

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Ein definitiver Platz für
Botulinumtoxin A (Botox(R)) in der
Behandlung der
Detrusorüberaktivität**

Madersbacher H

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2012; 19 (Sonderheft

4) (Ausgabe für Österreich), 9-11

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Ein definitiver Platz für Botulinumtoxin A (Botox®) in der Behandlung der Detrusorüberaktivität

H. Madersbacher

■ Einleitung

Die neurogene Detrusorüberaktivität tritt, abhängig von der Lokalisation und der Ausdehnung der neurologischen Läsion, entweder isoliert oder in Kombination mit anderen Funktionsstörungen auf. Bei suprasakralen Rückenmarkläsionen ist die Detrusorüberaktivität im Allgemeinen mit einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) kombiniert. Bei anderen, wie etwa zerebralen Erkrankungen findet sich eine Detrusorüberaktivität ohne DSD.

Im Gegensatz zur idiopathischen Detrusorüberaktivität (IDÜ), bei der das Symptom des imperativen Drangs im Vordergrund steht und Ziel der Behandlung ist, verursacht die neurogene Detrusorüberaktivität (NDÜ) vor allem in Kombination mit einer DSD häufig unphysiologisch hohe, den Harntrakt gefährdende intravesikale Drücke, deren Normalisierung im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht.

Ziele der Behandlung sind eine physiologische Blasencompliance mit ausreichender Speicherfunktion der Harnblase, die Normalisierung des Detrusordrucks und das Erreichen von Harnkontinenz. Bei NDÜ mit DSD besteht die Therapie der ersten Wahl in der Kombination von Antimuskarinika zur Relaxation des Detrusors und intermittierendem Katheterismus zur regelmäßigen und restharnfreien Blasenentleerung. Bei etwa 1/3 der Patienten kann dieses Behandlungsziel mit Antimuskarinika nicht erreicht werden. Zudem führen Antimuskarinika zu Mundtrockenheit, Obstipation und Sehstörungen, zunehmend wird auch auf die Möglichkeit zentralnervöser Nebenwirkungen durch Antimuskarinika hingewiesen.

Als Alternative besteht heute die Möglichkeit der Behandlung mit Botulinumtoxin A. Die Indikation ist dann gegeben, wenn die Beherrschung der Detrusorüberaktivität mit Antimuskarinika trotz Dosissteigerung oder Antimus-

karinikakombination nicht möglich ist, nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten oder Kontraindikationen (z. B. schlecht einstellbares Engwinkelglaukom) vorhanden sind.

■ Therapie mit Botulinumtoxin bei neurogener Detrusorüberaktivität

Botulinumtoxin blockiert die Freisetzung von Acetylcholin und anderen Neurotransmittern an afferente und efferente Nervenfasern des Detrusors. Es zerstört enzymatisch einen Proteinkomplex, der für die Exozytose von mit Acetylcholin gefüllten Vesikeln in den synaptischen Spalt notwendig ist. Daraus resultiert u. a. eine lang anhaltende, aber reversible Hypo-/Akontraktilität des Detrusors. Botulinumtoxin A wird seit 1998 bei neurogener Detrusorüberaktivität eingesetzt. Seine Wirkung wurde in zahlreichen offenen und kontrollierten Studien auf Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Innerhalb von 1–2 Wochen nach Injektion in die Blasenwand treten klinisch und urodynamisch nachweisbare Wirkungen ein: Es kommt zu einer deutlichen Senkung des Detrusordrucks, zur Anhebung des Reflexivolumens und der maximalen Blasenkapazität. Eine ausreichende Wirkung ist für einen Zeitraum von bis zu einem Jahr belegt. Bei klinisch bzw. urodynamisch erkennbarem Wirkungsverlust ist die Reinjektion möglich und effektiv. Negative Auswirkungen auf die Compliance der Harnblase durch Strukturveränderung der Harnblasenmuskulatur an den Injektionsstellen wurden auch bei mehrmaliger Anwendung bislang nicht beobachtet.

Weltweit sind zurzeit 5 verschiedene Botulinumtoxin-A-Präparate kommerziell erhältlich und wurden zur Differenzierung mit unterschiedlichen generischen Namen versehen: Onabotulinumtoxin A = Botox®; Aobotulinumtoxin A = Dysport®; Incobotulinumtoxin A = Xeomin®. Für das Produkt aus

Südkorea, Botulift®, sowie Prosigne® aus der Volksrepublik China sind noch keine derartigen Namen verfügbar. Die Botulinumtoxineinheiten sind nicht von einem Produkt auf das andere übertragbar, es besteht keine Bioäquivalenz. Die für Onabotulinumtoxin A empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich demnach von denen anderer Botulinumtoxin-A-Präparate. Bei fehlender Zulassung handelte es sich bisher um eine aufgrund der Studienlage begründete [1] sog. „Off-label“-Anwendung.

■ Onabotulinumtoxin A (Botox®) für die Indikation neurogener Detrusorüberaktivität von FDA und EMA registriert

In 2 Phase-III-Studien (Nr. 515/516) über 52 Wochen mit weitgehend identem Studiendesign und konsistenten Ergebnissen wurden Wirkung und Nebenwirkungen von Onabotulinumtoxin A (Botox®) bei insgesamt 691 Patienten mit Multipler Sklerose (EDSS-Score $\leq 6,5$) und traumatischer Rückenmarkverletzung (Querschnitt $\leq D1$) untersucht [2, 3]. Daran angeschlossen ist eine noch laufende Langzeitnachsbeobachtung mit bis zu 3 Jahren.

Einschlusskriterien waren eine seit mehr als 3 Monaten bestehende Harninkontinenz, die auf Antimuskarinika nicht ausreichend ansprach, mindestens 14 Harninkontinenzepisoden pro Woche und die Bereitschaft zur Selbstkatheterisierung (sofern die Patienten nicht bereits katheterisierten).

In jeder der beiden Studien waren 3 Behandlungsarme: Placebo, Botox® 200 U und Botox® 300 U. 57,9 % der Studienteilnehmer waren Frauen, 42,1 % Männer. 55,1 % litten an MS, 44,9 % an einer traumatischen Rückenmarkverletzung. Die Zahl der wöchentlichen Harninkontinenzperioden betrug zu Beginn in der Botoxgruppe 32,4, in der Placebogruppe 31,5.

Primärer Endpunkt, zum Zeitpunkt 6. Woche, war die Zahl der Harninkontinenzperioden anhand eines 7-tägigen Miktionstagebuchs, sekundäre Endpunkte waren die maximale zystometrische Blasenkapazität (MCC) und der maximale Detrusordruck während der ersten unwillkürlichen Detrusorkontraktion, weiters die Lebensqualität anhand des inkontinenzspezifischen Lebensqualitätsfragebogens (I-QOL). Zudem wurden wichtige Sicherheitsparameter wie Nebenwirkungen und Restharnvolumen bei Patienten, die nicht katheterisierten, evaluiert.

Ergebnisse

Die Inkontinenzepisoden reduzierten sich bei den MS- und den SCI-Patienten signifikant im Vergleich zu Placebo, wobei die Wirkung bereits nach 2 Wochen nachweisbar war. Sowohl in der MS- als auch in der SCI-Gruppe waren die Ergebnisse mit 200 U weitgehend ident wie mit 300 U (gepoolte Daten aus den Studien 515 und 516): 37 % der Patienten, die mit 200 U behandelt wurden, und 40,4 %, die mit 300 U behandelt wurden, wurden kontinent; in der Placebogruppe waren es 9,1 %. Die Unterschiede zu Botox® waren statistisch signifikant.

Die mittlere maximale zystometrische Blasenkapazität zeigt einen signifikant höheren Anstieg mit Botox® 200 U (153,6 ml) im Vergleich zu Placebo (11,9 ml) in der Woche 6, unter Botox® 300 U betrug die Erhöhung 162 ml.

Der maximale Detrusordruck während der ersten ungewollten Detrusorkontraktion hatte unter Botox® 200 U um 30 %, mit 300 U um 32 % abgenommen, mit Placebo zeigten sich keine Veränderungen.

Aufgrund dieser Ergebnisse war es nicht überraschend, dass sich auch die Lebensqualität unter Botox® im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verbesserte. 57 % (200 U) bzw. 58 % (300 U) waren mit der Behandlung sehr zufrieden, etwa 20 % einigermaßen zufrieden. Dies gilt auch für Patienten, die primär nicht, dann aber doch unter Botox® katheterisieren mussten.

Die Zeitspanne bis zur Anfrage der Betroffenen auf eine neuerliche Behandlung betrug in der Studie von Cruz et al.

[2] 36 Wochen, in der von Ginsberg et al. [3] 42 Wochen, wobei die Wirkung bei den MS-Patienten offensichtlich länger anhielt als bei den SCI-Patienten.

Das Restharnvolumen 2 Wochen nach Therapie hatte unter Botox® deutlich zugenommen; mit 300 U um etwa 45 % (167 ml), bei 200 U um 29 % (92 ml).

Die Restharnentwicklung zeigt, dass die Dosis von Botox® eine Rolle spielt: Bei Patienten, die nicht katheterisieren, ist die Chance, sich in der Folge katheterisieren zu müssen, mit 200 U deutlich geringer als mit 300 U.

Unter den unerwünschten Ereignissen fällt eine hohe Rate an Harnwegsinfektionen auf, sowohl in der Placebogruppe (17,3 %) als auch mit Botox® 200 U (24,4 %), beobachtet über die ersten 12 Wochen im Rahmen des 1. Therapiezyklus. Ein möglicher Grund dafür ist, dass der Harnwegsinfekt nicht scharf definiert und ein positiver Keimnachweis zur Diagnose nicht vorgeschrieben waren. Auch der „Harnverhalt“ – bei 2,9 % der mit Placebo und bei 17,2 % der mit 200 U Botox® Behandelten – ist im Protokoll nicht exakt definiert („nach Ermessen des Prüf arztes“). Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag in den ersten 12 Wochen unter 3 %.

Die wiederholte Behandlung ergab eine gleichbleibend hohe Sicherheit, bei den MS-Patienten hatte Botox® keinen Einfluss auf die Exazerbationsrate.

Die Nutzen-Risiko-Bewertung in Hinblick auf die Botox®-Dosierung zeigt in beiden Studien keine relevanten Vorteile mit Botox® 300 U im Vergleich zu Botox® 200 U hinsichtlich Inkontinenzperioden, urodynamischer Parameter, Lebensqualität und Wirkungsdauer. Die Chance, sich katheterisieren zu müssen, ist mit Botox® 200 U deutlich geringer als mit 300 U.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich eine robuste Wirksamkeit für Onabotulinumtoxin A im primären Endpunkt und in allen 3 sekundären Endpunkten im Vergleich zu Placebo. Die Studienergebnisse sprechen dafür, dass die Anwendung von 300 U keinen relevanten Zusatznut-

zen gegenüber 200 U bringt. Es wurde eine zuverlässige Wirksamkeit und Verträglichkeit sowohl bei MS-Patienten als auch traumatisch Rückenmarkverletzten nachgewiesen.

Die Verschreibung von 200 U Botox® zur Behandlung von neurogener Detrusorüberaktivität mag für einen großen Teil der Patienten eine ausreichende Dosierung darstellen, sie berücksichtigt aber nicht die individuellen Unterschiede, die bezüglich Detrusoraktivität und Detrusorkontraktilität bei verschiedenen Patienten mit unterschiedlicher Pathogenese der neurogenen Detrusorüberaktivität bestehen. Die Tatsache, dass Restharn bei 300 U deutlicher zunimmt als bei 200 U, lässt darauf schließen, dass ein Zusammenhang zwischen Dosis und Effizienz besteht und daher beim individuellen Patienten doch eine höhere Dosis von Botox® notwendig sein könnte. Die o. g. Verschreibung ist stringent und nimmt darauf keine Rücksicht. Ist eine höhere Dosierung notwendig, so handelt es sich aufgrund der Registrierungsrichtlinien wieder um eine zu begründende Off-label-Therapie. Es wäre daher wünschenswert, in einer Subgruppenanalyse der gepoolten Daten zu untersuchen, ob Patienten mit unterschiedlichen Detrusordrücken nicht doch unterschiedlich auf 200 U und 300 U Botox® angesprochen haben.

■ Die Registrierung für die Indikation neurogener Detrusorüberaktivität gilt nur für Onabotulinumtoxin A (Botox®)

Onabotulinumtoxin A (Botox®) ist aufgrund der Ergebnisse der o. g. Studien von Cruz und Ginsberg als einziges Botulinumtoxin A von der FDA in den USA und der EMA in der Europäischen Union zur Behandlung der Harninkontinenz aufgrund neurogener Detrusorüberaktivität registriert. Diese Zulassung gilt somit nicht für die anderen Botulinumtoxin-A-Präparate. Wird ein anderes Botulinumtoxin-A-Präparat verwendet, so geschieht dies weiterhin „off-label“ und der Patient muss darüber aufgeklärt werden. Aus rechtlichen Gründen sollte dokumentiert werden, warum nicht das registrierte Präparat verwendet wurde. Die Anwendung von Botox® wird in internationalen und nationalen Leitli-

nien – so auch in den Leitlinien der ÖGU – als Therapie der Wahl nach Versagen der Antimuskarinika empfohlen.

Literatur:

1. Madersbacher H, Fink KG, Kiss G, et al.; für den Arbeitskreis Blasenfunktionsstörungen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (ÖGU). Konsensuspapier zur Anwendung von Botulinumtoxin Typ A (BoNT-A) bei neurogener Detrusorüberaktivität. J Urol Urogynäkol 2008; 15 (2): 7–11.
2. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol 2011; 60: 742–50.
3. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, et al. Phase 3 efficacy and safety study of onabotulinumtoxin A in patients with urinary incontinence to neurogenic detrusor overactivity. J Urol 2012; 187: 2131–9.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher
Univ.-Klinik für Neurologie
A-6020 Innsbruck
Anichstraße 35
E-Mail: helmut.madersbacher@tilak.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)