

Propiverin kann mangels Alternative nach entsprechender Beratung und Aufklärung der Eltern auch bei Säuglingen mit NULTD zur Anwendung kommen (Off-Label-Use), ähnlich wie bei Oxybutynin.

Retrospektive und placebokontrollierte Studien bei Kindern mit idiopathischer OAB deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Propiverin und Oxybutynin vergleichbar ist, und Nebenwirkungen bei der Gabe von Propiverin seltener sind (336), (337), (338), (304).

In einer placebokontrollierten Studie erhielten 87 Kinder Propiverin (10-15mg) und 84 Kinder ein Placebo (339) [OAB]. Die Nebenwirkungsrate der Verumgruppe war vergleichbar mit der der Placebogruppe (23% vs 20%). Unter Propiverin war eine signifikante Senkung der Miktionsfrequenz, ein Anstieg des Miktionsvolumens und eine Verminderung der Inkontinenzepisoden zu verzeichnen.

Propiverin wurde in einer retrospektiven Studie mit 68 Kindern mit OAB in einer Dosierung von 10mg (N=25) und 20mg (N=43) verabreicht. Nur 2 Kinder klagten über Nebenwirkungen [Verstopfung und Mundtrockenheit] (340).

Das günstigere Nebenwirkungsprofil von Propiverin zeigte sich bei der Behandlung von Kindern mit idiopathischer OAB (339), (340). McKeage (2013) und Kroll (2017) empfehlen den bevorzugten Einsatz von Propiverin bei Kindern (304), (295).

Durch die „International Consultation on Incontinence“ (ICI) wird unter Verweis darauf, dass Propiverin als 2. Antimuskarinikum für Kinder von der EMA zugelassen wurde, die bevorzugte Gabe bei Kindern mit idiopathischer OAB befürwortet, auch aufgrund der Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Phase 3 Studie (level of evidence 1) (341).

Dosierung:

Die empfohlene Dosis sowohl bei idiopathischer OAB und NDÜ liegt bei 0,4 – 0,8mg/kg in 2 Einzeldosen. Die Behandlung sollte mit der niedrigeren Dosis begonnen werden und nach 2-4 Wochen auf die empfohlene Höchstdosis gesteigert werden. Eine Kontrolle mittels Zystometrie sollte stattfinden.

Bei mangelndem Therapieerfolg ist die Überschreitung der zugelassenen Tagesdosis von 0,8mg/kg beschrieben. In einer placebokontrollierten Studie mit 20 Kindern mit NLUTD im Alter von 3 Monaten bis 18 Jahren erhielten 3 Kinder eine Dosis bis 1,58mg/kg, ohne größere Probleme. In der Studie zeigten 2 Kinder mit Dosierungen von 0,23-0,8mg/kg Konzentrationsschwächen (342), was gezielt im Zuge der Nachsorge erfragt werden sollte. Die mittlere Dosierung in dieser Studie lag bei 0,68mg/kg.

4.4.5 Solifenacin

Die Pharmakokinetik von Solifenacin zeigt keine Altersunterschiede und keine Unterschiede bei Kindern mit nichtneurogener und bei neurogener LUTD (343). Nur für Solifenacin-Suspension besteht eine Zulassung für Kinder mit neurogener Detrusorüberaktivität im Alter von 2-18 Jahren in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Es existieren 2 Studien an Kindern zum Einsatz von Solifenacin bei idiopathischer OAB (344), (345) und 3 Studien zum Einsatz bei Kindern mit NDÜ (346). Um die Dosierung im Kindesalter zu erleichtern, wurde im Falle von Solifenacin in zwei pharmakologischen Studien zunächst eine Äquivalenzdosis zur Erwachsenendosis von 5mg errechnet (347). Dafür erhielten 14 Kinder mit NDÜ (je 7 Kinder im Alter von 5-11 und 12-17 Jahren) entsprechend ihrem Gewicht eine Dosis von Solifenacin, die aus Erwachsenenenddaten nach steady-state-Daten extrapoliert wurde. Daraus bildete man Gewichtsklassen, da sich gezeigt hatte, dass die mittlere maximale Plasmakonzentration von Solifenacin in beiden Kindergruppen ähnlich war. Anschließend ermittelte man die zu applizierende Dosis bei Kindern (Pädiatrischen Äquivalentdosen [PED]), die den Erwachsenenendosen von 5mg, 7,5mg und 10 mg Solifenacin entsprach. Nach einer weiteren Studie mit jüngeren Kindern im Alter von 2-5 Jahren erfolgten Berechnungen zu einer niedrigeren PED von 2,5mg (346). Aus allen 3 Studien ergab sich folgendes Dosierungsschema (Tab. 9):

Tabelle 9 Gewichtsgruppen und PED für Solifenacin für Kinder mit NDÜ				
{aus den Zulassungsunterlagen der FDA (346)}				
Gewichtintervall (kg)	PED 2,5mg	PED 5mg	PED 7,5 mg	PED 10mg
6,0 – 7,9	0,8	1,6	2,4	3,2
8,0 – 9,9	0,9	1,8	2,6	3,6
10,0 – 12,4	1,0	2,0	3,0	4,2
12,5 – 17,4	1,2	2,4	3,6	4,8
17,5 – 23,4	1,3	2,6	3,8	5,2
23,5 – 30,0	1,4	2,8	4,4	5,8

Die Solifenacin-Suspension (1mg/ml) ist für Kinder (2-18Jahre) zugelassen und kann auch in Deutschland verordnet werden (s. o.).

Solifenacin in Tablettenform ist für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Solifenacin (1,25mg bis 10mg tgl.) wurde bei 244 Kindern mit nicht-neurogener und neurogener überaktiver Blase untersucht (NDÜ – N= 53, NNDÜ – N=191), bei denen die Anwendung von Oxybutynin oder Tolterodin erfolglos war. Die unkontrollierte Studie mit einem mittleren Follow-up von 21 Monaten zeigte mit Steigerung der Dosis bis 10mg sowohl objektive wie auch subjektive Erfolge (348), (349). Eine aktuelle Studie (Franco et al [2020]) bei 99 Kindern mit NLUTD im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahre bestätigte die Wirkung von Solifenacin. In der Altersgruppe bis 5 Jahre kam es nach 24 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der MZBK um 37,0 [SD 102,9]ml), in der Gruppe 5-18 Jahre um 57,2ml (350). Die Dosis konnte bei unzureichender Wirkung, vorausgesetzt es traten keine intolerablen Nebenwirkungen auf, von einer einmaligen Tagesdosis von 2,5mg (PED) in 2,5mg (PED)-Schritten bis auf 10mg (PED) in dreiwöchigen Schritten hochtitriert werden. Die Hauptnebenwirkung war die Obstipation (N=9 [20,9%]) (350). Kognitive Einschränkungen oder klinisch relevante EKG-Veränderungen waren bei den Kindern in der Studienpopulation (N=99) nicht zu verzeichnen (350), (346).

Dosierung:

Das Arztspezialitätenregister BASG (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen) in Österreich hat für die 0,1%ige Solifenacin-Suspension folgende Dosisempfehlung bezogen auf das Körpergewicht veröffentlicht:

- 9 bis 15 kg: Initialdosis 2mg, Maximaldosis 4mg
- >15 bis 30kg: Initialdosis 3mg, Maximaldosis 5mg
- >30 bis 45kg: Initialdosis 3mg, Maximaldosis 6mg
- >45 bis 60kg: Initialdosis 4mg, Maximaldosis 8mg
- > 60kg: Initialdosis 5mg, Maximaldosis 10mg

4.4.6 Tolterodin

Tolterodin ist für Kinder nicht zugelassen. Die Substanz wird als Filmtablette (1mg/2mg) und als Retardtablette (4mg) angeboten.

Die Anwendung wurde in mehreren Studien geprüft, bei Kindern mit NNDÜ und NDÜ.

In einem Review aus dem Jahr 2013 wird ausgeführt, dass Tolterodin bei NNDÜ im Vergleich zur Anwendung von Oxybutynin eine vergleichbare Effektivität mit einem jedoch günstigeren Nebenwirkungsprofil als Oxybutynin aufweist (351).

Mehrere Studien zur Anwendung von Tolterodin bei NLUTD mit insgesamt 96 Kindern in unterschiedlichem Alter (3 Monate bis 16 Jahre) sind veröffentlicht worden: Tolterodin wurde gut vertragen und war ähnlich wirksam wie Oxybutynin (352), (353). In einer weiteren Studie war bei einer Dosis von 0,1mg/kg (in 2 Einzeldosen) die urodynamisch kontrollierte Wirksamkeit im Vergleich zu einer Standarddosis von Oxybutynin identisch, die Verträglichkeit jedoch besser (22 Kinder, NDÜ) (354).

Eine Studie mit 43 Kindern (40 MMC, 3 traumatische QSL) mit NDÜ zeigte die Wirksamkeit von Tolterodin in der Langzeitanwendung (5 Jahre) (Gruppe 1 regelmäßige Einnahme Tolterodin, Gruppe 2 unregelmäßig), mit einem signifikanten Effekt auf die maximale Blasenkapazität [MBK] (Baseline Gruppe 1: MBK =249,5 ± 126ml, Zunahme MBK = 354,7 ± 119ml; Baseline Gruppe 2 MBK =214,7 ± 78,8ml, Abnahme der MBK auf 194,7 ± 103,7ml) (355).

In einer Studie mit 30 Kindern (2-16 Jahre) mit NDÜ wies Tolterodin (0,12mg/kg) bezüglich der urodynamischen Daten keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Oxybutynin (0,4-0,6mg/kg) auf, über Nebenwirkungen klagten aber weniger Kinder (4 statt zuvor 7, statistisch signifikant) (356), eine Beobachtung, die in allen anderen aufgeführten Studien ebenfalls gemacht wurde. Tolterodin wird häufiger bei Jugendlichen (Off-Label-Use) mit idiopathischer überaktiver Blase verordnet.

Die Gabe von Tolterodin im Kinder- und Jugendalter erscheint trotz fehlender Zulassung vertretbar (Off-Label-Use), wenn Oxybutynin oder andere zugelassene Antimuskarinika wegen unzureichender Effizienz und/oder Unverträglichkeit nicht verordnet werden können.

Daten zu zentralen UAW bei Kindern liegen nicht vor, zu Daten bei Erwachsenen mit EEG-Untersuchungen nach Einnahme von Plazebo, Oxybutynin, Tolterodin und Trosipium wird auf Kap. 3.2.1.1, S. 15/16 verwiesen.

Dosierung:

Einheitliche Dosierungsempfehlungen für die Behandlung einer NDÜ liegen nicht vor.

Dosisfindungsstudien wurden durchgeführt, an Säuglingen und Kindern bis zum Alter von 10 Jahren, beginnend mit einer Dosis von 0,03mg/kg, steigend bis auf 0,12mg/kg 2 x täglich. Jugendliche zwischen 11 und 16 Jahren wurden mit Retardtabletten behandelt, in einer Dosierung von 2mg bis 6mg (353).

Reddy et al gaben Kindern mit NDÜ zwischen 4 Monaten und 4 Jahren 0,2mg bis 2mg 2 x täglich, Kindern von 5-10 Jahren 0,5 bis 4mg 2 x täglich, Jugendlichen zwischen 11 und 16 Jahren 2, 4 oder 6mg pro Tag (als Retardtablette) (352).

Bei Kindern mit NDÜ (N=12) hat sich eine Dosis von 0,1mg/kg, aufgeteilt in 2 Einzeldosen, als wirksam erwiesen (signifikante Steigerung der maximalen Blasenkapazität von 120,2 auf 173,0, der Compliance von 8,7 auf 13,5 cmH₂O, Abfall des mittleren maximalen Detrusordrucks von 70,1 auf 37,9 cmH₂O, (354).

4.4.7 Trospium

Trospium ist für die Behandlung von Kindern über 12 Jahren zugelassen. Trospium hat nur sehr wenige zentralnervöse Nebenwirkungen [geringer Einfluß auf die EEG-Theta-Aktivität (83)] und findet vor allem bei der kindlichen, idiopathischen OAB Anwendung (357), (358), (359), mit besserer Tolerabilität im Vergleich zu Oxybutynin. Untersuchungen zu Trospium bei NLUTD sind spärlich.

In der Literatur wird der Einsatz von Trospium bei jugendlichen Patienten älter als 12 Jahre mit NDÜ als nebenwirkungsarme Therapie befürwortet (360). Bei Kindern zwischen 3 und 14 Jahren mit idiopathischer OAB wurden keine die Therapie beeinflussenden Nebenwirkungen beobachtet und sowohl die Sicherheit als auch das Ausbleiben von zentralen Einschränkungen betont (359).

Es gibt keine übereinstimmenden Dosisempfehlungen. Aus einer Studie aber ist bekannt, dass nur 10% des Trospiums gastrointestinal aufgenommen werden und eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Aufnahme noch einmal auf $\frac{1}{4}$ senkt (361). In derselben Studie wurde gezeigt, dass der Peak bei Einnahme am Morgen höher ist als am Abend, während bei einer Einnahme 2xtgl ein 2. Abendpeak fehlte. Der maximale Spiegel wird im Plasma ca. 6 Stunden nach Einnahme von Trospium erreicht, die Halbwertszeit liegt um 12-14 Stunden. Bei Einnahme der doppelten Dosis erhöht sich vor allem die morgendliche Plasmakonzentration. Das erklärt die Dosierungsunsicherheiten.

Dosierung:

Eine definitive Dosierungsempfehlung für die Behandlung einer NDÜ für Kinder und Jugendliche besteht aufgrund der geringen Datenlage nicht (357), (295).

Bei der idiopathischen OAB wird ab dem 12. Lebensjahr empfohlen, mit einer morgendlichen Dosis von 5mg zu beginnen, bei unzureichender Wirkung auf 2x5mg bis 3 x 5mg zu steigern bzw bei prompter Wirkung auf 2,5mg zu reduzieren. Eine Maximaldosis von bis zu 3 x 15mg wie bei Erwachsenen ist möglich (293), (s. Tab 10). Klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten sind aufgrund der renalen Elimination nicht zu erwarten (361).

Die meisten Erfahrungen wurden bei nichtneurogenen Funktionsstörungen des UHT gesammelt. Die Ergebnisse zur Tolerabilität und Medikamentensicherheit dürfen auf neurogene Funktionsstörungen des unteren Harntraktes bei Kindern übertragen werden. Bei Einleitung einer solchen Therapie bei Kindern mit NDÜ sollte die Effizienz von Trospium urodynamisch kontrolliert werden, um die Dosierung individuell anzupassen.

4.4.8 Fesoterodin

Fesoterodin kann bei Kindern nur im Off-Label-Use eingesetzt werden. Eine Studie zur Anwendung von Fesoterodin (2mg, 4mg, 8mg) bei Kindern mit NDÜ im Alter von 6-17 Jahren wurde im Februar letzten Jahres abgeschlossen, die Ergebnisse sind aber noch nicht publiziert (Stand 01.08.2021) worden (362)⁵.

Bisher vorliegende Daten zeigen, dass die Anwendung von Fesoterodin bei Kindern sicher ist und das Präparat gut toleriert wird (106).

⁵ Die Daten können ohne Wertung hier eingesehen werden:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01557244> (Zugriff: 13.09.2021)

4.4.9 Darifenacin

Zu Darifenacin liegen keine Studien bei Kindern mit NDÜ infolge NLUTD vor, welche die Unbedenklichkeit in der Anwendung bei Kindern belegen würden.

4.4.10 Kombinationen zweier Antimuskarinika (Beispiele)

Bolduc et al (2009) publizierten Ergebnisse einer Kombinationstherapie-Studie mit Oxybutynin 10 bis 30mg, Tolterodin 4mg und/oder Solifenacin 5 bis 10mg bei 33 Kindern (19 mit NDÜ, 14 mit OAB), die bei einer Monotherapie refraktär geblieben waren. Primärer Endpunkt war das Erreichen von Kontinenz, der sekundäre Endpunkt war die Tolerabilität und Sicherheit. 17 Kinder wurden kontinent, bei 14 Kindern war die Harninkontinenz deutlich, bei zwei moderat gebessert. Es wurde über keine UAW berichtet (363).

In einem update wurde 2014 über 56 Kinder (mittleres Alter: $11,4 \pm 3,5$ Jahre) berichtet. 25 der Kinder hatten eine NDÜ, 31 eine OAB. Eingesetzt wurde Oxybutynin 10 bis 30mg, Tolterodin 4mg und/oder Solifenacin 5 bis 10mg. 20 Kinder der NDÜ-Gruppe übten den IK aus. In der NDÜ-Gruppe reduzierte sich die Inkontinenzrate von 3,7 auf 0,5 pro Tag. Die entleerten Harnvolumina stiegen von 184ml auf 369ml, die zystometrische Kapazität stieg von 209 auf 419ml und der Detrusordruck fiel von 64ml/cmH₂O auf 22ml/cmH₂O. 50% der Studienpopulation hatten keine UAW, 36% beklagten milde UAW (Mundtrockenheit 17, Obstipation, Dysopie und Kopfschmerzen je 1) und 8% - moderate UAW (Mundtrockenheit - 7, aggressives Benehmen - 1). Die Verteilung von NDÜ zu OAB bezüglich der UAW war mit 13:15 annähernd gleich (364).

Fahmy et al zeigten 2016 bei 72 Kindern mit therapierefraktärer OAB mit hochdosiertem Oxybutynin-Monotherapie und zusätzlicher Trosipiumgabe (10-20mg) eine Kontinenz bei 22,1%, eine Reduktion der Inkontinenzepisoden bei 45,8% und intolerable UAW bei 2,7% der Kinder. Die Autoren betonten die Effektivität und die Sicherheit dieser Kombinationstherapie (365).

Kroll weist in einer Übersicht ausdrücklich auf die Möglichkeit der Kombination zweier Antimuskarinika und auf die Kombination eines Antimuskarinikums mit Mirabegron hin (295), ebenso auch Stein et al (294). Zu Kombinationen von Antimuskarinika mit dem selektiven β_3 -Adrenozeptoragonist Mirabegron s. Kap. 4.5.1.

4.4.11 Dosierungen der Antimuskarinika bei NDÜ bei Kindern und Adoleszenten

Tabelle 10 Antimuskarinika bei NDÜ im Kindesalter		
Arzneimittel	Dosisempfehlungen	Anmerkungen
Oxybutynin Oral	Normaldosis: 0,1mg/kg bis 0,3mg/kg Maximaldosis: 0,4mg/kg Kinder 5-9 Jahre: 2-3x tgl 2,5mg Kinder 9-12 Jahre: 2 x tgl 5,0mg 12 Jahre und älter: 3 x tgl 5,0mg ICCS*: Maximaldosis 3 x 0,2mg/kg	Zugelassen für Kinder über 5 Jahre Anwendung Off-Label-Use bei neurogener Detrusor-überaktivität (NDÜ) bereits im Säuglingsalter
Oxybutynin intravesikal Lösung 1mg/ml (0,1%)	ICCS*: 0,2mg/kg 2 x tgl Dosisescalation bis 0,7mg/kg bzw. 0,9mg/kg in 2 ED beschrieben (113)	Zugelassen bei Kindern ab 6 Jahren Anwendung Off-Label-Use auch bei jüngeren Kindern
Propiverin	0,4mg/kg bis 0,8mg/kg in 2 ED Dosisescalation bis 1,58mg/kg/ beschrieben (339)	Zugelassen für Kinder über 1 Jahr Anwendung Off-Label-Use auch im Säuglingsalter
Solifenacin Suspension Solifenacin succinat 1mg/1ml = Solifenacin 0,75mg/1ml	1mg=1ml der Suspension** 9-15kg: min 2mg, max 4mg >15-30kg: min 3mg, max 5mg >30-45kg: min 3mg, max 6mg >45-60kg: min 4mg, max 8mg >60kg: min 5mg, max 10mg	Zugelassen für Kinder und Jugendliche von > 2 – 18 Jahren
Tropium	2 – 3 x 5mg 2 – 3 x 10mg Erwachsene: bis 3 x 15mg	Zugelassen für Jugendliche > 12 Jahre
Tolterodin	0,1mg/kg in 2 ED Jugendliche: bis 2 x 2mg oder 1 x 4mg (Retardtablette)	Im Kindesalter nicht zugelassen Keine einheitlichen Dosisempfehlungen
Fesoterodin Darifenacin	Bisher keine Studien mit verwertbaren Dosisempfehlungen	Im Kindesalter nicht zugelassen

*ICCS: International Children's Continence Society

**Empfehlungen des Arztspezialitätenregisters BSAG (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen) / Österreich für die Anwendung von Solifenacin-Lösung

4.5 Alternativen zur antimuskarinergen Therapie

4.5.1 Mirabegron

Für Mirabegron gibt es keine Zulassung bei Kindern (366). In einem sehr hohen Anteil bewegt man sich in der Pädiatrie im Off-Label-Use (367), (368). Im Off-Label-Use liegen Erfahrungen als Mirabegron-Monotherapie oder in Kombination mit einem Antimuskarinikum bei Kindern vor (293), (369), (370), (371).

Mirabegron wurde im Rahmen einer prospektiven Off-Label-Studie für die mediane Dauer von 11,5 Monaten bei Kindern mit OAB untersucht. Die Blasenkapazität verbesserte sich im Median von 150 auf 200ml, 13 der 58 Kinder wurden kontinent, bei 39 Kindern wurde die Inkontinenz gemildert (372).

In einer weiteren Studie wurde eine Kombinationstherapie (Mirabegron + Solifenacin) bei Kindern mit OAB, die auf eine konventionelle antimuskarinerge Behandlung nicht ansprachen, untersucht (373). Bei allen Kindern trat eine Verbesserung der Kontinenzsituation ein, 12 der 35 Kinder wurden „trocken“. Nur 2 Kinder brachen die Therapie wegen intolerabler Nebenwirkungen ab (hoher Restharn, Nebenwirkungen), 7 Kinder beschrieben die typischen leichten Nebenwirkungen einer antimuskarinergen Therapie (373).

Eine klinische Phase 3 Dosisfindungsstudie (2021) demonstrierte Daten zu 68 Kindern mit MMC in 2 Gruppen, Kinder 3 bis <12 Jahre (KGr) und Jugendliche 12 bis <18 Jahre (JGr), alle mit IK/ISK. Die Dosierung erfolgte zu Beginn mit einer Pädiatrie-Äquivalentdosis (PED) von 25mg, die danach bis auf 50mg gesteigert wurde, es sei denn, die Wirkung mit 25mg war bereits ausreichend. In der KGr vergrößerte sich die MZK signifikant um 72ml in Woche 24 und in der JGr um 113ml. Sowohl das Reflexievolumen als auch das mittlere morgendliche Katheterisierungsvolumen nahmen in beiden Gruppen signifikant zu, die Inkontinenzepisoden nahmen signifikant um etwa eine Episode/Tag in beiden Gruppen ab. Zusammenfassend wurde die Anwendung von Mirabegron bei Kindern als effektiv eingestuft. Neue Sicherheitsaspekte seien nicht aufgetreten und das Profil von UAW entspräche dem bei Erwachsenen (374).

In einer retrospektiven Studie wurden 66 Kinder (6-14 Jahre) mit Spina bifida entweder nur mit Mirabegron oder mit einer Kombinationstherapie behandelt (375). Die mittlere maximale Blasenkapazität verbesserte sich von zuvor 180ml auf 300ml unter 50mg Mirabegron und auf 333,5ml unter einer Kombination aus Mirabegron 50mg und dem zuvor eingenommenen Antimuskarinikum (Trospium, Propiverin, Sofenacin und Oxybutynin). Unter beiden Regimen ging die Zahl der VUR-Einheiten auf die Hälfte zurück (von 8 auf 4). Die Compliance verbesserte sich ebenso, von 8,7ml/cmH₂O unter dem bis dahin ineffektiven Antimuskarinikum, auf 20ml/cmH₂O unter Mirabegron 50mg und auf 32,4ml/cm H₂O unter der Kombination des zuvor ineffektiven Antimuskarinikums + 50mg Mirabegron (375). Nach einer ersten Dosisfindungsstudie für die gewichtsadaptierte Applikation bei Kindern und Jugendlichen wird eine Phase 3 Studie erwartet, um einen gewichtsadaptierten Dosisrungsalgorithmus zu entwickeln (376). Die Einzeldosengaben zeigten keine UAW.

Dosierung:

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche liegen nicht vor:

Kroll schlägt im Rahmen einer Studie folgende Dosis vor:

Patienten < 20kg	12,5-25mg einmal täglich
Patienten 20-40kg	25-50mg 1 x täglich
Patienten > 40kg	50mg einmal täglich (295).

Hierzu liegen bisher noch keine Studienergebnisse vor, bis auf die von Baka-Ostrowska et al (374).

Wie bei jeder Off-Label Behandlung sind Aufklärung, Überwachung und Meldung von UAW erforderlich. Bei Therapie mit Mirabegron ist vor allem auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie zu achten.

4.5.2 Botulinumneurotoxin A

Der Einsatz von Botulinumtoxin A erfolgt bei Kindern im Off-Label-Use. Inzwischen gibt es gute Erfahrungen mit der Injektion von Onabotulinumtoxin und Abobotulinumtoxin bei Kindern mit NLUTD und medikamentös unzureichendem Therapieerfolg.

Schulte-Baukloh berichtete 2002 über eine erfolgreiche und nebenwirkungsfreie Injektion in den Detrusor von Onabotulinumtoxin (12U/kg bis max 300U) bei Kindern mit Spina bifida (an 30-40 verschiedenen Stellen des Detrusors, das Trigonum aussparend) [17 Kinder, mittleres Alter 10,8 Jahre] (377), (313).

Schulte-Baukloh et al [2003] (378) zeigten bei 20 Kindern einen Rückgang der Inkontinenzepisoden (Inkontinenz-Score 0-3: vor Injektion $2,4 \pm 0,18$, nach 3 Monaten post injectionem $1,7 \pm 0,32$), eine Zunahme der maximalen Blasenkapazität (MBK vor Injektion $163,05 \pm 20,88$ ml, nach 3 Monaten $200,6 \pm 24,26$ ml) und des Reflexievolumens (von $97,13 \pm 17,18$ ml auf $162,82 \pm 28,17$ ml) sowie eine Absenkung des maximalen Detrusordruckes (von $59,50 \pm 7,04$ cmH₂O auf $46,67 \pm 8,73$ cmH₂O). Die Wirkung hielt mit fallender Tendenz bis 6 Monate an. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Nachinjektion erforderlich. Eine fibrosierte Blase würde auf die BoNT-A-Injektion nicht ansprechen (378).

Schulte-Baukloh et al stellten 2004 Ergebnisse nach BoNT-A-Injektionen in den Detrusor bei 24 Kindern (Alter im Mittel 11,9 Jahre, 2,5-20Jahre) vor, bei denen trotz supramaximaler antimuskarinerger Therapie die Detrusordrücke über 40 cmH₂O blieben. Das Ausgangsreflexievolumen von 95,7 ml konnte nach 1, 3 und 6 Monaten um 84%, 68% bzw. 23% gesteigert werden, die Compliance veränderte sich von einem Ausgangswert von 14,4 ml/cmH₂O nach 1, 3, 6 Monaten um +127%, +58%, -13%, die maximalen Detrusordrücke veränderten sich in den entsprechenden Zeiträumen um -41%, -22%, +4%. Der Inkontinenzscore sank zu den genannten Nachsorgezeiten um -46%, -15% und -13%. Bei 5 Kindern konnte keine ausreichende Drucksenkung erreicht werden, so dass diese einer intestinalen Blasenaugmentation zugeführt wurden (379).

2005 berichteten Schulte-Baukloh et al in einer retrospektiven Studie (10 Kinder, 6 Jungen, 4 Mädchen; Alter 2,9-15,3 Jahre, 8 Kinder mit MMC, 2 Jungen mit intraspinalem Astrozytom, einer mit SCI) über die Erfahrungen mit wiederholten Anwendungen von Botulinumneurotoxin. Alle Kinder hatten intravesikale Drücke von >40cmH₂O trotz hoch dosierter antimuskarinerger Therapie. Die Wiederholungsinjektionen fanden nach durchschnittlich 7,8 (4-18) Monaten nach Zunahme der Harninkontinenz statt. 6 Monate nach der 1. Injektion fanden sich bei 10 Kindern folgende Veränderungen. Das Reflexievolumen (RV) stieg von 68,1ml auf 146,7ml, der maximale Detrusordruck (MDP) fiel gering von 65,7cmH₂O auf 60,7cmH₂O, die MZBK stieg von 111,9ml auf 231ml und die Compliance von 11,2 ml/cmH₂O auf 15,4 ml/cmH₂O. Nach der 3. Injektion stieg das RV von 100,2 ml auf 163,3ml. 4 Kinder erhielten 5 Injektionen. Relevante UAW seien nicht aufgetreten, abgesehen von einem epileptischen Anfall ein paar Tage nach der 1. Injektion bei zuvor bekannter Epilepsie, so dass hier der causale Zusammenhang unklar blieb (380).

Lusuardi et al bezeichneten die BoNT-A-Injektion als sichere, minimalinvasive Therapie bei Spina-bifida-Kindern, bei denen weder eine orale noch eine intravesikale Antimuskarinikaapplikation Wirkung zeigte. Bei 12 Kindern (mittleres Alter 5,8 Jahre, alle mit IK) führte die Injektion von BoNT-A (10U/kg bis maximal 360U) in 25-40

Einzelinjektionen nach drei Monaten zu einer signifikanten Steigerung des mittleren RV von 72 ml auf 298 ml, der Compliance von 18,3 auf 51,2ml/cmH₂O und der MZBK von 136,3 auf 297,0ml. 10 Kinder waren kontinent, für 2 Kinder wurde eine deutliche Abnahme der Inkontinenz (Inkontinenzscore von 3 auf 1) beschrieben. Komplikationen traten nicht auf (381).

Altaweel et al. wendeten nur 5U/kg (max. 300 IU) mit 10-30 Injektionen an und bestätigten die positive Auswirkung auf die urodynamischen Parameter [20 Kinder und Adoleszente, 8-20 Jahre] (382). Die maximale Blasenkapazität erhöhte sich im Mittel von 216 auf 338ml, der maximale Detrusordruck wurde von 43 auf 22cmH₂O signifikant gesenkt. Die Wirkung hielt im Mittel 8,1 Monate an. Bei 7 von 20 Patienten blieb die Therapie ohne Erfolg (382).

Figuera et al. berichteten über gute Erfahrungen bei 17 Kindern mit Spina bifida über 4 Jahre, bei durchgehender Injektion von 300IU OBoNT alle 6 Monate (383). Alle Kinder hatten eine medikamentöse Therapie entweder nicht vertragen oder diese hatte keine Wirkung gezeigt. 7 der 17 Kinder waren durch die OBoNT-Therapie kontinent geworden (383).

Kask et al. und Khan et al. bestätigten diese Ergebnisse an 17 bzw. 22 Kindern im Alter von 6-17 Jahren, bei Anwendung über mehrere Jahre (384), (385).

Greer et al berichteten über den Erfolg von Botulinumtoxin bei 53 Kindern, u.a. bei 22 Kindern mit einer NDÜ und 15 Kindern mit einer OAB bei einer Nachbeobachtung von 10 Jahren. Als einzige Nebenwirkung beschrieben die Autoren Harnwegsinfekte innerhalb von 14 Tagen nach der Injektion (386).

Es liegt ein Erfahrungsbericht mit der mehrjährigen Anwendung von Abobotulinumtoxin bei Kindern mit Spina bifida (N=19) und erworbener QSL (N=25) in der Dosis 20U/kg vor (387). Die Autoren berichteten über systemische Nebenwirkungen (Muskelschwäche) bei 3 Patienten, die in der Anfangszeit eine Erwachsenenendosis von 1.000U erhielten. Sonst war die Anwendung komplikationsfrei (387).

Badawi analysierte 53 Publikationen über die Anwendung von OBoNT bei insgesamt 659 Kindern (Dosierungen von 10-12U/kgK bis maximal 200U bzw. 300U) und kam zu dem Schluß, dass die Anwendung von Botulinumtoxin bei Kindern mit NDÜ klinisch effektiv und sicher ist (388).

Bezüglich der Dosierungsangaben wird auf das Kapitel 3.2.10.6, S.43, (Fallstricke) verwiesen.

Austin et al (2021) publizierten eine prospektive multicenter, randomisierte doppelblind Studie über 48 Wochen mit 113 Kindern (5-17 Jahre) mit NDÜ, die 50, 100 oder 200U OBoNT erhielten. Die maximale Dosierung lag bei 6U/kg. Die urodynamischen Unterschiede (Absenkung des maximalen Detrusordruckes, Steigerung der funktionellen Blasenkapazität) zwischen den Dosierungen von 50U und 200U waren deutlich, bezüglich der Reduktion der Harninkontinenzepisoden konnte keine Dosisabhängigkeit festgestellt werden. Zusammengefasst kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass OBoNT eine gut tolerierte und effective Behandlung für Kinder im Alter von 5-17 Jahren sei, bei denen Zeichen und Symptome der NDÜ mittels antimuskarinerger Therapie nur inadäquat behandelt werden konnten. (389).

Die Anwendung von BoNT-A in der Behandlung der NDÜ ist eine wertvolle Erweiterung zur antimuskarinerger Therapie. Sie ermöglicht es, die Indikation zur intestinalen

Blasenaugmentation hinauszuschieben und so mit Hilfe dieses endoskopischen Operationsverfahren länger im eher konservativen Behandlungsregime zu bleiben (380).

Dosierungsempfehlungen

Ein europäisches Expertenteam (2009) riet auf Grund der aktuellen Datenlage zur OBoNT-Injektion bei Kindern nicht unter drei Jahre und empfahl eine Dosis von 5-10 U/kg bis maximal 300U (185).

Kroll beschrieb in seiner Übersichtsarbeit, dass in mehreren Studien bei Kindern mit NDÜ folgende Dosen verwendet wurden (295): bei Onabotulinum 2,5 – 12,0AE pro kg, bei Abotulinum 10-30 U/kg.

Eine allgemeingültige Dosis-Empfehlung von BoNT-A bei Kindern kann aufgrund der unterschiedlichen Handhabungen der Dosis nicht gegeben werden.

4.6 Den Blasenauslasswiderstand beeinflussende Medikamente

4.6.1 Trizyklische Antidepressiva

Daten zur Anwendung von Duloxetin bei Kindern zur Behandlung einer neurogenen Belastungsharninkontinenz liegen nicht vor.

Eine Cochrane-Metaanalyse von 64 placebokontrollierten Studien kam 2016 zu dem Schluß, dass Imipramin das Einnässen bei Kindern reduziert (390). Studien zur Behandlung der NLUTD bei Kindern mit Imipramin liegen nicht vor.

Eine für Kinder geeignete Therapie zur Verbesserung der Sphinkterfunktion existiert nicht (295).

4.6.2 Alpha-Blocker

Alpha-Blocker, für Kinder nicht zugelassen, werden zur Senkung des Blasenauslassdruckes und zur Senkung des leak-point pressures eingesetzt und somit zum Schutz der Nierenfunktion (391), (392), (393), (394), (395), (396). Tamsulosin in unterschiedlichen Dosierungen zeigte in der Anwendung bei 161 Kindern zwar eine gute Verträglichkeit, war aber nicht besser als ein Placebo bezüglich der Absenkung des Detrusordruckes oder des Restharns (397).

Phenoxybenzamin hatte eine historische Bedeutung, in einer Zeit, in der der IK noch nicht breit praktiziert wurde (398). Die Substanz ist für Kinder zugelassen. Wegen sehr starker kreislaufrelevanter Nebenwirkungen (Hypotonie) ist eine einschleichende Dosierung erforderlich: 0,1-0,2mg/kg, 12-stdl. Studien zur Effektivität von Phenoxybenzamin bei Kindern fehlen. Aber in den 1970er Jahren zeigte eine kleine Studie mit 14 Kindern, dass die Wirkung im Vergleich zu den UAW (orthostatische Hypotension, Lethargie und Übelkeit) im Hinblick auf den Schutz des oberen Harntraktes in keinem angemessenen Verhältnis steht (392). Aufgrund der UAW und der Mutagenitäts-/Kanzergenitätsdaten soll eine Langzeitbehandlung bei jüngeren Patienten unterbleiben.

Alfuzosin wird gelegentlich in einer Dosis von 0,1-0,2mg/kg in der Kinderurologie nach entsprechender Aufklärung im Off-Label-Use eingesetzt (399). Eine weltweite Studie mit 172 Kindern mit neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes im Alter zwischen 2 und 17 Jahren zeigte keine signifikante Verbesserung in der Verum-Gruppe vs. Placebo bezüglich des Endpoints leak-point pressure (400). In einer kleinen Studie (Doxazosin, 0,5-1,0mg zur Nacht, Erhöhung bei Bedarf) mit 17 Kindern mit einer sehr heterogenen Ätiologie der Funktionsstörung des UHT wurde bei den 2 Kindern mit Meningomyelozele eine Absenkung des leak-point pressures festgestellt (395), [Detrusor-LPP (292)].

Auf Grund des weit akzeptierten Einsatzes des IK hat die medikamentöse Senkung des Auslasswiderstandes bei neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes mit NDÜ und/oder Obstruktion ihre Bedeutung verloren.

4.7 Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der NDÜ bei Kindern

Empfehlung 8: Medikamentöse Therapie der NDÜ bei Kindern und Jugendlichen

8a) Die medikamentöse Therapie soll bei Neugeborenen/jungen Säuglingen frühzeitig begonnen werden.

Konsens: 84,2%

8b) Vor Beginn soll eine Zystomanometrie mit MCU, besser eine Videourodynamik durchgeführt werden, die bis zur 12. Lebenswoche erfolgt sein soll (s. Kap. 4.1).

Konsens: 84,2%

8c) Der IK soll als wichtiger Baustein einer neuro-urologischen Therapie im medikamentösen Therapiekonzept von Kindern mit NLUTD berücksichtigt werden.

Konsens: 89,5%

8d) Bei überaktivem Detrusor und überaktivem Sphinkter/inadäquater Blasenentleerung soll eine antimuskarinerge Therapie in Kombination mit dem IK zeitnah begonnen werden.

Konsens: 94,7%

8e) Ziel der antimuskarinergen Therapie soll die Absenkung des Detrusordrucks deutlich unter 40cmH₂O, Verbesserung der Compliance und weitgehende Normalisierung der dem Lebensalter des Kindes entsprechenden Blasenkapazität sein.

Konsens: 89,5%

8f) Eine urodynamische Kontrolle sollte spätestens 3 Monate nach Beginn der antimuskarinergen Behandlung, im weiteren Verlauf in jährlichen Abständen, bzw. risikoadaptiert bei Änderung neurologischer Befunde oder bei klinischen Ereignissen (z.B. rez. HWI) auch eher durchgeführt werden.

Konsens: 89,5%

8g) Als Mittel der ersten Wahl bei NDÜ sollten Antimuskarinika gemäß der Altersgrenze der Zulassung eingesetzt werden, (Propiverin ab dem Alter von einem Jahr, Solifenacin-Suspension ab dem Alter von 2 Jahren, Oxybutynin ab dem Alter von 5 Jahren sowie Trospium ab dem Alter von 12).

Konsens: 89,5%

8h) Oxybutynin und Propiverin sollen bereits im Säuglingsalter eingesetzt werden, wenn die antimuskarinerge Behandlung eindeutig indiziert ist und keine in diesem Alter zugelassenen Antimuskarinika verfügbar sind (Off-Label-Use).

Konsens: 88,9%

8i) Wenn die orale Gabe von Oxybutynin, Propiverin oder Solifenacinsuspension bei empfohlener Höchstdosis keine ausreichende Wirkung zeigt, soll die intravesikale Applikation von Oxybutynin (Zulassung für Kinder ab 6 Jahren) angeboten werden.

Konsens: 83,3%

8j) Die intravesikale Applikation von Oxybutynin-Lösung kann bei Kindern als first-line Therapie eingesetzt werden, sofern der IK fester Bestandteil der Therapie ist. (Zulassung für Kinder ab 6 Jahren).

Konsens: 77,8%

8k) Oral/orale oder oral/intravesikale Kombinationen können angewandt werden, um die Wirkung zu optimieren und/oder UAW zu reduzieren.

Konsens: 83,3%

8l) Bei unzureichender Wirksamkeit der im Kindesalter zugelassenen Antimuskarinika kann die Anwendung anderer Antimuskarinika (z. B. Tolterodin, Fesoterodin) oder eine Behandlung mit dem β_3 -Sympathomimetikum Mirabegron oder auch die Kombination von Mirabegron mit einem Antimuskarinikum in Erwägung gezogen werden (Off-Label-Use)..

Konsens: 78,9%

8m) Bei Versagen der antimuskarinergen Therapiemöglichkeiten sollte zum Schutz der Nierenfunktion die Indikation zur endoskopischen Injektionstherapie mit OBoNT erwogen werden (Off-Label-Use).

Konsens: 89,5%

8n) Bei regelmäßigem IK in Verbindung mit einer antimuskarinergen Therapie bei NDÜ sollte auf die Behandlung mit einem α -Adreno-Antagonisten zur Senkung des Blasenauflasswiderstandes verzichtet werden.

Konsens: 78,9%

8o) Bei Versagen aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten und drohender Schädigung des Nierenparenchyms sollen chirurgische Therapiemaßnahmen rechtzeitig angeboten werden.

Konsens: 94,7%

5 Besonderheiten bei älteren und geriatrischen Patienten

Die Bezeichnung „ältere Menschen“ wird unterschiedlich gebraucht. Die UN nutzt für den Begriff der älteren Personen mal ein Alter ab 60, mal ab 65 Jahre, die WHO ein Alter ab 65 Jahre. Mehr Einigkeit besteht in der Definition der Hochbetagten - Alter ab 80 Jahre (401), (402). Das statistische Bundesamt definiert „Ältere“ ab einem Alter von 65 Jahre, „Hochbetagte“ aber erst ab 85 Jahre (403). Das Statistische Office der EU bezeichnet „older people“ teilweise ab 55 Jahre, teilweise ab 65 Jahre und bezeichnet Menschen ab einem Alter von 85 Jahren als „very old“ (404). Der geriatrische Patient definiert sich nicht nur über das Alter, sondern über die „geriatrietypische Multimorbidität“ (405). Laut Gesellschaft für Geriatrie ist der geriatrische Patient im Durchschnitt über 70 Jahre alt. Am häufigsten nehmen Patienten über 80 Jahre die Hilfe der Geriatrie in Anspruch (406).

Weltweit werden immer höhere Lebensalter erreicht. Dadurch nehmen zum einen vermehrt (neurologische) „Alterskrankheiten“ bzw. neurologische Schädigungen bis zur Querschnittlähmung durch onkologische Erkrankungen mit Metastasierung zu (407), (408), (409). Zum anderen mehren sich die Fälle mit traumatischen Läsionen des zentralen und peripheren Nervensystems (vermehrt sportliche Aktivitäten) und durch Therapien (s.u. iatrogene Schädigung im Alter) (410), (409). Zudem werden querschnittgelähmte Patienten und andere neurologisch Erkrankte aufgrund effizienterer Therapien immer älter (410).

Siehe dazu auch:

https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/files/Medikamente_im_Alter.pdf⁶

(Zugriff 15.05.2021)

Das zunehmende Alter ist durch das Auftreten der sog. geriatrischen „Is“ charakterisiert:

- **I**mmobilität,
- **I**rritabilität / **I**ntelligenzabbau (Veränderungen der Kognition),
- **I**nstabilität (Gangunsicherheit, Sturzneigung),
- **I**nkontinenz,
- (**I**atrogene Schädigung).

Hinzu kann eine Multimorbidität und Polymedikation kommen, häufig mit hoher anticholinergischer Last. Im 8. Lebensjahrzehnt bestehen durchschnittlich 8,4 Organdiagnosen. Auf die Problematik der Polymedikation wird im Kapitel 5.6 eingegangen.

Bezüglich der Medikamente, die bei älteren Menschen potentiell nicht oder mit besonderer Vorsicht angewendet werden sollen, wird u. a. auf die PRISCUS Liste und EU(7)-PIM-Liste verwiesen (411), (412), (413). Der Neuro-Urologe steht in dem Dilemma, die altersbedingten Vorgaben gegenüber der Dringlichkeit der ausreichend wirksamen Therapie der NDÜ abzuwägen, insbesondere bei Querschnittlähmungen oberhalb T6, mit der typischen Zusatzkomplikation einer autonomen Dysreflexie.

⁶ Der Begriff ältere Menschen **muss** beibehalten werden. Er entspricht dem aktuellen Umgang mit Medikamenten. Mitunter wird für die Verwendung des Begriffes „geriatrische Patienten“ anstelle von „Älteren“ plädiert. Aber zwischen Gerontologie und Geriatrie gibt es Unterschiede. In allen Hinweisen zur Anwendung von Medikamenten wird in der ROTEN LISTE auf den Begriff „ältere Menschen“ abgestellt, nicht auf den Begriff geriatrische Patienten, da es die altersbedingten Stoffwechselferänderungen gibt, die primär nicht als krankhaft angesehen werden und wenig mit Multimorbidität zu tun haben.

Eine Aktualisierung der PRISCUS-Liste ist in Arbeit, in der es um Medikamente geht, die man allein aufgrund des Alters anders handhaben muss. Da wird viel von „Älteren“ gesprochen, der Begriff „geriatrisch“ kommt nicht vor.

Änderungen der Funktion des unteren Harntraktes durch Begleiterkrankungen bzw. Medikation sowie das zunehmende Auftreten einer sog. funktionellen Harninkontinenz⁷, verursacht durch die Pflegeumstände, können zusätzliche Herausforderungen darstellen.

5.1 Parkinsonsyndrom

Eine wesentliche Rolle bei den neurologischen Alterskrankheiten spielt das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS), das von einer Reihe von nichtmotorischen Symptomen, wie Nykturie, Urgency, Obstipation, Gedächtnisstörungen u. a. mitbestimmt wird. Wegen des allgemeinen Nebenwirkungsprofils und der Interaktion sowie der Wirkungs- und Nebenwirkungsverstärkung durch die Parkinsonmedikation ist die Verwendung von Antimuskarinika bei Parkinsonpatienten sehr sorgfältig zu überlegen. Ob Rezeptorspezifität oder Passage der Blut-Hirnschranke bei diesen Patienten eine Rolle spielt, ist oft nicht abzuschätzen. Die Beeinflussung des Sympathikus ist eine mögliche Alternative. Allerdings ist Mirabegron für diese Indikation nicht ausdrücklich zugelassen.

Die Nykturie ist die häufigste Manifestation der vegetativen Dysfunktion beim IPS (414). Eine NDÜ tritt in 45-93% der urodynamischen Studien auf (415). Die Einschränkungen der Kognition, die mögliche medikamenteninduzierte Entwicklung eines dementiellen Syndroms und die Immobilität mit vermehrter Sturzneigung und orthostatischer Dysregulation sind bei der Wahl der Medikation zu beachten (416).

5.2 Dementielle Syndrome im Alter

Die Inzidenz einer dementiellen Erkrankung steigt im Alter. In einer amerikanischen prospektiven Kohortenstudie mit 3.434 Patienten (über 65 Jahre) entwickelten 23,3% der Patienten eine Demenz (davon 79,9% Alzheimer-Erkrankung) in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 7,3 Jahren. Die zusätzliche Einnahme von anticholinerg wirksamen Substanzen erhöhte das Demenzrisiko signifikant um fast 50%, in ähnlichem Maße beeinflussten das Demenzrisiko aber auch die Einnahme von Antidepressiva und Antihistaminika (417). Der Mechanismus ist unbekannt.

Es wird angenommen, dass ca 10% der Demenzfälle mit der Einnahme von anticholinerg wirkender Medikation in Verbindung stehen (OR – 1,65) (418).

Abhängig von Dosis und Dauer der Einnahme ist das Risiko einer Demenzentwicklung bei Antimuskarinika zur Behandlung der OAB höher als bei Medikamenten mit anticholinerg Last, die bei anderen Indikationen eingesetzt werden (s. u. Tab. 11). Es ist noch unklar, ob die Veränderungen reversibel sind (419).

Wenn die kognitiven Fähigkeiten älterer Menschen schon vor der Einnahme von Antimuskarinika eingeschränkt sind, können diese Einschränkungen durch die Gabe von Antimuskarinika exazerbieren (420). Die Betroffenen bemerken selbst die Verluste oft nicht, so dass hier die Anamneseerhebung nicht greift. Aus diesem Grund wird ein Hirnleistungs-Screening vor Therapiebeginn diskutiert. Wie realistisch dies in der Praxis umsetzbar ist, wird in der Literatur offengelassen (421). Denkbar wäre der Mini Mental Status Test (MMST)

⁷ Definition: Passive funktionelle Inkontinenz: Harn-/Stuhlverlust im Stuhl oder Bett ohne vorherigen Versuch eine geregelte Entleerung durchzuführen (z.B. Konditionierung der Miktion in die Windel; Aktive funktionelle Inkontinenz: Harn-/Stuhlverlust während des Versuchs des Toilettenganges, nach frustrierten Toilettenversuchen oder als Folge „inadäquater“ Benutzung der Toilette (toiletting difficulty).

und/oder der Uhrentest⁸ zur Erfassung kognitiver Störungen vor Therapiebeginn. Die Verlaufskontrolle unter Therapie ist ein bisher nicht zufriedenstellend geklärtes Problem. In einer Reihe von Studien werden Risiken bezüglich der Gehirnleistung bei älteren Menschen in unterschiedlicher Ausprägung beschrieben (416). Vor Beginn einer antimuskarinerger Therapie sollte die anticholinerge Last überprüft werden (422), (423), (424). Den Goldstandard für die Bestimmung der anticholinergen Last eines Patienten gibt es nicht (76), (424). Eine Veränderung der Kognition und die Entwicklung einer Hirnatrophie ist bei gesunden älteren Patienten unter anticholinenger Last zu berücksichtigen (425). Mit Ausnahme von Tropicium (quartäres Amin, hydrophil, positiv geladen) haben alle muskarinerger Antagonisten (tertiäre Amine) das Potential, die kognitiven Fähigkeiten zu beeinträchtigen. Das größte Risiko findet sich aber bei Oxybutynin (tertiäres Amin, lipophil, neutral) (76), (71). (s. Kap. 5.3)

Inwiefern eher immediate-release- oder extended-release-Formen verwendet werden sollten, darüber besteht Uneinigkeit. Zum einen „verzeihen“ kurzwirksame Medikamente eher Einnahmefehler und können bei UAW effektiver abgesetzt werden. Zum anderen haben die länger wirkenden Formulierungen nicht den Nachteil von Wirkungsschwankungen und garantieren eine bessere Therapieadhärenz.

Boustani et al entwickelten den „Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale“, womit die „Anticholinerge Kognitive Belastung“ erfasst werden kann (426). Für die Bewertung der anticholinergen kognitiven Belastung (AKB) kann die Bestimmung eines Gesamtscores (ACB-Scale) gemäß der nachfolgend dargestellten Tabelle (in Deutschland zugelassene Fertigarzneimittel) hilfreich sein. Ein ACB-Wert von 1 beschreibt eine mögliche anticholinerge Wirkung, während ACB-Werte von 2 und 3 eine definitive anticholinerge Wirkung darstellen. Je höher die Gesamtpunktzahl ist und je länger die Einnahme erfolgt, desto mehr steigt das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung bei Dauergabe (416), (427).

⁸ https://www.rmht.de/images/pdf_tests/Minimental_Test_und_Uhrentest.pdf

Tabelle 11 Wirkstoffe mit anticholinergem Potential, nach (427)		
Wirkstoffe mit möglicher anticholinergischer Wirkung	Wirkstoffe mit definitiver anticholinergischer Wirkung	Wirkstoffe mit definitiver anticholinergischer Wirkung
ACB-Wert 1	ACB-Wert 2	ACB-Wert 3
Alprazolam	Amantadin	Amitriptylin
Aripiprazol	Belladonna	Atropin
Asenapin	Carbamazepin	Chlorphenamin
Atenolol	CYProheptadin	Chlorpromazin
Bupropion	Loxapin	Clemastin
Captopril	Pethidin	Clomapramin
Cetirizin	Levomepromazin	Clozapin
Chlortalidon	Nefopam	Darifenacin
Cimetidin	Oxcarbazepin	Desipramin
Clorazepat	Pimozid	Dimenhydrinat
Codein		Diphenhydramin
Colchicin		Doxepin
Desloratidin		Doxylamin
Diazepam		Fesoterodin
Digoxin		Flavoxat
Dipyridamol		Hydroxycin
Fentanyl		Hyoscyamin
Furosemid		Imipramin
Fluvoxamin		Methocarbamol
Haloperidol		Nortryptilin
Hydralazin		Olanzapin
Hydrocortison		Orphenadrin
Iloperidon		Oxybutynin
Isosorbid		Paroxetin
Levocetirizin		Perphenazin
Loperamid		Promethazin
Loratidin		Propanthelin
Metoprolol		Propiverin
Morphin		Quetiapin
Nifedipin		Scopolamin
Paliperidon		Solifenacin
Prednison		Thioridanzin
Quinidin		Tolterodin
Ranitidin		Trihexyphenidyl
Risperidon		Trimipramin
Theophyllin		Trospium (diesem Wirkstoff wird keine Beeinträchtigung der Kognition zugeschrieben)
Trazodon		
Triamteren		
Venlafaxin		

5.3 Details zu einzelnen Wirkstoffen bei älteren Menschen

5.3.1 Darifenacin

Darifenacin gilt als selektiver M₃-Rezeptorantagonist. Seine Wirksamkeit bei der Behandlung des OAB-Syndroms ist nachgewiesen (428), (429), (430), (431). Keine nennenswerten ZNS-Nebenwirkungen werden bei Studienteilnehmern bis 88 Jahre beschrieben (430), (431). Aber es werden Zweifel angemeldet, ob diese Superselektivität die in Anspruch genommene Minimierung der Gefahr von ZNS-Nebenwirkungen wirklich begründen kann (432). Es gibt Erkenntnisse, dass die Akkumulation durch einen Effluxmechanismus, der durch das P-Glykoprotein vermittelt wird, für die geringere Neigung zu ZNS-UAW verantwortlich ist (433), (76). Erfahrungen bei der Therapie der NDÜ mit Darifenacin bei geriatrischen Patienten liegen nicht vor. Der Einsatz dieses Wirkstoffes bei NDÜ erfolgt im Off-Label-Use (434), ist aber gerade bei Patienten mit IPS oder MS auf Grund des geringen Risikos der Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen sinnvoll (433).

5.3.2 (Des-)Fesoterodin

Fesoterodin wird von älteren Menschen gut toleriert (Spanne 65-90 Jahre) (435). Signifikante kognitive Störungen wurden nicht beobachtet (436). Die Aussagekraft dieser Studie erscheint begrenzt, wegen der für den klinischen Alltag unrealistisch kurzen Anwendungszeit von 6 Tagen. In dieser Studie wurden geriatrische Patienten (älter als 80 Jahre oder älter als 75 Jahr mit mindestens 5 Erkrankungen) ausdrücklich nicht untersucht.

Neben Darifenacin und Trospium wird Fesoterodin die geringste Penetration in das Gehirn zugeschrieben (71). Übereinstimmend mit tierexperimentellen Studien sind nach klinischen Berichten ZNS-betreffende UAW bei Fesoterodin und Trospium (Trospium) am geringsten ausgeprägt (437). (Des-) Fesoterodin ist für den Einsatz bei NDÜ nicht zugelassen.

5.3.3 Propiverin

In einem Review mit 25 klinischen Studien kam man im Konsensus zu dem Schluß, dass die Anwendung von Propiverin bei älteren Menschen wegen der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke vermieden werden sollte (438).

5.3.4 Oxybutynin

Oxybutynin (lipophiles tertiäres Amin) überwindet die Bluthirnschranke und sollte bei älteren Menschen und bei Menschen, die an M. Parkinson oder Demenz leiden oder sturzgefährdet sind, nicht eingesetzt werden (437), (439), (71), (440). Im Vergleich von Plazebo vs. Darifenacin und Oxybutynin ER nahm die Gedächtnisleistung im verzögerten Gesichter-Namen-Assoziationstest bei letzterem signifikant ab (441), (442).

5.3.5 Solifenacin

Für den Einsatz von Solifenacin bei NDÜ liegt keine Zulassung vor. Zur Therapie der ÜAB im Zusammenhang mit M. Parkinson wird Solifenacin als symptomlindernd empfohlen (443), (444), unter Berücksichtigung der möglichen kognitiven Einschränkungen.

Eine randomisierte Studie schreibt Solifenacin bei älteren Menschen (>75 Jahre bis 88 Jahre) mit vorbestehender milder kognitiver Einschränkung im Vergleich zu Oxybutynin keine weitere Beeinträchtigung der Kognition zu (445).

5.3.6 Trospium

Für die Therapie der NDÜ ist Trospium zugelassen. Empfohlen wird eine maximale Tagesdosis von 45mg (Fachinformation).

Dem quartären Amin Trospium wird zugeschrieben, dass es die Bluthirnschranke schlecht passieren kann. Eine Studie mit älteren Probanden (Alter >65-75 Jahre) belegt 10 Tage nach Trospium-Einnahme bei der Untersuchung des Liquors keine Nachweisbarkeit von Trospium und keine kognitiven Einschränkungen bei Wiederholung eines Gedächtnistestes (446), (447). Bei hochbetagten Menschen erfolgte keine solche Untersuchung, so dass diese Aussage nicht im vollen Umfang auf hochbetagte Patienten übertragbar ist, vor allem wenn neben der Lähmung zusätzliche Pathologien hinzutreten. Andererseits geben tierexperimentelle Studien Hinweise, dass bei Alterung die Funktion der Bluthirnschranke nicht beeinträchtigt wird, so dass Trospium die kognitiven Funktionen evtl. nicht beeinflusst (448). Eine Rolle spielt auch der Efflux-Transportmechanismus des P-Glycoproteins (449). Einige Autoren raten zur Dosisreduktion auf 20mg bei Menschen älter als 75 Jahre (70). Die Dosierung muss sich letztendlich an der Wirkung (Miktionsprotokoll und urodynamische Kontrolle) und an den evtl. auftretenden Nebenwirkungen orientieren.

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Grad 4 und 5) soll Trospium bei älteren Menschen nicht oder nur sehr vorsichtig eingesetzt werden, da es in den Nieren eliminiert wird und nicht wie die tertiären Amine in der Leber. Auf Grund der renalen Eliminierung kommen Interaktionen mit Substanzen, die in der Leber verstoffwechselt werden (keine Cytochrom-P-Interaktionen) nicht vor (361), (76).

5.3.7 Mirabegron

Auf Grund des günstigeren Nebenwirkungsprofils (46) (keine zusätzliche anticholinerge Last) wird bei älteren Patienten die Gabe des β_3 -Adrenozeptor-Agonisten als First-Line-Therapie in Betracht gezogen (450). Allerdings ist Mirabegron für die Anwendung bei NDÜ nicht zugelassen.

Die Literatur zeigt eine gute Wirksamkeit von Mirabegron bei Älteren, auch in Kombination mit einer antimuskarinergen Medikation, ohne Unterschied in Wirkung und Nebenwirkungen im Vergleich zu jüngeren Patienten (167). Schwere OAB Symptome können bei älteren Männern und Frauen in der Kombination von Solifenacin und Mirabegron in den Standarddosierungen zufriedenstellend beeinflusst werden [Abnahme der Inkontinenzepisoden von 5,1 auf 1,6/Tag; TMF von 9,1 auf 5,3/Tag, Anstieg des Restharns von 19,4 auf 29,9ml, keine signifikanten UAW] (451). Die Therapieeffekte waren im Zuge der Kombinationstherapie deutlicher als gegenüber der Monotherapie und Plazebo (452).

Eine evtl. Dosisreduktion auf eine Tagesdosis von 25mg ist bei Nieren- oder Leberinsuffizienz (Tabelle 7b), bzw. bei schlecht einstellbarer Hypertonie zu erwägen (s.

Kapitel 3.3.2). Abgesehen von den genannten Einschränkungen ist bei Menschen älter als 65 Jahre eine Dosisanpassung nicht erforderlich (453).

Auf Grund der Verstoffwechslung über die Leber und Inhibition der Cytochrom P450 Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4 muss bei vorhandener Polymedikation eine Verstärkung der Wirkung anderer eingenommener Medikamente berücksichtigt werden (454), ebenso die schwache Inhibition des p-Glykoproteins (s. Kapitel 5.6).

Studien zur Anwendung von Mirabegron bei älteren Patienten wurden bisher nicht bei NDÜ durchgeführt, wohl aber bei OAB (455), (450), in diesem Fall auch in Kombination mit einem α_1 -Blocker (456). Als Quintessenz einer Studie mit über 65-Jährigen, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität von Mirabegron bei OAB belegt, werden Studien mit repräsentativen Zahlen von über 75-Jährigen gefordert (457). Studien bei neurogener Detrusorüberaktivität in dieser Altersgruppe mit einer aussagefähigen Anzahl von Probanden dürften nur schwer zu realisieren sein, so dass diese Indikation eine individuelle Therapieentscheidung bleiben wird. Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten können nicht ausgeschlossen werden. Geeignete Langzeitstudien, um dies zu beurteilen, stehen aus (440).

5.3.8 Alternative Onabotulinumtoxin

Da die antimuskarinen Therapien bei älteren und geriatrischen Patienten begrenzt anwendbar sind, d. h. oft nur in reduzierter Dosierung, so dass der gewünschte Effekt der Unterdrückung der NDÜ und somit die Harnkontinenz nicht erreicht werden kann, sollte frühzeitig als Alternative die Onabotulinumtoxin-Injektion angeboten werden. Die Notwendigkeit zum Einsatz des IK (evtl. Passager) muss in der Beratung berücksichtigt werden. Im Übrigen gelten grundsätzlich die gleichen Regeln wie für die jüngeren Erwachsenen auch (siehe Kap 3.2.8) bezüglich Indikationsstellung, Zielsetzung und Nachsorge.

5.3.9 α -Adrenozeptor-Antagonisten

In einer amerikanischen Registerstudie wird Tamsulosin ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Demenz zugeschrieben (458), während bei allen anderen gebräuchlichen α -Adrenozeptor-Antagonisten (Alfuzosin, Doxazosin, Silodosin, Terazosin) mit diesen Einschränkungen nicht zu rechnen sei (440). Die mechanistische Plausibilität steht in Frage. Es ist überraschend, dass nur bei Tamsulosin UAWs auftreten sollen, bei den anderen üblichen α -Adrenozeptor-Antagonisten aber nicht. Die Bluthirnschranke wird bei therapeutischen Dosierungen nicht passiert. Comedikationen mit Antimuskarinika sind nicht dezidiert dargestellt. Ob Tamsulosin eine Demenz auslösen kann, muss offen bleiben (459), (71). Dem gegenüber steht eine koreanische, retrospektive Registerstudie, die u. a. als Ausschlusskriterien die Anwendung von Antimuskarinika und dementielle oder kognitive Vorbelastungen benannte, um ein „Bias“ durch Selektion zu vermeiden. Das Ergebnis dieser Studie war, dass weder für Tamsulosin, noch für Doxazosin, Terrazosin und Alfuzosin ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Demenz im Vergleich zu unbehandelten Probanden festgestellt werden konnte. Dies bezog sich sowohl auf die Dauer der Medikation (Followup 56,3 Monate) als auch auf den Medikamententyp. Um diese Erkenntnisse zu belegen, wurden weiterführende prospektive Studien eingefordert (460), (71). Die Daten basieren auf Erhebungen bei Männern älter als 65 Jahren (111), bzw. älter als 70 Jahre (460), die auf Grund einer benignen Prostatahyperplasie behandelt wurden, nicht auf Daten von Patienten mit NLUTD. Sofern bei der Behandlung einer NLUTD bei älteren Menschen auf alpha-

Blocker zurückgegriffen werden sollte, muss diese offene Fragestellung aufmerksam verfolgt werden.

5.4 Strukturelle Veränderungen der alternden Harnblase

Im Alter finden Strukturveränderungen in der Blase und Rezeptorverschiebungen bzw. Änderung der Sensibilität der Rezeptoren statt, auch bei neurogener Dysfunktion (119), (118), (461). So kommt es zu einer Abnahme der M₃-Rezeptoren mit Abnahme der Detrusorkontraktilität, während sich die M₂-Rezeptoren nicht verändern (39). Die strukturellen Veränderungen lassen sich in der funktionellen Diagnostik und elektronenmikroskopisch (Blasenmuskelbiopsien) nachweisen (462).

5.5 Supportive Maßnahmen zur antimuskarineren Therapie

Bei älteren Patienten mit NLUTD kann die konservative, nicht-medikamentöse Therapie mit Verhaltensinterventionen wie z.B. Toilettentraining, Anpassung der Trinkgewohnheit, in Erwägung gezogen werden (463), (464), sofern dies die Art der neurogenen Funktionsstörung des UHT zulässt und/oder eine zumindest partielle Kooperationsfähigkeit des Betroffenen gegeben ist. Bei an OAB-Symptomen leidenden Männern konnte mit einer Kombination aus Verhaltensintervention, Antimuskarinikum (Tolterodin 4 mg) und Tamsulosin 0,4mg eine signifikante Abnahme der Miktionsfrequenz gegenüber einer alleinigen medikamentösen oder Verhaltenstherapie festgestellt werden (465). Auch hier müssen die gleichen Einschränkungen bezüglich der Beurteilung geltend gemacht werden, wie bereits in Kap. 5.3.9 dargestellt. Ob die Verhaltensintervention auf die NDÜ bei NLUTD übertragbar ist, muss offenbleiben. Im Einzelfall kann dies zumindest versucht werden. Studien dazu existieren nicht.

5.6 Obstipation

Die amerikanische Gastroenterologische Gesellschaft publizierte eine mediane Prävalenz für die chronische Obstipation von 33,5% bei 60 bis 100-jährigen (466), (467). Es besteht ein Zusammenhang zwischen chronischer Obstipation und der Symptomatik der OAB (468), (469). Die Therapie der Symptome einer überaktiven Blase führt oft in einen Teufelskreis mit der chronischen Obstipation (467), (468). Bei QSL und vielen neurologischen Erkrankungen stellt per se die neurogene Darmfunktionsstörung ein häufig schwer zu behandelndes Problem dar. Im Alter und mit zunehmender anticholinergischer Last kann dieses Problem zunehmen (470).

5.7 Besonderheiten bei Polymedikation

55% der über 85-Jährigen nehmen mehr als 4 Medikamente. Mit Interaktionen bei 4 Präparaten ist in ca. 30%, bei 6 Präparaten in ca. 70% zu rechnen. Eine andere Studie kam zu dem Schluß, dass ab einem Alter von 75 Jahren durchschnittlich über 10 verschiedene Medikamente wegen neun und mehr unterschiedlichen Diagnosen eingenommen werden (471). Eine detaillierte, aktuelle Analyse wurde von Selke-Krulichová et al [2021] publiziert (413).

Hauptgründe für Interaktionen:

- Multiatrogenität (427): Verschiedene spezialisierte Behandler therapieren entsprechend ihres Fachgebietes unter Berücksichtigung der möglichen UAW aber in unzureichender Kenntnis bezüglich der UAW anderer Fachgebiete,
- Veränderte Resorption und Verstoffwechslung: Dies ist ganz besonders bei gebrechlichen älteren Menschen zu beachten (472),
- Antagonisierung cholinerg und prokinetisch wirkender Substanzen,
- (Orale) Resorptionsstörungen anderer Medikamente bei der Einnahme anticholinerg wirkender Medikation: z.B. sublinguale Nitrate,
- Intestinale Resorptionsstörungen bei Veränderung der intestinalen Motilität, Änderung des intestinalen Mikrobioms (473),
- Konkurrierender enzymatischer Abbau in der Leber über die meisten Isoenzyme des Cytochrom P450,
- Geschlechtsspezifische und genetische Beeinflussung des enzymatischen Abbaus (474),
- Es bleibt nach wie vor nicht verlässlich geklärt, in wie weit Antimuskarinika der verschiedenen Substanzklassen das Gehirn erreichen, die Wirkstoffe aus der Gruppe der tertiären Amine müssen aber nach heutigem Wissen mit einem erhöhten Risiko bewertet werden (432).

Ein großer Anteil der Medikamente, die Patienten mit NLUTD und ältere Patienten einnehmen, werden in der Leber über die Isoenzyme des Cytochrom P450 CYP 2D6 und CYP 3A4 verstoffwechselt. Die Isoenzyme können stimuliert oder gehemmt werden und dadurch eine Wirkungsänderung induzieren. Es entstehen aber auch Stoffwechselprodukte, die hauptsächlich für die Nebenwirkungen verantwortlich sind. (Beispiel: Abbauprodukt N-Desethyloxybutynin aus Oxybutynin bei oraler Gabe). Diese Aspekte sollten beim Einsatz von die NLUTD beeinflussenden Arzneimitteln bedacht und berücksichtigt werden (475), (115), insbesondere bei älteren Menschen (472).

5.8 Empfehlungen zu NDÜ bei älteren Patienten

Empfehlung 9: Medikamentöse Therapie der NDÜ bei älteren Patienten

9a) Bei älteren Patienten mit NLUTD sollte die konservative, nicht-medikamentöse Therapie mit Verhaltensinterventionen wie z.B. Toilettentraining, Anpassung des Trinkverhaltens in Erwägung gezogen werden, sofern eine zumindest partielle Kooperation-gegeben ist und dies die Art der Funktionsstörung des UHT zulässt.
Konsens: 94,7%

9b) Bei Indikationsstellung für eine medikamentöse Therapie soll die Abwägung der individuellen Risikofaktoren vorgenommen werden.
Konsens: 94,7%

9c) Als Antimuskarinikum der ersten Wahl soll bei älteren Patienten (ab 65 Jahren, gemäß WHO und s. o.) Trospium unter Kenntnis der Nierenfunktion eingesetzt werden.
Konsens: 94,7%

9d) Darifenacin oder (Des-)Fesoterodin sollten bei älteren Patienten als Alternativen erwogen werden, wenn Trospium unwirksam ist oder nicht in Betracht kommt (z. B. Niereninsuffizienz) (Off-Label-Use).
Konsens: 89,5%

9e) Mirabegron kann eine Alternative darstellen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (Off-Label-Use).
Konsens: 84,2%

9f) Bei älteren Patienten sollte eine engmaschige Überwachung und Therapiekontrolle mit geriatrischem Assessment (z. B. MMST, Uhrentest) (s. Kap. 5.2) gewährleistet sein.
Konsens: 89,5%

9g) Bei älteren Patienten sollte frühzeitig als Alternative zur medikamentösen Therapie die OBoNT-Injektion angeboten werden.
Konsens: 94,7%

9h) Auf eine adäquate Blasenentleerung soll geachtet werden (idealerweise willentlich, reflektorisch oder IK, sonst SPBF oder DK)
Konsens: 94,7%

9h) Chirurgische Alternativen sollten bei dieser Patientengruppe nur als individuelle, sorgfältig alle Lebensumstände abwägende Maßnahme in Betracht gezogen werden. Eine ausreichende Selbsthilfefähigkeit muss vorliegen.
Konsens: 94,7%

6 Besonderheiten in der Schwangerschaft, während der Geburt und im Wochenbett bei Querschnittlähmung.

Zur medikamentösen Therapie während der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbetts bei Querschnittlähmung wird auf die AWMF-Leitlinie 179-002 verwiesen (476).

7 Autoren

Dr. med. Johannes Kutzenberger, Facharzt für Urologie, Kliniken Hartenstein – UKR – Departement Neuro-Urologie -, Bad Wildungen

Dr. med. Almuth Angermund, Fachärztin für Urologie, Neuro-Urologie, Schön Klinik Vogtareuth

Dr. med. Burkhard Domurath, Facharzt für Urologie, Zentrum für Neuro-Urologie, Kliniken Beelitz, Beelitz-Heilstätten,
Orcid Nr. 0000-0002-1309-8911

Univ. Prof. Dr. med. Ruth Kirschner-Hermanns, Fachärztin für Urologie und Andrologie, Universitätsklinikum Bonn, Sektion Neuro-Urologie/Klinik für Urologie und Kinderurologie und Neuro-Urologie, Johanniter Neurologisches Rehabilitationszentrum Godeshöhe e.V., Bonn
Orcid Nr. 0000-0001-6332-916X

Dr. med. Sandra Möhr, Fachärztin für Urologie, Neuro-Urologie, REHAB Basel, Klinik für Neurorehabilitation und Paraplegiologie, Basel, Schweiz

Dr. med. Jana Pretzer, Fachärztin für Urologie, Unfallkrankenhaus Berlin, Klinikdirektorin der Klinik für Urologie und Neuro-Urologie, Berlin, Orcid ID 0000-0001-7208-7174

Priv. Doz. Dr. med. Irina Soljanik, Fachärztin für Urologie und Neuro-Urologie, Klinik für Paraplegiologie, Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie, Universität Heidelberg, Heidelberg

Korrespondenz:

Dr. med. Johannes Kutzenberger, Senior Adviser
Kliniken Hartenstein – UKR – Department Neuro-Urologie
Günter-Hartenstein-Str. 8
34537 Bad Wildungen
kutzenberger@klinik-quellental.de
jfkutzenberger@aol.com

(Bevorzugt die AOL-Adresse, da die Klinikarbeitszeiten immer nur einmal in der Woche gegeben ist)

Ein Dank für die Beratung im Bereich der klinischen Pharmakologie gebührt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Roland Vetter, Wiesenstr. 37, 16348 Wandlitz, i. R.

Ein Dank gebührt Herrn Dr. med. Ralf Böthig, 1. Vorsitzender des Arbeitskreises Neuro-Urologie e.V., BG Klinikum Hamburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg und der Universität zu Lübeck, Abteilung Neuro-Urologie, 21033 Hamburg, für seine Beratung und die mehrfachen Korrekturlesungen.

8 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen mit Mandatsträgern

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, DGG
Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann, 58455 Witten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG
PD Dr. med. Kaven Baessler, 10787 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie, DGKCH
Dr. med. Kristina Becker, 80337 München

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ
Dr. med. Eberhard Kuwertz-Bröking, 48149 Münster

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, DGN
Prof. Dr. med. Carl-Albrecht Haensch, 41063 Mönchengladbach

Gesellschaft für Neuropädiatrie, GNP
Prof. Dr. med. Regina Trollmann, 91054 Erlangen

Deutschesprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie, DMGP
Dr. med. Ines Kurze, 99437 Bad Berka

Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie, DGP
Prof. Dr. med. Martin Michel, Mainz

Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGU
Prof. Dr. med. Raimund Stein, Mannheim

Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie
Prof. Dr. med. Raimund Stein, Mannheim

Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau
Univ.-Prof. Dr. med. Ruth Kirschner-Hermanns, 53127 Bonn

Fördergemeinschaft der Querschnittgelähmten in Deutschland e.V., FGQ
PD Dr. med. Rainer Abel, 95445 Bayreuth
Herr Kevin Schultes, 74321 Bietigheim-Bissingen

Die vollständigen Personalien mit Kliniksbezeichnungen können im Leitlinienreport eingesehen werden.

9 Interessenskonflikte

Autor*innen:

Keine Interessenskonflikte

Burkhard Domurath, Ruth Kirschner-Hermanns, Johannes Kutzenberger, Sandra Möhr, Jana Pretzer, Irina Soljanik

Moderate Interessenskonflikte

Almuth Angermund

Bezahlte Wissenschaftliche Beratung von Farco Pharma im Zuge der Markteinführung der intravesikalen Instillation von Oxybutynin (Vesoxx^R). Deshalb Enthaltung im Zuge der Abstimmung zum Thema der Oxybutynin-Instillation.

Mandatsträger*innen der Fachgesellschaften und Organisationen:

Keine Interessenskonflikte

Rainer Abel, Kaven Baessler, Kristina Becker, Carl-Albrecht Haensch, Ruth Kirschner-Hermanns, Ines Kurze, Eberhard Kuwertz-Bröking, Martin Michel, Kevin Schultes, Raimund Stein, Regina Trollmann, Andreas Wiedemann

Zu den Details der Interessenerklärungen wird auf den Leitlinienreport verwiesen.

10 Abkürzungsglossar

ACB	Anticholinergic Cognitive Burden
AKB	Anticholinerge kognitive Belastung
BoNT-A	Botulinumneurotoxin-A,
BPS	Benignes Prostatasyndrom
CYP	Cytochrom P
DK	Dauerkatheter
DÜ	Detrusorüberaktivität
ED	Erektile Dysfunktion
EG	Empfehlungsgrad
EMA	European Medicines Agency
HI	Harninkontinenz
HWI	Harnwegsinfektion
ICCS	International Children's Continence Society
ICIQ-UI-SF	International Consultation on Incontinence

	Questionnaire – Urinary Incontinence – Short Form
IFK	Intermittierender Fremdkatheterismus
IK	Intermittierender Katheterismus
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISK	Intermittierender Selbstkatheterismus
KG	Körpergewicht
LE	Level of Evidence
LUTD	Dysfunktion des unteren Harntraktes
MZBK	Maximale zystometrische Blasenkapazität
MZK	Maximale zystometrische Kapazität
NDEO	N-Desethyl-Oxybutynin
NDÜ	Neurogene Detrusorüberaktivität
NLUTD	Neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes
NNDÜ	Nicht neurogene Detrusorüberaktivität
OAB	Overactive Bladder
OHT	Oberer Harntrakt
OBoNT	Onabotulinumtoxin
QSL	Querschnittlähmung
RV	Reflexievolumen
SARS	Sakrale Vorderwurzelstimulation
SDAF	Sakrale Deafferentation
SPBF	Suprapubische Blasenfistel
TMF	Tagesmiktionsfrequenz
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ÜAB	Überaktive Blase
UHT	Unterer Harntrakt

11 Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>
2. Böhlig R, Geng V, König M, et al. Management und Durchführung des Intermittierenden Katheterismus (IK) bei neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes. S2k Leitlinie AWMF-Register-Nr.: 043/048 [Internet]. 2019 [cited 2021 May 17]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-048l_S2k_Management-Durchfuehrung-Intermittierender-Katheterismus-neurogene-Dysfunktion-unterer-Harntrakt_2020-02_1_01.pdf
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167–78.
4. Schumacher S, Heidler H. Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. In: *Urodynamik.* 3rd ed. Berlin, Heidelberg; 2012. p. 37–51.
5. Gajewski JB, Drake MJ. Neurological lower urinary tract dysfunction essential terminology. *Neurourol Urodyn.* 2018;37:25–31.
6. D’Ancona C, Haylen B, Oelke M, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2019;1–45.
7. de Groat WC, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:691–721.
8. de Groat WC. Autonomic regulation of the urinary bladder and urethra. In: *Central regulation of autonomic functions.* 2nd ed. Oxford: Llewellyn-Smith I J, Ververne A J M; 2011. p. 345–65.
9. de Groat WC, Steers WD. Autonomic regulations of the urinary bladder and sexual organs. In: *Central regulations of autonomic functions.* Oxford: Loewy A D, Spyer K M; 1990.
10. Park JM, Bloom DA, McGuire EJ. The guarding reflex revisited. *BJU.* 1997;80:940–5.
11. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: Passive bystander or active participant? *Urology.* 2004;64(6 (Suppl 1)):7–11.
12. Birder L, de Groat W, Mills I, et al. Neural control of the lower urinary tract: Peripheral and spinal mechanisms. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):128–39.
13. Reitz A. Innervation und Reflexkontrolle des unteren Harntraktes. In: *Die Urologie.* 1st ed. Berlin, Heidelberg: Michel M St, Thüroff J W, Janetschek G, Wirth M; 2016. p. 997–1004.
14. Blok BFM, Holstege G. The central nervous system control of micturition in cats and humans. *Behavioural Brain Research.* 1998;92:119–25.
15. de Groat WC, Wickens C. Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(1):66–84.
16. Zhang H, Reitz A, Kollias S, et al. An fMRI study of the role of suprapontine brain structures in the voluntary voiding control induced by pelvic floor contraction. *Neuroimage.* 2005;24(1):174–80.
17. Garry RC, Roberts TDM, Todd JK. Reflexes involving the external urethral sphincter in the cat. *J Physiol.* 1959;149(3):653–65.
18. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology.* 1997;50(Suppl 6A):36–52.

19. Blok BFM, Holstege G. Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region). An antegrade and retrograde tracing study in the cat. *Neuroscience Letters*. 1994;166:93–6.
20. Groenendijk IM, Mehnert U, Groen J, et al. A systematic review and activation likelihood estimation meta-analysis of the central innervation of the lower urinary tract: Pelvic floor and motor control and micturition. *PLoS ONE*. 2021;16(2).
21. Blok BFM, Sturms LM, Holstege G. A PET study on cortical and subcortical control of pelvic floor musculature in women. *J Comparative Neurology*. 1997;389(3):535–44.
22. Blok BFM, Willemsen ATM, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain*. 1997;120:111–21.
23. Taniguchi N, Miyata M, Yachiku S, et al. A study of micturition inducing sites in the periaqueductal gray of the mesencephalon. *J Urol*. 168(10):1626–31.
24. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6):453–66.
25. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *NeuroUrol Urodyn*. 2010;29:49–55.
26. Haakma W, Dik P, ten Haken B, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging and fiber tractography of the sacral plexus in children with spina bifida. *J Urol*. 2014;192(3):927–33.
27. Deruyver Y, Rietjens R, Franken J, et al. (18F)FDG-PET brain imaging during the micturition cycle in rats detects regions involved in bladder afferent signalling. *EJNMMI Res*. 2015;5(1):55–66.
28. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol*. 2015;5(1):327–96.
29. Michels L, Blok BFM, Gregorini F, et al. Supraspinal control of urine storage and micturition in men -- An fMRI study. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3369–80.
30. Sinha S, Sinha U, Malis V, et al. Exploration of male urethral sphincter complex using diffusion tensor imaging (DTI)-based fiber-tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(4):1002–11.
31. Clarkson BD, Griffiths D, Resnick NM. Do brain structural abnormalities differentiate separate forms of urgency urinary incontinence? *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(8):2597–605.
32. Harvie C, Weissbart SJ, Kadam-Halani P, et al. Brain activation during the voiding phase of micturition in healthy adults: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Clin Anat*. 2019;32(1):13–9.
33. Hampel C, Thüroff JW. *Pharmakologie des Harntraktes*. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A, editors. *Urodynamik*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 18–36.
34. Fetscher C, Fleischmann M, Schmidt M, et al. M3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *British J Pharmacology*. 2002;136(5):641–3.
35. Hedge SS, Choppin A, Bonhaus D, et al. Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo. *British J Pharmacology*. 1997;120:1409–18.
36. Hedge SS. Muscarinic receptors in the bladder: From basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2006;147:80–7.
37. Pontari MA, Braverman AS, Ruggieri, Sr. MR. The M2 muscarinic receptor mediates in vitro bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(5):R874–80.
38. Stevens LA, Chapple CR, Chess-Williams R. Human idiopathic and neurogenic overactive bladders and the role of M2 muscarinic receptors in contraction. *Eur Urol*. 2007;52(2):531–8.
39. Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ, et al. Muscarinic receptor subtypes in human

- bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: Changes in ageing. *Br J Pharmacol.* 2005;144:1089–99.
40. Mukerji G, Yiangou Y, Grogono J, et al. Localization of M2 and M3 muscarinic receptors in human bladder disorders and their clinical correlations. *J Urol.* 2006;176(1):367–73.
 41. Mansfield KJ, Chandran JJ, Vaux KJ, et al. Comparison of receptor binding characteristics of commonly used muscarinic antagonists in human bladder detrusor and mucosa. *J Pharmacology Experimental Therapy.* 2009;328(3):893–9.
 42. Somogyi GT, de Groat WC. Function, signal transduction mechanisms and plasticity of presynaptic muscarinic receptors in the urinary bladder. *Life Science.* 1999;64(6–7):411–8.
 43. Eglen RM, Nahorski SR. The muscarinic M5 receptor: A silent emerging subtype? *Br J Pharmacol.* 2000;130(1):13–21.
 44. Uhlen M, Fagerberg L, Hallström B, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science.* 2015;347:1260419.
 45. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- und beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006;147:88–119.
 46. Michel MC, Gravas S. Safety and tolerability of β 3-adrenoceptor agonists in the treatment of overactive bladder syndrome – insight from transcriptosome and experimental studies. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016;15(5):647–57.
 47. Schäfer W, Abrams P, Liao L, et al. Good Urodynamic Practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:261–74.
 48. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, et al. Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients. *Spinal Cord.* 1998;36:29–32.
 49. Mehnert U, Chartier-Kasseler E, De Wachter S. The management of urine storage dysfunction in the neurological patient. *SN Compr Clin Med.* 2019;1:160–82.
 50. Yildiz N, Akkoc Y, Erhan B, et al. Neurogenic bladder in patients with traumatic spinal cord injury: Treatment and follow-up. *Spinal Cord.* 2014;52:462–7.
 51. Shigemura K, Kitagawa K, Nomi M, et al. Risk factors for febrile genito-urinary infection in the catheterized patients by with spinal cord injury-associated chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction evaluated by urodynamic study and cystography: A retrospective study. *World J Urol.* 2020;38(3):733–40.
 52. Seki N, Masuda K, Kinukawa N, et al. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with myelodysplasia treated by clean intermittent catheterization. 2004;11:973–7.
 53. Kutzenberger J, Domurath B, Sauerwein D. Spastic bladder and spinal cord injury: Seventeen years of experience with sacral deafferentation and implantation of an anterior root stimulator. *Artificial Organ.* 2005;29(3):239–41.
 54. Martens FM, Haesackers JP. Clinical results of a Brindley procedure: Sacral anterior root stimulation in combination with a rhizotomy of the dorsal roots. *Adv Urol.* 2011;2011:709708.
 55. Martens FMJ, den Hollander PP, Snoek GJ, et al. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley stimulator compared to a matched control group. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(4):551–5.
 56. Sauerwein D. Die Harnwegsinfektion bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen. *Urologe [B].* 2001;41(4):354–8.
 57. Sauerwein D. Urinary tract infection in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(6):592–7.
 58. Chang S-C, Zeng S, Tsai S-J. Outcome of different approaches to reduce urinary tract infection in patients with spinal cord lesions. *Am J Med Rehabil.* 2020;99(11):1056–66.
 59. Schultz-Lampel D, Goepel M. Inkontinenz im Alter - (un-)vermeidbar? *Urologe.* 46(4):355–6.
 60. Schurch B, Denys P, Kozma CM, et al. Reliability and validity of the incontinence

quality of life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(5):646–52.

61. Zecca C, Riccitelli GC, Disanto G, et al. Urinary incontinence in multiple sclerosis: prevalence, severity and impact on patients' quality of life. *Eur J Neurol.* 23(7):1228–34.
62. Bremer J, Böthig R, Domurath B, et al. Objektiver und subjektiver Hilfsmittelbedarf bei Patienten mit neurogenen Harnblasenfunktionsstörungen. *Urologe.* 2016;55(12):1553–63.
63. Böthig R, Domurath B, Kutzenberger J, et al. The real daily need for incontinence aids and appliances in patients with neurogenic bladder dysfunction in a community setting in Germany. *J Multidisciplinary Healthcare.* 2020;13:217–23.
64. Kavanagh A, Baverstock R, Campeau L, et al. Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance of neurogenic lower urinary tract dysfunction - Full text. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(6):157–76.
65. Kennelly MJ, DeVoe WB. Overactive bladder: Pharmacologic treatments in the neurogenic population. *Rev Urol.* 2008;10(3):182–91.
66. Cameron AP. Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010;37(4):495–506.
67. Sahai A, Cortes E, Seth J, et al. Neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury: Evaluation and management. *Curr Urol Rep.* 2011;12:404–12.
68. Böthig R, Domurath B, Bremer J, et al. Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten. S2k-Leitlinie, AWMF-Register Nr: 179/001 [Internet]. 2019 [cited 2020 May 17]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/179-001.html>
69. Athanasopoulos A. The pharmacotherapy of overactive bladder. *Expert Opinion Pharmacotherapy.* 2011;12(7):1003–5.
70. Jayarajan J, Radomski SB. Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: A review of efficacy, tolerability, and quality of life. *Res Rep Urol.* 2014;6(1):1–16.
71. Muderrisoglu AE, Becher KF, Madersbacher S, Michel MC. Cognitive and mood side effects of lower urinary tract medication. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2019;18(10):915–23.
72. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401–7.
73. Krebs J, Scheel-Sailer A, Oertli R, Pannek J. The effects of antimuscarinic treatment on cognition of spinal cord injured individuals with neurogenic lower urinary tract dysfunction: A prospective controlled before-and after study. *Spinal Cord.* 2018;56(1):22–7.
74. Wolfesberger J, Falkensammer CE, Madersbacher S. Blasenspeicher- und Entleerungsstörungen. *Urologe.* 2017;56(4):456–64.
75. Klausner AP, Steers WD. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: A review of central nervous system effects. *Curr Urol Rep.* 2007;8(6):441–7.
76. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: Central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(2):167–74.
77. Staskin DR, Zoltan E. Anticholinergics and central nervous system effects: Are we confused? *Rev Urol.* 2007;9(4):191–6.
78. Tsao JW, Heilmann KM. Transient memory impairment and hallucinations associated with tolterodine use. *N Engl J Med.* 2003;349(12):2274–5.
79. Gulsun M, Pinar M, Sabanci U. Psychotic disorder induced by oxybutynin: Presentation of two cases. *Clin Drug Investig.* 2006;26(10):603–6.
80. Becher K, Bojack B, Ege S, et al. S2e-Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten, Diagnostik und Therapie. AWMF-Register-Nr. 084-001 [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 15]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/084-0011_S2e_Harninkontinenz_geriatrische_Patienten_Diagnostik-Therapie_2019-01.pdf
81. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology.* 2016;86(10):963–71.

82. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2012;62(5):816–30.
83. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(6):636–44.
84. Madersbacher H, Mürtz G, Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: A review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord.* 2013;51(6):432–41.
85. Stöhrer M, Madersbacher H, Richter R, et al. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia - A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord.* 1999;37:196–200.
86. Stöhrer M, Bauer P, Gianetti BM. Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicentre placebo-controlled double-blind trial. *Urol Int.* 1991;47(3):138–48.
87. Madersbacher H, Stöhrer M, Richter R, et al. Trospium chloride versus oxybutynin: A randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *BJU.* 1995;75(4):452–6.
88. Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity - Results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol.* 2007;51(1):235–42.
89. Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G. Efficacy and tolerability of propiverine hydrochloride extended-release compared with immediate-release in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.* 2013;51(5):419–23.
90. Stothers L, Tsang B, Nigro M, et al. An integrative review of standardized clinical evaluation tool utilization in anticholinergic drug trials for neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Spinal Cord.* 2016;54(12):1114–20.
91. Apostolidis A, Drake MJ, Emmanuel A, et al. Neurologic urinary and fecal incontinence. In: *Incontinence - 6th international consultation on incontinence.* 6th ed. Tokyo: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A; 2017. p. 1093–280.
92. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012;1:CD005429.
93. Möritz KU, Walter R, May K, et al. The anticholinergic drug propiverine inhibits the protein kinase C activity in the rat urinary bladder. *Pharmazie.* 2005;60:49–51.
94. Masumori N, Miyamoto S, Tsukamoto T, et al. The efficacy and safety of propiverine hydrochloride in patients with overactive bladder symptoms who poorly responded to previous anticholinergic agents. *Adv Urol.* 2011;2011:714978.
95. Wuest M, Hecht J, Christ T, et al. Pharmacodynamics of propiverine and three of its main metabolites on detrusor contraction. *Br J Pharmacol.* 2005;145(5):608–19.
96. Wuest M, Weiss A, Waelbroeck M, et al. Propiverine and metabolites: Differences in binding to muscarinic receptors and in functional models of detrusor contraction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006;374(2):87–97.
97. Olsson B, Szamosi J. Multiple dose pharmacokinetics of a new once daily extended release tolterodine formulation versus immediate release tolterodine. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(3):227–35.
98. Siami P, Seidman LS, Lama D. A multicenter, prospective, open-label study of tolterodine extended release 4 mg for overactive bladder: The speed of onset of therapeutic assessment trial (STAT). 2002;24(4):616–28.
99. Kreder K, Mayne C, Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. 2002;41:588–95.
100. van Kerrebroeck P. Clinical study results of tolterodine in patients with overactive bladder. *Expert Rev Neurother.* 2003;3(2):155–63.

101. Chapple CR. What do we really know about antimuscarinic therapy for adult neurogenic detrusor overactivity? *Eur Urol.* 2012;62(5):831–3.
102. Bycroft J, Leaker B, Wood S, et al. The effect of darifenacin on neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn.* 2003;22:A190.
103. Alsulihem A, Corcos J. Evaluation, treatment, and surveillance of neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injury patients. *Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2019;6(13).
104. Kaga K, Yamanishi T, Kaga M, et al. Urodynamic efficacy of fesoterodine for the treatment of neurogenic detrusor overactivity and/or low compliance bladder. *Int J Urol.* 2020;27(10):899–904.
105. Konstantinidis C, Samarinas M, Kratiras Z, et al. Efficacy of fesoterodine fumarate in neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord lesions and multiple sclerosis (MS) - a prospective study. Abstract presented at: ICS ONLINE; 2020.
106. Malhotra B, El-Tahtawy A, Wang EQ, et al. Dose-escalating study of the Pharmacokinetics and tolerability of fesoterodin in children with overactive bladder. *J Pediatric Urol.* 2012;8(4):336–42.
107. van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. *Adv Urol.* 2011;2011(5):834753.
108. Krebs J, Pannek J. Effects of solifenacin in patients with neurogenic detrusor overactivity as a result of spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2013;51(4):306–9.
109. Amarenco G, Sutory M, Zachoval R, et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(12):414–21.
110. Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(5):514–20.
111. Drutz HP, Appell RA, Gleason D, et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 1999;10:283–9.
112. Nilvebrant L, Hallén B, Larsson G. Tolterodine - a new bladder selective muscarinic receptor antagonist: Preclinical pharmacological and clinical data. *Life Sciences.* 1997;60(13/14):1129–36.
113. Ethans KD, Nance P w, Bard RJ, et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med.* 2004;27(3):214–8.
114. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(5):441–5.
115. Petri H. Das Interaktionspotential der urologischen Spasmolytika. CYP450-Wechselwirkungen. *Deutsches Ärzteblatt.* 2015;112(37):32.
116. Pannek J, Janek S, Sommerer F, Tannapfel A. Expression of purinergic P2X2-receptors in neurogenic bladder dysfunction due to spinal cord injury: a preliminary immunohistochemical study. 2009;47(7):561–4.
117. Schröder A, Albrecht U, Schnitker J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:582–8.
118. German K, Bedwani J, Davis J, et al. Physiological and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. *J Urol.* 1995;153(5):1678–83.
119. Braverman AS, Luthin GR, Ruggieri MR. M2 muscarinic receptor contributes to contraction of the denervated rat urinary bladder. *Am J Physiol.* 1998;275(5):1654–60.
120. Braverman AS, Legos J, Young W, et al. M2 receptors in genito-urinary smooth

- muscle pathology. *Life Sci.* 1999;64(6–7):429–36.
121. Andersson K-E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *The Lancet Neurology.* 2004;3(1):46–53.
 122. Barendrecht MM, Chichester P, Michel MC, Levin RM. Effect of short-term outlet obstruction on rat bladder nerve density and contractility. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2007;27(1):47–53.
 123. Panicker JN, Fowler C-J, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):720–32.
 124. Bennet N, O’Leary M, Patel AS, Xavier M, Erickson JR, Chancellor MB. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder. *J Urol.* 2004;171(2):749–51.
 125. Hadiji N, Previnaire JG, Benbouzid R, et al. Are oxybutynin and trospium efficacious in the treatment of detrusor overactivity in spinal cord injury patients? *Spinal Cord.* 2014;52:701–5.
 126. Cho YS, Kim KH. Botulinum toxin in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Exerc Rehabil.* 2016;12(6):624–31.
 127. O’Leary M, Erickson JR, Smith CP, et al. Effect of controlled-release oxybutynin on neurogenic bladder function in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2003;26(2):159–62.
 128. Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P, et al. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: Is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Therapeutics.* 2006;44(12):623–32.
 129. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol.* 2008;53(5):1021–8.
 130. Kosilov K, Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova LV. Comparative effectiveness of combined low- and standard-dose trospium and solifenacin for moderate overactive bladder symptoms in elderly men and women. *Urol Int.* 2014;93(4):470–3.
 131. Nardulli R, Losavio E, Ramier M, et al. Combined antimuscarinics for the treatment of neurogenic overactive bladder. *Int J Immunopath Pharmacol.* 2012;25(1):35–41.
 132. Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Groen J, Gross T, et al. Guidelines on Neuro-Urology. In: *European Association of Urology.* 2015. p. 18.
 133. Andersson K-E, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: *Incontinence.* Paris; 2012. p. 655.
 134. Behr-Roussel D, Oger S, Caisey S, et al. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized, decerebrate, spinal cord-injured rats. *Eur Urol.* 2011;59(2):272–9.
 135. Kanai A, Zabbarova I, Oefelein M, et al. Mechanisms of action of botulinum neurotoxins, β 3-adrenergic receptor agonists, and PDE5 inhibitors in modulating detrusor function in overactive bladders: ICI-RS 2011. *NeuroUrol Urodyn.* 2012;31(3):300–8.
 136. Yoshimura N. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Progress in Neurobiology.* 1999;57:583–606.
 137. Pannek J, Sommerfeld HJ, Bötzel U, Senge T. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. *Urology.* 2000;55(3):358–62.
 138. Ersoz M, Yildiz N, Akyuz M, Koseoglu F. Efficacy of combined oral-intravesical oxybutynin hydrochloride treatment for patients with overactive detrusors and indwelling urethral catheters. *Rehab Nurs.* 2010;35(2):80–6.
 139. Frohme C, Varga Z, Olbert P, et al. Wirkung von Botulinumtoxin A in der ein- und mehrmaligen Behandlung der überaktiven Blase. Eine prospektive Analyse [Effects of botulinum toxin type A in the single and repeated treatment of overactive bladder. A prospective analysis]. *Urologe A.* 2010;49(5):639–44.
 140. Goessaert A-SOM, Everaert KCMM. Onabotulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury and multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(7):763–75.

141. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxin A for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1803–13.
142. Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg D, et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxin A and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *BJU Int.* 2017;120(5):611–22.
143. Schulte-Baukloh H, Bauer R, Jost W, et al. Botulinumtoxin bei Blasenfunktionsstörungen. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2019;87(1):23–30.
144. Visco AG, Zyczynski H, Brubaker L, et al. Cost-Effectiveness analysis of anticholinergics versus botox for urgency urinary Incontinence: Results from the anticholinergic versus botox comparison randomized trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2016;22(5):311–6.
145. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxbutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol.* 1989;141(6):1350–2.
146. Schröder A, Albrecht U, Schnitker J. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0,1% Oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(5):582–8.
147. Kretschmar M, Suleiman AA, Krause P, et al. A population pharmacokinetic model of (R)- and (S)- oxybutynin and its active metabolites after oral and intravesical administration to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(7):961–71.
148. Haferkamp A, Staehler G, Gerner HJ, Dörsam J. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. *Spinal Cord.* 2000;38:250–4.
149. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, et al. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 1):892–6.
150. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging.* 1995 Mar 1;6(3):243–62.
151. Di Stasi SM, Giannantoni A, Navarra P, et al. Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl-oxybutynin. *J Urol.* 2001;166:2232–6.
152. Andersson K-E, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol.* 2001;19:319–23.
153. De Wachter S, Wyndaele JJ. Intravesical oxybutynin: A local anesthetic effect on bladder afferents. *J Urol.* 2003;169(5):1892–5.
154. Krause P, Fuhr U, Schnitker J, et al. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. *J Urol.* 2013;190(5):1791–7.
155. Aaltonen L, Allonen H, Isalo E, et al. Antimuscarinic activity of oxybutynin in the human plasma quantitated by a radioceptor assay. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984;55(2):100–3.
156. Douchamps J, Derenne F, Stockis A, et al. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(5):515–20.
157. Hughes KM, Lang JC, Lazare R, et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica.* 1992;22(7):859–69.
158. Autret E, Jonville AP, Dutertre JP, et al. Plasma levels of oxybutynine chloride in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(1):83–5.
159. Amark P, Eksborg S, Juneskans O, et al. Pharmacokinetics and effects of intravesical oxybutynin on the pediatric neurogenic bladder. *Brit J Urol.* 1998;82:859–64.

160. Kieswetter H. Medikamentöse Behandlung. In: Urologie bei Rückenmarkverletzten. Berlin, Heidelberg: Springer; 1979. p. 54–71.
161. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. Incontinence. 5th international consultation on incontinence, February, 2012. Paris; 2013. p. 656. (ICUD-EAU).
162. Cameron AP, Clemens JQ, Latini JM, McGuire EJ. Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. *J Urol*. 2009;182(3):1062–7.
163. Andersson K-E. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology*. 2000;55(5A Suppl):51–7.
164. Bhide AA, Digesu GA, Fernando R, Khullar V. Mirabegron - a β 3-adrenoceptor agonist for the treatment of overactive bladder. *Research and Reports in Urology*. 2012;4:41–5.
165. El Helou E, Labaki C, Chebel R, et al. The use of mirabegron in neurogenic bladder: A systematic review. *World J Urol*. 2020;38:2435–42.
166. Marcelissen TAT, van Koevinge GA. Mirabegron versus antimuscarinics in the treatment of overactive bladder: The final answer? *Eur Urol*. 2018;74:334–5.
167. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;74:324–33.
168. Mandpe P, Prabhakar B, Shende P. Potential of Mirabegron and its extended-release formulations for the treatment of overactive bladder syndrome. *Current Drug Metabolism*. 2020;21(2):79–88.
169. Groen-Wijnberg M, van Dijk J, Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetic interactions between mirabegron and metformin, warfarin, digoxin or combined oral contraceptives. *Eur J Drug Metabolism Pharmacokinetics*. 2017;42:417–29.
170. Dehvari N, Dantas da Silva Junior E, Bengtsson T, Hutchinson DS. Mirabegron: Potential off target effects and uses beyond the bladder. *B J Pharmacol*. 2018;175:4072–82.
171. Krhut J, Borovicka V, Bílková K. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity - Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(7):2226–33.
172. Soebadi MA, Hakim L, Van der Aa F, De Ridder D. Real-life data on mirabegron in neurogenic bladder dysfunction. *Urol Int*. 2019;16(5):1–7.
173. Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, et al. Mirabegron causes vesical and urethral relaxation in rats with spinal cord injury. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019;(8).
174. Wöllner J, Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new β -3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2016;54(1):78–82.
175. Welk B, Hickling D, McKibbin M, et al. A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2810–7.
176. Zachariou A, Filiponi M, Baltogiannis D, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *Can J Urol*. 2017;24(6):9107–13.
177. Andersson KE. On the site and mechanism of action of β 3-adrenoceptor agonists in the bladder. *Int Neurourol J*. 2017;21(1):6–11.
178. Wada N, Shimizu T, Takai S, et al. Combinational effects of muscarinic receptor inhibition and β 3-adrenoceptor-stimulation on neurogenic bladder dysfunction in rats with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):1039–45.
179. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder (OAB): Safety results from a phase 2 study (Symphony). *Eur Urol*. 2015;67(3):577–88.
180. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al. Safety and efficacy of mirabegron as

- “add-on”therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int.* 2015;116(4):612–22.
181. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-Week solifenacin monotherapy: A randomised double-blind multicentre phase 3B study (BESIDE). *Eur Urol.* 2016;70(1):136–45.
182. Mete UK, Powell CR. Review of current neurogenic bladder best practices and international guidelines. *Current Bladder Dysfunction Reports.* 2020;49.
183. Böhlig R, Kaufmann A, Bremer J, et al. Botulinumneurotoxin Typ A bei neurogener Detrusorüberaktivität: Konsensus des Arbeitskreises Neuro-Urologie der DMGP. *Urologe A.* 2014;53(4):524–30.
184. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006;49(4):644–50.
185. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunction: A European consensus report. *Eur Urol.* 2009;55(1):100–20.
186. D’Ancona CAL, Ferreira RS, Rassi MC. Botulinum toxin in neurogenic detrusor overactivity. *Int Neurourol J.* 2012;16:139–43.
187. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011;60(4):742–50.
188. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxin A for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2012;187(6):2131–9.
189. Leitner L, Guggenbühl-Roy S, Knüpfer SC, et al. More than 15 years of experience with intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for treating refractory neurogenic detrusor overactivity: Lessons to be learned. *Eur Urol.* 2016;70:522–8.
190. Hebert KP, Klarskov P, Bagi P, et al. Long term continuation with repeated botulinum toxin A injections in people with neurogenic detrusor overactivity after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2020;58(6):675–81.
191. Böhlig R, Kaufmann A, Bremer J, et al. Botulinumneurotoxin Typ A bei neurogener Detrusorüberaktivität: Konsensus des Arbeitskreises Neuro-Urologie der DMGP Erratum in: *Urologe A.* 2014;53(9):1349.
192. Polishchuk V, Domurath B. Ist die Effektivität der intravesikalen Injektion von Botox® bei querschnittgelähmten Patienten eine Dosisfrage? Ein Vergleich von 200AE, 300AE und 400AE. Abstractband 28 Jahrestagung DMGP Kassel 2015 V23 S 15 [Internet]. Available from: https://www.dmgp.de/images/Abstractband/DMGP2015_Abtractband.pdf?type=file, abgefragt 21.01.2021
193. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, et al. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(4):556–62.
194. Peyronnet B, Castel-Lacanal E, Roumiguie M. Intradetrusor injections of onabotulinum toxin A (Botox®) 300 U or 200 U versus abobotulinum toxin A (Dysport®) 750 U in the management of neurogenic detrusor overactivity: A case control study. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(3):734–9.
195. Averbek MA. Editorial Comment: Long-term outcomes and risks factors for failure of intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol.* 2021;47(2):454–5.

196. Chen Y-C, Kuo H-C. The therapeutic effects of repeated detrusor injections between 200 or 300 units of onabotulinumtoxinA in chronic spinal cord injured patients. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):129–34.
197. Jiang Y-H, Chen S-F, Kuo H-C. Frontiers in the clinical applications of botulinum toxin A as treatment for neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Int Neurourol J.* 2020;24(4):301–3012.
198. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: Current state of the art. *Eur Urol.* 2003;44(2):165–74.
199. Hajebrahimi S, Altaweel W, Cadoret J, et al. Efficacy of botulinum-A toxine in adults with neurogenic overactive bladder: initial results. *Can J Urol.* 2005;12(1):2543–6.
200. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, et al. Botulinum toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review. *Eur Urol.* 53:275–87.
201. Bagi P, Biering-Sorensen F. Botulinum toxin A for treatment of neurogenic detrusor overactivity and incontinence in patients with spinal cord lesions. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:495–8.
202. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2004;45(4):510–5.
203. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.* 2002;40(11):599–600.
204. Domurath B, Kutzenberger J. Langzeitergebnisse der Anwendung von Botulinumneurotoxin (BoNT) zur Behandlung einer neurogenen OAB bei querschnittgelähmten Patienten Abstracts des 63. Kongresses der DGU. *Urologe.* 2011;50(9):V10.5.
205. [accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov). Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103000s5232lbl.pdf. Abgefragt am 12.02.2021
206. Brin MF, Blitzer A. Botulinum toxin: Dangerous terminology errors. *J R Soc Med.* 1993;86(8):493–4.
207. Dressler D. Pharmakologische Aspekte therapeutischer Botulinum-Toxin-Präparationen. 2006;77:912–21.
208. Kutzenberger J. Die neurogene Harninkontinenz. *Urologe.* 2008;47:699–706.
209. de Groat WC, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annual Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:691–721.
210. Chancellor MB, de Groat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol.* 1999;162:3–11.
211. de Seize M, Wiart L, Ferriere J, De Seize MP, Joseph P, Barat M. Intravesical instillation of capsaicin in urology: a review of the literature. 1999;36:267–77.
212. Phé V, Schneider MP, Peyronnet B, et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):67–82.
213. Kutzenberger J, Domurath B. 20 Jahre sakrale Deafferentation (SDAF) und Implantation eines sakralen Vorderwurzelstimulators (SARA). Mit welchen Problemen ist im Langzeitverlauf zu rechnen? [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 28]. Available from: https://www.forum-urodynamicum.de/Archiv_Tagungen/PDF/abstrct_buch_07.pdf
214. Plas E, Daha KL, Gallistl H, Pfüger H. Elektroejakulation bei neurogener Sexualfunktionsstörung mit fehlender ante- oder retrograder Ejakulation - eine sinnvolle Alternative zur testikulären Samenzelleextraktion. *J Urol Urogynaecol.* 2003;10(4):12–5.
215. Pannek J, Madersbacher H, Stöhrer M, Schönberger B. Urodynamik bei neurogener

- Blasenfunktionsstörung. In: Urodynamik. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. p. 264–82.
216. Hufschmidt A, Lücking C, Rauer S, et al. Neurologie compact. 7th ed. Stuttgart: Thieme; 2017.
217. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 18th ed. Stuttgart: Thieme; 2016.
218. Haensch C-A. Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen, S1-Leitlinie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2020 [cited 2021 Jul 5]. Available from: www.dgn.org/leitlinien
219. Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, Michel MC. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int.* 2007;99(4):749–52.
220. Hannappel J. Medikamentöse Therapie neurogener Bläsensfunktionsstörungen. In: Neurogene Blasenfunktionsstörung - Neurogene Sexualstörung. Berlin Heidelberg: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H; 1967. p. 129–40.
221. Krishnamoorthy S, Kekre NS. Detrusor underactivity: To tone or not to tone the bladder? *Indian J Urol.* 2009;25(3):407–8.
222. Padda IS, Derian A. Bethanechol [Internet]. 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: Padda_Bethanechol%20-%20StatPearls%20-%20NCBI%20Bookshelf.webarchive
223. Osman NI, Pang KH, Martens F, et al. Detrusor underactivity and underactive bladder in women: What is new? *Current Bladder Dysfunction Reports.* 2019;
224. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. EAU Guidelines: Neuro-Urology [Internet]. Edn. presented at the EUA Annual Congress Amsterdam; 2020 [cited 2021 May 7]. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
225. Andersson K-E. Bladder activation: Afferent mechanisms. *Urology.* 2002;59(5, Suppl 1):43–50.
226. Andersson K-E, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology.* 2002;60 (Suppl 5A):13–21.
227. Berges R. Pharmakologische Therapie von prostatabedingten Miktionsstörungen. In: Truss MC, Stief C, Machtens S, Wagner T, Jonas U, editors. Pharmakotherapie in der Urologie. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002. p. 271–5.
228. Constantini E, Lazzeri M, Bini V, et al. Open-label, longitudinal study of tamsulosin for functional bladder outlet obstruction in women. *Urol Int.* 2009;83(3):311–5.
229. Andersson K-E, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nature clinical practice Urology.* 2007;4(7):368–78.
230. Sung HH, Choo M-S, Kim JC, et al. Efficacy and safety of naftopidil in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: An 8-week, active-controlled, stratified-randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, noninferiority, multicenter design. *Int Neurourol J.* 2020;24(2):163–71.
231. Ishida H, Yamauchi H, Ito H, et al. α 1D-adrenoceptor blockade increases voiding efficiency by improving external urethral sphincter activity in rats with spinal cord injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311(5):R971–8.
232. Abrams P, Amarenco G, Bakke A, et al. Tamsulosin: Efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1242–51.
233. Perumal C, Chowdhury PS, Ananthkrishnan N, et al. A comparison of the efficacy of naftopidil and tamsulosin hydrochloride in medical treatment of benign prostatic enlargement. *Urol Ann.* 2015;7(1):74–8.
234. Kulakh F, Köklü K, Ersöz M, et al. Effectiveness of tospium chloride and doxacolin mesylate combination in neurogenic bladder patients with spinal cord injury. *Eur Res J.*

2018;4(3):157–61.

235. Moon KH, Park CH, Jung HC, et al. A 12-week, open label, multi-center study to evaluate the clinical efficacy and safety of silodosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015;7(1):27–31.
236. Schneider MP, Tornic J, SyKora R, et al. Alpha-blockers for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*. 2019;38(6):1482–91.
237. Gajewski JB, Downie JW, Awad SA. Experimental evidence for a central nervous system site of action in the effect of alpha-adrenergic blockers on the external urinary sphincter. *J Urol*. 1984;132(2):403–9.
238. Hoffmann BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetics and adrenergic receptor antagonists. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. 1996. p. 199–248.
239. Harada M, Fujimura A. Clinical Pharmacology of α -1A selective and nonselective α -1 blockers. *BJU Int*. 2000;86(Suppl. 2):25–31.
240. Drake MJ, Apostolidis A, Emmanuel A, et al. Neurologic urinary and fecal incontinence. In: *Incontinence*. 6th ed. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A; 2017. p. 1121–8.
241. Alam M, Zgheib J, Dalati M-F, El Khoury F. Botulinum toxin A injection in the bladder neck: A promising treatment for urinary retention. *Case Rep Urol*. 2016;2016:6385276.
242. Chen J-L, Chen C-Y, Kuo H-C. Botulinum toxin A injection to the bladder neck and urethra for medically refractory lower urinary tract symptoms in men without prostatic obstruction. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(12):950–6.
243. Sacco E, Tienforti D, Bientinesi R, et al. OnabotulinumtoxinA injection therapy in men with LUTS due to primary bladder-neck dysfunction: Objective and patient-reported outcomes. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):142–6.
244. Turner-Warwick R, Whiteside CG, Worth PHL, et al. A urodynamic view of the clinical problems associated with bladder neck dysfunction and its treatment by endoscopic incision and trans-trigonal posterior prostatectomy. *BJU*. 1973;45:44–59.
245. Petit H, Wiart L, Gaujard E, et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord*. 1998;36(2):91–4.
246. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1988;139(5):919–22.
247. Schurch B, Hauri D, Rodic B, et al. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: A prospective study in 24 spinal cord injury patients. 1996;155(3):1023–9.
248. Chen S-L, Bih L-I, Huang Y-H, et al. Effect of single Botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treating detrusor external sphincter dyssynergia in spinal cord injury. *J Rehabil Med*. 2008;40:744–8.
249. de Sèze M, Petit H, Gallien P, et al. Botulinum A toxine and detrusor sphincter dyssynergia: A double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol*. 42(1):56–62.
250. Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. EAU Guidelines: Neuro-Urology. Ed. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. 2019 [cited 2021 Jan 15]; Available from: <https://uroweb.org/neuro-urology>
251. Utomo E, Groen J, Blok BFM. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Chochrane Database Syst Rev*. 2014;24(5).
252. Mehta S, Hill D, Foley N, et al. Spinal cord injury rehabilitation evidence research team. A meta-analysis of botulinum toxin sphincteric injections in the treatment of incomplete

- voiding after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(4):597–603.
253. Chen S-L, Bih L-I, Chen G-D, et al. Transrectal ultrasound-guided transperineal botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:340–4.
254. Smith CP, Nishiguchi J, O’Leary M, et al. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology.* 2005;65(1):37–41.
255. Hunag M, Chen H, Jiang C, et al. Effects of botulinum toxin A in spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia. *J Rehabil Med.* 2016;48(8):683–7.
256. Bloom F E. Neurotransmission und das zentrale Nervensystem. In: *Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie. 9. Übersetzung.* London: Dominiak P, Harder S, Paul M, Unger T; 1996. p. 277–303.
257. Lu S-H, Chancellor MB. Systemic and intrathecal pharmacological treatment. In: *Textbook of the neurogenic bladder - adults and children.* London New York: Corcos J, Schick E; 2004. p. 495–505.
258. Leyson JFJ, Martin BF, Sporer A. Baclofen in the treatment of detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1980;124(1):82–4.
259. Roy CW, Wakefield IR. Baclofen pseudopsychosis: Case report. *Paraplegia.* 1986;24:318–21.
260. Rivas DA, Chancellor MB, Hill K, Freedman MK. Neurological manifestations of baclofen withdrawal. *J Urol.* 1993;150(6):1903–5.
261. Vaidyanathan S, Soni BM, Oo T, et al. Delayed complications of discontinuation of intrathecal baclofen therapy: Resurgence of dyssynergic voiding, which triggered off autonomic dysreflexia and hydronephrosis. *Spinal Cord.* 2004;42:598–602.
262. Nanninga JB, Frost F, Penn R. Effect of intrathecal baclofen on bladder and sphincter function. *J Urol.* 1989;142(1):101–5.
263. Talalla A, Grundy D, MacDonell R. The effect of intrathecal baclofen on the lower urinary tract in paraplegia. *Paraplegia.* 1990;28:420–7.
264. Kutzenberger J, Pannek J, Stöhrer M. Neurourologie - Aktuelle Entwicklungen und Therapiestrategien. *Urologe.* 2006;45(2):158–66.
265. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988;114:5–19.
266. Al Afraa T, Mahfouz W, Campeau L, Corcos J. Normal lower urinary tract assessment in women: I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests and bladder diaries. *Int Urogynecol J.* 2012;23:681–5.
267. Osman NI, Li Marzi V, Cornu JN, Drake MJ. Evaluation and classification of stress urinary incontinence: Current concepts and future directions. *Eur Urol Focus.* 2016;2:238–44.
268. Steers WD, Herschorn S, Kredert KJ, Moore K, Stohbehm K, Yalcin I, et al. Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder. *BJU International.* 2007;100:337–45.
269. Lin C-Y, Sparks A, Lee YS. Improvement of lower urinary tract function by a selective serotonin 5-HT_{1A} receptor agonist, NLX-112, after chronic spinal cord injury. *Experimental Neurology.* 2020;332(10):113395.
270. 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 Pharmacology Experimental Therapy.* 1995;274(2):1014–24.
271. Andersson K-E, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: *Incontinence.* Paris; 2012. p. 693.

272. Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, et al. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: A systematic review. *Eur Urol.* 2007;51(1):67–74.
273. Li J, Yang L, Pu C, et al. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: A systematic review and metaanalysis. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(3):679–86.
274. Hurley DJ, Turner CL, Yalcin I, et al. Duloxetine for the treatment of stress urinary incontinence in women: An integrated analysis of safety. *Eur J of Obst Gyn Reproductive Biology.* 2006;125(1):120–8.
275. Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DE, et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol.* 2005;173(5):1647–53.
276. Maund E, Guski LS, Göttsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: A meta-analysis of clinical study reports. *CMAJ.* 2017;189(5):E194–203.
277. Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urological Research.* 2001;29:118–25.
278. Baldessarini RJ. Medikamente und die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. In: *Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie.* 9. Übersetzung. London New York; 1998. p. 445–74.
279. Andersson K-E, Appell RA, Cardozo LD, et al. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int.* 1999;84(9):923–47.
280. Lin HH, Sheu BC, Lo MC, Huang SC. Comparison of treatment outcomes for imipramine for female genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(10):1089–92.
281. Gilja I, Radej M, Kovacic M, Parazajder J. Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine. *J Urol.* 1984;132(5):909–11.
282. Kornholt J, Sonne DP, Riis T, et al. Effect of imipramine on urethral opening pressure: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in healthy women. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(4):1076–80.
283. Robinson DS, Barker E. Tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *JAMA.* 1976;236(18):2089–90.
284. Snustad DG, Rosenthal JT. Urinary incontinence in the elderly. *Am Fam Physician.* 1985;32(5):182–96.
285. 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(1):204–12.
286. Kitta T, Haworth-Ward DJ, Miyazato M, et al. Effects of ovariectomy and estrogen replacement on the urethral continence reflex during sneezing in rats. *J Urol.* 2011;186(4):1517–23.
287. Noll F, Schreiter F, Goepel M. Der artifizielle Sphinkter bei neurogener Blasenentleerung. In: *Neurogene Blasenfunktionstörung - Neurogene Sexualstörung.* Berlin Heidelberg: Störner M, Madersbacher H, Palmtag H; 1997. p. 204–2012.
288. Hamid R, Khastgir J, Arya M, et al. Experience of tension-free vaginal tape for the treatment of stress incontinence in females with neuropathic bladders. *Spinal Cord.* 2003;41:118–21.
289. Abdul-Rahman A, Attar KH, Hamid R, Shah PJ. Long-term outcome of tension-free vaginal tape for treating stress incontinence in women with neuropathic bladders. *BJU Int.* 2010;106:827–30.
290. Lombardi G, Musco S, Celso M, et al. A retrospective study on female urological surgeries over the 10 years following spinal cord lesion. *Spinal Cord.* 2013;51(7):688–93.
291. Bauer SB, Nijman RJM, Drzewiecki BA, et al. International Children’s Continence

- Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. *Neurourol Urodyn.* 2015;34(7):640–7.
292. Austin P, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the Standardization Committee of the International Children’s Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:471–81.
293. Stein R, Assion C, Bredel-Geißler A, et al. Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie. S2k Leitlinie, AWMF-Register-Nr: 043-047 [Internet]. [cited 2021 Apr 30]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0471_S2k_neurogene_Blasenfunktionsstörungen_spinale_Dysraphie_2019-08.pdf
294. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn.* 2020;39:45–57.
295. Kroll P. Pharmacotherapy for pediatric neurogenic bladder. *Pediatr Drugs.* 2017;19:463–78.
296. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin RL, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA.* 1984;252(5):650–2.
297. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: An update of current therapeutic concepts. *Paraplegia.* 1990;28(4):217–29.
298. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: Medical treatment. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(5):717–25.
299. Nijman R, Tekgul S, Chase J, et al. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood. In: *Incontinence - 6th International Consultation on Incontinence.* 6th ed. Tokyo: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A; 2017. p. 1010–6.
300. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: A followup study. *J Urol.* 1983;129(4):823–6.
301. Rawashedeh YF, Austin P, Siggard C. International Children’s Continence Society’s recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(5):615–20.
302. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie [Internet]. Gemeinsamer Bundesausschuss; [cited 2021 Jan 31]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3407/2015-10-15_AM-RL-IX-X_Uro-Spasmolytika_G1S3_TrG.pdf
303. Sager C, Burek C, Corbetta JP, et al. Initial urological evaluation and management of children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Pediatric Urol.* 2017;13:271.e1-271.e5.
304. McKeage K. Propiverine. A review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms. *Clinical Drug Investigation.* 2013;33:71–91.
305. Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract in children and adolescents: Report from Standardisation Committee of the International Children’s Continence Society. *J Urol.* 2006;176:314–24.
306. Palmer RS, Richards I, Kaplan WE. Age related bladder capacity and bladder capacity growth in children with myelomeningocele. *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1261–4.
307. Houle AM, Gilmour RF, Chrchill BM, et al. What volume can a child normally store in the bladder at a safe pressure? *J Urol.* 1993;149(3):561–4.
308. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol.* 1981;126(2):205–9.
309. Tanaka AT, Yerkes EB, Routh JC, et al. Urodynamic characteristics of neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele and refinement of the definition of bladder

- hostility: Findings from the UMPIRE multi-center study. *J Pediatric Urol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 16]; Available from: <https://www.jpurol.com/action/showPdf?pii=S1477-5131%2821%2900227-8>
310. Tarcan T, Sekerci CA, Akbal C, et al. Is 40cmH₂O detrusor leak point pressure cut-off reliable for upper urinary tract protection in children with myelodysplasia? *Neurourol Urodyn*. 2017;36(3):759–63.
 311. McGuire EJ. Urodynamics of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*. 2010;37(4):507–16.
 312. Tarcan T, Demirkesen O, Plata M, Castro-Diaz D. ICS teaching module: Detrusor leak point pressures in patients with relevant neurological abnormalities. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(2):259–62.
 313. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Michael T. Botulinum-A toxin in the treatment of neurogenic bladder in children. *Pediatrics*. 2002;110(2):420–1.
 314. Baskin L, Kogan BA, Benard F. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. *Br J Urol*. 1990;66(5):532–4.
 315. Humblet M, Verpoorten C, Christiaens M-H, et al. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: With special reference to age-dependent parameters. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(4):336–42.
 316. Wiener JS, Suson KD, Castillo J, et al. Bladder management and continence outcomes in adults with spina bifida: Results from the National Spina Bifida Patient Registry, 2009 to 2015. *J Urol*. 2018;200(1):187–94.
 317. Veenboer PW, Huisman J, Chrzan RJ, et al. Behavioral effects of long-term antimuscarinic use in patients with spinal dysraphism: A case control study. *J Urol*. 2013;190(12):2228–31.
 318. Giramonti KM, Kogan BA, Halpern LF. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. *Neurourol Urodyn*. 2008;27:315–8.
 319. Seyfhashemi M, Ghorbani R, Zolfaghari A. Desmopressin, Imipramine, and Oxybutynin in the treatment of primary nocturnal enuresis: A randomized clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(7):e16174.
 320. Ramsay S, Naud É, Simonyan D, et al. A randomized, crossover trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and extended-release oxybutynin in children with overactive bladder with 12-month extension on fesoterodine: The FOXY study. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(6):192–8.
 321. Lee JH, Kim KR, Lee YS, et al. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: A retrospective, multicenter, observational study. *Korean J Urol*. 2014;55(12):828–33.
 322. Koç B, Canpolat N, Adaletti I, et al. Efficacy of tolterodine in children with overactive bladder. *Turk Pediatr Ars*. 2020;55(3):284–9.
 323. Cartwright PC, Cople DE, Kogan BA, et al. Efficacy and safety of transdermal and oral oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2009;182(4):1548–54.
 324. Kennelly MJ, Lemack GE, Foote JE, Trop CS. Efficacy and safety of oxybutynin transdermal system in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity and incontinence: An open-label, dose-titration study. *Urology*. 2009;74(4):741–5.
 325. Gleason JM, Daniela C, Williams K, et al. Single center experience with oxybutynin transdermal system (patch) for management of symptoms related to non-neuropathic overactive bladder in children: An attractive, well tolerated alternative form of administration. *J Pediatric Urol*. 2014;10(4):753–7.
 326. OVERACTIVE BLADDER in children over 5 years old, prescribing algorithm [Internet]. National Health Service; 2022 [cited 2021 Apr 28]. Available from:

https://www.panmerseyapc.nhs.uk/media/2197/oab_paed.pdf

327. Bael AM, Lax H, Hirche H, et al. Reference ranges for cystographic bladder capacity in children-with special attention to vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1596–600.
328. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Caesar P. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1084–7.
329. Guerra LA, Moher D, Sampson M, et al. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: A systematic review. *J Urol.* 2008;180(3):1091–7.
330. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol.* 1996;156(2 Pt 2):753–6.
331. Ferrara P, D’Aleo CM, Tarquini E, et al. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int.* 2001;87(7):674–8.
332. Inoue S, Saito M, Honda M, et al. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children. *Pediat Therapeut.* 2012;2(7):1000138.
333. Greenfield SP, Fera M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. *J Urol.* 1991;146(2 Pt 2):532–4.
334. Amark P, Eksborg S, Juneskans O, et al. Pharmacokinetics and effects of intravesical oxybutynin on the pediatric neurogenic bladder. *Brit J Urol.* 1998;82(6):859–64.
335. Nounla J, Rolle U, Madersbacher H, et al. Efficacy and safety of propiverine in comparison to oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity: An observational study. *Cerebrospinal Fluid Research.* 2005;2:S27.
336. Grigoleit U, Mürtz G, Laschke S, et al. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital and traumatic neurogenic detrusor overactivity - a retrospective study. *Eur Urol.* 2006;49(6):1114–21.
337. Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJUI.* 2008;103:776–81.
338. Schulte-Baukloh H, Mürtz G, Heine G. Urodynamic effects of propiverine in children and adolescents with neurogenic bladder: Results of prospective long-term study. *J Pediatric Urology.* 2012;8:386–92.
339. Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: Results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol.* 2009;55(3):729–38.
340. Kim WJ, Lee D-G, Lee SW, et al. Efficacy and safety of propiverine in children with overactive bladder. *Korean J Urol.* 2012;53:275–9.
341. Nijman R, Tekgul S, Chase J, et al. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood. In: *Incontinence - 6th International Consultation on Incontinence.* 6th ed. Tokyo: Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A; 2017. p. 1006–9.
342. Schulte-Baukloh H, Mürtz G, Henne T, et al. Urodynamic effects of propiverine hydrochloride in children with neurogenic detrusor overactivity: A prospective analysis. *BJU.* 2006;97(2):355–8.
343. Tannenbaum S, den Adel M, Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetics of solifenacin in pediatric populations with overactive bladder or neurogenic detrusor overactivity. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(6):e00684.
344. Newgreen D, Bosman B, Hollesten-Havelaar A, et al. Solifenacin in children and adolescents with overactive bladder: Results of a phase 3 randomised clinical trial. *Eur Urol.* 2017;71(3):483–90.
345. Newgreen D, Bosman B, Hollestein-Havelaar A. Long-term safety and efficacy of Solifenacin in children and adolescents with overactive bladder. *J Urol.* 2017;198(4):928–36.
346. OFFICE OF CLINICAL PHARMACOLOGY REVIEW. Solifenacin succinate oral

- suspension. 2017 [cited 2021 Feb 25]; Available from: <https://www.fda.gov/media/107507/download>
347. Bosman B, Tannenbaum S, Winklewski P, et al. A multicenter, open-label, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of solifenacin succinate suspension in pediatric subjects from 5 to less than 18 years of age with neurogenic detrusor overactivity (NDO). Presented at ICS 2013, 26–30 August 2013, Barcelona, Spain [Internet]. [cited 2021 Feb 25]; Available from: [ics.org/Abstracts/Publish/180/000296.pdf](https://www.ics.org/Abstracts/Publish/180/000296.pdf)
 348. Bolduc S, Moore K, Nadeau G, et al. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol*. 2010;184(4 Suppl):1668–73.
 349. Nadeau G, Schröder A, Moore K, et al. Long-term use of solifenacin in pediatric patients with overactive bladder: Extension of a prospective open-label study. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(3–4):118–23.
 350. Franco I, Hoebeke P, Baka-Ostrowska M, et al. Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: Results from two phase 3 prospective open-label studies. *J Pediatric Urol*. 2020;16:180.e1-180.e8.
 351. Medhi B, Mittal N, Bansal D, et al. Comparison of tolterodine with standard treatment in pediatric patients with non-neurogenic dysfunctional voiding/over active bladder: A systematic review. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2013;57(4):343–53.
 352. Reddy PP, Borgstein NG, Nijman RJM, et al. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Pediatric Urology*. 2008;4:428–33.
 353. Ellsworth PI, Borgstein NG, Nijman RJM, et al. Use of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity: Relationship between dose and urodynamic response. *J Urol*. 2005;174(10):1647–51.
 354. Goessl C, Sauter T, Michael T, et al. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology*. 2000;55(3):414–8.
 355. Christoph F, Moschkowitsch A, Kempkensteffen C, et al. Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urol Int*. 2007;79(1):55–9.
 356. Singh IK, Bajpaj M. A clinical and urodynamic study on the effects of oral tolterodine on serial alterations in neurogenic detrusor overactivity vis-à-vis oral oxybutynin in children (existing oxybutynin users). *J Progress Paediatric Urology*. 2014;17(2):84–8.
 357. Bürst M, Wolf A. Efficacy and safety of trospium chloride use in children with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: An overview of available data. *UroToday International Journal*. 2011;4(1).
 358. Lopez Pereira P, Miguelez C, Cafferati J, et al. Trospium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol*. 2003;170(11):1978–81.
 359. Wiedemann A, Zumbé J, Madersbacher H. Therapie der kindlichen Harninkontinenz mit Trospiumchlorid. *Urologe B*. 1998;38(6):531–4.
 360. Pannek J. Trospiumchlorid in der Therapie der neurogenen Detrusorhyperaktivität: Fallbericht und Literaturübersicht. *J Urol Urogynaecol*. 2014;21(4):4–6.
 361. Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(7):701–20.
 362. NCT01557244. A study to find out how fesoterodine works in children aged 6 to 17 years with bladder overactivity caused by a neurological condition. [cited 2021 Feb 25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557244>
 363. Bolduc S, Moore K, Lebel S, et al. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *J Urol*. 2009;182(4 Suppl):2033–8.
 364. Nadeau G, Schröder A, Moore K, et al. Double anticholinergic therapy for refractory neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity in children: Long-term results of a

- prospective open-label study. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(5–6):175–80.
365. Fahmy A, Youssif M, Rhashad H, et al. Combined low-dose antimuscarinics for refractory detrusor overactivity in children. *J Pediatric Urol.* 2016;12(4):219.E1-219.E5.
366. Wirkstoff Aktuell - Mirabegron [Internet]. KBV; 2017 [cited 2021 Oct 13]. Available from: https://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff_AKTUELL_Mirabegron.pdf
367. Bücheler R, Schworer P, Gleiter CH. Off-Label-Verordnungen in der Pädiatrie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2003;46:467–76.
368. Teichler A, Mücke A. Nutzen und Risiken sorgsam abwägen. *Dtsch Dermatolog.* 2020;68(1):856–67.
369. Ramsey S, Bolduc S. Overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(1-2Suppl1)(Jan-Feb):74–9.
370. Sager C, Sanmartino M, Burek C, et al. Efficacy and safety of mirabegron as adjuvant treatment in children with refractory neurogenic bladder dysfunction. *J Pediatric Urol.* 2020;16(5):P655.E1-655.E6.
371. Kim SC, Park M, Chae C, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with solifenacin for children with idiopathic bladder: A preliminary study. *Investig Clin Urol.* 2021;62(3):317–23.
372. Blais AS, Nadeau G, Moore K, et al. Prospective pilot study of Mirabegron in pediatric patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2016;70(1):9–13.
373. Morin F, Blais AS, Nadeau G, et al. Dual therapy for refractory overactive bladder in children: A prospective open-label study. *J Urol.* 2017;197(4):1158–63.
374. Baka-Ostrowska M, Bolong DT, Persu C, et al. Efficacy and safety of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: An open-label, phase 3 dose-titration study. *Neurourol Urodyn.* 2021;40:1490–9.
375. Park JS, Lee YS, Lee CN, et al. Efficacy and safety of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, for treating neurogenic bladder in pediatric patients with spina bifida: A retrospective pilot study. *World J Urol.* 2019;37(8):1665–70.
376. Rittig S, Baka-Ostrowska M, Tøndel C, et al. The pharmacokinetics, safety, and tolerability of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity or idiopathic overactive bladder and development of a population pharmacokinetic model-based pediatric dose estimation. *J Pediatric Urology.* 2020;16(1).
377. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J. Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: Preliminary results. *Urology.* 2002;59:325–8.
378. Schulte-Baukloh H, Michael T, Stürzebecher B, et al. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol.* 2003;44(1):139–43.
379. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Schobert J, et al. Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern: Funktionelle und histomorphologische Langzeitergebnisse. *J Urol Urogynaecol.* 2004;11(4):17–20.
380. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, et al. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology.* 2005;66(4):865–70.
381. Lusuardi L, Nader A, Koen M, et al. Minimalinvasive, sichere Behandlung der neurogenen Blase bei Myelomeningozelen-Kindern mit Botulinum-Toxin A. *Aktuelle Urol.* 2004;35:49–43.
382. Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):1102–5.
383. Figueroa V, Romao R, Pippi Salle JL, et al. Single-center experience with botulinum toxin endoscopic detrusor injection for the treatment of congenital neuropathic bladder in

- children: Effect of dose adjustment, multiple injections, and avoidance of reconstructive procedures. *J Pediatric Urol*. 2014;10(2):368–73.
384. Kask M, Rintala R, Taskinen S. Effect of onabotulinumtoxinA treatment on symptoms and urodynamic findings in pediatric neurogenic bladder. *J Pediatric Urol*. 2014;10(2):280–3.
385. Khan MK, VanderBrink BA, DeFoor WR, et al. Botulinum toxin injection in the pediatric population with medically refractory neuropathic bladder. *J Pediatric Urol*. 2016;12(2):104.e.1-6.
386. Greer T, Abbott J, Breytenbach W, et al. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. *J Pediatric Urol*. 2016;12(2):e1–6.
387. Akbar M, Abel R, Seyler T, et al. Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int*. 2007;100(3):639–45.
388. Badawi JK. Botulinum toxin therapy in children with neurogenic detrusor overactivity. *Turk J Urol*. 2020;46(1):2–12.
389. Austin PF, Franco I, Dobremez E, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in children. *Neurourol Urodyn*. 2021;40(1):493–501.
390. Caldwell PHY, Sureshkumar P, Wong WCF. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;20(1):CD002117.
391. de Voogt HJ, van der Sluis C. Preliminary evaluation of alpha-adrenergic blocking agents in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 1976;37:82.88.
392. Harrison NW, Whitfield HN, Willians DI. The place of alpha-blocking drugs in the treatment of children with neuropathic bladders. *Urol Int*. 1977;32(2–3):224–31.
393. Kiruluta HG, Andrews K. Urinary incontinence secondary to drugs. *Urology*. 1983;22(1):88–90.
394. Bouchot O, Buzelin JM, Labat JJ. [Long-term efficacy of anticholinergic and alpha-blocker drugs on the detrusor muscle in children with myelomeningocele]. *J Urol (Paris)*. 1988;94(2):83–6.
395. Austin PF, Homsy YL, Masel JL, et al. alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol*. 1999;162(3):1064–7.
396. Kakizaki H, Ameda K, Kobayashi S, et al. Urodynamic effects of alpha1-blocker tamsulosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. *Int J Urol*. 2003;10(11):576–81.
397. Homsy Y, Arnold P, Zhang W. Phase IIb/III dose ranging study of tamsulosin as treatment for children with neuropathic bladder. *J Urol*. 2011;186(5):2033–9.
398. Shapiro SR, Johnston JH. The results of conservative management of neurogenic vesical dysfunction in children. *Prog Pediatr Surg*. 1977;10:185–95.
399. Schulte-Baukloh H, Miller TM, Knispek HH. Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder. *BJU Int*. 2002;90(7):716–20.
400. NCT00549939. 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study to investigate the efficacy, pharmacodynamic and safety of two doses of alfuzosin (0.1 mg/kg/day; 0.2 mg/kg/day) in the treatment of children and adolescents 2 – 16 years of age with elevated detrusor leak point pressure of neuropathic etiology followed by a 40-week openlabel extension. 2010 [cited 2021 Feb 25]; Available from: <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002397-38/results>
401. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population [Internet]. Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423); [cited 2021 Feb 26]. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf
402. Men ageing and health. Achieving health across the life span [Internet]. WHO. Geneva; 1990 [cited 2021 Feb 26]. Available from:

- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66941/WHO_NMH_NPH_01.2.pdf?sequence=1
403. Bevölkerung - Ältere Menschen. Statistisches Bundesamt;
 404. Ageing Europe - Looking at the lives of older people in the EU [Internet]. Statistical Books Eurostat; 2020 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/main/about/who-we-are>
 405. Bundesweites Geriatriekonzept [Internet]. Bundesverband Geriatrie; [cited 2021 Feb 26]. Available from: https://www.bv-geriatrie.de/images/pdf_word_dateien/politik_recht/BVG_Broschuere_Bundesweites_Geriatriekonzept_Web.pdf
 406. Was ist Geriatrie? [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V.; [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.dggeriatrie.de/nachwuchs/91-was-ist-geriatrie.html>
 407. Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C, et al. Self-reported hearing loss, hearing aids, and cognitive decline in elderly adults: A 25-year study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(10):2099–104.
 408. Dumurgier J, Tzourio C. Epidemiology of neurological diseases in older adults. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(9):642–8.
 409. Wilson JR, Cronin S, Fehlings MG, et al. Epidemiology and impact of spinal cord injury in the elderly: Results of a fifteen-year population-based cohort study. *J Neurotrauma.* 2020;37(15):1740–51.
 410. Ikpeze T, Mesfin A. Spinal cord injury in the geriatric population: Risk factors, treatment options, and long-term management. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2017;8(2):115–8.
 411. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen. *Die PRISCUS-Liste. Dtsch Arztl Int.* 2010;107(31–32):543–51.
 412. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen [Internet]. 2011 [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://media.gelbeliste.de/documents/priscus-liste.pdf>
 413. Selke Krulichová I, Selke GW, Thürmann PA. Trends and patterns in EU(7)-PIM prescribing to elderly patients in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 May 3; Available from: 10.1007/s00228-021-03148-3
 414. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural transm (Vienna).* 2008;115(3):443–60.
 415. Tanveer K, Attique I, Sadiq W, Ahmad A. Non-motor symptoms in patients with parkinson's disease: A cross-sectional survey. *Cureus.* 2018;10(10):3412.
 416. Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: The medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(8):1477–83.
 417. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401–7.
 418. Coupland CAC, Hill T, Denning T, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: A nested case-control study. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1084–93.
 419. Dmochowski RR, Thai S, Iglay K, et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. 2020;(10):1–10.
 420. Moga DC, Abner EL, Wu Q, Jicha GA. Bladder antimuscarinics and cognitive decline in elderly patient. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* 2017;3:139–48.
 421. Hampel C. Kognitive Basisdiagnostik. In: *Urodynamik.* 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 62–7.
 422. Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006;332:455–9.

423. Cebron Lipovec N, Jazbar J, Kos M. Anticholinergic burden in children, adults and older adults in Slovenia: A nationwide database study. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
424. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, et al. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(2):147–62.
425. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):721–32.
426. Boustani M, Campbell N, Munger S. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311–20.
427. Hanke F, Plum M, Wiedemann A. Das Was bedenke, doch mehr bedenke Wie...Geriatrische Pharmakotherapie in der Urologie - eine Einführung aus der Sicht des geriatrischen Pharmazeuten. *Akt Urol*. 2016;47:65–73.
428. Haab F, Stuart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol*. 2004;45(4):420–9.
429. Cardozo L, Dixon A. Increased warning time with darifenacin: A new concept in the management of urinary urgency. *J Urol*. 2005;173(4):1214–8.
430. Chapple C, Steers W, Norton P, et al. A pooled analysis of the three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int*. 2005;95:993–1001.
431. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int*. 2005;95:580–6.
432. Wiedemann A, Füsgen I. Urologische Anticholinergika und die Bluthirnschranke. *Arzneimitteltherapie*. 2008;26:414–9.
433. Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: Evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract*. 2008;62(11):1792–800.
434. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Emselex [Internet]. EMA; 2009 [cited 2021 Oct 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emselex-epar-product-information_de.pdf
435. Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, Michel MC, Oelke M, Darekar A, et al. Flexible Fesoterodin-Dosierung bei älteren Patienten mit überaktiver Blase: Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie zu Fesoterodin im Rahmen einer Untersuchung an einer älteren Population. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:185–93.
436. Kay GG, Maruff P, Scholfield D, et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. *Postgrad Med*. 2012;124(3):7–15.
437. Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):235–46.
438. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: Results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015;44(5):745–55.
439. Jost WH. Urological problems in Parkinson's disease: Clinical aspects. *J Neural transm (Vienna)*. 2013;120(4):587–91.
440. Kim YJ, Tae BS, Bae JH. Cognitive function and urologic medications for lower urinary tract symptoms. *Int Neurourol J*. 2020;24(3):231–40.
441. Kay G, Crook T, Rekedal L, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER in memory in older subjects. *Eur Urol*. 2006;50:317–26.
442. Goepel M, Steinwachs K-C. Wie beeinflussen Medikamente zur Therapie der Harninkontinenz die Gehirnfunktion beim älteren Menschen? *Urologe*. 2007;46(4):387–92.

443. Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(5):514–20.
444. Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, et al. Prevalence and treatment in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy. *Nature Reviews Urology.* 2019;14(2):79–89.
445. Wagg A, Dale M, Tretter R, et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin in elderly people with mild cognitive impairment: The SENIOR study. *Eur Urol.* 2013;64(1):74–81.
446. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, et al. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2010;64(9):1294–300.
447. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, et al. Trospium chloride is undetectable in the older human central nervous system. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(8):1618–9.
448. Kranz J, Petzinger E, Geyer J. Brain penetration of the OAB drug trospium chloride is not increased in aged mice. *World J Urol.* 2013;31:219–24.
449. Geyer J, Gavriloova O, Petzinger E. The role of P-glycoprotein in limiting brain penetration of the peripherally acting anticholinergic overactive bladder drug trospium chloride. *Drug Metabolism and Disposition.* 2009;37(7):1371–4.
450. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, et al. The efficacy and tolerability of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing.* 2014;43(5):666–75.
451. Kosilov K, Loparev S, Ivanovskaya M, Kosilova L. A randomized, controlled trial of effectiveness and safety of management of OAB symptoms in elderly men and women with standard-dosed combination of solifenacin and mirabegron. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(2):212–6.
452. Griebing TL. Re: A randomized, controlled trial of effectiveness and safety of management of OAB symptoms in elderly men and women with standard-dosed combination of solifenacin and mirabegron. *J Urol.* 2016;195(6):1834.
453. Australian public assessment report for Mirabegron [Internet]. Department of Health Therapeutic Goods Administration; 2014 [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.tga.gov.au/auspar-mirabegron>
454. Lee J, Moy S, Meijer J, et al. Role of cytochrome p450 isoenzymes 3A und 2D6 in the in vivo metabolism of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist. *Clin Drug Investig.* 2013;33(6).
455. Krauwinkel W, van Dijk J, Schaddelee M, et al. Pharmacokinetic properties of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist: Results from two phase I, randomized, multiple-dose studies in healthy young and elderly men and women. *Clin Ther.* 2012;34(10):2144–60.
456. Matsuo T, Miyata Y, Kakoki K, et al. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with α 1-adrenergic receptor blocker monotherapy: Prospective analysis of elderly men. *BMC Urology.* 2016;16(1):45.
457. Wagg A, Staskin D, Engel E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged >65yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol.* 2020;77:211–20.
458. Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC, Wu ZH. Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *PDS.* 2018;27(3):340–8.
459. Becher KF, Madersbacher S, Michel MC. Beeinflussen Medikamente gegen das benigne Prostatasyndrom Stimmung oder Kognition? *Urologe.* 2019;58(3):248–53.
460. Tae BS, Jeon BJ, Choi H, et al. Alpha-blocker and risk of dementia in patients with benign prostate hyperplasia: A nationwide population-based study using the National Health Insurance Service database. *J Urol.* 2019;202(2):363–8.
461. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol.* 1993;150(5 Pt 2):1681–95.

462. Haferkamp A, Elbadawi A. Ultrastrukturelle Veränderungen der Altersblase. *Urologe [A]*. 2004;43(5):527–34.
463. McFall SL, Yerkes AM, Cowan LD. Urinary incontinence in disabled elderly women: A randomized clinical trial on the effect of training mobility and toileting skills to achieve independent toileting. *J Aging Health*. 2000;12(2):250–67.
464. van Houten P, Achterberg W, Ribbe M. Urinary incontinence in disabled elderly women: a randomized clinical trial on the effect of training mobility and toileting skills to achieve independent toileting. *Gerontology*. 2007;53(4):205–10.
465. Burgio KL, Kraus SR, Johnson 2nd TM, et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180(3):411–9.
466. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–38.
467. Füsgen I. Obstipation und Harninkontinenz. *Kontinenz aktuell*. 2014;64(3):16–9.
468. Coyne KS, Sexton CC, Irwin ZS, et al. The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: Results from the EPIC study. *BJU Int*. 2008;101(11):1388–95.
469. Coyne KS, Cash B, Kopp Z, et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int*. 2011;107(2):254–61.
470. Geng V, Böthig R, Kurze I, et al. Neurogene Darmfunktionsstörung bei Querschnittlähmung (Langfassung). S2k Leitlinie AWMF-Register-Nr. 179-004 [Internet]. [cited 2021 Jan 16]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/179-0041_S2k_Neurogene-Darmfunktionsstoerung-Querschnittlaehmung_2019-10_1.pdf
471. Rieckert A, Trampisch U, Klassen-Mielke R, et al. Polypharmacy in older patients with chronic diseases: A cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC Family Practice*. 2018;19:113.
472. Hughes KM, Lang JC, Lazare R, et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica*. 1992;22(7):859–69.
473. Banerjee S, Sindberg G, Wang F, et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. *Mucosal Immunol*. 2016;9:1418–28.
474. Mittelstrass K, Ried JS, Yu Z, et al. Discovery of sexual dimorphisms in metabolic and genetic biomarkers. *PloS Genet*. 2011;z(8):e1002215.
475. Petri H. Das Interaktionspotential der urologischen Spasmolytika. *Krankenhauspharmazie*. 2013;34:367–70.
476. Kurze I, Schmidt M, Bertschy S, et al. Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei Frauen mit Querschnittlähmung. Leitlinie S2k, AWMF-Register-Nr.: 179-002 [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 16]. Available from: www.awmf.org/tx_sleitlinien/179-0021_S2k_Wochenbett-Schwangerschaft-Geburt-Querschnittlaehmung_2018-10-1.pdf

Versionsnummer:	1.0
Erstveröffentlichung:	02/2022
Nächste Überprüfung geplant:	02/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online