

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

Brigitte Schurch^a, Abdul Al-Khodairy^b, Ulf Bersch^c, Fiona Burkhard^d, Daniel Engeler^e, Christophe Hugonnet^f, Christian Kätterer^g, Jürgen Pannek^h

^a Paraplegikerzentrum Uniklinik Balgrist, Zürich, ^b Clinique Romande de Réadaptation-suvacare, Sion, ^c Schweizer Paraplegiker-Zentrum, Nottwil,

^d Inselspital, Bern, ^e Kantonsspital, St. Gallen, ^f Bulle, ^g REHAB, Basel, ^h Schweizer Paraplegiker-Zentrum, Nottwil

Einleitung

Das Botulinumtoxin Typ A (BoNT-A) hat einen definitiven Platz in den therapeutischen Algorithmen neurogener Funktionsstörungen des unteren Harntrakts. Schurch et al. [1] beschrieben als erste die Detrusorinjektion bei Antimuskarinika-resistenter neurogener Detrusorüberaktivität (NDO). Mittlerweile sind gemäss einem neueren Übersichtsartikel 53 relevante Artikel zur Anwendung von BoNT bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen publiziert worden [2]. Davon waren 24 Originalarbeiten, welche die Anwendung von BoNT-A bei insgesamt 1167 Patienten dokumentieren. Von den 29 Übersichtsartikeln zu diesem Thema wurden 18 innerhalb der letzten zwei Jahre veröffentlicht.

Es laufen klinische Phase-III-Studien mit dem Ziel, eine Zulassung von BoNT-A zur Behandlung von NDO zu erreichen. Gegenwärtig handelt es sich bei dieser Anwendung aber um eine «Off-Label»-Indikation. Dieser Artikel soll über den jetzigen Kenntnisstand und den möglichen Stellenwert der Behandlung informieren.

Wie wirkt BoNT-A?

BoNT-A ist ein äusserst wirksamer Hemmer der Ausschüttung von Acetylcholin. Nach einer Injektion wirkt BoNT-A lokal und bewirkt eine Blockade der neuromuskulären Reizübertragung. Es resultiert eine lang anhaltende, aber reversible, schlaffe Lähmung sowohl des quergestreiften als auch des glatten Muskels. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass BoNT-A möglicherweise auch die afferente Seite des Detrusorreflexes moduliert [3].

Welchen Platz hat BoNT-A bei Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität?

Die überaktive Blase (OAB) ist ein häufiges Krankheitsbild. Sie wird definiert durch Drang, Frequenz und Nykturie, mit oder ohne Inkontinenz, welche die Lebensqualität signifikant reduziert. Detrusorüberaktivität (DO) wird urodynamisch definiert und ist charakterisiert durch unwillkürliche Detrusor- Kontraktionen während der Füllphase, die entweder spontan erfolgen oder sich provozieren lassen. DO wird unterteilt in neurogene Detrusorüberaktivität (NDO), wenn eine neurologische Ursache etabliert werden kann, oder als idiopathische Detru-

sorüberaktivität, wenn keine Ursache bekannt ist. Eine neurogene Detrusorüberaktivität (NDO) tritt bei Patienten mit neurogenen Störungen häufig auf, sowohl nach suprasakralen spinalen Läsionen (etwa posttraumatisch, kongenital), nach zerebralen Läsionen (etwa Multiple Sklerose, M. Parkinson, Schlaganfall, Multisystematrophie) wie auch bei peripheren Neuropathien (etwa Diabetes mellitus). NDO kann zu Nierenschädigung und daraus resultierender verminderter Lebenserwartung führen. Die Patienten sind oft von Harninkontinenz betroffen, welche die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigt.

Der bevorzugte Behandlungsmodus ist die Gabe antimuskariner Substanzen und, falls erforderlich, das Entleeren der Harnblase durch aseptischen intermittierenden (Selbst-)Katheterismus. Die antimuskarinerge Therapie ist jedoch häufig nicht in der Lage, eine ausreichende Senkung des Druckes in der Harnblase und Kontinenz zwischen den Entleerungen zu gewährleisten. Zudem zeigen sich bei vielen Patienten erhebliche systemische Nebenwirkungen.

Als Alternativen stehen die BoNT-A-Injektion in den Blasenmuskel, die sakrale Neuromodulation, die sakrale Rhizotomie und Elektrostimulation (Brindley Stimulator), eine Blasenaugmentation oder eine suprapubesikale Harnableitung zur Verfügung. Mit Ausnahme der BoNT-A-Injektion handelt es sich bei allen Alternativen um operative Eingriffe mit substantiellen Risiken. Mit Ausnahme der sakralen Neuromodulation sind sie irreversibel.

Wie wird die BoNT-A-Behandlung durchgeführt?

Der Behandlungsentscheid kann nicht nur auf der Basis der zugrunde liegenden neurologischen Erkrankung gefällt werden, sondern er erfordert eine sorgfältige fachärztliche Diagnostik. Da zumindest temporär eine Harnretention auftreten kann, muss vor Anwendung von BoNT-A die Harnableitung nach dem Eingriff gesichert sein (Etablierung intermittierender Katheterisierung oder Sicherstellung einer Katheterableitung bei Patienten ohne Fähigkeit zur ausreichenden Spontanentleerung der Harnblase). Die Patienten müssen über den Wirkungseintritt, die Wirkdauer, das Risiko einer vorübergehenden Harnretention, selbst wenn keine vollständige Blasenrelaxation beabsichtigt ist, oder mögliche Komplikationen und den «Off-Label»-Charakter informiert werden.

In der Schweiz sind zwei BoNT-A-Produkte, Botox® und Dysport®, bereits bei anderen Indikationen zugelassen. Die Präparate unterschiedlicher Firmen unterscheiden sich in Herstellung, Formulierung und Dosiswirkungskurve; die Einheiten sind nicht übertragbar.

Die nachfolgenden Aussagen beziehen sich aufgrund der Datenlage primär auf das Präparat Botox®.

Die Injektion in den Detrusor kann ambulant, tagesklinisch oder stationär erfolgen. Das BoNT-A wird auf transurethralem Wege, verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung an 20 bis 40 Stellen, je nach verwendeter Menge von Botox®, in den Detrusormuskel injiziert. Ein klinischer Wirkungseintritt wird nach 7 bis 10 Tagen erwartet. Danach können noch eingenommene Antimuskarinika schrittweise reduziert oder abgesetzt werden. Zahlreiche Studien zeigen eine effektive Senkung des Detrusordrucks sowie eine deutliche Anhebung der zystometrischen Blasenkapazität [4]. Die Wirkung einer einmaligen BoNT-A-Applikationen in den Detrusor kann bis zu einem Jahr anhalten. Die Lebensqualität wird erheblich gesteigert [5].

Die Behandlung kann wiederholt werden, wenn die Patienten über ein Nachlassen der Wirkung berichten und dies dokumentiert werden kann. Ein Behandlungsintervall von drei Monaten sollte nicht unterschritten werden.

Welches sind die möglichen Komplikationen und Kontraindikationen?

Nach urologisch angewandten BoNT-A-Injektionen sind relevante systemische Nebenwirkungen lediglich in Einzelfällen beschrieben worden. Auf die Möglichkeit des Auftretens von Muskelschwäche und dadurch ausgelöster Diplopie, Atem- und Schluckstörungen sollten die Patienten aufmerksam gemacht werden. In diesem Fall ist unverzüglich der behandelnde Urologe oder ein Spital mit Erfahrung in der Behandlung mit BoNT-A zu konsultieren. Andere mögliche Komplikationen sind Harnwegsinfektionen und Hämaturie.

Die Fachinformationen der Hersteller verweisen zudem auf folgende Kontraindikationen und mögliche Interaktionen: bekannte Überempfindlichkeit gegen Clostridium Botulinum Toxin Typ A oder andere Inhaltsstoffe der Injektionslösung, allgemeine Störungen der Muskelaktivität (z.B. Myasthenia

gravis oder Lambert-Eaton-Syndrom). Eine BoNT-A-Behandlung während Schwangerschaft und Stillzeit wird bei mangelnder Datenlage nicht empfohlen.

Welche Beurteilung ergibt sich heute?

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 minimalinvasive Injektion von BoNT-A in den Detrusor als eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsoption. Gemäss unserer Anwendererfahrung ist die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens bei korrekter Indikationsstellung ausgesprochen selten. Obwohl Botulinum Toxin A für die urologischen Indikationen nicht registriert ist, sollte diese Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, bevor man Patienten grössere operative Eingriffe anbietet. Den Kosten der Behandlung stehen eine verbesserte Lebensqualität, erhöhte Produktivität bei arbeitsfähigen Patienten, Einsparung von Ressourcen sowie eine Reduktion der Antimuskarinika und Antibiotika sowie deutliche Einsparungen bei Inkontinenzhilfsmitteln gegenüber. Eine Studie aus England argumentiert bei einer Gesamtkostenanalyse für Kosteneffektivität [6].

Anhang

Interessenkonflikt

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe behandeln routinemässig Patienten mit NDO. Sie sind mit der Anwendung von BoNT-A vertraut, insbesondere mit Botox®, welches seit 1994 in der Schweiz erhältlich ist. Es besteht kein Interessenkonflikt zwischen dem Expertenpanel und Herstellern von in der Schweiz erhältlichen BoNT-A-Produkten.

D. Engeler ist «investigator sponsored clinical trial agreement» mit Allergan; J. Pannek ist Mitglied der Gruppe Neuro-Urologie Deutschland, wird finanziert von Allergan und ist Koautor einer Studie, die von Allergan finanziell unterstützt wird; B. Schurch hat Beraterverträge mit Allergan (CH, USA), Astellas (CH) and Pfizer (CH, UK).

Literatur

- Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000;164:692–7.
- Dmochowski R, Sand KP. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int.* 2007; 99:247–62.
- Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006;49:644–50.
- Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, 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.

- Karsenty G, Denys P, Amarengo G, de Seze M, Game P, Haab X, 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.
- Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, Kavaria R, Odeyemi IAO, Dakin HA, et al. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK center. *Eur Urol.* 2006;49:519–27.