

**Expertenbrief No 25****Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek****Expertenbrief „Botulinumtoxin Typ A bei idiopathischer OAB“****Autoren:** B. Schurch, D.M. Schmid, G. Schär, B. Schüssler

im Auftrag der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie und der gynécologie suisse

**Einleitung:** Einer kleinen Gruppe von Patienten mit schweren, nicht-neurogenen Blasenfunktionsstörungen kann gegenwärtig nur unzureichend und unbefriedigend geholfen werden. Diese "hoffnungslosen" Patienten leiden entweder an therapierefraktärer idiopathischer Dranginkontinenz oder sie sprechen auf eine Primärtherapie mit oralen Anticholinergika nur unzureichend und/oder mit unangenehmen Nebenwirkungen an. Ihr Leidensdruck ist sehr hoch: es drohen stark eingeschränkte Bewegungsfreiheit, Arbeitsunfähigkeit, Stigmatisierung bis hin zur sozialen Isolierung mit psychischen Folgeproblemen. Durch Anwendung von Botulinumtoxin Typ A, einem Hemmer der cholinergen motorischen Reizübertragung, lassen sich überaktive Muskeln vorübergehend entspannen. Zudem wird auch die sensible Reizübertragung von der Blase zum Gehirn teilweise gehemmt. Neueste Studien, an denen Zentren aus der Schweiz führend beteiligt sind, demonstrieren eine hohe Effizienz auch bei der Behandlung der bisher therapierefraktären überaktiven Harnblase (vgl.: Schmid et al., 2006: offene, prospektive Studie; Sahai et al., 2005: doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, vorgestellt am ICS Kongress 2005; Kessler et. al., 2005: offene, prospektive Studie).

Entsprechend hat sich das BAG bereit erklärt, eine vorläufige Aufnahme der Botulinumtoxin Typ A Behandlung der therapierefraktären idiopathischen überaktiven Blase in das KLV zu prüfen, mit der Auflage, Qualitätsrichtlinien zu definieren. Die AUG und die gynäkologischen und urologischen Fachgesellschaften stellten deshalb eine Expertengruppe zusammen, welche die hier formulierten Richtlinien ausgearbeitet hat.

**Ziele:** Diese Richtlinien sollen die Indikation definieren und die Anwendung regeln.

**Indikationen zur Anwendung von Botulinum-A Toxin-Injektionen in den Detrusor:**

- Therapieresistente\* überaktive Harnblase (gemäss Definition der ICS: OAB, mit urodynamisch nachgewiesener, Detrusor Überaktivität (DO), mit oder ohne Inkontinenz)
- Therapieresistente\* hypersensitive, hypokapazitäre Harnblase mit persistierendem imperativem Dranggefühl, Pollakisurie, Nykturie
- \*Therapieresistenz = Symptome nicht wirksam therapierbar selbst mit maximalen Dosierungen von herkömmlichen Therapien wie Anticholinergika, Verhaltenstraining und physikalischen Therapien
- Bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, hervorgerufen durch Anticholinergika (Xerostomie, Obstipation, Nausea, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche)
- Kontraindikationen einer Anticholinergikatherapie

Leidensdruck des Patienten/der Patientin und fachärztliche Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs auf der Basis urodynamischer und klinischer Untersuchungen sollen über die Indikation zur Botulinumtoxininjektion entscheiden. Zur Behandlung befähigt sind Zentren mit urodynamischer Ausrüstung und entsprechender Expertise.

**Kontraindikationen einer Botulinum-A Toxin Injektionstherapie:**

- Interstitieller Cystitis im fortgeschrittenen Stadium
- Radiocystitis mit fibrotischer, undehnbarer Blasenwand („Schrumpfblase“)
- Maligne Blasen Tumoren (Carcinoma in situ, Übergangsepithel-Karzinom)
- Prostata Hyperplasie Stadium II und III
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Niereninsuffizienz
- unbehandelte, floride Harnwegsinfekt

Die Fachinformation Botox®, Allergan, verweist zusätzlich auf folgende Kontraindikationen und mögliche Interaktionen:

- bekannte Überempfindlichkeit gegen Clostridium botulinum Toxin Typ A oder andere Inhaltsstoffe der Botox®-Injektionslösung
- allgemeine Störungen der Muskelaktivität (z.B. Myasthenia gravis oder Eaton Lambert Syndrom)
- die Wirkung von Botulinumtoxine kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Aminoglycosiden, Spectinomycin oder anderen Arzneimitteln, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z.B. Muskelrelaxantien), potenziert werden.

**Präoperative Abklärungen:** Die Abklärung erfordert eine sorgfältige, fachärztliche Diagnostik. Diese umfasst: Anamnese, Miktionsgeschichte, physikalische und neurologische Untersuchung sowie eine komplette urodynamische Messung, Ultraschalluntersuchung der oberen Harnwege und Urinanalyse.

**Eingriff:** Der Eingriff kann je nach Komorbiditäten des Patienten ambulant oder stationär, unter allgemeiner oder regionaler Anästhesie, eventuell unter Instillation eines Lokal-Anästhetikums in die Blase erfolgen. Die Intervention erfolgt unter perioperativer Antibiotikaphylaxe. 100 Einheiten (ausnahmsweise bis maximal 200 Einheiten) Botulinumtoxin Typ A (Botox®) werden unter zystoskopischer Sichtkontrolle an verschiedenen Stellen in die Blasenwand (m. detrusor, suburothelial) injiziert. Bezüglich Dosierung, Verdünnung, Lokalisation und Anzahl der Injektionsstellen lassen sich Details bislang noch nicht absolut festlegen. Die Technik des Eingriffs muss aber auf wissenschaftlichen Untersuchungen respektive auf einem Protokoll basieren.

**Postoperativ:** In der postoperativen Phase sollte sicher gestellt sein, dass sich keine relevante Makrohaematurie entwickelt. Patienten/Patientinnen werden über den Wirkungseintritt nach 7 bis 10 Tagen und über die mögliche Harnretention informiert. Verhaltensempfehlungen werden abgegeben.

**Nachkontrollen:** Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs ist bei jedem Patienten/jeder Patientin innerhalb von drei Monaten eine ambulante klinische Nachkontrolle durchzuführen. Bestandteile dieser Untersuchung sind: Miktionstagebuch, Miktions-Anamnese (Symptome, Lebensqualität) und, falls angezeigt, eine urodynamische Abklärung, mindestens aber eine Restharnbestimmung. Die Behandlung kann wiederholt werden, falls der Patient/die Patientin über ein Nachlassen der Wirkung berichtet, dies durch ein Miktionstagebuch objektiviert werden kann und ein Anticholinergikatherapie-Versuch erfolglos bleibt. Eine allfällige Re-Injektion sollte frühestens nach einem Intervall von 3 Monaten erfolgen, um das Risiko einer Bildung von Antikörpern möglichst gering zu halten.

**Komplikationen:** Über Harn-Retention und erhöhte Restharnvolumina mit einer Notwendigkeit für ICSC wurde, je nach Studie, bei 545 % der Patienten/Patientinnen berichtet (Schurch, 2006). Diese Nebenwirkung ist transient und tritt normalerweise nur im ersten Monat nach dem Eingriff auf. Es mag ein Zusammenhang mit der Dosierung bestehen: Patienten/Patientinnen, die mit 100 Einheiten Botox® behandelt wurden, scheinen ein geringeres Retentionsrisiko zu zeigen als solche, die 200 oder 300 Einheiten Botox® erhielten. Die Studie von Schmid et al., 2006, bei der 100 Einheiten Botox® verabreicht wurden, berichtet über relevanten Harnverhalt bei 4 von 100 Patienten. Das Risiko einer Harnwegsinfektion erscheint dem anderer cystoskopischer Eingriffe vergleichbar (Werner et al., 2005).

**Erfolgsraten und Prognosen:** Werner et al. (2005) dokumentierten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Der umfassende Übersichtsartikel von Schurch (2006) weist, je nach Studie, Erfolgsraten (Reduktion von Inkontinenzepisoden) von 67-100% aus. Die Erfolgsrate (Verschwinden der Inkontinenz bei 12-Wochen „Follow-up“) im Kollektiv von Schmid et al. 2006 (100 Patienten) betrug 80%. Es erscheint, dass bei Patienten/Patientinnen mit kleiner MCBC (<200 ml) und mit einer durch Fibrose bedingten, stark reduzierten Compliance weniger Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung besteht. Zur Wirkdauer finden sich in der Literatur Angaben von 3 bis >9 Monate, wobei die durchschnittliche Wirkdauer bei etwa 6 Monaten zu liegen scheint (zusammengefasst in Schurch, 2006). Schmid et al. berichten über einige Patienten, die auch über ein Jahr nach der Behandlung noch beschwerdefrei waren. Die Reinjektionsrate in dieser Studie beläuft sich, zum gegenwärtigen Zeitpunkt (2007), auf ca. 28% (persönliche Mitteilung).

#### **Appendix:**

##### Abkürzungen:

- AUG, Arbeitsgemeinschaft Urogynäkologie
- BAG, Bundesamt für Gesundheit
- ICS, international continence society
- ICSC, intermittant clean self catheterisation
- KLV, Krankenpflege-Leistungsverordnung
- MCBC, maximal cystometric bladder capacity
- OAB, overactive bladder

**Literatur:** bei den Autoren

**Datum:** 28.08.2007