

Expertenbrief No 53 (ersetzt No 25)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Botulinumtoxin Typ A bei idiopathischer OAB

Autoren: D. Scheiner, B. Schurch, D.M. Schmid, G. Schär, A. Kuhn

<p>Einleitung Eine kleine Gruppe von Patientinnen mit idiopathischer überaktiver Blase (OAB) ist therapierefraktär auf die konservativen Therapien. Mit OnabotulinumtoxinA (Botox) steht diesen Patientinnen eine wirksame Therapie zur Verfügung, deren reversible Chemodenervation den Blasendetrusor relaxiert. Botox ist in der Schweiz seit dem 9. Dezember 2013 von der Swissmedic zur Behandlung der therapierefraktären idiopathischen OAB zugelassen und muss seit dem 1.1.2015 von den Krankenkassen rückerstattet werden.</p> <p>Definitionen Die überaktive Blase (OAB, für engl. Overactive Bladder Syndrome) ist definiert als schwer unterdrückbarer, imperativer Harndrang, der typischerweise von Frequency und Nykturie begleitet wird (ICS 2002). Bei Auftreten von Inkontinenz spricht man von OAB «wet» oder «nass», ansonsten von OAB «dry» oder «trocken». Eine idiopathische OAB liegt erst nach Ausschluss oder Therapie von Erkrankungen vor, die OAB-ähnliche Symptome verursachen können (z. B. Multiple Sklerose, M. Parkinson, Diabetes mellitus, Infekte, Genitalatrophie oder Blasenkarzinom). Von therapierefraktärer OAB sprechen wir bei ausbleibender oder unzureichender Besserung trotz ausgeschöpfter medikamentöser Therapie mit Anticholinergika oder Beta-3-Sympathomimetika, Verhaltenstherapie (Führen eines Miktionskalenders, Flüssigkeitsmanagement, Blasentraining) und physikalischen Therapien, bei nicht tolerierbaren medikamentösen Nebenwirkungen oder Kontraindikationen für die medikamentöse Therapie.</p> <p>Ziele Diese Richtlinien sollen die Indikation definieren und die Anwendung regeln.</p> <p>Indikationen zur intravesikalen Injektion Botox:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der OAB mit den Symptomen Harninkontinenz, Harndrang und häufige Miktion bei erwachsenen Patienten, die nicht ausreichend auf Anticholinergika ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen Arzneimitteln aufweisen [Arzneimittelkompendium, März 2017]. • Behandlung der Harninkontinenz infolge neurogener Detrusorhyperaktivität in Zusammenhang mit einer neurologischen Erkrankung (wie z.B. Rückenmarksverletzung, Multiple Sklerose) bei Erwachsenen [Arzneimittelkompendium, März 2017]. <p>Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Botulinumtoxin Typ A oder einem der Hilfsstoffe • Unbehandelter florer Harnwegsinfekt • Patientin mit akuter Harnretention, die nicht routinemässig katheterisiert wird. • Patientin, die nicht willens und/oder fähig ist, falls notwendig nach der Behandlung einen Katheter zu verwenden. • Radiozystitis mit fibrotischer, undehnbare Blasenwand („Schrumpfbhase“) • Maligne Blasen Tumoren (Carcinoma in situ, Übergangsepithel-Karzinom) • Schwangerschaft und Stillzeit <p>Warnhinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Zystitis/Painful Bladder Syndrome im fortgeschrittenen Stadium 	<p>Evidenzlevel Ia-Ib/A</p> <p>Ib/A</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

<p>Mögliche Interaktionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vorsicht bei allgemeinen Störungen der Muskelaktivität (z.B. Myasthenia gravis, Eaton Lambert Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose, motorische Neuropathie) und bei neurologischen Grunderkrankungen. Potenzierung der Botoxwirkung bei gleichzeitiger Verabreichung von Aminoglycosiden, Spectinomycin oder anderen Arzneimitteln, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z.B. Muskelrelaxantien) <p>Präoperative Abklärungen Die Therapieindikation hängt vom Leidensdruck der Patientin und der fachärztlichen Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs ab. Die Abklärung vor der erstmaligen Gabe erfordert eine sorgfältige fachärztliche Diagnostik (Anamnese, Miktionsgeschichte, klinische und urogynäkologische Untersuchung, komplette urodynamische Messung und Urinanalyse). Zur Behandlung befähigt sind gemäss BAG nur in Neuro-Urologie oder Urogynäkologie spezialisierte Institutionen mit entsprechender Expertise.</p> <p>Eingriff Der Eingriff erfolgt in Anästhesie unter perioperativer Antibiotikaphylaxe. Botox - in der Regel 100 Einheiten – wird unter zystoskopischer Kontrolle an verschiedenen Stellen in die Blasenwand (M. detrusor und/oder suburothelial) injiziert. Die ideale Dosierung, Verdünnung, Lokalisation und Anzahl der Injektionsstellen werden in der Literatur diskutiert. Die Technik des Eingriffs soll aber auf wissenschaftlichen Untersuchungen resp. auf einem Protokoll basieren.</p> <p>Postoperativ Die Patientin kann entlassen werden, wenn keine klinisch relevante Makrohämaturie vorliegt. Die Patientin wird informiert, dass die Botox-Wirkung nach 2 bis 3 Tagen beginnt und ihr Maximum in den folgenden 2 bis 6 Wochen erreicht, dass es zu (katheterpflichtigem) Harnverhalt kommen kann, und dass sich die Patientin bei erneut aufgetretener Harninkontinenz, Dysurie, Blasenentleerungsstörungen oder Fieber melden muss.</p> <p>Nachkontrollen Zum Ausschluss von relevanter Restharnbildung und zur Beurteilung des Behandlungserfolgs erfolgt nach 2 Wochen eine klinische Nachkontrolle mit Miktionsanamnese, Beurteilung des Miktionsstagebuchs und obligater Restharnbestimmung. Falls angezeigt, kann eine urodynamische Verlaufs- oder Therapiekontrolle indiziert werden. Die Behandlung kann bei Nachlassen der Wirkung wiederholt werden.</p> <p>Komplikationen Das Auftreten von postoperativem Restharn oder Harnverhalt ist in der Regel dosisabhängig. Dosen über 150 E führen eher zu erhöhter Restharnmenge, als dass sie einen klinisch relevanten Vorteil erbringen: Eine randomisierte plazebokontrollierte Vergleichsstudie mit 200 E Botox musste vorzeitig gestoppt werden, da 43% der Probanden während 62 Tagen (Median) eine katheterpflichtige Restharnbildung (über 200 ml) hatten, während in der Schweizer Multizenterstudie (100 E) und in der plazebokontrollierten Vergleichsstudie von 100 E Botox und Solifenazin der Anteil katheterpflichtiger Patienten nur bei 4-5 % lag (Schmid 2006, Visco 2012). Diese Nebenwirkung ist transient und tritt normalerweise im ersten Monat nach dem Eingriff auf. Das Risiko für postoperative Harnwegsinfekte liegt bei etwa 25 %.</p> <p>Erfolgsraten und Prognosen Für die idiopathische OAB liegen die Erfolgsraten - gemessen an der Reduktion von Inkontinenzepisoden - bei 67 bis 100%. In der Schweizer Multizenterstudie mit 100 E Botox hatten 88% der Teilnehmer statistisch signifikant eine verbesserte Blasenfunktion (subjektiv und urodynamisch objektiviert). Als Therapieversager wurden Patienten mit einer maximalen Blasenkapazität von weniger als 200 ml und mit einer durch Fibrose bedingten, stark reduzierten Compliance identifiziert. Zur Wirkdauer finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben von 6 bis über 11 Monate, wobei im klinischen Alltag allfällige Reinjektionen erst nach etwa 1 ½ Jahren indiziert werden. Diese sollen frühestens nach drei Monaten erfolgen, um die Antikörperbildung möglichst gering zu halten. Die Reinjektionsrate beläuft sich auf etwa 28 %.</p> <p>Appendix: Abkürzungen: AUG, Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und Beckenbodenpathologie BAG, Bundesamt für Gesundheit ICS, international continence society OAB, Overactive Bladder Syndrome</p>	<p>lb</p> <p>lb</p> <p>lb</p> <p>la</p> <p>IV</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------

Datum: 13. Juni 2018

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte, klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	Good Practice Punkt <input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Referenzen: Bei den Autoren

Deklaration von Interessenkonflikten:

Brigitte Schurch: Consultant für Allergan, Astellas, Laborie, ColoplAst

Die anderen Autoren erklären, keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Expertenbrief zu haben.

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.