

Vom Fettgift zum modernen Therapeutikum - Botulinumneurotoxine

Die therapierefraktäre idiopathische überaktive Blase

Botulinumneurotoxin Typ A ist seit dem 9. Dezember 2013 von der Swissmedic zur Behandlung der therapierefraktären idiopathischen überaktiven Blase zugelassen. Damit steht eine wirksame Therapie zur Verfügung, die in mehreren Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo oder anderen medikamentösen Therapien gezeigt hat. Derzeit bedarf es noch der Kostengutsprache durch die Krankenkasse zur Rückerstattung der Medikamentenkosten.

Depuis le 9 décembre 2013, swissmedic a autorisé l'utilisation du toxine botulinique de type A (Botox) pour le traitement de la vessie hyperactive résistante à la thérapie chez la femme. Ainsi, nous avons gagné une arme thérapeutique qui, dans plusieurs études, a prouvé sa supériorité statistique versus placebo ou d'autres traitements médicamenteux. A l'heure actuelle, l'aval du médecin conseil de la caisse maladie doit être obtenu pour le remboursement de ce choix thérapeutique.

Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht's, dass ein Ding kein Gift sei“, sagte bereits Paracelsus 1538 in seinem Werk „Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Rezepte“. Einige Jahrhunderte später schrieb der französische Physiologe und Mediziner Claude Bernard (1813–1878), dass „Gifte sowohl zur Zerstörung von Leben als auch zur Behandlung Kranker eingesetzt werden können“ (1). Der Werdegang vom Fettgift, welches der deutsche Amtsarzt Justinus Kerner 1822 als Ursache der heute als Botulismus bezeichneten Lebensmittelvergiftung beschrieb und dessen medizinisches Potential erkannte, zum heutigen Renner in der ästhetischen oder kosmetischen Behandlung altersbedingter Gesichtsfalten ist faszinierend (2,3). Bei diesem Nervengift Botulinumneurotoxin (BoNT) handelt es sich um das potenteste natürliche Nervengift, gebildet von *Clostridium botulinum*, einem ubiquitär vorkommenden, grampositiven, obligat anaeroben Bakterium. Von den sieben Serotypen, Botulinumneurotoxin A bis G, wirkt Typ A (OnabotulinumtoxinA) am stärksten und längsten und wird seit 1980 am meisten eingesetzt. Dessen Potenz lässt sich eindrücklich illustrieren: Ein Gramm kristallines OnabotulinumtoxinA entspricht theoretisch der letalen Dosis für eine Million Menschen! Die erste medizinische Indikation, wofür Botox (OnabotulinumtoxinA) 1978 die Zulassung von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erhielt, war der Strabismus. In Europa folgten dann 1994 die Zulassungen für Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis, 1997 für die zervikale Dystonie, 1998 zur Behandlung von Spitzfuss-Stellung bei Kindern ab 2 Jahren, 2002 für den kosmetischen Einsatz, 2003 zur Behandlung der axillären Hyperhidrose und 2010 zur Prophylaxe



Dr. med. David A. Scheiner
Zürich

von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit Migräne. 1998 wurde BoNT erstmals in der Therapie der neurogenen Inkontinenz bei paraplegischen Patienten und im Verlauf dann auch bei der idiopathischen OAB eingesetzt (4, 5). Die Zulassung zur Behandlung der Harninkontinenz infolge neurogener Detrusorhyperaktivität bei Erwachsenen erfolgte in der Schweiz 2011 und für die idiopathische überaktive Blase am 9. Dezember 2013.

Die idiopathische überaktive Blase

Die Definition der überaktiven Blase wurde 2002 von der International Continence Society (ICS) vereinfacht und lautet wie folgt: „Imperativer Harndrang, der schwer unterdrückbar ist und typischerweise von häufigem Harndrang und Nykturie begleitet wird“ (engl. overactive bladder syndrome, kurz OAB) (6). Tritt wie in einem Drittel der Fälle eine Urininkontinenz auf, so spricht man von OAB „nass“, andernfalls von OAB „trocken“. Vor Diagnosestellung einer idiopathischen OAB sind offensichtliche Erkrankungen wie neurogene, stoffwechselbedingte, lokal pathologische oder endokrine Faktoren, Infekte, Genitalatrophie oder ein Karzinom der Blase als Ursache einer OAB-ähnlichen Symptomatik auszuschliessen resp. zu behandeln. Die aktuelle OAB-Behandlung basiert auf der Verhaltenstherapie (Führen eines Miktionskalenders, Blasentraining, physiotherapeutische Inkontinenztherapie und Flüssigkeitsmanagement), dem Einsatz von Sicherheitsmassnahmen (Tragen von Vorlagen) und der medikamentösen Therapie mit Antimuskarinika (=Anticholinergika) oder den neuen Beta-3-Sympathomimetika (7, 8). Der Einsatz invasiver Therapieoptionen wie die transurethrale intravesikale Botoxininjektion, die Implantation von Elektroden zur Neuromodulation oder die Blasenaugmentation wird in der Regel erst für folgende Indikationen diskutiert:

- ▶ Therapierefraktäre OAB nach ausbleibender oder unzureichender Wirkung trotz Ausschöpfen der konservativen Massnahmen
- ▶ Anticholinergika-bedingte, nicht tolerierte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Müdigkeit oder Konzentrationsschwäche
- ▶ Vorliegen von Kontraindikationen für Anticholinergika oder Beta-3-Sympathomimetika.

Botulinumneurotoxine bewirken eine reversible Chemodenervation

Wirkmechanismus: Das Naturprodukt BoNT wird von den Herstellerfirmen unterschiedlich aufbereitet und unterscheidet sich hinsichtlich Reinheit und Dosierung. Somit sind die produktspezifischen Dosis-Einheiten in der klinischen Anwendung weder miteinander vergleichbar noch austauschbar! Gut untersucht ist der Wirkmechanismus von BoNT am quergestreiften Muskel (9). Einmal in die Nervenzelle aufgenommen, verhindert das Toxin an der motorischen Endplatte am quergestreiften Muskel die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin (10). Für die Blase konnte ein spürbarer Wirkungseintritt bereits zwei bis drei Tage nach Injektion von OnabotulinumtoxinA gezeigt werden (11). Die Wirkung nimmt in den ersten beiden Wochen weiter zu, weshalb wir nach zwei bis drei Wochen eine Restharnkontrolle empfehlen. Nicht selten stellen wir dabei deutlich erhöhte Restharmengen fest, die aber bei beschwerdefreier Patientin mit problemloser Miktion und ohne Harnwegsinfektionen unter engmaschiger Überwachung toleriert werden können. Diese Blasenentleerungsstörung widerspiegelt den Bototoeffekt und ist passager. Bei symptomatischen Patientinnen ist der intermittierende Selbstkatheterismus indiziert.

Nach einer Latenzphase spriessen neue Nervenendigungen aus, und das Acetylcholin kann wieder freigesetzt werden (reversible Chemodenervation). Ist die Wirkung am Skelettmuskel bereits nach 3–4 Monaten abgeklungen, so hält sie bei der glatten Muskulatur insgesamt 9 bis 11 Monate an (12–14). In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte für die Injektion von 200 E OnabotulinumtoxinA eine mediane Effektdauer von 373 Tagen gezeigt werden (15). BoNT wirkt aber auch glandulär (z.B. Schweißdrüsen) und an den afferenten Nervenendigungen. Die intravesikale Injektion von BoNT reduziert bei Patienten mit OAB verschiedene erhöhte suburotheliale sensorische Rezeptoren (16,17). Der efferente Effekt

reduziert die Blasenkontraktilität, während der afferente das sensorische Drangbedürfnis und die Blasenschmerzen vermindert.

Dosierung: Eine Einheit Botox entspricht 0,05 ng BoNT Typ A. Die LD50 (mittlere tödliche Dosis, bei der 50% der Lebewesen sterben) beim Menschen wird auf 3'000 Einheiten oder 150 ng Botox geschätzt. Üblicherweise werden in der Urogynäkologie im klinischen Alltag 100 bei der idiopathischen und bei der neurogenen OAB maximal 300 Einheiten und diese gezielt lokal beschränkt injiziert, womit wir weit unter der LD50 liegen. Die Dosisfindungsstudie von Brubaker untersuchte die Applikation von 50, 100, 150, 200 und 300 E OnabotulinumtoxinA bei der idiopathischen OAB gegenüber Placebo und fand eine dosisabhängige Wirkung, wobei Dosen über 150 E Botox unter Berücksichtigung der erhöhten Restharmmenge keinen klinisch relevanten Vorteil erbrachten. Vielmehr musste eine randomisierte kontrollierte Studie, die 200 E Botox mit Placebo verglich, vorzeitig gestoppt werden, da 43% der Teilnehmer wegen Restharnbildung über 200 ml während 62 Tagen (Median) ihre Blase katheterisieren mussten (15).

Wirksamkeit: Mittlerweile ist die Wirksamkeit von BoNT bei OAB belegt und in einer Cochrane-Analyse zusammengefasst worden (15,18–20). Bei Interpretation und Vergleich der Resultate müssen aber die unterschiedlichen Kollektive (neurogene oder idiopathische OAB), Dosierungen, Injektionsorte (M. detrusor vesicae, suburothelial, mit oder ohne Aussparung des Trigonums), Verdünnungsmenge (auf 1 bis 50 ml) und Anzahl der Injektionsorte (10 bis 50) sowie Outcomeparameter (Inkontinenzepisoden, Frequency, urodynamische Parameter, Lebensqualität) berücksichtigt werden. Die Erfolgsraten, gemessen an der Reduktion von Inkontinenzepisoden, liegen bei der idiopathischen OAB zwischen 67 und 100% (21). Die Schweizer Multizenterstudie zu Wirksamkeit und Sicherheit von 100 E OnabotulinumtoxinA zur Injektion in den Blasenmuskel bei therapierefraktärer idiopathischer OAB konnte dessen Wirksamkeit und Sicherheit eindeutig bestätigen: 88% der Teilnehmer erfuhren eine statistisch signifikante Besserung der Blasenfunktion hinsichtlich subjektiver Symptome und urodynamischer Parameter, und nur bei 4% trat ein passagerer katheterpflichtiger Harnverhalt auf (5). In einer randomisiert-kontrollierten Multizenterstudie wurde bei Patienten mit OAB die Wirksamkeit der täglichen Einnahme eines Anticholinergikums (Solifenacin) mit einer Einzelinjektion von 100 E OnabotulinumtoxinA in den Detrusor vesicae nach 6 Monaten verglichen (22). Zwar zeigten Patienten unter Anticholinergika eine vergleichbare Reduktion der täglichen Dranginkontinenzepisoden (3.4 vs 3.3), doch hatte die OnabotulinumtoxinA-Gruppe eine statistisch signifikant höhere Heilungsrate (27% vs 13%), allerdings auch ein höheres Risiko für katheterpflichtige Blasenentleerungsstörungen (5% vs 0%) oder Harnwegsinfektionen (33% vs 13%). Zwei grosse randomisierte Placebo kontrollierte Phase-III Doppelblindstudien in Europa mit 548 und in Nordamerika mit 557 Probanden zeigten, dass 100 Einheiten OnabotulinumtoxinA eine statistisch und klinisch signifikante Verbesserung sowohl aller OAB-Symptome als auch der Lebensqualität bei Patientinnen bewirkte, die zuvor ungenügend mit Anticholinergika behandelt wurden (23,24).

Injektionstechnik: Bei der BoNT-Therapie fehlt ein standardisiertes Vorgehen. Die Injektion erfolgt zystoskopisch unter Sicht, was bei der Frau sowohl mit dem starren als auch flexiblen Zystoskop erfolgen kann. Wir führen den Eingriff meist in einer Regionalanästhesie oder Vollnarkose, insbesondere wenn Blasenbiopsien zum Ausschluss einer zugrundeliegenden Pathologie (Interstitielle Zys-

Take-Home Message

- ◆ Die minimal-invasive Behandlung der therapierefraktären idiopathischen OAB mit OnabotulinumtoxinA ist sehr effektiv
- ◆ Die lokale Injektion von 100 Einheiten Botox suburothelial oder in den Detrusor vesicae hat sich als sicher herausgestellt
- ◆ Die Wirkung bei idiopathischer OAB hält 1 bis 2 Jahre an bei geringer Reinjektionsrate
- ◆ Typische Nebenwirkungen sind – auch bei niedriger Dosierung – Blasenentleerungsstörungen bis zum kompletten Harnverhalt, was den passageren (Selbst-)Katheterismus erforderlich machen kann

Message à retenir

- ◆ Le traitement mini-invasif par injection de toxine botulinique de type A (Botox) en cas de vessie hyperactive autrement résistante à toute thérapie est très prometteur
- ◆ L'injection locale de 100 unités de Botox sous l'épithélium de l'urètre ou dans le muscle détroisor de la vessie représente un traitement sûr
- ◆ La durée d'action peut atteindre un à deux ans, le taux de ré-injections est faible
- ◆ Les effets secondaires typiques sont (même en cas de dosage faible) des difficultés de vider la vessie pouvant aller jusqu'à une rétention urinaire complète nécessitant l'auto-cathétérisme (passager)

titis etc.) vorgesehen sind, und unter Antibiotikaprophylaxe durch. Sowohl die Injektion in den Blasendetrusor, womit die Blaseneffizienz zur Reduktion des Detrusormuskeltonus angegangen wird, als auch suburotheliale Injektionen zeigen eine vergleichbare Wirkung (4, 25). Die zusätzliche Injektion ins Blasentrigonum scheint weder einen weiteren Unterschied zu bewirken noch einen vesiko-ureteralen Reflux zu verursachen, wogegen die alleinige Injektion ins Trigonum nur die Urgency reduziert (25–28). Offene Fragen sind noch, an wie vielen Stellen und in welcher Verdünnung die Injektionen erfolgen sollen. Wir ziehen 100 E mit 10 ml NaCl auf und injizieren suburothelial und in den Detrusor an 20 bis 30 Stellen.

Reinjektionen: Die BoNT-Injektion kann nach Abklingen der Wirkung wiederholt werden. Bei der neurogenen Blase haben sich wiederholte Injektionen von 300 E BoNT als problemlos erwiesen (29). Bei einigen jedoch lässt der Effekt infolge neu entstandener neutralisierender oder blockierender Antikörper nach, weshalb zur Vermeidung dieser Immunisierung möglichst geringe Dosen und diese frühestens nach einem Intervall von drei Monaten injiziert werden sollen.

Nebenwirkungen und Komplikationen: Die Patienten sollen vor allem auf den im Vordergrund stehenden dosisabhängigen, kateterpflichtigen Harnverhalt (ca. 5%) (22) oder eine symptomatische Restharnernhöhung als vorübergehende Nebenwirkungen in bis zu 45% sowie auf das Risiko der Harnwegsinfektionen aufmerksam gemacht werden (21). Der Selbstkatheterismus ist erfahrungsgemäss für Patientinnen mit idiopathischer und in der Regel nicht kateterpflichtiger OAB nur schwer akzeptabel. Die andernorts angewandte Praxis des prophylaktischen Erlernens des Selbstkatheterismus diskutieren wir an unserer Klinik allenfalls für Risikosituationen. Im Gegensatz zu anderen Applikationsorten von Botox mit je nach Lokalisation und Dosierung potentieller Gefahr von Asphyxie, Lähmung, Schluck- und Atemproblemen dürfte bei der mit 100 E Botox doch sehr geringen und lokal unter Sicht direkt in die Blasenwand applizierten Menge wenig wahrscheinlich sein. Eine Blasentamponade haben wir bis dato nie beobachtet.

Kontraindikationen sind die bekannte Überempfindlichkeit gegenüber BoNT oder anderen Inhaltsstoffen der Injektionslösung, allgemeine Störungen der Muskelaktivität wie z. B. bei Myasthenia gravis, die interstitielle Zystitis im fortgeschrittenen Stadium, die Radiozystitis mit fibrotischer, undehnbare Blasenwand („Schrumpfblass“), wo auch kein Wirkungseffekt mehr zu erwarten ist, maligne Blasen-tumoren, Schwangerschaft und Stillzeit, Niereninsuffizienz und der unbehandelte, floride Harnwegsinfekt. Als mögliche Interaktion wird die gleichzeitige Einnahme von Aminoglykosidantibiotika und Arzneimittel, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z. B. Muskelrelaxantien), erachtet, da diese die Wirkung von BoNT potenzieren können.

Zulassung. Die Swissmedic hat per 9.12.2013 die Anwendung von BoNT nun auch bei der therapierefraktären idiopathischen überaktiven Blase zugelassen. Allerdings ist der Antrag, dass die Medikamentenkosten von den Kassen übernommen werden müssen, beim Bundesamt für Gesundheit noch hängig, wird aber für 2015 erwartet.

Fazit

OnabotulinumtoxinA hat sich in der Behandlung der therapierefraktären idiopathischen überaktiven Blase bewährt, was sich sowohl im klinischen Alltag als auch an der Datenlage aus vielen randomisiert-kontrollierten und teils Placebo-kontrollierten Studien zeigt. Erfreulicherweise ist diese für unsere Patientinnen segensreiche Behandlungsmodalität mittlerweile von der Swissmedic zugelassen. Lediglich muss noch ein Antrag für Kostengutsprache bei der Krankenkasse erfolgen, damit die Frage der Kostenübernahme für das Medikament vor dem Eingriff geklärt ist.

Dr. med. David A. Scheiner, Prof. Dr. med. Daniel Fink,
Dr. med. Cornelia Betschart, PD Dr. med. Daniele Perucchini

Klinik für Gynäkologie, UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich
david.scheiner@usz.ch

ANKÜNDIGUNG



Vol. 5 – Ausgabe 1 – Februar 2015

Was bietet Ihnen die kommende Ausgabe?

FORTBILDUNG ➔ Komplikationen in der operativen Gynäkologie
Genexpressionstests
Schmerztherapie unter der Geburt

KONGRESS San Antonio Breast Cancer Symposium

Literatur:

1. Scheiner D et al. Die überaktive Blase: Behandlungsmöglichkeiten und Grenzen der Botoxtherapie. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2006;46(3):88–95
2. Carruthers A et al. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(5 Pt 1):788–97
3. Kerner J. Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus. 1822
4. Schurch B et al. Treatment of Neurogenic Incontinence with Botulinum Toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(9):665–5.
5. Schmid DM et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006;176(1):177–85
6. Abrams P et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 2002;21(2):167–78
7. Peruccchini D et al. Die Behandlung bei überaktiver Blase. 2012:1–3
8. Chapple C et al. Efficacy of the β 3-adrenoceptor Agonist Mirabegron for the Treatment of Overactive Bladder by Severity of Incontinence at Baseline: A Post Hoc Analysis of Pooled Data from Three Randomised Phase 3 Trials. *Eur Urol* 2014 Aug 2
9. Whelchel DD et al. Molecular targets of botulinum toxin at the mammalian neuromuscular junction. *Mov Disord* 2004;19 Suppl 8:S7–S16
10. de Paiva A et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(6):3200–5
11. Kalsi V et al. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;54(1):181–7
12. Holds JB et al. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(5):964–7
13. Martínek J et al. Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study. *Dis Esophagus* 2003;16(3):204–9
14. Schmid DM et al. Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 2008;102 Suppl 1:7–10
15. Brubaker L et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008;180(1):217–22
16. Apostolidis A 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(3):977–82; discussion 982–3
17. Apostolidis A et al. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006;49(4):644–50
18. Schurch B 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(1):196–200
19. Sahai A et al. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2009;103(11):1509–15
20. Duthie JB et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (online)* 2011;(12):CD005493
21. Schurch B. Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs* 2006;66(10):1301–18
22. Visco AG et al. Anticholinergic Therapy vs. OnabotulinumtoxinA for Urgency Urinary Incontinence. *N Engl J Med* 2012;367(19):1803–13
23. Chapple C et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013;64(2):249–56
24. Nitti VW et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Urol*. Elsevier Inc 2013;189(6):2186–93
25. Kuo H-C. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1359–63
26. Lucioni A et al. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: Trigone versus trigone-sparing injection. *The Canadian journal of urology* 2006;13(5):3291–5
27. Karsenty G et al. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;177(3):1011–4
28. Mascarenhas F et al. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *NeuroUrol Urodyn*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company 2008;27(4):311–4
29. Reitz A et al. 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* 2007;52(6):1729–35