

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Konsensuspapier zur Anwendung von
Botulinumtoxin Typ A (BoNT-A) bei
neurogener Detrusorüberaktivität**

Madersbacher H, Fink KG, Kiss G

Klingler HC, Märk R, Pitzler C

Primus G, Schrey A, Strasser F

für den Arbeitskreis

Blasenfunktionsstörungen der

Österreichischen Gesellschaft für

Urologie (ÖGU)

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (2)

(Ausgabe für Österreich), 7-11

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 7-10

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

Konsensuspapier zur Anwendung von Botulinumtoxin Typ A (BoNT-A) bei neurogener Detrusorüberaktivität

H. Madersbacher, K. G. Fink, G. Kiss, H. C. Klingler (Vorsitzender), R. Märk, C. Pitzler, G. Primus, A. Schrey, F. Strasser

für den Arbeitskreis Blasenfunktionsstörungen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (ÖGU)

Gliederung

- Einleitung
- Ziele
- Wirkungsweise von Botulinumtoxin A bei neurogener Detrusorüberaktivität
- Indikation für Botulinumtoxin A bei neurogener Detrusorüberaktivität
- Präoperative Abklärung
- Anwendung
- Postoperativ
- Nachkontrollen
- Komplikationen
- Erfolgsraten und Prognosen
- Kontraindikationen
- „Off-Label-Use“
- Zusammenfassung
- Appendix
 - Interessenskonflikt
 - Literatur

■ Einleitung

Das Botulinumtoxin (BoNT) erfährt seit einigen Jahren eine ständig zunehmende Bedeutung in den therapeutischen Algorithmen neurogener Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. Die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie war die erste Indikation [1]. Die Detrusorinjektion bei Antimuskarinika-resistenter, neurogener Detrusorüberaktivität ist bereits eine klassische „Second-Line“-Therapie. Über ihre erfolgreiche Anwendung wurde erstmals von M. Stöhrer und B. Schurch auf der Jahrestagung der ICS 1999 berichtet [2].

Es existieren 7 immunologisch unterschiedliche Serotypen des BoNT. Nur das BoNT-A (Botox®, Dysport®, Xeomin®) ist in breiter klinischer Anwendung. Als Alternative kommt gelegentlich das BoNT-B (Myobloc®, Neurobloc®) zum Einsatz.

Ein Indiz für die rasant zunehmende Anwendung von BoNT bei neurogener Detrusorüberaktivität ist die große Zahl von Veröffentlichungen: 53 relevante Publikationen, davon 29 Übersichtsartikel wurden publiziert, 18 davon innerhalb der letzten 2 Jahre. 24 Originalarbeiten dokumentieren die Anwendung von BoNT-A bei insgesamt 1167 Patienten mit neu-

rogener Detrusorüberaktivität. Die weitaus überwiegende Zahl der Studien benützt Botox®. 3 Publikationen berichten über die Ergebnisse mit Dysport® und in 5 weiteren Studien wurden sowohl Botox® als auch Dysport® verwendet [3].

■ Ziele

Das Konsensuspapier sollte die Indikation definieren und die Anwendung regeln.

■ Wirkungsweise von BoNT-A

BoNT-A bindet mit hoher Affinität an cholinerge Nervenendigungen und an die Synapsen der motorischen Endplatte sowie an sympathische und parasympathische Ganglienzellen. Das Neurotoxin unterbindet die neuromuskuläre Übertragung, indem es die Verschmelzung der Acetylcholin-enthaltenden Vesikel mit der präsynaptischen Nervenzellenmembran verhindert: Das Acetylcholin kann als Transmitter nicht ausgeschüttet werden. Es kommt zu einer Lähmung vom schlaffen Typ. Nach Monaten der Inaktivierung wird durch proteolytische Inaktivierung des Toxins und Bildung neuer Fusionsproteine die Synapse wieder funktionstüchtig. Zudem ist eine parallel erfolgende Reinnervation der gestörten neuromuskulären Übertragung durch Aussprossung der terminalen Nervenendigungen nach BoNT-Therapie, das sog. Sprouting, an quergestreiften Muskeln beschrieben worden. Am glattmuskulären Detrusor wurde dieses Aussprossungsphänomen bisher nicht gefunden.

Neuere Untersuchungen lassen annehmen, dass BoNT auch auf der afferenten Seite des Detrusorreflexes eingreift und dort vor allem die Rezeptoren der C-Fasern blockiert. Der Einfluss von BoNT auf die Afferenzen der Harnblase ist dokumentiert [4]. Im Übrigen sind antinozizeptive Eigenschaften des BoNT in verschiedenen, nicht urologischen Indikationsgebieten nachgewiesen worden.

■ Indikation für BoNT-A bei neurogener Detrusorüberaktivität

Die Detrusorüberaktivität stellt einen Aspekt neurogener Blasenfunktionsstörungen dar. Abhängig von der Lokalisation und der Ausdehnung des neurogenen Schadens tritt diese entweder isoliert oder in Kombination mit anderen Störungen auf. Bei suprasakralen Rückenmarkschädigungen (posttraumatisch, kongenital oder im Rahmen von Erkrankungen wie

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Helmut Madersbacher, Neuro-Urologie, LKH Univ.-Kliniken Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 30, E-Mail: helmut.madersbacher@tillak.at

Multipler Sklerose) ist die Detrusorüberaktivität im Allgemeinen mit einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) kombiniert. Bei anderen Erkrankungen wie bei Parkinsonsyndrom, bei Zustand nach Apoplexie oder beim Diabetes mellitus ist eine Detrusorüberaktivität ohne DSD vorhanden.

Bei neurogener Detrusorüberaktivität in Kombination mit einer DSD besteht einerseits die Gefahr von unphysiologisch hohen, den oberen Harntrakt gefährdenden Drücken, andererseits sind die Patienten von einer neurogenen, durch die Detrusorüberaktivität verursachten Harninkontinenz betroffen. Der bevorzugte Behandlungsmodus ist die orale oder intravesikale Gabe antimuskarinerger Substanzen und das Entleeren der Harnblase durch aseptischen intermittierenden (Selbst-) Katheterismus. Die orale antimuskarinerge Therapie ist jedoch häufig nicht in der Lage, eine ausreichende Senkung des Druckes in der Harnblase und Kontinenz zwischen den Katheterisierungen zu gewährleisten. Zudem zeigen sich bei vielen Patienten erhebliche systemische Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation und Sehstörungen. In letzter Zeit wurde wiederholt auf die Möglichkeit zentralnervöser Nebenwirkungen von Antimuskarinika hingewiesen.

Als Alternative zur oralen Behandlung mit Antimuskarinika besteht nun die Möglichkeit der Injektion von BoNT-A in den Blasenmuskel. Eine Indikation liegt dann vor, wenn die Beherrschung der Detrusorüberaktivität mit Antimuskarinika nicht erreicht werden kann bzw. nicht tolerierbare Nebenwirkungen durch Antimuskarinika auftreten oder Kontraindikationen für Antimuskarinika bestehen (z. B. nicht behandeltes Engwinkelglaukom). Zur Behandlung befähigt sind Zentren mit (video-) urodynamischer Ausrüstung und entsprechender Erfahrung sowie niedergelassene Urologinnen/Urologen mit Zugang zu urodynamischer Untersuchung und entsprechender Erfahrung.

■ Präoperative Abklärung

Die Abklärung erfordert eine sorgfältige fachärztliche Diagnostik unter Einbeziehung eines Miktions- bzw. Katheterisierungsprotokolls, eine Ultraschalluntersuchung der oberen Harnwege, eine Restharnbestimmung, eine Harnanalyse, eine neurourologische Untersuchung sowie eine urodynamische Messung zur Dokumentation der Detrusorüberaktivität.

■ Patientenaufklärung

Die Patienten müssen über den verzögerten Wirkungseintritt, die Wirkdauer, mögliche Nebenwirkungen und den „Off-Label“-Charakter informiert werden (siehe unten).

■ Anwendung

Im vorliegenden Konsensuspapier wird aufgrund der Datenlage primär auf das Präparat Botox® eingegangen. Das BoNT-A wird auf transurethralem Wege, verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung (meist 10 E Botox® in 0,5–1,0 ml), an 20–40 Stellen, je nach verwendeter Menge von Botox®, in den Detrusormuskel injiziert.

Traditionell wurde die Gegend des Trigonums und des Blasenhalses ausgespart. Eine neuere Studie [5] zeigt, dass auch bei Injektionen in das Trigonum weder ein vesikoureteraler Reflux noch eine klinisch relevante Blasenhalsinsuffizienz auftritt.

Der Eingriff kann ambulant, tagesklinisch oder stationär, in Allgemein- oder Regionalanästhesie (insbesondere bei Neigung zur autonomen Dysreflexie), eventuell auch nach Instillation eines Lokalanästhetikums in die Blase (z. B. 40 ml 2%iges Lidocain) erfolgen. Aufgrund der Datenlage wird von manchen Anwendern eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe empfohlen. Die Mehrzahl der Konsensus-Teilnehmer empfiehlt, nach dem Eingriff für 3–4 Stunden einen transurethralen Katheter zu legen. Restmengen von BoNT-A müssen entsprechend der Fachinformation entsorgt werden.

Dosierung und Verdünnung des BoNT-A sowie Lokalisation und Anzahl der Injektionsstellen lassen sich im Detail bisher noch nicht absolut festlegen. Die Technik des Eingriffes muss aber auf wissenschaftlichen Untersuchungen bzw. auf einem Protokoll basieren. In den meisten Studien werden zur Therapie der Detrusorüberaktivität 300 E Botox® suburothelial in den Detrusormuskel injiziert, vereinzelt werden auch 200 E Botox®, aber auch 400 E Botox® empfohlen.

Die Botulinumtoxin-Einheiten der Präparate unterschiedlicher Firmen sind nicht übertragbar. Sie unterscheiden sich in Herstellung, Formulierung und Dosis-Wirkungskurve.

■ Postoperatives Management

Postoperativ sollte auf die Möglichkeit einer Makrohämaturie geachtet werden. Ein klinischer Wirkungseintritt wird nach 7 bis 10 Tagen erwartet. Danach können noch eingenommene Antimuskarinika schrittweise reduziert oder abgesetzt werden.

■ Nachkontrollen

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges ist bei jeder Patientin/jedem Patienten innerhalb von 6 Wochen eine ambulante klinische Nachkontrolle durchzuführen. Bestandteile dieser Untersuchung sind eine genaue Anamnese zur Blasenentleerungssituation inkl. Miktions- bzw. Katheterisierungsprotokoll. Eine urodynamische Untersuchung zur Dokumentation des Therapieerfolges ist insbesondere bei Erstanwendung empfehlenswert. Die Behandlung kann und soll wiederholt werden, falls die Patientin/der Patient über ein Nachlassen der Wirkung berichtet. Dies äußert sich bei den Patienten klinisch dadurch, dass es wieder zum Auftreten von Inkontinenz zwischen den Katheterisierungen kommt.

Bei Patienten mit urologischem Risiko – z. B. DSD mit Hochdrucksituation der Harnblase – muss auch bei erfolgreicher Botulinumtoxin-Therapie der geforderte Urocheck weiterhin durchgeführt werden.

Aufgrund der Studienlage ist nach Injektion von Botox® bei neurogener Detrusorüberaktivität mit einer Wirkdauer von 6–9 Monaten zu rechnen. Sollte die erste Injektion wirkungslos bleiben, dann sollte eine Reinjektion erst nach einem Intervall

von 3 Monaten erfolgen, um das Risiko der Antikörperbildung möglichst gering zu halten.

■ **Komplikationen**

Nach urologisch angewandten BoNT-Injektionen sind relevante Nebenwirkungen lediglich als Einzelfälle beschrieben worden [6]. In vier Studien wird insgesamt über 12 Fälle von generalisierter temporärer Muskelschwäche berichtet. Davon wurden 11 Patienten mit Dysport® (750–1000 E), 1 mit Botox® (300 E) behandelt. Diese Nebenwirkungen sind vermutlich Folge einer Migration von BoNT aus der Blasenwand, wobei die Tendenz zur Migration bei Dysport® höher zu sein scheint. Auf die Möglichkeit des Auftretens von Muskelschwäche und dadurch ausgelösten Atem- und Schluckstörungen sollten die Patientinnen/Patienten aufmerksam gemacht werden.

Erste Zeichen für einen generalisierten Botulismus sind Doppelbilder und Lidheberschwäche (Ptosis). In diesem Fall ist unverzüglich der behandelnde Urologe oder eine urologische Abteilung zu konsultieren.

■ **Erfolgsraten**

Die hervorragende Wirkung von BoNT-A bei neurogener Detrusorüberaktivität wurde u. a. in einer europäischen Multi-center-Studie mit 200 Patienten [7], überwiegend Querschnittgelähmte, aber auch solche mit Myelomeningozele und Multipler Sklerose, nachgewiesen. Die Wirksamkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose wird durch 2 weitere Studien dokumentiert [8, 9].

In einer von Berger et al. durchgeführten Studie [10] bei 25 Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität konnte nach Injektion von 400 E Botox® in den Detrusor bei 72 % der Behandelten für eine durchschnittliche Dauer von 7,6 Monaten Kontinenz zwischen den Katheterisierungen erreicht werden. Zusätzlich kam es statistisch signifikant zu einer Senkung des maximalen Detrusordruckes und zu einer Erhöhung der maximalen zystometrischen Blasenkapazität.

Ein ähnlich gutes Ergebnis erzielte eine placebokontrollierte Studie [11] mit 59 Patienten. Die Ziele der BoNT-A-Therapie – Wiederherstellung einer Niederdrucksituation in der Harnblase und Kontinenz zwischen den Katheterisierungen – konnten in hohem Maß erreicht werden.

In einem erst jüngst erschienenen Review wird erneut die Effektivität und die gute Verträglichkeit von Botulinumtoxin A (Botox®) bestätigt [12]. Bei nachlassender BoNT-Wirkung kann die Gabe von Antimuskarinika das Reinjektionsintervall verlängern. Auch bei Kindern mit neurogener Detrusorüberaktivität ist BoNT-A erfolgreich und sicher [13, 14]. Eine jüngst vorgestellte Studie weist auf eine deutliche Reduktion der Häufigkeit von Harnwegsinfekten unter BoNT hin [15, 16].

Aufgrund der Studienlage ist BoNT-A bei neurogener Detrusorüberaktivität sehr wirksam – der „Level of Evidence (LOE)“ dafür ist mit „1 b“ entsprechend hoch, ebenso wie der „Grade of Recommendation“ mit A – und wird sehr empfohlen [17].

■ **Kontraindikationen für die Behandlung mit BoNT-A**

Die Fachinformationen der Hersteller verweisen auf folgende Kontraindikationen und mögliche Interaktionen: bekannte Überempfindlichkeit gegen Clostridium Botulinumtoxin Typ A oder andere Inhaltsstoffe der Injektionslösung, allgemeine Störungen der Muskelaktivität (z. B. Myasthenia gravis oder Eaton-Lambert-Syndrom). Weiters kann die Wirkung von Botulinumtoxin bei gleichzeitiger Verabreichung von Amino-glykosiden, Spectinomycin oder anderen Arzneimitteln, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z. B. Muskelrelaxantien), potenziert werden. Bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit wird auf die Fachinformationen der verschiedenen Hersteller verwiesen.

■ **„Off-Label-Use“**

Botulinumtoxin A ist für die urologischen Indikationen nicht registriert. Wird nun ein zugelassenes Arzneimittel wie z. B. Botox® außerhalb der im Zulassungsverfahren geprüften und zugelassenen Anwendungen eingesetzt, ist dies ein „Off-Label-Use“. Es liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes – und nur bei ihm –, welchem Arzneimittel er im speziellen Fall den Vorzug gibt. Im Rahmen der Aufklärung hat der Arzt – sofern nicht Gründe des therapeutischen Privilegs dagegen sprechen – den Patienten ausführlich aufzuklären und mit ihm die Wahl des Arzneimittels festzulegen (Referat für Medizinrecht der Ärztekammer für Wien).

■ **Zusammenfassung und Fazit für die Praxis**

Das Behandlungsziel bei neurogener Detrusorüberaktivität ist eine Normalisierung der Harnspeicherfunktion als Voraussetzung für den Schutz des oberen Harntraktes und für das Erreichen einer Kontinenz. Bei mangelnder Effizienz von Antimuskarinika erweist sich aufgrund der bisherigen Erfahrungen die minimal-invasive Injektion von BoNT-A in den Detrusor als eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsoption. Diese Möglichkeit ist Patienten anzubieten, bevor man größere operative Eingriffe in Erwägung zieht. Zahlreiche Studien zeigen eine effektive Senkung des Detrusordruckes sowie eine deutliche Anhebung der zystometrischen Blasenkapazität.

Die Wirkung einer einmaligen BoNT-A-Applikation in den Detrusor kann bis zu einem Jahr anhalten. Die Lebensqualität wird erheblich gesteigert. Durch die Einsparung von Ressourcen, wie keine oder deutlich weniger Antimuskarinika, weniger Antibiotika, deutlich weniger Inkontinenzhilfsmittel, ist eine Kosteneffektivität gewährleistet.

Bei noch fehlender Zulassung zur Injektion in den Detrusor erfüllt die BoNT-A-Therapie die Kriterien des „gerechtfertigten Off-Label-Use“.

■ Appendix

Interessenskonflikt

Die Autoren versichern, dass keine Verbindungen mit Firmen, deren Produkte in diesem Artikel genannt werden, bestehen. Es liegt kein Interessenskonflikt vor.

Literatur:

1. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919–22.
2. Stöhrer M, Schurch B, Kramer G, et al. Botulinum A-Toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to medical and surgical procedures? *NeuroUrol Urodynam* 1999; 18: 401–2, Abstract 130.
3. Dmochowski R, Sand KP. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 2007; 99: 247–62.
4. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005; 174: 977–83.
5. Karsenty G, Elzayat E, Delaparent T, et al. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007; 177: 1011–4.
6. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002; 40: 599–600.
7. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45: 510–5.
8. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, et al. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *NeuroUrol Urodynam* 2006; 25: 110–5.
9. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 62: 452–7.
10. Berger T, Kiss G, Madersbacher H, et al. Der Effekt von intradetrusorial injiziertem Botulinumtoxin A auf die Harninkontinenz bei Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität. *Wien Klin Wochenschr* 2008 (in Druck).
11. Schurch B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196–200.
12. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275–87.
13. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, et al. Botulinum-A toxin in the treatment of neurogenic bladder in children. *Pediatrics* 2002; 110: 420–1.
14. Lusuardi L, Nader A, Koen M, et al. [Minimally invasive, safe treatment of the neurogenic bladder with botulinum-A-toxin in children with myelomeningocele]. *Aktuel Urol* 2004; 35: 49–53.
15. Wefer B, Seif C. Therapie der neurogenen OAB: Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse nach Botulinumtoxin-Detrusorinjektion. Referatband des 19. Kongress Deutsche Kontinenz Gesellschaft, Kiel, 2007; 87.
16. Gamé X, Casel-Lacanal E, Bentaleb Y, et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2008; 53: 613–8.
17. 1st European Consensus Conference on the Use of Botulinum Toxin in Urology, 2008, January 25, Thessaloniki. *Eur Urol* (in press).

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](#)