

Botulinumtoxin bei nichtneurogenen Blasenfunktionsstörungen

Die überaktive Harnblase (OAB) ist definiert als Symptomkomplex aus imperativem Harndrang mit oder ohne Dranginkontinenz, meist begleitet von Pollakisurie und Nykturie, bei Ausschluss einer anatomischen, infektiologischen oder metabolischen Erkrankung/Schädigung (z. B. Harnwegsinfekt, Diabetes, Urothelkarzinom, infravesikale Obstruktion), von der bekannt ist, dass sie das gleiche Beschwerdebild auslösen kann [1]. Etwa 12% der Bevölkerung sind betroffen und mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz [2]. Auf Deutschland bezogen sind etwa 6,5 Mio. Erwachsene betroffen und die Gesundheitskosten durch die OAB betragen in Deutschland jährlich fast 4 Mrd. € [3]. Die betroffenen Patienten haben häufig eine erhebliche Reduktion in ihrer Lebensqualität und leiden mitunter still vor sich hin, da diese Problematik immer noch mit einer recht großen Schamhaftigkeit belegt ist oder als gegeben hingenommen wird [4]. Liegt der OAB keine neurologische Erkrankung (z. B. Encephalomyelitis disseminata, Morbus Parkinson, Querschnittslähmung) zugrunde, kann sie als nichtneurogene OAB (NNOAB) bezeichnet werden. Urodynamisch kann die NNOAB mit einer idiopathischen Detrusorüberaktivität (IDO) assoziiert sein [5].

Bis vor wenigen Jahren konnte die OAB lediglich mit oralen anticholinergen Medikamenten (z. B. Oxybutynin, Tolterodin, Trosipiumchlorid) oder mit opera-

tiven Eingriffen (z. B. sakrale Neuromodulation, Blasenaugmentation) behandelt werden und es bestand eine Therapielücke zwischen nichtinvasiven und invasiven Therapieformen. Bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorüberaktivität (NDO) zeigt die zystoskopische Intradetrusorinjektion mit Botulinumneurotoxin Typ A (BoNT/A) bereits seit einigen Jahren hervorragende Ergebnisse mit vergleichsweise niedrigem Nebenwirkungsprofil [6]. Da die OAB/IDO eine Störung der Speicherphase ist, die meist mit einer Dysbalance/Dysfunktion der afferenten Signalleitung verknüpft ist, und in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, dass BoNT/A nicht nur die Acetylcholin-ausschüttung in der motorischen Endplatte beeinflusst, sondern auch die afferenten Signalkaskaden in der Blasenwand [7, 8], könnte die Intradetrusorinjektion von Botulinumtoxin auch für NNOAB/IDO-Patienten eine sinnvolle Therapieoption darstellen.

Wie gesichert ist die Wirksamkeit?

Nach einer PubMed-Suche unter den Stichworten „botulinum toxin AND IDO“, „botulinum toxin AND urge urinary incontinence“ und „botulinum toxin AND idiopathic overactive bladder“ konnten 24 Originalarbeiten gefunden werden [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. Davon untersuchten die meisten Studien (12/24) eine gemischte Population von Patienten mit NDO und NNOAB/IDO [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Von diesen konnten 4 Studien nicht in unserer Übersicht

berücksichtigt werden, da in den Resultaten keine Unterscheidung zwischen neurogenen und nichtneurogenen Patienten vorgenommen oder nicht klar aufgeschlüsselt wurde [11, 16, 19, 20]. Nur 2 der verbleibenden 20 Studien untersuchten die Wirksamkeit von BoNT/B (■ Tab. 1, [10, 21]). Fast alle Studien waren offene, nicht randomisierte Studien, lediglich 3 Studien (2 mit BoNT/A und eine mit BoNT/B) wurden placebokontrolliert, doppelblind, randomisiert durchgeführt (■ Tab. 1, [10, 22, 23]).

Da die allermeisten Studien und auch die meiste klinische Erfahrung mit BoNT/A besteht, konzentriert sich diese Übersichtsarbeit vorwiegend auf den Typ A. Beim BoNT/A sind bisher ausschließlich 2 Präparate verwendet worden: Botox® (Allergan, Irvine, CA, USA) und Dysport® (Ipsen, Bath, UK). Da sich beide Präparate in ihrer Dosierung stark unterscheiden und nicht direkt miteinander verglichen werden können, sind in diesem Artikel immer direkt die Präparatnamen erwähnt, um Unklarheiten zu vermeiden. Die Erfahrungen mit Typ B zur NNOAB/IDO sind in einem separaten Unterkapitel zusammengefasst.

Verblindete, placebo-kontrollierte Studien

Die erste doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie zu BoNT/A bei NNOAB/IDO von Sahai et al. [23], zeigte bei 36 Patienten unter 200 E Botox® eine gute und dem Placebo signifikant überlegene Wirksamkeit bis 12 Wochen sowohl in den meisten klinischen Para-

Urologe 2009 · 48:233–244 DOI 10.1007/s00120-008-1918-8
© Springer Medizin Verlag 2009

U. Mehnert · B. Schurch

Botulinumtoxin bei nichtneurogenen Blasenfunktionsstörungen

Zusammenfassung

Die nichtneurogene überaktive Harnblase mit oder ohne Detrusorüberaktivität und/oder Inkontinenz ist ein belastendes Symptom für viele Menschen, das bis vor wenigen Jahren nur mit anticholinergen Medikamenten oder operativ behandelt werden konnte. Intradetrusorinjektionen mit Botulinumtoxin Typ A stellen eine minimal-invasive Alternative für Patienten dar, die auf Anticholinergika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Dieser Übersichtsartikel fasst die relevanten Arbeiten der letzten 6 Jahre zu diesem Thema zusammen und gibt Auskunft über die Wirksamkeit, die Nebenwirkungen, die verwendeten Dosierungen und Injektionstechniken. Insgesamt zeigte sich eine

gute initiale Wirksamkeit, die etwa ab dem 4. Tag nach Injektion beginnt und durchschnittlich bis zu 31 Wochen anhalten kann. Es ist allerdings je nach Dosis mit einer Erhöhung der Restharmengen zu rechnen, die auch die Anwendung von intermittierendem Selbstkatheterismus notwendig machen können. Die Anwendung von Botulinumtoxin in der Harnblase ist noch immer keine offiziell zugelassene Therapie.

Schlüsselwörter

Botulinumtoxin · Nichtneurogene überaktive Harnblase · Idiopathische Detrusorüberaktivität · Intradetrusorinjektionen · Wirksamkeit

Botulinum toxin in nonneurogenic bladder dysfunction

Abstract

Nonneurogenic overactive bladder with or without detrusor overactivity and/or incontinence is a bothersome symptom for many people. Until a few years ago, it could be treated only with anticholinergic drugs or invasive surgery. Intradetrusor injection with botulinum toxin type A is a minimally invasive alternative therapy option for patients who do not respond to or tolerate anticholinergic treatment. This literature overview summarises the relevant articles on this topic over the last 6 years and provides information on the efficacy, adverse events, currently used dosages, and injection techniques.

Overall, a favourable initial efficacy has been observed starting around day 4 after injection and can last up to approximately 31 weeks. Depending on the dose, however, elevated postvoid residual volumes should be anticipated and might require clean intermittent self-catheterisation. The use of botulinum toxin in the urinary bladder is still considered off-label.

Keywords

Botulinum toxin · Nonneurogenic overactive bladder · Idiopathic detrusor overactivity · Intradetrusor injections · Efficacy

metern (imperativer Harndrang, Inkontinenz, Pollakisurie) als auch auf die Lebensqualität (QoL) und urodynamischen Parameter (maximale zystometrische Blasenkapazität, maximaler Detrusordruck). Die Episoden imperativen Harndrangs (IHD) konnten in dieser Studie um durchschnittlich 70–80%/24 h reduziert werden (■ **Tab. 2**). Die Inkontinenzepisoden (IKE) und die Pollakisurie (PLU) konnten um 60–70%/24 h bzw. 40–50%/24 h reduziert werden. Die QoL gemessen mit dem „urinary distress inventory-6“ (UDI-6) und „incontinence impact questionnaire-7“ (IIQ-7) konnte um 40–60% gesteigert werden. Urodynamisch konnte eine signifikante Zunahme der maximalen zystometrischen Blasenkapazität (MCBC) und ein Abfall des maximalen Detrusordruckes (MDP) nachgewiesen werden.

Die Nachkontrolle bei 12 Wochen zeigte insgesamt einen leichten Abfall von der Verbesserung nach 4 Wochen. Die Therapie mit BoNT/A blieb allerdings auch nach 12 Wochen in allen Studienparametern dem Placebo signifikant überlegen, lediglich beim imperativen Harndrang war bei 12 Wochen kein Unterschied mehr zur Placebogruppe festzustellen, was stark davon beeinflusst war, dass sich Placebo- und BoNT/A-Gruppe bereits vor der Behandlung signifikant in der Anzahl der Drangepisoden unterschieden. Nach Entblindung der Studie nach 12 Wochen wurde eine weitere Kontrolle bei 24 Wochen in der BoNT/A-Gruppe durchgeführt, die im Vergleich zu den Werten vor Behandlung eine anhaltend signifikante Reduktion von IHD, PLU, IKE und MDP zeigte. MCBC und QoL blieben signifikant erhöht. Im Vergleich zur 12-Wochen-Kontrolle war die Effektivität nach 24 Wochen in den Parametern IHD, MDP und QoL allerdings etwas rückläufig [23]. Insgesamt wurde eine durchschnittliche Wirkdauer von 10 Monaten angegeben, wobei unklar ist, wie diese genau gemessen bzw. definiert wurde.

Die zweite und bisher letzte doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie zu BoNT/A bei NNO-AB/IDO von Brubaker et al. [22] 2008 zeigte ebenfalls unter 200 E Botox® eine gute, dem Placebo überlegene Wirksamkeit des BoNT/A mit einer Wirkdauer von durchschnittlich 53 Wochen. Diese

Studie wurde allerdings nach Einschluss von 43 Patienten abgebrochen, obwohl die Probandenzahl/Powerkalkulation eigentlich 210 Patienten vorsah, da ein unerwartet hoher Anteil der BoNT/A-Gruppe Restharn (RH) entwickelte und gemäß Studienprotokoll mit intermittierendem Selbstkatheterismus (ISK) versorgt werden musste. Die statistische Analyse zeigte eine 75%ige Reduktion der Inkontinenz in 72% der BoNT/A-Gruppe und eine Verbesserung der QoL nach 4 Wochen um 38% im UDI-7 (■ **Tab. 2**, [22]).

Offene, nicht kontrollierte Studien

In den 16 Open-label-Studien wurde eine ähnliche Effektivität von BoNT/A zur Behandlung der NNOAB/IDO gefunden wie in den beiden doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studien [9, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. Insgesamt zeigen die Studien jedoch ein inhomogenes Bild was die Parameter der Auswertung, die Zeitpunkte der Nachkontrolle und die statistische Darstellung der Ergebnisse betrifft, sodass es häufig sehr schwer ist, einzelne Studien überhaupt miteinander zu vergleichen (■ **Tab. 2**). So wurde lediglich in 7 von 16 Studien [12, 13, 14, 18, 25, 28, 30] eine genaue Angabe zur Veränderung des IHD gemacht, obwohl dieser das Hauptsymptom der OAB ist [1].

Die Angaben zur Reduktion des IHD 4 Wochen nach BoNT/A schwanken zwischen 40–80%/24 h [12, 13, 14, 18, 25, 28, 30]. Ein signifikanter, wenn auch bereits leicht verminderter Effekt (28–73%) ließ sich auch nach 6–16 Wochen [13, 14, 18] und darüber hinaus noch nachweisen [25]. Auch für die Inkontinenz, welche in allen Studien evaluiert wurde, konnte eine signifikante Reduktion festgestellt werden, wobei mindestens eine 50%ige Reduktion der Inkontinenz nach 4 Wochen erreicht werden konnte, in den meisten Studien sogar eher mehr (maximal 96% [13], s. Zusammenfassung ■ **Tab. 2**).

Die PLU zeigte 4 Wochen nach BoNT/A in den meisten Studien eine Reduktion um 40–68%/24 h [9, 13, 15, 18, 28, 29, 30, 32]. Lediglich die Studie von Flynn et al. ([24] 150 E Botox®) zeigte keine Veränderung, die Studie von Jeffreys et al. ([25] 500 E Dysport®) zeigte maximal 26% Ver-

besserung nach 12 Wochen und die Studie von Schulte-Baukloh et al. ([31] 200–300 E Botox®) sogar nur maximal 16%. In einer Studie von Kuo ([28] 100 E Botox®) nahm die PLU 12 Wochen nach suburothelialer Detrusorinjektion erstaunlicherweise um 24% zu.

Der Einfluss von BoNT/A auf die Nykturie wurde nur in 6 Studien untersucht mit einem Reduktionserfolg von 16–66%/Nacht nach 4–12 Wochen [9, 12, 15, 30, 31, 32]. Der Vorlagenverbrauch wurde in nur 7 Studien untersucht, mit einer Reduktion von 25–100%/24 h, 2–6 Wochen nach der Behandlung [9, 15, 24, 25, 26, 30, 31].

Die Verbesserung der QoL wurde in 7 von 16 Studien dokumentiert, wobei der UDI-6/-7, der IIQ-7 und der „Kings Health Questionnaire“ (KHQ) die verwendeten Fragebögen waren [13, 24, 25, 28, 29, 30, 32]. Es konnten Verbesserungen von 40–90% erzielt werden, wobei in den vier Studien, in denen der KHQ verwendet wurde, entweder 90% der Patienten mindestens in einer Kategorie eine deutliche

Verbesserung angaben [30, 32] oder der durchschnittliche „Incontinence Impact Score“ um 19–37% abfiel [25, 29].

In allen Studien wurde zwar vor der BoNT/A-Injektion eine urodynamische Untersuchung durchgeführt. Eine urodynamische Nachkontrolle mit Angaben zur Wirkung auf die MCBC und den MDP fand sich dann allerdings nur bei 14 von 16 bzw. 9 von 16 Studien. Die MCBC konnte um durchschnittlich 58–230 ml (17–128%), 4–12 Wochen nach der Injektion angehoben werden [9, 13, 14, 15, 18, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. Im Gegensatz dazu zeigte auch hier die Studie von Flynn et al. [24] keine signifikante Veränderung. Der MDP sank um durchschnittlich 5–50 cmH₂O (20–60%) 4–6 Wochen nach der Injektion [12, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 30]. In einer Studie von Kuo [28] allerdings zeigte sich bei der suburothelialen Detrusorinjektion und der Injektion in den Blasenboden und Trigonum im Gegenteil ein geringfügiger, nicht signifikanter Anstieg des MDP um 10%. Eine mögliche Erklärung für diese Beobach-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Liste der Publikationen zu BoNT/A bei NNOAB/IDO von 2003–2008 mit Angabe zu Probanden, Material und Methodik

| Studie | Jahr | Patienten (n) | Geschlecht [W/M (n)] | Einschlussdiagnose | Urodynamische Evaluation vor Behandlung | BoNT-Produkt | Menge (E) |
|-----------------------------------|------|---------------|----------------------|---------------------------------|---|-------------------|------------------------|
| Dykstra et al. ^b [21] | 2003 | 15 | W | OAB | Nein | Myobloc® (BoNT/B) | 2.500–15.000 |
| Flynn et al. [24] | 2004 | 7 | W | OAB | Ja | Botox® (BoNT/A) | 150 |
| Kuo [27] | 2005 | 20 | W (7) M (13) | Nichtneurogene DO | Ja | Botox® (BoNT/A) | 200 |
| Werner et al. [32] | 2005 | 26 | W | IDO | Ja | Botox® (BoNT/A) | 100 |
| Kessler et al. [15] | 2005 | 22 | W (14) M (8) | IDO (11) NDO (11) | Ja | Botox® (BoNT/A) | 300 |
| Rajkumar et al. [29] | 2005 | 15 | W | IDO | Ja | Botox® (BoNT/A) | 300 |
| Schulte-Baukloh et al. [31] | 2005 | 44 | W (44) M (3) | OAB | Ja | Botox® (BoNT/A) | 200-300 |
| Popat et al. [18] | 2005 | 75 | W (53) M (22) | IDO (31) NDO (44) | Ja | Botox® (BoNT/A) | 300 (NDO) 200 (IDO) |
| Ghei et al. ^{a, b} [10] | 2005 | 20 | W (17) M (3) | IDO (17) NDO (3) | Ja | BoNT/B | 5000 |
| Kuo [17] | 2006 | 75 | W (32) M (43) | IDO (35) NDO (40) | Ja | Botox® (BoNT/A) | 100 150 200 |
| Schmid et al. [30] | 2006 | 100 | W (77) M (23) | IDO | Ja | Botox® (BoNT/A) | 100 |
| Kalsi et al. [13] | 2006 | 48 | N/a | IDO (16) NDO (32) | Ja | Botox® (BoNT/A) | 300 (NDO) 200 (IDO) |
| Kalsi et al. [14] | 2006 | 101 | W (75) M (26) | IDO (38) NDO (63) | Ja | Botox® (BoNT/A) | 300 (NDO) 200 (IDO) |
| Sahai et al. ^a [23] | 2007 | 36 | W (19) M (15) | IDO | Ja | Botox® (BoNT/A) | 200 |
| Ghalayini u. Al-Ghazo [9] | 2007 | 30 | W (16) M (14) | IDO (16) NDO (14) | Ja | Dysport® (BoNT/A) | 500 |
| Karsenty et al. [26] | 2007 | 11 | W | Nichtneurogene OAB | Ja | Botox® (BoNT/A) | 200 |
| Jeffery et al. [25] | 2007 | 25 | W (22) M (3) | IDO | Ja | Dysport® (BoNT/A) | 500 |
| Kuo [28] | 2007 | 45 | N/a | IDO | Ja | Botox® (BoNT/A) | 100 |
| Kalsi et al. [12] | 2008 | 24 | N/a | IDO (8) NDO (16) | Ja | Botox® (BoNT/A) | 300 (NDO) 200 (IDO) |
| Brubaker et al. ^a [22] | 2008 | 43 | W | Nichtneurogene Dranginkontinenz | Ja | Botox® (BoNT/A) | 200 |

^aPlacebokontrollierte, randomisierte Studien. ^bStudien mit BoNT/B.

tung wurde in der Studie nicht gegeben, wobei die möglicherweise schlechte Abdeckung von Detrusorgewebe mit BoNT/A bei suburothelialer und trigonaler Injektion eine Rolle spielen könnte.

Die Wirkungsdauer wird in den Open-label-Studien mit 20–56 Wochen angegeben, wobei in keiner Studie erläutert wird, mit oder an welchen Kriterien die Wirkdauer genau festgelegt bzw. ermittelt wird. Bezüglich des Wirkungseintrittes von BoNT/A, gibt es eine Open-label-Studie, die zeigt, dass eine Wirkung bei IDO-Patienten ab Tag 4 nach der Injektion zu er-

warten ist, wobei die Drangsymptomatik als erstes eine Besserung zeigte [12].

In 3 Studien wurde von kompletten Therapieversagern berichtet, bei denen sich in keinem der Ergebnisparameter eine Verbesserung zeigte [17, 30, 32]. Der Anteil lag bei Werner et al. [32] und Schmid et al. [30] bei 7,7–8,0%, wobei Schmid et al. angaben, dass die Therapieversager alle eine initial niedrige Blasencompliance (<10 ml/cmH₂O) hatten. Bei Kuo ([17] 100–200 E Botox®) lag dieser Anteil mit 22,9% verhältnismäßig hoch, was an der in dieser Studie angewendeten suburothelialen Injektionstechnik liegen könnte.

Zur Kosten-Wirksamkeits-Analyse gibt es eine Open-label-Studie mit 38 IDO- und 63 NDO-Patienten aus Großbritannien, die für die ambulante Behandlung mit 200 E (IDO) bzw. 300 E (NDO) Botox® unter Lokalanästhesie mit flexiblem Zystoskop eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit ausspricht, dass diese Behandlung wirtschaftlich bzw. kostenwirksam ist [14]. Allerdings ist diese Analyse nicht einfach auf Gesundheitssysteme in anderen Ländern als Großbritannien zu übertragen, da länderspezifische Unterschiede im Gesundheitssystem zu gänzlich anderen Resultaten führen können.

| Verdünnung (E/ml) | Injektionen (n) | Injektionsorte | Anästhesie/Narkose | Zystoskop | Nachkontrolle bis maximal (Wochen) |
|-----------------------------------|--------------------------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|
| 625–3.750/1 | 10 | Detrusor, ohne Trigonum | Lokal | N/a (wahrscheinlich starr) | 12 |
| 50/1 | 10–12 | Hinterwand, ohne Trigonum | Lokal | Starr | 24 |
| 10/1 | 40 | Seiten- und Hinterwand (suburothelial), ohne Trigonum | Voll | Starr | 24 |
| 3,33/1 | 30 | Detrusor, ohne Trigonum | Spinal oder Voll | Starr | 36 |
| 10/1 | 30 | Detrusor, ohne Trigonum | N/a | N/a (wahrscheinlich starr) | 10 Tage |
| 10/1 | 30 | Detrusor, ohne Trigonum | Voll | N/a | 36 |
| 10–15/1 | 40–50 | Detrusor mit Trigonum und bei 22 Patienten auch in den Spinkter | Spinal, Voll, Sedoanalgesie oder Lokal | Starr | 36 |
| 10/1 | 30 (NDO) 20 (IDO) | Detrusor, ohne Trigonum | Lokal | Flexibel | 16 |
| 250/1 | 10 | Detrusor, ohne Trigonum | Sedoanalgesie | N/a | 13 |
| 5/1 7,5/1 10/1 | 40 | Seiten- und Hinterwand (suburothelial), ohne Trigonum | Voll | Starr | 12 |
| 10/1 | 30 | Detrusor, ohne Trigonum | Spinal, voll, Sedoanalgesie oder Lokal | Starr | 36 |
| 10/1 | 30 (NDO) 20 (IDO) | Detrusor, ohne Trigonum | Lokal | Flexibel | 16 |
| 10/1 | 30 (NDO) 20 (IDO) | Detrusor, ohne Trigonum | Lokal | Flexibel | 16 |
| 10/1 | 20 | Detrusor, ohne Trigonum | Lokal | Flexibel | 24 |
| 16,66/1 | 30 | Detrusor, ohne Trigonum | Spinal oder Voll | Starr | 6 |
| 20/1 | 10 | Blasenboden mit Trigonum | Lokal | Starr | 6 |
| 25/1 | 20 | Seiten- und Hinterwand, ohne Trigonum | Lokal + Sedierung oder Voll | Starr oder flexibel | 36 |
| 5/1 (Detrusor) 20/1 (Trigonum) | 40 (Detrusor) 10 (Trigonum) | 1) Detrusor 2) Detrusor suburothelial 3) Trigonum | Voll | Starr | 36 |
| 10/1 | 30 (NDO) 20 (IDO) | Detrusor, ohne Trigonum | Lokal | Flexibel | 4 |
| 33.33/1 | 15–20 | Hinterwand, ohne Trigonum | Lokal | N/a | 48 |

Bisher gibt es im Gegensatz zur BoNT/A-Behandlung bei NDO-Patienten noch keine publizierten Originalarbeiten zu der Effektivität und Wirkungsdauer von Wiederholungsinjektionen bei Patienten mit NNOAB/IDO [33, 34]. Ein Kongressabstract von Gousse et al. [35] zeigte allerdings, dass die Effektivität und Wirkungsdauer von BoNT/A-Injektionen (100–150 E Botox®) auch nach 6 Reinjektionen erhalten bleiben kann, wenn ein Therapieerfolg nach Erstinjektion vorlag.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in fast allen Studien erwähnt und teilweise auch quantitativ erfasst (■ Tab. 2). Die häufigste Nebenwirkung bei der Intradetrusorinjektion von BoNT/A bei Patienten mit NNOAB/IDO ist ein signifikanter Anstieg des RH. In 8 von 18 Studien (Open-label- + placebokontrollierte Studien), in denen der RH quantitativ vor und nach BoNT/A-Behandlung angegeben wurde, stieg dieser zwischen 2–6 Wochen durchschnittlich um das 2,2- bis 19Fache an [9, 15, 23, 27, 28, 30, 31, 32]. Allerdings zeigte sich in

den Studien, in denen der RH im Verlauf weiter nachkontrolliert wurde, dass bereits bei 12 Wochen nur noch eine Erhöhung um das 1,2- bis 4Fache bestand [23, 27, 30, 32]. In einer Studie wurde eine RH-Erhöhung um das 2,9Fache des Ausgangswertes bis zu 24 Wochen beschrieben [27]. In der Studie von Sahai et al. [23] allerdings war der RH nach 24 Wochen wieder auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt. In 2 Studien, die auch eine Kontrolle nach 36 Wochen dokumentierten, hatte sich der RH zu diesem Zeitpunkt wieder komplett normalisiert [30, 32].

Tab. 2 Liste der Publikationen zu BoNT/A bei NNOAB/IDO von 2003–2008 mit Angabe zu Therapieeffekt, Wirkungsdauer und Nebenwirkungen. Bei den Studien mit gemischter Population sind nur die Resultate und Nebenwirkungen bezogen auf die OAB/IDO-Gruppe aufgeführt. Bei placebokontrollierten Studien sind nur die Ergebnisse und Nebenwirkungen der BoNT-Gruppe gelistet. Die Angaben zum ISK beziehen sich alle auf De-novo-ISK

| Studie | Jahr | Durchschnittliche Reduktion (%) | Durchschnittliche Verbesserung der Lebensqualität | Durchschnittlicher Anstieg in MCBC (ml) | Durchschnittliche Reduktion des MDP (cmH ₂ O) | Wirkdauer (Wochen) | Nebenwirkungen (Anteil Patienten) |
|----------------------------------|------|--|--|--|--|--|---|
| | | Imperativer Harn- drang | Inkontinenz | Pollakisurie | Nykturie | Vorlagen- verbrauch/24 h | |
| Dykstra et al. ^a [21] | 2003 | Vermindert | Vermindert | Durchschnitt mehrerer Miktionstagebücher im Verlauf: 50,5% | | | Leichte Schmerzen an Einstichstelle, Unwohlsein, trockener Mund |
| Flynn et al. [24] | 2004 | | 59,4% (2 Wo) 66,7% (6 Wo) 76,3% (12 Wo) 42,8% (24 Wo) | Nicht signifikant verbessert | 66,8% (2 Wo) 83,5% (6 Wo) 100,0% (12 Wo) 41,8% (24 Wo) | 12 (Wirkdauer war stark dosisabhängig) | |
| | | | | | UDI-6: 55,4% (2 Wo) 50,0% (6 Wo) 50,0% (12 Wo) 30,5% (24 Wo) IIQ-7: 46,3% (2 Wo) 56,7% (6 Wo) 92,5% (12 Wo) 41,9% (24 Wo) | 24 | HWI (42,8%) |
| Kuo [27] | 2005 | 45% der Patienten sind kontinent, 40% verbessert (12 Wo) | | | | | Hämaturie (5%), Hamverhalt (30%) Restham >250 ml (50%) HWI (35%) |
| Werner et al. [32] | 2005 | 18/26 (4 Wo), 16/20 (12 Wo), 1/5 (36 Wo) Patienten waren kontinent | | 38,5% (4 Wo) 56,4% (12 Wo) 35,0% (36 Wo) | 53,8% (4 Wo) 53,8% (12 Wo) 23,1% (36 Wo) | | Therapieversagen (7,7%), temporär ISK (7,7%), HWI (30,8%) |
| Kessler et al. [15] | 2005 | 90,9% der Patienten waren kontinent | | 63,6% (7–10 Tg) | 66,6% (7–10 Tg) | 100% (7–10 Tg) | ISK (36,4%), SPK (9,0%) |
| Rajkumar et al. [29] | 2005 | 53,3% der Patienten waren kontinent (6 Wo) | | 60,0% (6 Wo) | KHQ: signifikante subjektive Verbesserung (6 Wo) | 16,8% (6 Wo) | Erhöhter Restham (90–350 ml) |

Tab. 2 Liste der Publikationen zu BoNT/A bei NNOAB/IDO von 2003–2008 mit Angabe zu Therapieeffekt, Wirkungsdauer und Nebenwirkungen. Bei den Studien mit gemischter Population sind nur die Resultate und Nebenwirkungen bezogen auf die OAB/IDO-Gruppe aufgeführt. Bei placebokontrollierten Studien sind nur die Ergebnisse und Nebenwirkungen der BoNT-Gruppe gelistet. Die Angaben zum ISK beziehen sich alle auf De-novo-ISK

| Studie | Jahr | Durchschnittliche Reduktion (%) | Imperativer Harn- drang | Inkontinenz | Pollakisurie | Nykturie | Vorlagen- verbrauch/24 h | Durchschnitt- liche Verbes- serung der Lebensqualität | Durchschnittlicher Anstieg in MCBC (ml) | Durchschnitt- liche Reduktion des MDP (cmH ₂ O) | Wirkdauer (Wochen) | Nebenwirkungen (Anteil Patienten) |
|---|------|---|----------------------------|---|--|---|--|--|--|---|-----------------------|--|
| Schul- te-Bau- klohet al. [31] | 2005 | 16,0–43,0% Reduktion in UDI-6, SSI, SII | | | 11,9% (4 Wo) 16,3% (12 Wo) 12,9% (24 Wo) 8,9% (36 Wo) | 16,0% (4 Wo) 34,0% (12 Wo) 23,5% (24 Wo) 26,5% (36 Wo) | 43,4% (24 Wo) | | 14,0% (4 Wo) 18,8% (12 Wo) 24,8% (24 Wo) | 37,2% (4 Wo) 30,2% (12 Wo) 9,3% (24 Wo) 4,6% (36 Wo) | 36 | 5,3% mit „complica- tions“, erhöhter Restharn (weniger in Detrusor + Sphinkter Gruppe) |
| Popat et al. [18] | 2005 | 63,3% (4 Wo) 55,0% (16 Wo) | | 90,6% (4 Wo) 81,3% (16 Wo) | 42,6% (4 Wo) 61,0% (16 Wo) | | | | 96,1% (4 Wo) 69,0% (16 Wo) | 49,8% (4 Wo) 27,4% (16 Wo) | | Injektions- schmerzen (In- tensität 3,3/10), ISK (19,3%), HWI (6,5%), grippeähn- liche Symptome (3,2%) |
| Ghei et al. ^{a,b} [10] | 2005 | | | Wöchentlich: 92,1% | Wöchentlich: 40,7% | | | KHQ: signifi- kante Verbesse- rungen | | | 6 | Hamverhalt (10,0%), Obsti- pation (10,0%), Mundtrockenheit (10,0%), Übelkeit (5,0%) |
| Kuo [17] | 2006 | | | 37,1% der Pati- enten kontinent | | | | | | | | Therapieversagen (22,9%), Hamver- halt (5,7%), HWI |
| Schmid et al. [30] | 2006 | 72,0% der Pati- enten ohne IHD (4 Wo), 66,0% (12 Wo) | | 62/84 inkonti- nente Patienten waren konti- nent nach 4 Wo, 67/84 nach 12 Wo | 48,2% (4 Wo) 48,2% (12 Wo) 40,8% (36 Wo) | 60,0% (4 Wo) 60,0% (12 Wo) 47,5% (36 Wo) | 81,8% (4 Wo) 85,5% (12 Wo) 65,5% (36 Wo) | KHQ: signifi- kante Verbesse- rungen | 54,9% (4 Wo) 56,1% (12 Wo) 32,1% (36 Wo) | | 24 | Temporär ISK (4,0%) Therapieversagen (8,0%), temporäre Miktionschwierig- keiten (15,0%) |
| Kalsiet al. [13] | 2006 | Pro 24 h: 78,6% (4 Wo) 73,3% (16 Wo) | | Pro 24 h: 96,2% (4 Wo) 96,2% (16 Wo) | Pro 24 h: 46,7% (4 Wo) 67,2% (16 Wo) | | | UDI-6/IIQ-7: 70,3% (4 Wo) 71,9% (16 Wo) | 110,6% (4 Wo) 93,8% (16 Wo) | 29,3% (4 Wo) | | ISK (12,5%) |
| Kalsiet al. [14] | 2006 | Pro 24 h: 40,6% (4 Wo) 28,1% (16 Wo) | | Pro 24 h: 51,2% (4 Wo) 34,6% (16 Wo) | Pro 24 h: 29,5% (4 Wo) 18,2% (16 Wo) | | | | 85,3% (4 Wo) 46,0% (16 Wo) | 32,1% (4 Wo) 8,9% (16 Wo) | 56 | |

Tab. 2 Liste der Publikationen zu BoNT/A bei NNOAB/IDO von 2003–2008 mit Angabe zu Therapieeffekt, Wirkungsdauer und Nebenwirkungen. Bei den Studien mit gemischter Population sind nur die Resultate und Nebenwirkungen bezogen auf die OAB/IDO-Gruppe aufgeführt. Bei placebokontrollierten Studien sind nur die Ergebnisse und Nebenwirkungen der BoNT-Gruppe gelistet. Die Angaben zum ISK beziehen sich alle auf De-novo-ISK

| Studie | Jahr | Durchschnittliche Reduktion (%) | Imperativer Harndrang | Inkontinenz | Pollakisurie | Nykturie | Vorlagenverbrauch/24 h | Durchschnittliche Verbesserung der Lebensqualität | Durchschnittlicher Anstieg in MCBC (ml) | Durchschnittliche Reduktion des MDP (cmH ₂ O) | Wirkdauer (Wochen) | Nebenwirkungen (Anteil Patienten) |
|-----------------------------------|------|---|--|--|--------------|--------------|---|--|---|--|--------------------|--|
| Sahai et al. ^a [23] | 2007 | Pro 24 h: 78,7% (4 Wo) 70,1% (12 Wo) | Pro 24 h: 62,2% (4 Wo) 70,3% (12 Wo) | Pro 24 h: 48,6% (4 Wo) 40,2% (12 Wo) | | | | UDI-6: 47,9% (4 Wo) 52,3% (12 Wo) IIQ-7: 66,6% (4 Wo) 56,6% (12 Wo) | 72,3% (4 Wo) 45,2% (12 Wo) | 59,3% (4 Wo) 48,5% (12 Wo) | | ISK (16,6% in BoNT/A Gruppe), HWI (19,4%), Hautausschlag (6,2%) |
| Ghatalayini u. Al-Ghazo [9] | 2007 | | 75,0% der Patienten kontinent (6 Wo) | 55,3% (6 Wo) | | 58,5% (6 Wo) | 94,1% (6 Wo) | | 46,6% (6 Wo) | 25,8% (6 Wo) | 20–32 | Hamverhalt (6,3%), Temporär ISK (25%), HWI |
| Karsenty et al. [26] | 2007 | | 25,0% (6 Wo) | 33,33% (6 Wo) | | | 25,0% (6 Wo) | | 128,4% (6 Wo) | 20,0% (6 Wo) | | Injektionsschmerz (Intensität 4/10) |
| Jeffery et al. [25] | 2007 | 33,0% der Patienten ohne IHD (1 Wo), 26,0% (6 und 12 Wo) 22,0% (24 Wo) | Pro Wo: 67,3% (6 Wo) 56,4% (12 Wo) 69,1% (24 Wo) 52,7% (36 Wo) | Pro 24 h: 17,0% (6 Wo) 26,6% (12 Wo) 22,3% (24 Wo) 19,1% (36 Wo) | | | Signifikante subjektive Reduktion bis zu 6 Wochen | KHQ: Incontinence-impact-Score reduzierte sich um 20,0% (6 Wo), 24,0% (12 Wo), 37,0% (24 Wo) und 19% (36 Wo) | 18,7% (12 Wo) | | 24–36 | HWI (16,0%) ISK /SPC (35,0% nach 6 und 22,0% nach 24 Wochen) transiente allgemeine Muskelschwäche (4,0%) |
| Kuo [28] | 2007 | Pro 3 Tage: 33,6% (Detrusor, 12 Wo) 27,9% (Detrusor suburothelial, 12 Wo) 49,5% (Trigonum, 12 Wo) | Nach 12 Wo: 60,0% der Patienten kontinent (Detrusor) 47,0% (Detrusor suburothelial) 53,0% (Trigonum) | Pro 24 h: 47,7% (Detrusor, 12 Wo) Anstieg um 24,1% (Detrusor suburothelial, 12 Wo) 39,7% (Trigonum, 12 Wo) | | | | 93,0% (Detrusor, 12 Wo) 80,0% (Detrusor suburothelial, 12 Wo) 87,0% (Trigonum, 12 Wo) | 27,0% (Detrusor, 12 Wo) 51,4% (Detrusor suburothelial, 12 Wo) 12,0% (Trigonum, 12 Wo) | 20,0% (Detrusor, 12 Wo) Anstieg um 10,0% (Detrusor suburothelial, 12 Wo) Anstieg um 9,0% (Trigonum, 12 Wo) | | Dysurie (31,1%), Hamverhalt (8,8%), HWI (8,8%), Hämaturie (4,4%), Schmerzen (6,6%) |
| Kalsiet al. [12] | 2008 | 79,6% (4 Wo) | 61,9% (4 Wo) | 36,4% (4 Wo) | | 29,4% (4 Wo) | | | | | | |
| Brubaker et al. ^a [22] | 2008 | | 75,0% Reduktion in 72,0% der Patienten in der BoNT/A-Gruppe | | | | | UDI-7: 38,5% (4 Wo) | | | 53 | ISK (42,8%), HWI (44,0% BoNT/A vs 22,0% Placebo) |

^aPlacebokontrollierte, randomisierte Studien. ^bStudien mit BoNT/B. ^cWo: Wochen, ^dTg: Tage, ^eIHD: imperativer Harndrang.

Aufgrund der RH-Erhöhung nach Behandlung war in 4–43% der Patienten mit IDO ein temporärer De-novo-ISK notwendig [9, 13, 15, 18, 22, 23, 25, 30, 32]. Die Dauer des ISK wurde nur in 5 Studien festgehalten und betrug durchschnittlich 1–24 Wochen [9, 13, 22, 25, 32]. Die längste ISK-Dauer bei einem einzelnen Patienten wurde mit 29 Wochen in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 200 E Botox® von Brubaker et al. [22] dokumentiert. Wie erwähnt wurde diese Studie aufgrund der unerwartet hohen Inzidenz von De-novo-ISK (43%) in der BoNT/A-Gruppe abgebrochen. Interessanterweise zeigten die 4 Studien mit der niedrigsten Dosierung (100 E Botox®) einen zwar signifikanten aber weitaus geringeren RH-Anstieg mit dem maximal 1,6- bis 3,6-fachen und niedrige Quoten von ISK (4,0–7,7%) [17, 28, 30, 32]. Bei Schmid et al. [30] wurden dann allerdings 15% Patienten mit temporären Miktionschwierigkeiten angegeben. Von einem akuten Harnverhalt wurde nur in 4 Studien berichtet mit einer Häufigkeit von 30,0%, 5,7%, 8,8% bzw. 6,3% [9, 17, 27, 28]. Insgesamt ist zu beachten, dass die Angaben zu RH und ISK stark davon abhängig sind, wie oft und wann eine RH-Kontrolle erfolgte und wo die Schwelle zum ISK gesetzt wurde. Da dies bei den Studien teils sehr unterschiedlich war bzw. nicht angegeben wurde, kann dies ein wesentlicher Grund neben der unterschiedlichen Injektionsmethodik und Dosierung (■ **Tab. 2**) dafür sein, dass eine so breite Streuung des RH-Anstiegs und des Anteils von Patienten mit ISK besteht.

In der Studie von Schulte-Baukloh et al. [31] wurden 50% der Patienten zusätzlich zum Detrusor noch 50–100 E Botox® in den äußeren Harnröhrenschließmuskel injiziert. Dies resultierte in niedrigeren RH-Mengen (30 vs. 78 ml ohne Sphinkterinjektion), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant und eine leichte De-novo-Zunahme von Belastungskontinenz durch die Sphinkterinjektionen konnte nicht ausgeschlossen werden.

Symptomatische Harnwegsinfekte (HWI) sind ebenfalls eine sehr häufige Nebenwirkung, gerade bei den Patienten mit erhöhtem Restharn und/ oder ISK. Die Häufigkeit der HWI schwankt zwischen 6,5–44,0% [18, 22, 23, 24, 25, 27,

28, 32]. Auch hier hat die Häufigkeit und Qualität der Nachsorge großen Einfluss auf das Ergebnis.

Seltener und weniger häufig dokumentiert sind Hämaturie (4–5% [27, 28]), Injektionsschmerz (Intensität 3,3–4/10 [18, 26] oder 6,6% der Patienten [28]), Dysurie (31,0% [28]), grippeähnliche Symptome (1 Patient nach 200 E Botox® [18]), Hautausschlag (bei je einem Patienten der Placebo- und Botox®-Gruppe [23]) und allgemeine transiente Muskelschwäche (mit 500 E Dysport® [25]). Diese Symptome waren selbstlimitierend oder liessen sich unkompliziert und rasch behandeln. Bei den meisten Studien bleibt allerdings die Frage offen, wie genau nachgefragt bzw. nachuntersucht wurde und ob die Untersucher auch tatsächlich auf nicht urologische Nebenwirkungen geachtet haben und diese bei den teils längeren Nachkontrollintervallen auch erkannt hätten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen an anderen Organsystemen als dem unteren Harntrakt wurden nur in der Studie von Brubaker et al. [22] berichtet. Dort kam es in Einzelfällen sowohl in der Placebo- als auch in der BoNT/A-Gruppe zu Infektionen außerhalb des Harntraktes sowie Störungen des kardiovaskulären, neurologischen und muskuloskelettalen Systems. In der selben Studie wurde von unerwarteten Nebenwirkungen mit gastrointestinalen, gynäkologischen, infektiösen, muskuloskelettalen, neurologischen und gemischten Symptomen ohne nähere Bezeichnung bei 6 Patienten aus der BoNT/A-, nicht aber der Placebogruppe berichtet [22]. Inwieweit diese Nebenwirkungen auf die BoNT/A-Therapie zurückzuführen sind, wurde nicht erwähnt.

Dosis und Injektionsmuster

In der Methodik der BoNT/A-Applikation unterscheiden sich die einzelnen Studien teilweise erheblich (■ **Tab. 1**). Es wurden verschiedenste Dosierungen (100, 150, 200, 300 E bei Botox® und 500 E bei Dysport®), Verdünnungen (3,3; 5,0; 7,5; 10,0; 15,0; 20,0; 33,3 und 50,0 E/ml isotonischer Kochsalzlösung bei Botox® und 16,6 und 25,0 E/ml bei Dysport®) und Anzahl Injektionsorte (10, 20, 30, 40) verwendet. Am häufigsten wurden 200 E Botox® (10 von 18 Studien [12, 13, 14, 17, 18, 22, 23, 26, 27,

31]), eine Verdünnung von 10 E/ml Kochsalzlösung (10 von 18 Studien [12, 13, 14, 15, 17, 18, 23, 27, 29, 30]) verteilt auf 20 Injektionsstellen (6 von 18 Studien [12, 13, 14, 22, 23, 25]) verwendet. In den meisten Studien wurde der gesamte Detrusor mit Ausnahme des Trigonums bei den Injektionen berücksichtigt. Einige wenige Studien sparten auch das Blasendach aus [17, 22, 24, 25, 26, 27], andere injizierten auch das Trigonum ([26, 28, 31], ■ **Tab. 1**).

Insgesamt besteht kein Standarddosierungs-, Verdünnungs- oder Injektionschema. Es gibt zzt. nur eine Studie, die 3 verschiedene Dosierungen (100, 150 und 200 E) miteinander vergleicht und eine ähnliche Effektivität findet, wobei die Wirkungsdauer bei 100 E signifikant kürzer (14 Wochen) war als bei den andern beiden Dosierungen (22 und 27 Wochen), dafür aber signifikant weniger RH und Harnverhalt und keine HWI verursachte [17]. Kürzlich veröffentlichte vorläufige Ergebnisse einer Studie von Cohen et al. [36], die 100 E mit 150 E Botox® verglichen haben, zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit. Bei der Verdünnung besteht die längste und eine bisher sehr gute Erfahrung mit 10 E Botox®/ml Kochsalzlösung.

Bezüglich Injektionsort konnte bisher durch eine zusätzliche trigonale Injektion keine bessere Wirksamkeit erzielt werden [37]. In einer Studie von Kuo et al. [28], die einen Vergleich zwischen Injektionen des gesamten Detrusors ohne Trigonum mit Injektionen im Blasenboden inklusive Trigonum durchführte, waren beide Schemata effektiv. Die Trigonum- und Blasenbodeninjektion hielt allerdings weniger lang an und zeigte im Gegensatz zur Detrusorinjektion keine Vergrößerung der Blasenkapazität. Ein vesikoureteraler Reflux scheint durch eine Trigonuminjektion nicht gefördert zu werden [26].

Bei der Injektionstiefe bestehen die meisten Daten aus Studien mit Injektion in den Detrusormuskel. Besonders Kuo [28] hat aber Studien zu suburothelialen Injektionen von BoNT/A durchgeführt, die allerdings keine besseren Resultate brachten. Im Gegenteil, in der letzten Studie 2007 kam es in der Gruppe mit suburothelialer Unterspritzung zu einem Anstieg der PLU und des MDP.

In Hinsicht auf die Anzahl der Injektionen und die Verwendung eines starren oder flexiblen Zystoskops gibt es ebenfalls keinen einheitlichen Standard. Hier spielt allerdings auch die Art der Narkose, die Fähigkeiten des Operateurs, die Empfindlichkeit und der Komfort des Patienten eine wichtige Rolle. Weniger Injektionen verkürzen den Eingriff und sind evtl. weniger irritierend für die Blasenwand. Es gibt lediglich ein Kongressabstract, dass den Vergleich von 30 mit 10 Injektionsstellen bei gleicher Dosis in NDO-Patienten beschreibt und keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung findet [38]. Ein Bericht von Smith u. Chancellor [39] scheint dies in der IDO zu bestätigen.

Botulinumtoxin Typ B

Es gibt eine verblindete, placebokontrollierte, Cross-over-Studie von Ghei et al. [10] mit BoNT/B bei NNOAB/IDO-Patienten. In dieser Studie wurde eine signifikante Reduktion der wöchentlichen IKE (92%) und PLU (41%) beschrieben. Auch die QoL konnte signifikant verbessert werden (KHQ). Leider fand der Therapiewechsel (crossover) bereits nach 6 Wochen statt und ein Wirkungsüberhang in die 2. Phase konnte nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren zeigte diese Studie, wie auch eine andere Studie mit BoNT/B, dass die Wirkungsdauer mit durchschnittlich 6–12 Wochen erheblich kürzer ist als bei BoNT/A (20–56 Wochen) [21]. Hinzukommt, dass die Antigenität, also die Wahrscheinlichkeit eines antikörperverursachten Therapieversagens bei BoNT/B etwa 8- bis 9-mal höher ist [40]. Dies fällt um so mehr ins Gewicht, als die Wirkdauer und damit die Reinjektionsintervalle kürzer ausfallen.

Auch bei BoNT/B wurde, zumindestens in der placebokontrolliert randomisierten Studie, über Harnverhalt (10%) berichtet, der eines 6-wöchigen ISK bedurfte [10]. Im Vergleich zu BoNT/A wurden bei BoNT/B mehr vegetative Nebenwirkungen wie Obstipation, Mundtrockenheit und Unwohlsein angegeben [10, 21]. Aufgrund der genannten Bedingungen und der bisher spärlichen Datenlage kann für BoNT/B zur Zeit keine Empfehlung zur Behandlung der NNOAB/IDO ausgesprochen werden, auch wenn ein initi-

al guter Effekt mit Reduzierung der Dranginkontinenz, der PLU und Nykturie bestehen mag.

Schlussfolgerung

Durch 2 placebokontrollierte Studien („level of evidence“ 1b), von denen allerdings eine abgebrochen wurde, und mehrere gute Open-label-Studien („level of evidence“ 3–2b) gibt es viele Hinweise, dass BoNT/A-Intradetrusorinjektionen effektiv die Symptome der NNOAB/IDO lindern und sogar für eine gewisse Zeit ganz aufheben können. Das Ausmaß des Therapieeffekts und der Dauer kann allerdings sehr schwanken. Die Verwendung von BoNT/A kann zunächst unter Vorbehalt weiterer größer angelegter placebokontrollierter Studien, die zzt. bereits laufen, zur Therapie der NNOAB/IDO empfohlen werden, wenn die Patienten refraktär zu bisherigen anderen zugelassenen konservativen Therapieformen sind. Leider gibt es keine einheitliche Regelung, was refraktär genau bedeutet bzw. ab wann ein Patient als therapierefraktär gilt. Es ist daher wichtig, dass die Patienten zuvor genau (urologisch/urogynäkologisch und urodynamisch) abgeklärt werden, um die korrekte Indikation zu gewährleisten.

Einen Standard bei Dosierung, Injektionstechnik und -schema gibt es noch nicht. Die Wahl der Dosierung und des Injektionsschemas sollte daher auf den einzelnen Patienten und den Ergebnissen der Voruntersuchungen abgestimmt sein. Bei Patienten mit NNOAB/IDO wäre zunächst eine niedrige Dosierung zu empfehlen, um Nebenwirkungen zu reduzieren bzw. zu vermeiden. Bei guter Verträglichkeit, kann die Dosis gegebenenfalls erhöht werden. Bei der Wahl der Injektionstechnik muss der behandelnde Arzt in Übereinstimmung mit seinen eigenen Vorzügen/Möglichkeiten und den Bedürfnissen des Patienten entscheiden, welche Art gewählt wird (flexibel oder starr, Voll- oder Lokalanästhesie). Da erhöhte Restharnmengen bis zum Harnverhalt ein häufiges Risiko der Behandlung sind, müssen die Patienten darauf besonders hingewiesen werden und bereit sein, ISK zu erlernen und bei Bedarf auch durchzuführen. Regelmäßige Nachkon-

trollen zumindestens zu Beginn der Therapie sind unumgänglich.

Die Patienten müssen informiert werden, dass diese Form der Therapie nicht offiziell zugelassen ist und eine begrenzte Wirkungsdauer hat. Ziel soll es sein, den geeigneten Patienten ein realistisches Bild der Therapie mit BoNT/A zu vermitteln, um Patientenzufriedenheit und Resultat zu optimieren.

Die Therapie der NNOAB/IDO mit BoNT/B kann trotz initial guter Resultate aufgrund der spärlichen Datenlage, der höheren Antigenität und einer deutlich kürzeren Wirkdauer als BoNT/A zzt. nicht empfohlen werden.

Fazit für die Praxis

BoNT/A-Injektionen in den Detrusor können bei Patienten mit NNOAB/IDO, die refraktär auf bisherige konservative Therapien sind, durchgeführt werden und zu einer deutlichen Verbesserung sowohl der imperativen Drangsymptomatik und der Pollakisurie, als auch urodynamischer Parameter führen. Die Lebensqualität kann durch diese Therapie ebenfalls signifikant gesteigert werden. Häufige Nebenwirkungen sind Miktionschwierigkeiten mit hohen Restharnmengen bis zum Harnverhalt und Harnwegsinfekte. Patienten müssen daher sorgfältig nachkontrolliert werden und es muss gegebenenfalls temporär ISK durchgeführt werden. Die Patienten sollten über dieses Risiko im Vorfeld ausführlich aufgeklärt und bereit sein ISK durchzuführen. Einen Standard in der Durchführung der Injektionen und der Wahl der Dosis besteht nicht, wobei bei NNOAB/IDO mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden sollte. Jeder Patient sollte darüber informiert sein, dass die Intradetrusorinjektionen mit BoNT/A noch nicht offiziell zugelassen sind.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Schurch

Neurourologie, Spinal Cord Injury Center,
Uniklinik Balgrist,
Forchstraße 340, CH-8008 Zürich,
Schweiz
bschurch@paralab.balgrist.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Die Autorin Prof.

Hier steht eine Anzeige.



Dr. Schurch hat Beraterverträge mit Allergan (CH; USA), Astellas (CH) und Pfizer (CH; UK). Trotz des möglichen Interessenkonflikts ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

Literatur

- Wein AJ, Rackley RR (2006) Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 175: 5–10
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al (2006) Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 50: 1306–1315
- Klotz T, Bruggenjurgen B, Burkart M et al (2007) The economic costs of overactive bladder in Germany. *Eur Urol* 51: 1654–1663
- Irwin DE, Milsom I, Kopp Z et al (2008) Symptom bother and health care-seeking behavior among individuals with overactive bladder. *Eur Urol* 53: 1029–1037
- Hashim H, Abrams P (2006) Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 175: 191–195
- Karsenty G, Denys P, Amarencio G et al (2008) Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 53: 275–287
- Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y et al (2005) Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 174: 977–983
- Khera M, Somogyi GT, Salas NA et al (2005) In vivo effects of botulinum toxin A on visceral sensory function in chronic spinal cord-injured rats. *Urology* 66: 208–212
- Ghalayini IF, Al-Ghazo MA (2007) Intradetrusor injection of botulinum-A toxin in patients with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Neurourol Urodyn* 26: 531–536
- Ghei M, Maraj BH, Miller R et al (2005) Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 174: 1873–1877
- Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K et al (2007) Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 69: 69–73
- Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G et al (2008) Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 54: 181–187
- Kalsi V, Apostolidis A, Popat R et al (2006) Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 49: 528–535
- Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A et al (2006) Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 49: 519–527
- Kessler TM, Danuser H, Schumacher M et al (2005) Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* 24: 231–236
- Kuo HC (2004) Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 63: 868–872
- Kuo HC (2006) Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology* 68: 993–998
- Popat R, Apostolidis A, Kalsi V et al (2005) A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 174: 984–989
- Rapp DE, Lucioni A, Katz EE et al (2004) Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 63: 1071–1075
- Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M et al (2005) Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology* 65: 37–41
- Dykstra D, Enriquez A, Valley M (2003) Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 14: 424–426
- Brubaker L, Richter HE, Visco A et al (2008) Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 180: 217–222
- Sahai A, Khan MS, Dasgupta P (2007) Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 177: 2231–2236
- Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL (2004) The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *J Urol* 172: 2316–2320
- Jeffery S, Fynes M, Lee F et al (2007) Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 100: 1302–1306
- Karsenty G, Elzayat E, Delappparent T et al (2007) Botulinum toxin type A injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 177: 1011–1014
- Kuo HC (2005) Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with non-neurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 66: 94–98
- Kuo HC (2007) Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 178: 1359–1363
- Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW et al (2005) A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 96: 848–852
- Schmid DM, Sauermann P, Werner M et al (2006) Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 176: 177–185
- Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T et al (2005) Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *Eur Urol* 48: 984–990
- Werner M, Schmid DM, Schussler B (2005) Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1735–1740
- Karsenty G, Reitz A, Lindemann G et al (2006) Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 68: 1193–1197
- Reitz A, Denys P, Fermanian C et al (2007) Do repeat intradetrusor botulinum toxin type A injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 52: 1729–1735
- Gousse A, Cohen B, Rodriguez D et al (2007) Scheduled repeated Botox injections for idiopathic OAB: evaluating therapeutic time. *J Urol* 177: 39
- Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D et al (2008) Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder: 100 versus 150 units. *Neurourol Urodyn* (Epub ahead of print)
- Lucioni A, Rapp DE, Gong EM et al (2006) Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: Trigone versus trigone-sparing injection. *Can J Urol* 13: 3291–3295
- Karsenty G, Boy S, Reitz A et al (2005) Botulinum toxin A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence. A prospective randomized study to compare 30 vs. 10 injection sites. *Neurourol Urodyn* 24: 547
- Smith CP, Chancellor MB (2005) Simplified bladder botulinum-toxin delivery technique using flexible cystoscope and 10 sites of injection. *J Endourol* 19: 880–882
- Dressler D, Hallett M (2006) Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol* 13(Suppl 1): 11–15



• Kongressnews
• Spannendes aus der Welt der Medizin
• Interviews
Jeden Monat neu!

Jetzt kostenlos downloaden unter
www.springer.de/podcast