

Botulinumtoxin Typ A bei der nicht-neurogenen überaktiven Blase

Empfehlungen des Arbeitskreises "Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau"

Hintergrund

Bei der nicht-neurogenen überaktiven Blase (OAB), die im Alltag auch als idiopathische OAB (iOAB) bezeichnet wird, handelt es sich laut Definition der Internationalen Kontinenzgesellschaft (ICS) um einen Symptomenkomplex aus imperativem Harndrang mit oder ohne Dranginkontinenz gewöhnlich einhergehend mit erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie (ohne Infektion oder sonstige Pathologien), insbesondere ohne Vorliegen einer neurologischen Erkrankung [1, 2]. Die durchschnittliche Prävalenz der OAB liegt bei Frauen und Männern bei ca. 16–17%, wobei diese mit dem Alter weiter zunimmt. Frauen leiden dabei häufiger an einer OAB mit Dranginkontinenz (OAB wet) und Männer an einer OAB ohne Dranginkontinenz (OAB dry, [3]). Obwohl die OAB einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität hat und mit diversen Komorbiditäten [z. B. Harnwegsinfektionen (HWI), genitale Infektionen, Stürze, Frakturen, Depressionen, Schlafstörungen] verbunden ist, wenden sich viele Betroffene nicht an ihren Arzt. Schlussendlich erhalten nur ca. ein Drittel der Betroffenen eine medikamentöse

se Therapie, einer der Grundpfeiler der OAB-Therapie [4].

Zur Therapie der OAB werden neben einer konservativen Therapie eine medikamentöse Behandlung empfohlen [5]. Zu der konservativen Therapie zählen dabei ein Blasen- und Beckenbodentraining, Lebensstiländerungen (z. B. Trinkmenge gleichmäßig über Tag verteilen, Normalisierung der Trinkmenge, mindestens 2 h vor dem Schlafengehen nichts mehr trinken, Reizstoffe wie Nikotin, Coffein und scharfe Gewürze vermeiden, Obstipation vermeiden/beheben) und die Elektrostimulation bei der Frau. Bei Frauen wird ferner zur medikamentösen Behandlung eine lokale Östrogenisierung (Estriol) empfohlen.

Den Hauptpfeiler der medikamentösen Therapie der OAB mit und ohne Dranginkontinenz stellen allerdings die Anticholinergika/Antimuskarinika dar, diese werden als First-line-Therapie empfohlen. Obgleich immer wieder Studien Vorteile einiger anticholinergischer Wirkstoffe postulieren, konnte in großen Metaanalysen gezeigt werden, dass sich die Effektivität der einzelnen Substanzen nicht signifikant unterscheidet. Allerdings gibt es Unterschiede im Ausmaß und der Aus-

prägung der Nebenwirkungen [6]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Anticholinergika zählen Mundtrockenheit, Verstopfung, Akkommodationsstörungen der Augen, Tachykardie, Augeninnendruckhöhung und Übelkeit. Von den Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhalten, brechen allerdings fast 50% diese wegen nicht ausreichender Wirkung bzw. Nebenwirkungen wieder ab [7].

Seit Kurzem ist als Alternative zu den Anticholinergika der β 3-Adrenozeptoragonist Mirabegron® zugelassen, der über eine Stimulation der Hemmung des Detrusors die Symptome der OAB reduzieren sollen. Den Stellenwert im klinischen Alltag muss Mirabegron® allerdings erst noch beweisen.

Die Injektion von Botulinumtoxin dagegen hat sich in den letzten Jahren als effektiv erwiesen und hat schon vor seiner Zulassung seine Verbreitung gefunden. Seit Anfang 2013 ist das Präparat Botox® (Allergan, Irvine, USA) zur Behandlung der therapierefraktären idiopathischen OAB oder bei intolerablen Nebenwirkungen der Anticholinergika in Deutschland zugelassen. Es ist das einzige Botulinumtoxin, das für diese Indikation zugelassen ist.

Der Vorteil der Botox®-Therapie gegenüber der oralen Medikation liegt in der Tatsache begründet, dass systemische Nebenwirkungen extrem unwahrscheinlich sind, der Effekt einer Injektionsbehandlung für durchschnittlich 6–9 Monate (medianes Ansprechen 24 Wochen) anhält, die Behandlung beliebig häufig wiederholt und in Lokalanästhesie oder auch Vollnarkose durchgeführt werden kann [8].

Ziel unserer Empfehlungen ist es, eine verständliche, im Alltag praktikable Handlungsanweisung für den Einsatz von Botulinumtoxin bei therapierefraktärer OAB zu geben. Um ein möglichst einfaches Lesen zu ermöglichen, haben wir soweit möglich, die wesentlichen Punkte stichpunktartig zusammengefasst.

Indikation

Botox® ist bei der therapierefraktären OAB (mindestens zwei verschiedene Anticholinergika ohne Symptomreduktion bzw. Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen) in einer Dosis von 100 Einheiten zugelassen und wird endoskopisch in den Detrusor vesicae injiziert.

Notwendige Diagnostik vor Botox®-Injektion

Die empfohlene Diagnostik richtet sich nach den typischen Empfehlungen für die Diagnostik bei OAB. Ein wesentliches Ziel ist der Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlichem Beschwerdebild, z. B. HWI, Blasen-tumor – insbesondere das Carcinoma in situ (CIS), Blasen-senkung bei der Frau, Blasensteine, tiefe Harnleitersteine und Nebenwirkung von Medikamenten (z. B. Diuretika). Die allgemeine OAB-Diagnostik sollte folgende Punkte enthalten [5, 9]:

- ausführliche urogenitale Anamnese, ferner Probleme bei Stuhlentleerung, Begleiterkrankungen, Voroperationen und Medikamente,
- Urinuntersuchung,
- vaginale Untersuchung bei Frauen (Ausschluss Deszenus),
- digital-rektale Untersuchung der Prostata beim Mann,
- Restharnbestimmung,
- sonographie Nieren,

- orientierende neurologische Untersuchung,
- Miktionstagebuch.

Miktionstagebücher spielen dabei nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik, sondern auch bei Beurteilung des Therapieerfolgs unter z. B. anticholinergischer Therapie.

Da es sich um therapierefraktäre Fälle handelt, muss vor einer geplanten Botulinumtoxin-Injektion eine weiterführende Diagnostik erfolgen, um ggf. die Ursache für das bisherige Therapieversagen zu erkennen: Als *weiterführende Diagnostik* vor einer Botulinumtoxin-Injektion empfehlen wir daher eine Urethrozystoskopie mit Zytologie zum Ausschluss eines malignen Tumors inklusive CIS, sowie eine urodynamische Untersuchung zum Ausschluss anderer funktioneller Störungen (z. B. Obstruktion, hypotoner Detrusor mit Restharn, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination). Die urodynamische Untersuchung sollte eine freie Uroflowmetrie, eine Füllzystometrie und eine Druckflussmessung beinhalten. Direkt vor der Injektion muss ein akuter HWI ausgeschlossen werden bzw. bei Vorliegen eines akuten HWI dieser erfolgreich behandelt worden sein.

Patientenaufklärung

Der Patient sollte über die folgenden Komplikationen aufgeklärt werden:

- HWI (EMBARC-Zulassungsstudie 15,5%),
- Dysurie (EMBARC-Zulassungsstudie 12,2%),
- Makrohämaturie,
- Restharnbildung/Harnverhalt ggf. mit notwendigem intermittierenden Selbstkatheterismus (EMBARC-Zulassungsstudie 5,4%),
- allergische Reaktion,
- prinzipielle Möglichkeit für systemische Nebenwirkungen, wenn auch bislang nicht beschrieben.

Auch wenn das Risiko für einen temporären Einmalkatheterismus (ISK) gering ist, sollte dennoch die Bereitschaft und Fähigkeit zur Selbstkatheterismus gegeben sein. Gleichzeitig sollte dem Patienten

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

aber auch die Angst vor einem evtl. notwendigen ISK genommen werden.

Sollte es nach der ersten Injektion zu keinem Restharn bzw. Harnverhalt gekommen sein, ist das Auftreten bei wiederholter Injektion unwahrscheinlich. Es sollte dennoch darüber auch bei wiederholter Injektion aufgeklärt werden.

Darüber hinaus sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass die Wirkung nicht dauerhaft ist (medianes Ansprechen 24 Wochen) sowie dass der volle Wirkungseintritt z. T. erst ca. 10–14 Tage nach stattgehabter Injektion erfolgt und daher eine evtl. noch bestehende anticholinerge Therapie bis dahin fortgeführt werden sollte und dann abgesetzt werden sollte.

Kontraindikationen.

- akuter HWI,
- keine Bereitschaft bzw. Fähigkeit zum Selbstkatheterismus,
- Anwendung von Botulinumtoxin (auch bei anderer Indikationsstellung wie Spitzfuß, Schiefhals oder im ästhetischen Bereich) innerhalb der letzten 3 Monate (*Cave*: kumulativer Effekt, Resistenzentwicklung),
- Überempfindlichkeit gegen Botulinumtoxin oder Inhaltsstoffe der Injektionslösung,
- Schwangerschaft/Stillzeit,
- relativ: Gerinnungsstörungen bzw. gerinnungshemmende Medikation; Myasthenia gravis.

Wenn möglich sollten gerinnungshemmende Medikamente pausiert und Gerinnungsstörungen adäquat behandelt werden. Bei einer Injektion unter Antikoagulation wie Marcumar, Clopidogrel, Pradaxa, Xarelto oder Eliquis, sollte die stationäre Injektion erwogen werden und nach Injektion eine Dauerspülung erfolgen.

Beim gleichzeitigen Vorliegen von Myasthenia gravis muss vor geplanter Botulinumtoxin-Injektion eine neurologische Vorstellung erfolgen.

Ergebnisse von Botox® bei iOAB

Generell kann mit Hilfe der Injektion von Botulinumtoxin in die Detrusormuskulatur eine signifikante Verbesserung aller typischen OAB-Symptome erreicht wer-

Urologe 2015 · 54:368–372 DOI 10.1007/s00120-014-3658-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

R.M. Bauer · C. Seif · T. Bschleipfer · A. Reitz · D. Schultz-Lampel
Arbeitskreis „Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau“
der Akademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Botulinumtoxin Typ A bei der nicht-neurogenen überaktiven Blase. Empfehlungen des Arbeitskreises "Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau"

Zusammenfassung

Nach der Erstbeschreibung im Jahre 2000 von Botulinumtoxin zur Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität wurde dieses im weiteren Verlauf auch bei der nicht-neurogenen überaktiven Blase eingesetzt. In aktuellen Leitlinien wird Onabotulinumtoxin A (Botox) bei therapierefraktären Patienten mit einem Empfehlungsgrad A empfohlen. Die hier vorgelegte praxisorientierte Empfehlung berücksichtigt die neueren Erkenntnisse und die jahrelange Erfahrung der

Mitglieder des Arbeitskreises „Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau“ der Akademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie im Bereich Diagnostik und Therapie der nicht-neurogenen überaktiven Blase mit Onabotulinumtoxin A.

Schlüsselwörter

Dranginkontinenz · Harnblasenerkrankung · Onabotulinumtoxin Typ A · Detrusorhyperaktivität · Miktionsfrequenz

Use of botulinum toxin type A in non-neurogenic overactive bladder. Recommendations of the Working Group Urological Functional Diagnostics and Urology in Women

Abstract

The use of botulinum toxin for the treatment of neurogenic detrusor overactivity was first described in 2000 and thereafter botulinum toxin has also been used in non-neurogenic overactive bladder. In current guidelines intravesical injection of onabotulinumtoxin A in refractory patients is recommended. Our aim is to provide some clinically relevant recommendations from the Working Group Urolo-

gische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau for diagnostics and treatment with onabotulinumtoxin A of patients with non-neurogenic overactive bladder.

Keywords

Urge incontinence · Overactive detrusor function · Onabotulinumtoxin A · Urinary bladder disease · Micturition

den. In der Zulassungsstudie EMBARK konnten nach 12 Wochen im Vergleich zu Placebo folgende Ergebnisse erzielt werden ([8], **Tab. 1**)

Bei 27% der Patienten mit einer Dranginkontinenz wurde eine komplette Kontinenz und in 60% eine Reduktion ihrer Dranginkontinenzepisoden um 50% erreicht. Neben der Verbesserung der typischen OAB-Symptome kann zusätzlich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. Im klinischen Einsatz außerhalb von Studienbedingungen wurden in der Regel noch bessere Ergebnisse beobachtet.

Auch bei wiederholten Injektionen ist die Wirksamkeit und Wirkdauer von Botulinumtoxin vergleichbar zur Erstinjektion bei gleich guter Verträglichkeit. Die Reinjektion sollte nicht nach einem fixen Zeitplan erfolgen, sondern bei nachlas-

sender Wirkung und erneutem Therapiewunsch des Patienten.

Injektion von Botox®

Rekonstitution. Zur Rekonstitution werden 10 ml 0,9%-Kochsalzlösung benötigt und in die Botulinumtoxin-Durchstechflasche gegeben. Dabei muss darauf geachtet werden, dass nur vorsichtig gemischt und das Toxin langsam in Lösung gebracht und nicht geschüttelt wird, da es sonst zu einer Deaktivierung kommen kann. Luftbläschen müssen dabei vermieden werden. Anschließend wird die Mischung in eine 10-ml-Spritze aufgezogen, auch dabei muss darauf geachtet werden, dass die Lösung mit dem Toxin nicht geschüttelt wird. Nach Rekonstitution enthalten 0,5 ml Lösung jeweils 5 IU Botox®.

Tab. 1 Vergleich Botox® und Placebo (%)

Parameter	Botox® 100 IU	Placebo
Harninkontinenzepisoden	-51,0	-17,6
Harndrangeepisoden	-37,4	-14,8
Miktionsepisoden	-19,6	-7,6
Nykturieepisoden	-20,5	-12,0

Lagerung.

- Kühlkette nicht unterbrechen. Lagerung nicht rekonstituierter Durchstechflaschen im Kühlschrank bei 2–8°C oder im Gefrierschrank (bei ≤-5°C). Dies gilt insbesondere auch für Patienten, die vor der Behandlung Botox® per Rezept verordnet bekommen und dieses zur Behandlung mitbringen.
- Lagerung der Durchstechflaschen nach Rekonstitution im Kühlschrank (2–8°C) bis zu 24 h, danach verworfen.
- Nach Rekonstitution Injektionslösung nicht einfrieren und nicht in der Spritze aufbewahren.

Anästhesie.

- Lokalanästhesie:
 - Lidocain-Gel in die Urethra instillieren und 50 ml Lidocain 1 oder 2% +50 ml Natriumbicarbonat 8,4% in Blase instillieren. Einwirkdauer ca. 5 min, maximal 10 min. *Cave:* bei längerer Einwirkzeit können systemische Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen auftreten. Vor Injektion komplette Blasenentleerung.
- Analgosedierung,
- jede Form der Voll- oder Teilnarkose.

Injektion. Die Injektion sollte unter antibiotischem Schutz und nur bei unauffälli-

gem Urinstatus erfolgen. Empfohlen wird, wenn kein dagegensprechendes Antibiogramm vorliegt bzw. sonstige Kontraindikationen wie Allergien bestehen, ein Cephalosporin oder Fluorchinolon [10]. Gentamycin sollte nicht gegeben werden. Ausreichend Kochsalzlösung instillieren, um Blasenwand zu visualisieren, Überdehnung vermeiden und Ostien lokalisieren.

Die Auswahl der Anzahl der Injektionen und die Wahl des Zystoskops (starr oder flexibel) trifft der behandelnde Arzt. Empfohlen wird jeweils 0,5 ml Injektionslösung an 20 Stellen in den Detrusor vesicae zu injizieren.

BTX kann auch in den Trigonalbereich injiziert werden, jedoch nicht in nächste Nähe der Ostien. Die Gefahr dabei einen vesikoureteralen Reflux auszulösen besteht nicht.

Für die letzte Injektion sterile NaCl-Lösung in Injektionsnadel geben um restliches Toxin aus Nadel in Blase zu injizieren.

Nach beendeter Injektion werden injektionsbedingte Blutungen ausgeschlossen, eine Dauerableitung für 12–24 h kann sinnvoll sein. Restmengen von BTX müssen neutralisiert (Natriumhypochlorit 0,5–1%, 5 min Einwirkzeit) und entsorgt werden.

Postinterventionelles Procedere und Komplikationen**Postinterventionelles Procedere.**

- Vor Entlassung: Restharnkontrolle und Ausschluss einer relevanten Makrohämaturie,
- 1. ambulante Kontrolle nach 2 Wochen: Kontrolle von Restharn und Urin (oder früher, sofern medizinisch erforderlich),
- weitere ambulante Kontrollen abhängig von klinischen Befund,
- Patienten anweisen, sich umgehend zu melden bei Miktionschwierigkeiten, Makrohämaturie und Dysurie,
- Reinjektion frühestens nach 3 Monaten (*Cave:* Ursachenforschung für nicht ausreichende Wirkung dringend empfohlen).

Komplikationen und deren Management.

- Makrohämaturie: DK-Einlage und Spülung, ggf. Tamponadenausräumung,
- Restharn: wenn symptomatisch ISK; je nach Restharnmenge 2- bis 4-mal/Tag; zusätzlich empfiehlt sich ein medikamentöser Therapieversuch mit Tamsulosin,
- kompletter Harnverhalt: ISK; neurologische Abklärung empfohlen,
- Dysurie: Ausschluss HWI und symptomatische Therapie,
- HWI: Kultur anlegen und antibiotische Therapie.

Ursachen für subjektiv fehlenden Effekt von Botox®.

- Falsche Indikation,
- Probleme bei Lagerung (z. B. Kühlkette unterbrochen),

Hier steht eine Anzeige.

- Probleme bei Rekonstitution oder Injektion,
- Harnwegsinfektion postinterventionell,
- Restharn bzw. Hyperkontinenz mit unveränderter funktioneller Blasenkapazität.

Abrechnungssituation in Deutschland

Seit Anfang 2013 ist die Injektion von Botox® in den Detrusor vesicae bei therapierefraktärer idiopathischer OAB durch das BfArM offiziell zugelassen, und die Medikamentenkosten werden in der Regel erstattet. Allerdings gibt es bis dato noch keine EBM-Ziffer für die oben beschriebene Behandlung. Hierzu hat der BDU einen Antrag ausgearbeitet, der auf der Homepage <http://www.bundderurologen.de> heruntergeladen werden kann.

Ebenso finden sich dort Tipps zur Kodierung und Abrechnungssituation. Bis die Abrechnungssituation geklärt ist, empfiehlt es sich bei geplanter ambulanter Injektion vorab einen Kostenerstattungsantrag für die ambulante Behandlung bei der jeweiligen Krankenkasse einzuholen. Einen Vordruck hierzu kann auf der Homepage des Arbeitskreises (<http://www.funktionelle-urologie.de>) heruntergeladen werden.

Normalerweise werden BTX-Injektionen stationär mit mindestens einer Übernachtung durchgeführt. Bei Auftreten von Komplikationen (z. B. postoperative Nachblutung) kann eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes medizinisch indiziert sein. Eine stationäre Überwachung ist aus unserer Sicht unerlässlich bei folgenden Patienten:

- Injektion unter Antikoagulation,
- Injektion bei Patienten mit Gerinnungsstörungen,
- Gefahr der Unverträglichkeit,
- multimorbide Patienten,
- demente Patienten,
- Patienten mit kardiopulmonalen Komorbiditäten,
- alleinlebende Patienten ohne Betreuung in den ersten 24 h nach Injektion,
- angemessene medizinische Versorgung zeitnah nicht verfügbar.

Fazit für die Praxis

Die Behandlung der therapierefraktären nicht-neurogenen OAB mit Botulinumtoxin wird seit Jahren, bereits auch vor der Zulassung von Botox® im Jahre 2013, in Deutschland durchgeführt. Für eine erfolgreiche Behandlung und das Vermeiden von Komplikationen sind allerdings einige wichtige Punkte zu beachten. Es werden für den Alltag praktikable Handlungsanweisungen für den Einsatz von Botulinumtoxin bei der therapierefraktären nicht-neurogenen OAB geben. Insbesondere wird auf Fragen der Indikation, der notwendigen präoperativen Abklärung, der Patientenaufklärung oder des intraoperativen Handling eingegangen. Weiterhin werden das postinterventionelle Procedere, potentielle Fehlerquellen und möglich Probleme, die in Zusammenhang mit der Therapie auftreten können, dargelegt und Empfehlungen für das Komplikationsmanagement gegeben.

Korrespondenzadresse

PD Dr. R.M. Bauer

Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München – Campus Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, Marchioninistraße 15, 81377 München
Ricarda.Bauer@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R.M. Bauer: Referenten- und Beratungstätigkeit für Allergan, C. Seif: Referententätigkeit für Allergan, T. Bschiepfer: Referententätigkeit für Allergan, D. Schultz-Lampel: Referenten- und Beratungstätigkeit für Allergan. A. Reitz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al (2010) An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 29(1):4–20
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al (2002) The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21(2):167–178

3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al (2003) Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 20(6):327–336
4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al (2001) How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 87(9):760–766
5. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC et al (2012) EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol* 62(6):1130–1142
6. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z et al (2008) The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 54(3):543–562
7. Benner JS, Nichol MB, Rovner ES et al (2010) Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int* 105(9):1276–1282
8. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al (2013) Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 189(6):2186–2193
9. AWMF (2014) Leitlinien. AWMF, Düsseldorf. <http://www.awmf.org>. (neuestes Update 2014)
10. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE et al (2014) Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, Arnhem



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.