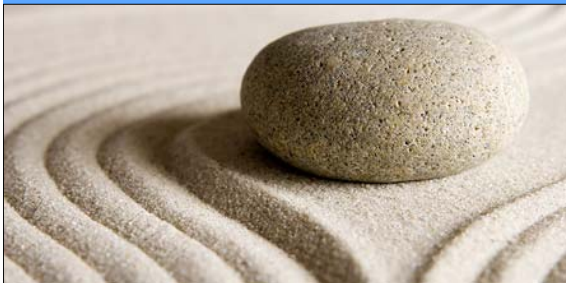




Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie

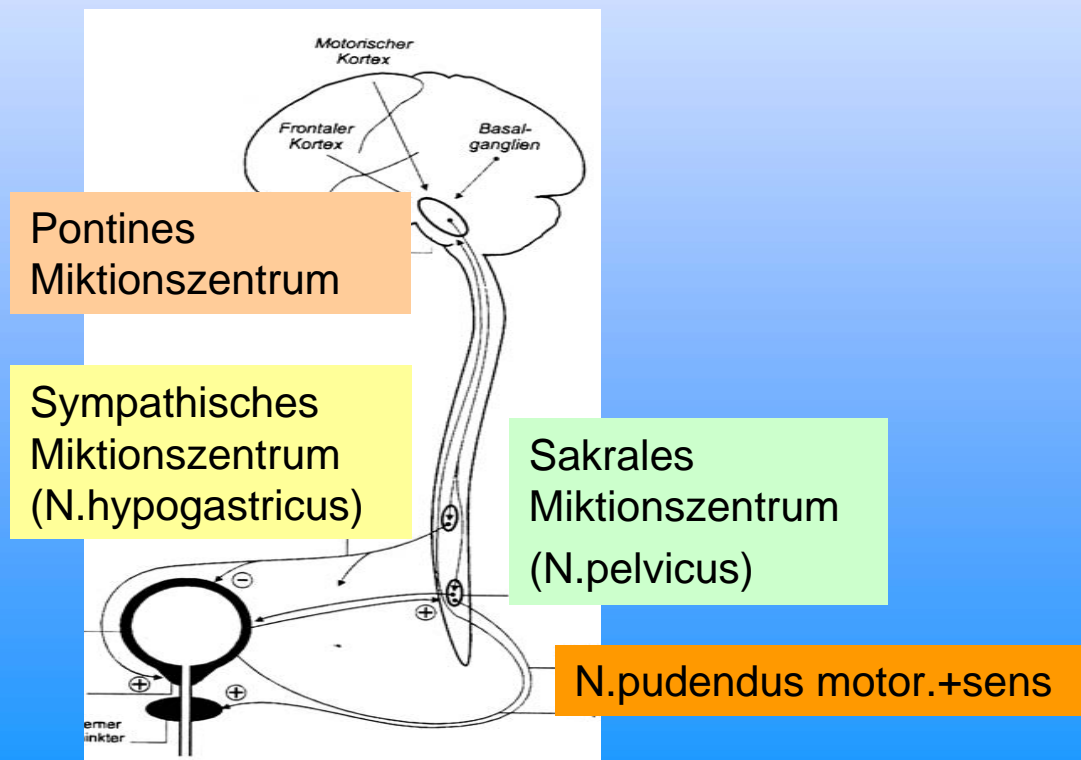
Therapie bei Kindern mit Spina bifida und neurogener Detrusorüberaktivität

T. Lehnert, M. Weißer, T. Woller, U. Bühligen, U. Rolle



Neurogene Harnblasentleerungsstörung

Blasenfunktionsstörungen, die sich mit einer Schädigung nervaler Leitungsbahnen oder zerebraler bzw. spinaler Reflexzentren erklären lassen.



Neurogene Blasenfunktionsstörung

Fehlende Synergie zwischen M. detrusor vesicae und Mm. urethrales

- Miktionsstörungen
- Beeinträchtigung des oberen Harntraktes
- Niereninsuffizienz

Neurogene Harnblase

- Einschätzung des Störungsmusters der neurogenen Harnblase hat zwei Hauptziele:
 1. Einschätzung des Risikos für den oberen Harntrakt
 2. Evaluation der gezielten Therapie

Diagnostik

Klinik

- Sichtbare Miktion ?
- Tonisierter Anus ?
- Zeichen der Querschnittslähmung

- Pathologischer Urinbefund
- Harnwegsinfekt

Diagnostik

Sonographie Abdomen / Retroperitoneum

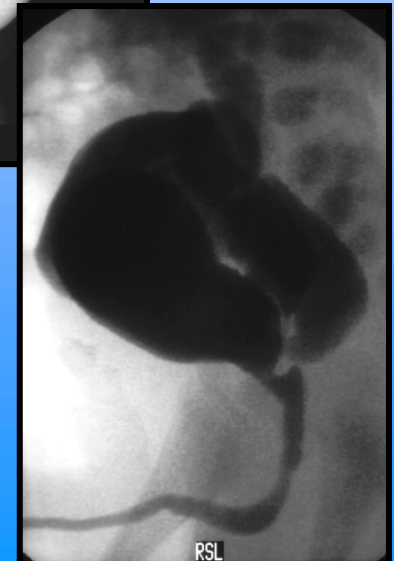
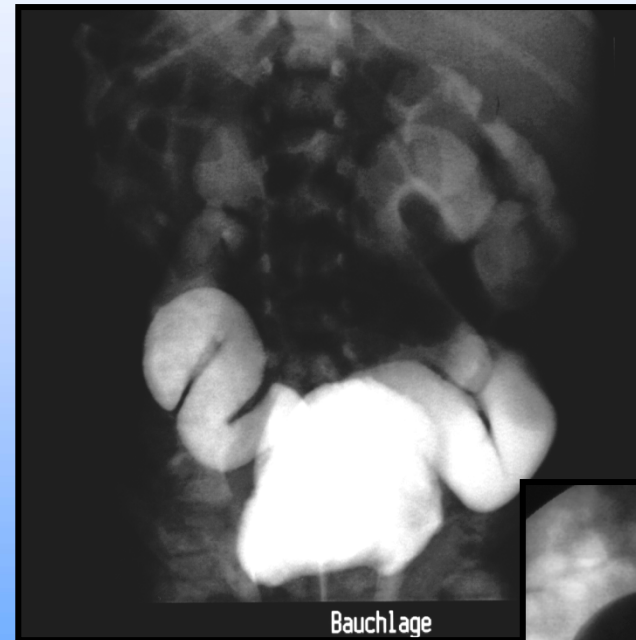
- Erste apparative Methode
- Detailgetreue Darstellung der Anatomie
- mobil, wiederholbar
- Nierenagenesie ?
- Harntransportstörung ?
- Blasen-Pathologie ?
- Restharn ?



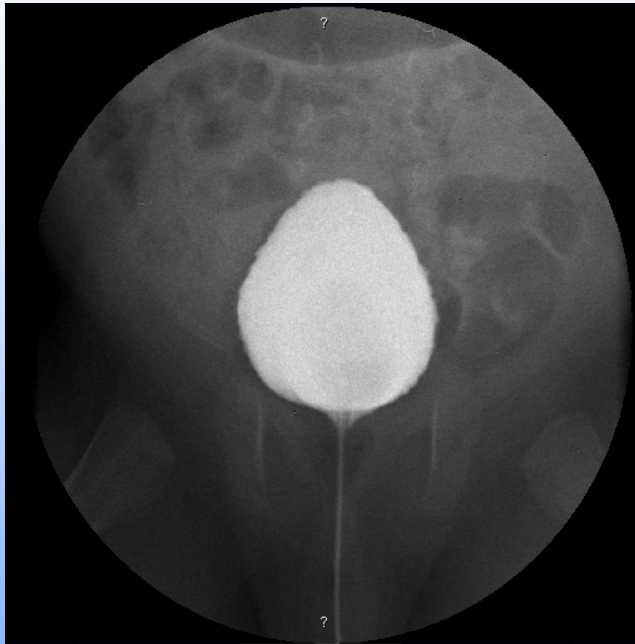
Diagnostik

Miktionszystourographie - MCU

- Gute Darstellbarkeit der Blase und der Urethra
- Dynamische Untersuchung
- Cave! Strahlenbelastung
- Nachweis vesikoureteraler Reflux
- Beurteilung des Refluxgrades
- Blasenkonfiguration



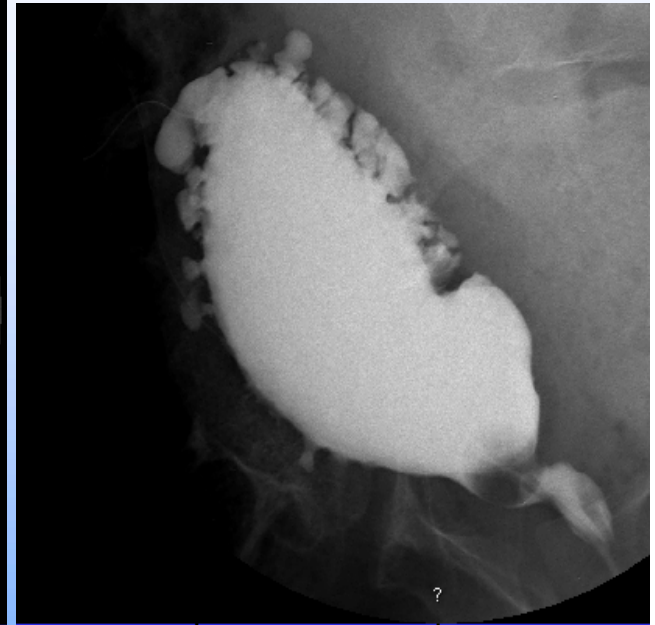
Neurogene Harnblase



3 Wochen



15 Jahre

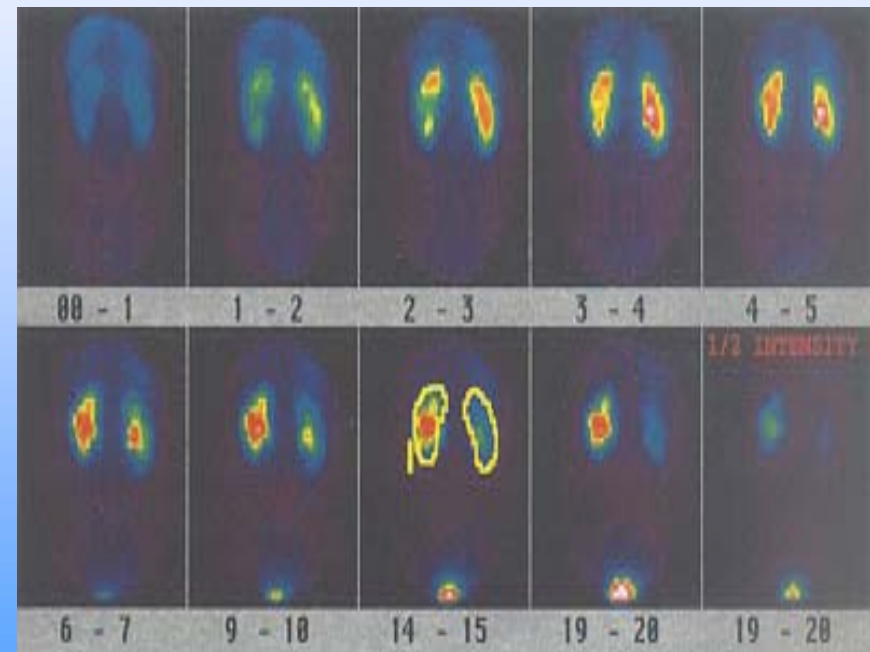


19 Jahre

Diagnostik

Nierenzintigraphie

- dynamisch
 ^{99m}Tc -MAG3
(proteingebunden, aktiv sezerniert)
- statisch
 ^{99m}Tc -DMSA
(Nieren-Partialfunktion)
- Nierenfunktionsstörung ?



Diagnostik

Miktiometrie - Uroflow

Beurteilung Aussehen der
Flusskurve

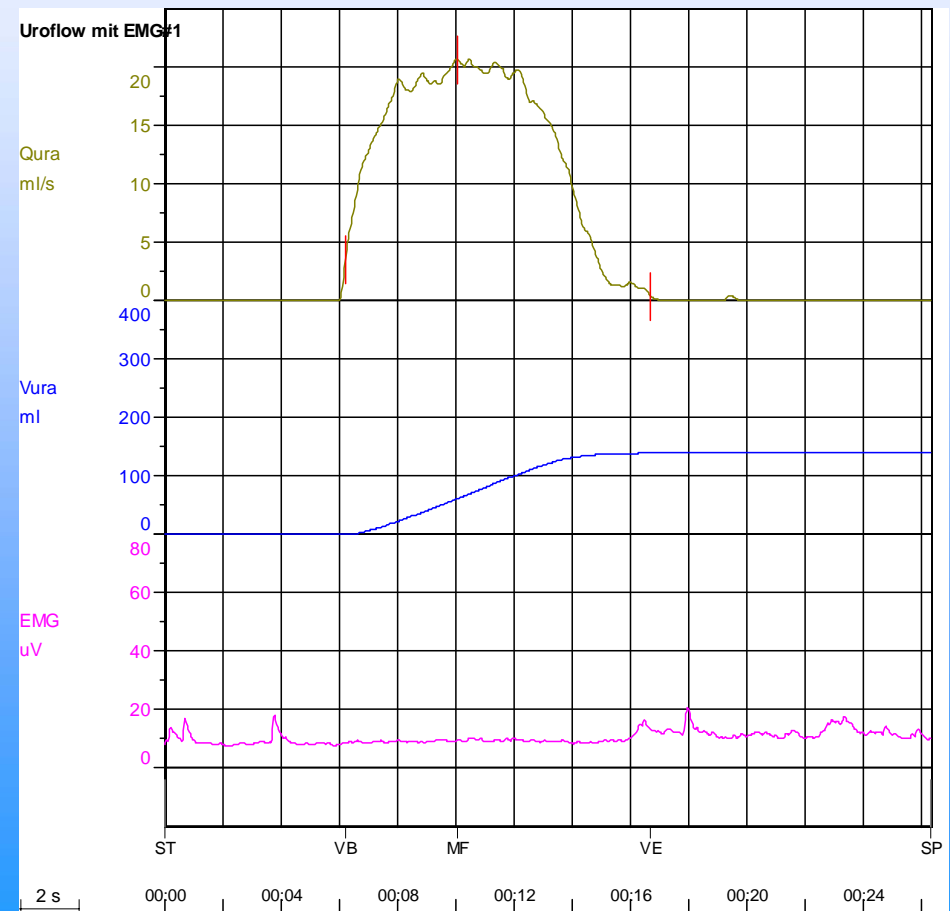
Beurteilung Blasenkapazität

Qmax: max. Harnflussrate > 15
ml/sec

Flow-Index nach Röhrborn:

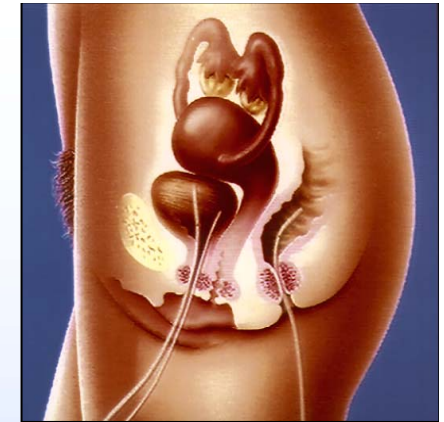
- > 1,1 normal
- 0,8 - 1,0 kontrollbedürftig
- < 0,8 pathologisch

Beurteilung Beckenbodenaktivität

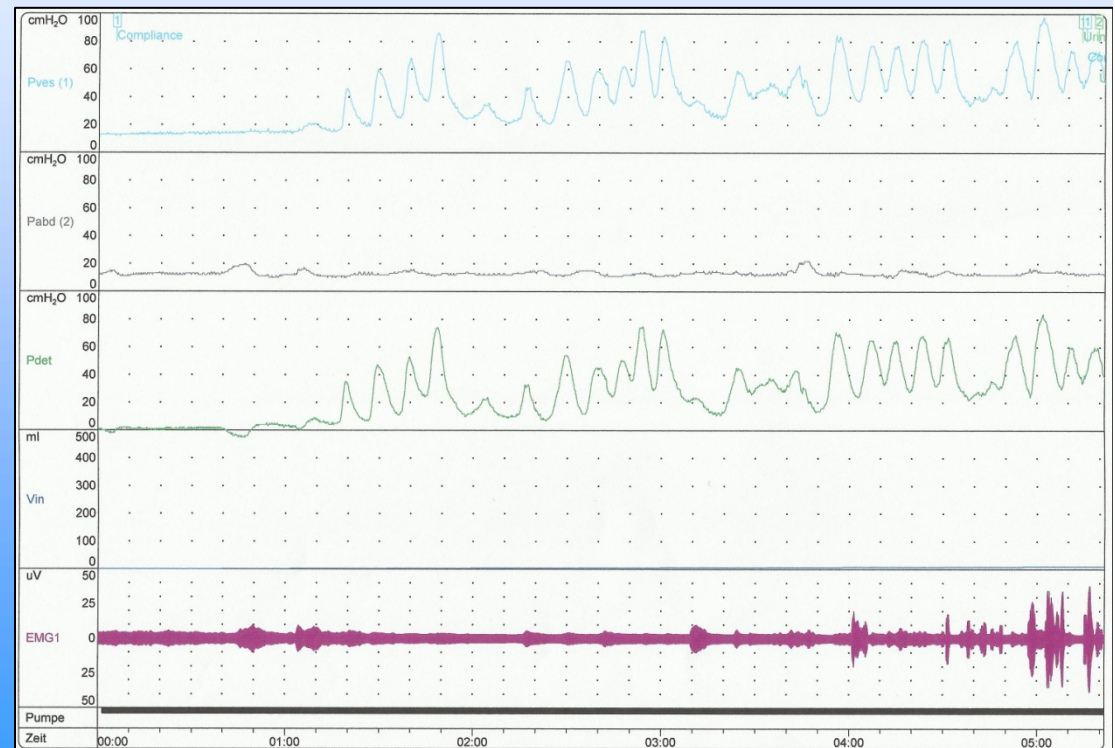


Diagnostik

Zystomanometrie



- Detrusordruck
- Raten der Detrusorüberaktivität
- Anteil der altersentsprechenden Blasenkapazität (EBV)
- Compliance
- Füllungskurve
- Blasensensibilität
- Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie



Nevès T et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents (ICCS). Neurourol Urodyn 2007

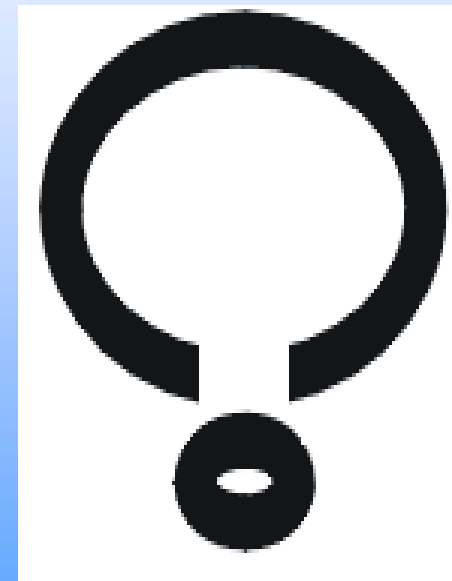
Neurogene Harnblase

- Myelomeningocelen verursachen je nach Ausdehnung und Beteiligung spinaler Leitungsbahnen vielfältige Störungsmuster
- Sekundäre Veränderungen neuropathischer Harnblasen
- Zunehmendes Längenwachstum
 - „tethered spinal cord“
 - Veränderung des Lähmungsmusters der Harnblase

Lähmungsmuster

Überaktivität des Detrusor und Sphincter externus

- Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie
- Harninkontinenz durch unwillkürliche Detrusorkontraktionen
- Restharn durch erhöhten Sphinktertonus
- Gefährdung des oberen Harntraktes

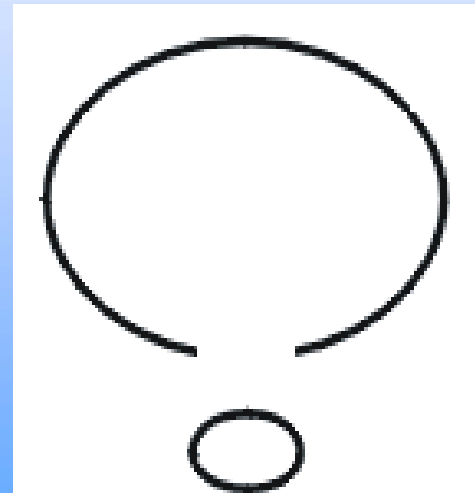


Hyperaktiver Detrusor (D+)
Hyperaktiver Sphinkter (U+)

Lähmungsmuster

(Hypo) Aktivität des Detrusor und
(Hypo) Aktivität des Sphincter externus

- unfreiwilliger Harnabgang
- Streßinkontinenz



Hypoaktiver Detrusor (D-)
Hypoaktiver Sphinkter (U-)

Lähmungsmuster

(Hyper) Aktivität des Detrusor und
(Hypo) Aktivität des Sphincter externus

- Harninkontinenz
- selten Restharn
- Keine primäre Gefährdung des oberen Harntraktes

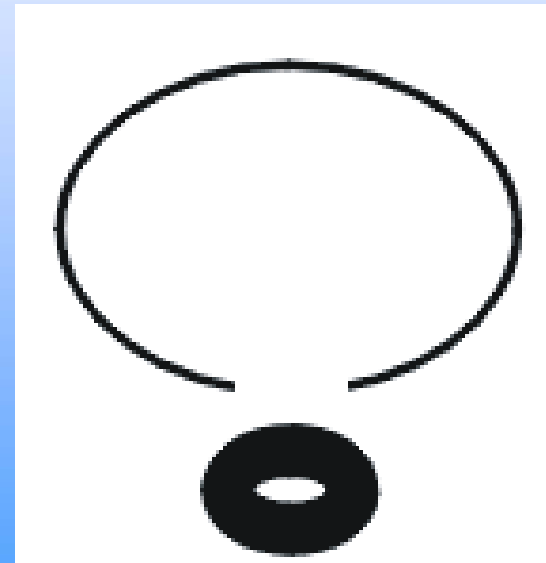


Hyperaktiver Detrusor (D+)
Hypoaktiver Sphinkter (D-)

Lähmungsmuster

(Hypo) Aktivität des Detrusor und
(Hyper) Aktivität des Sphincter externus

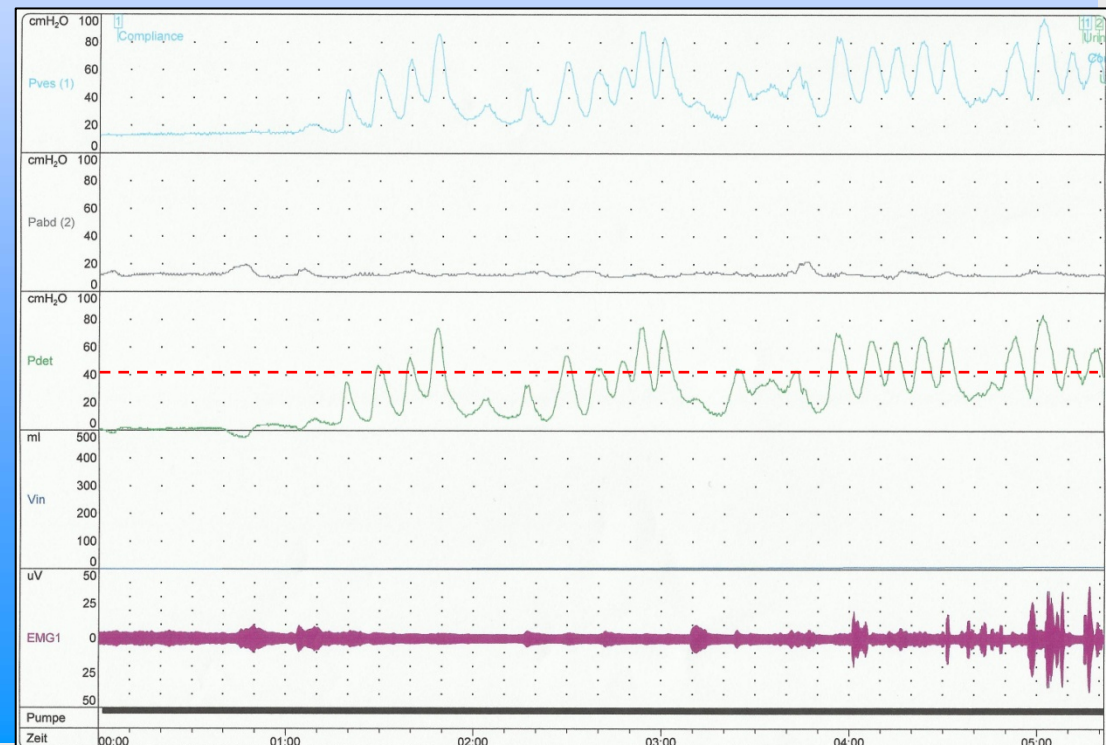
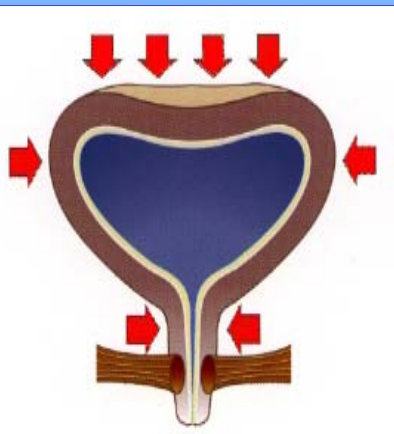
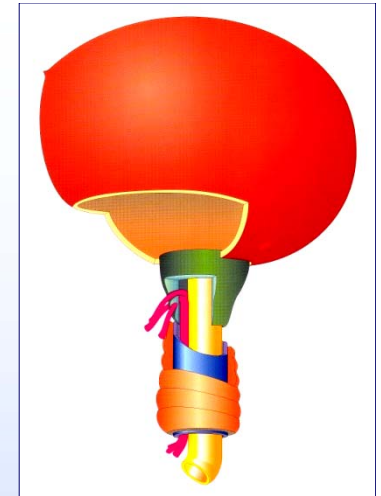
- gute Speicherfunktion
- Kontinenz
- Gefahren:
 - Überlaufinkontinenz
 - Vesikoureteraler Reflux
- Dekompensation des oberen Harntraktes



Hypoaktiver Detrusor (D-)
Hyperaktiver Sphinkter (U+)

Neurogene Detrusorüberaktivität

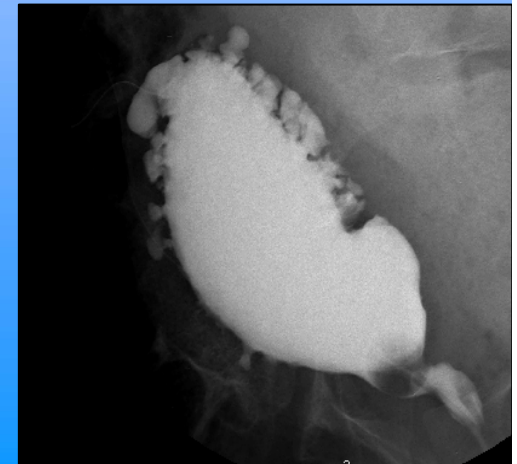
- Zystomanometrische Beobachtung
- Vorzeitige, ungehemmte Detrusorkontraktionen
- Erhöhte intravesikale Drücke



Therapieziel

- Renale Insuffizienz als lebensbedrohlicher Faktor
- Therapieziele bei Neurogener Detrusorüberaktivität (NDO):
 - Erhalt Nierenfunktion
 - Senken des Blasendruckes
 - Erreichen sozialer Kontinenz

Dik et al., Eur Urol 49 (2006) 908-13
Bauer SB, BJU Int 92 (2003) 23-28
Wang et al., J Urol 140 (1988) 1499-1502



Therapieoptionen

- **Konservative Therapie**
 - Intermittierender Katheterismus (IK)
 - Medikation
 - Antibiotika, Sympatholytika, Muskelrelaxantien
 - Anticholinergika
 - Propiverinhydrochlorid (systemisch)
 - Oxybutinin (systemisch, lokal)
 - Intravesikale Injektionstherapie
- **Operative Therapie**
 - Harnleiterneueinpflanzung
 - Blasenaugmentation
 - Blasenhalsschirurgie

Lapides et al., J Urol 107 (1972) 458-461

Madersbacher et al., BJU 103(2009) 776-81 09



Intermittierender Katheterismus

- Bevorzugte Methode der Blasenentleerung bei neurogener Blase
- Regelmäßige Blasenentleerung (4-6xtgl.)
- „Soziale Kontinenz“
- Nachteil: Inokulation von Bakterien während Katheterismus
- Häufigster Erreger: E. coli



Akzeptanz?

Obwohl die meisten Betroffenen (Patienten, Eltern) den Intermittierenden Katheterismus nicht mögen, wird dieses Behandlungskonzept akzeptiert. Eine kontinuierliche Unterstützung der Patienten durch ein multidisziplinäres Team (Schwester, Ärzte, Psychologen) ist lebenslang erforderlich.

HWI / Hydrophile Katheter

Die Benutzung hydrophil beschichteter Katheter zum Intermittierenden Katheterismus reduziert die Inzidenz von Hämaturien und HWI. Deshalb scheint diese Art von Blasenkathetern insbesondere für Patienten mit schwierigem Katheterismus, urethralem Trauma und rezidivierenden HWI besonders günstig.

Vapnek et al. A prospective randomized trial of the LoFric hydrophilic coated catheter versus conventional plastic catheter for clean intermittent catheterization. J Urol. 2003 Mar;169(3)

Bakteriurie bei Spina bifida

Eigene Patienten (n=160, 1-32 Jahre)

- 80% der Patienten mit intermittierendem Katheterismus
- davon 20-30% intermittierende Bakteriurie
- Erreger: *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiellen*
- asymptomatische Bakteriurie nicht therapiert
- Bakteriurie mit relevanter Leukozyturie Behandlung laut Antibiogramm
- Keine Antibiotikaprophylaxe

Medikamentöse Therapie

Anticholinerge Therapie (systemisch)

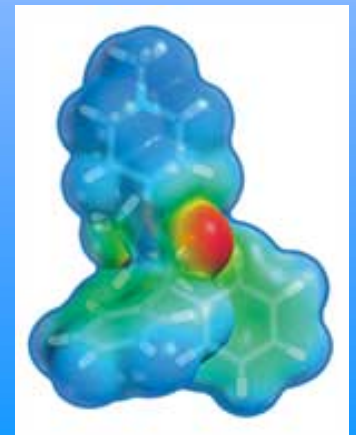
- Oxybutynin (Dridase®)

0.1-0.6mg/kg/d

- Propiverinhydrochlorid (Mictonetten®)

0.4-1mg/kg/d

- unwillkürliche Detrusorkontraktionen ↓
- Detrusorüberaktivität ↓
- Detrusoronus ↓



Medikamentöse Therapie

Cerebrospinal Fluid Research



Oral presentation

Open Access

Efficacy and safety of propiverine in comparison to oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity: an observational study

J Nounla*¹, U Rolle¹, H Madersbacher², G Mürtz³, S Alloussi⁴, M Beuke⁵, M Bürst⁶, B Domurath⁷, T Henne⁸, I Körner⁸, A Niedeggen¹, J Pannek¹, M Schuldt¹, H Schulte-Baukloh¹, D Schultz-Lampel¹, S Siemer¹, T Stuckert¹, B Willer¹, P Bock¹ and J Hanisch¹

- Vergleichende Kohorten-Studie
- Propiverin senkt den maximalen Detrusordruck effektiver als Oxybutinin
- Propiverin hatte weniger Nebenwirkungen

Intravesikale Medikation

- Oxybutynin
0.3 – 0.6mg/kg KG/d in 3 ED
- Anticholinerg
- Spasmolytisch
- Ca-Kanal-blockierende Eigenschaften
- Lokalanästhetische Effekte beobachtet
- Potente Detrusor-Suppressive Effekte
- Verminderte Metabolitenbildung

Medikamentöse Therapie

- α -Sympatholytika (Phenoxybenzamin, Dibenzyran®)
0.2-0.5mg/kg/d
 - Sphinkterrelaxation ↑
- Parasympathomimetika (Doryl®)
 - Detrusorkontraktivität ↑
- Antispastika (Faustan®, Baclofen®)
 - Relaxierung des äußeren Sphinkter

Fragestellung

- Führen konservative Therapiemaßnahmen bei Kindern mit neurogener Detrusorüberaktivität (NDO) zum Therapieziel ?
- Welche urodynamischen und klinischen Effekte zeigen medikamentöse Langzeittherapien in Kombination mit intermittierendem Katheterismus (IK) ?

Methode - Patienten

- Retrospektive Observationsstudie
- 21 Patienten mit Myelomeningozele und NDO
- Beobachtungszeitraum 1994 – 2007

Table 1 Study groups

Variables	Group I	Group II
<i>General</i>		
Number	10	11
Drop out	0	2
Starting age (years, median ± SD)	8.1 ± 6.6	12.5 ± 4.5
Treatment time (years, median ± SD)	7.1 ± 5.5	3.6 ± 1.8
Last follow-up (age, median ± SD)	15.3 ± 5.6	16.1 ± 4.4
<i>MMC level</i>		
Thoracic	1	0
Lumbar	3	3
Lumbosacral	4	5
Sacral	2	1
<i>Bowel management</i>		
Spontaneous	4	5
Digital cleaning	2	1
Irrigation	3	3
<i>Bladder sensation</i>		
Absent	4	3
Decreased	2	3
Normal	4	3

21 Patienten

- orales Anticholinergikum: Propiverinhydrochlorid 0.4-1 mg/kg KG/d in 2 ED
- Intermittierender Katheterismus

5 Patienten

- Ausprägung von Nebenwirkungen

6 Patienten

- unzureichende Wirkung

Gruppe I

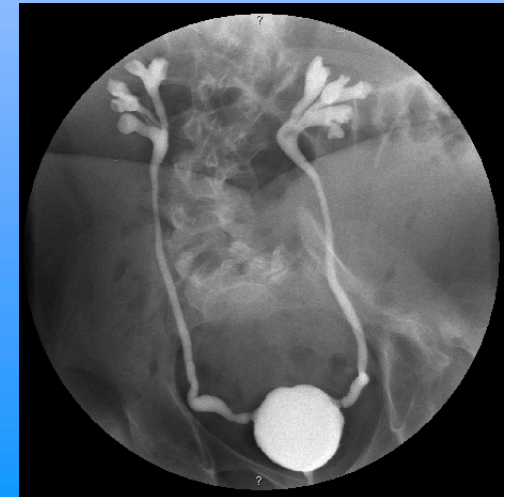
- orales Anticholinergikum: Propiverinhydrochlorid 0.4-1 mg/kg KG/d in 2 ED
- Intermittierender Katheterismus
- **10 Patienten**

Gruppe II

- intravesikale Instillation: Oxybutinin 0.3 mg/kg KG/d in 3 ED
- Intermittierender Katheterismus
- 2 drop outs
- **9 Patienten**

Methode - Untersuchungsverfahren

- jährliche Untersuchungen
- Klinische Evaluation
 - Harntraktinfektionen
 - Soziale Kontinenz
- Zystomanometrie
- Radiologische, nuklearmedizinische Untersuchungen
 - Sonographie Harntrakt
 - MCU
 - DMSA-Nierenzintigraphie
- Laboruntersuchungen
 - Urinsediment, -kultur
 - Nierenretentionsparameter



Ergebnisse - Urodynamik

Gruppe I

- 6/10 erreichten die erwartete Blasenkapazität
- 3/10 Blasencompliance > 10ml/cm H₂O
- 7/10 Supprimierung Detrusorüberaktivität

Gruppe II

- 6/9 erreichten die erwartete Blasenkapazität
- 7/9 Blasencompliance > 10ml/cm H₂O
- 7/9 Supprimierung Detrusorüberaktivität

Table 2 Urodynamic variables in the two groups before, 2 years and at last follow-up

Mean (SD)	Propiverine			Oxybutynin		
	Before	2 years	Last	Before	2 years	Last
Compliance, ml/cm H ₂ O	3.1 (2.2)	4.1 (3.3)	7.3 (3.2)	4.9 (4.3)	12.2 (8.7)	15.3 (8.6)
pDet at maxBC, cm H ₂ O	69.7 (26)	67.5 (27)	52.2 (19)	55.9 (26)	32.2 (15)	29.5 (15)
% of EBV	95.9 (48)	98.9 (38)	111 (34)	69.7 (30)	96.9 (27)	99.2 (34)
Bladder capacity, ml	173 (99)	247 (158)	371 (115)	245 (133)	357 (140)	370 (156)
Dyssynergia, %	50	30	0	11.1	11.1	11.1
Det-overactivity rates, %	90	60	20	88.9	33.3	22.2
Shape fill. curve linear, %	10	30	30	33.3	55.7	55.7

Ergebnisse - Urodynamik

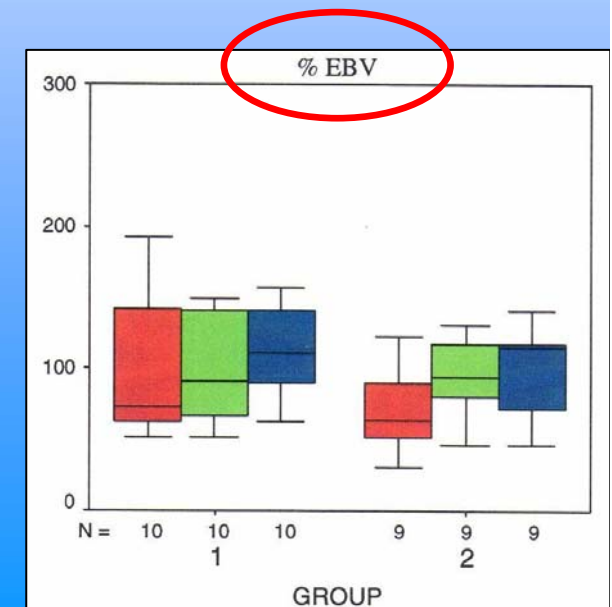
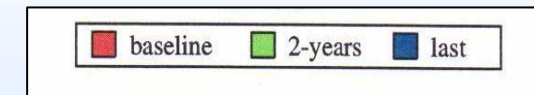
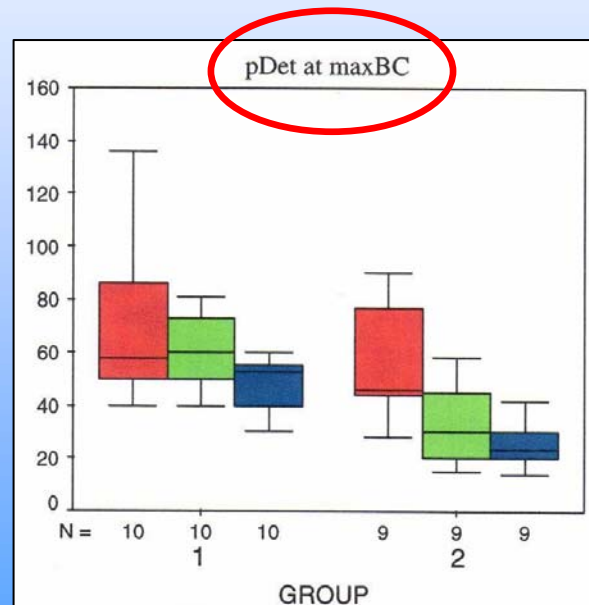
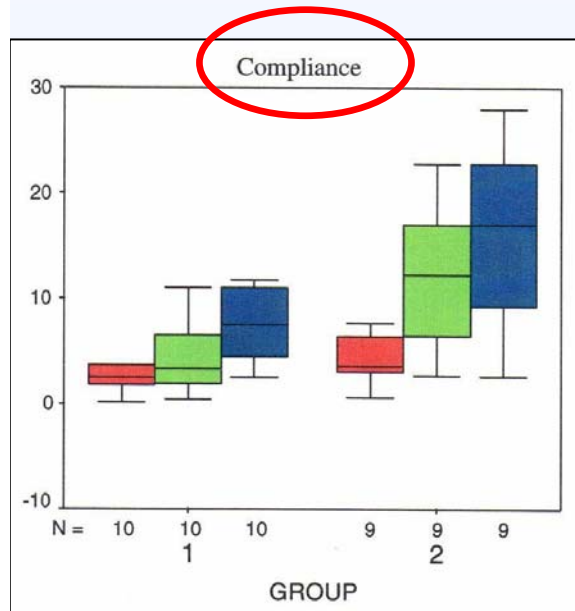


Table 3 Mann-Whitney *U* test—study groups

<i>P</i>	2 years	Last
Compliance	0.010	0.053
pDet at maxBC	0.002	0.278
% EBV	0.035	0.497

Ergebnisse – Klinik

- Gruppe I
 - 1/10 vorbestehende Niereninsuffizienz
 - 3/10 Harntraktinfektion
 - 6/10 asymptomatische Bakteriurie
- Gruppe II
 - 1/9 vorbestehende Niereninsuffizienz
 - 3/9 Harntraktinfektion
 - 6/9 asymptomatische Bakteriurie

Ergebnisse - Klinik

- Erreichen sozialer Kontinenz
 - Gruppe I : 6/10 (+50%)
 - Gruppe II: 7/9 (+44.4%)
- Rückbildung vesikoureteraler Reflux
 - Gruppe I : 1 Patient (bilateral: IV.°, II.°)
 - Gruppe II: 2 Patienten (bilateral: IV.°, I.°; unilateral: V.°)
- 19/21 profitierten von konservativer, medikamentöser Therapie

Zusammenfassung I

- Medikamentöse Therapie und IK verbesserte die Blasenfunktion
- Anticholinerge, systemische Medikation und IK steigerte die Blasenkapazität
- Bei geringer Response auf orale Anticholinergika ermöglichte die intravesikale Oxybutinin-Instillation potente Detrusor-Suppressor-Effekte
- Konservatives Management bei Kindern mit NDO war in seinen vielfältigen Formen praktikabel und konnte chirurgische Interventionen vermeiden

Zusammenfassung II

- Frühzeitige Diagnostik und Therapie
 - Schutz des oberen Harntraktes
 - Senkung des Blasendruckes
- Therapie der Wahl
 - Intermittierender Katheterismus
 - Orale medikamentöse Therapie
 - Intravesikale Therapie
- Selektionierte Patienten
 - erweiterte medikamentöse Optionen



Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie



Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit

