

## Überaktive Blase (OAB)

**Gute Langzeitergebnisse mit Botulinumtoxin A**

Der diesjährige Kongress der europäischen urologischen Gesellschaft (EAU) bot seinen Teilnehmern wieder ein anspruchsvolles Fortbildungsprogramm und vielfältige Ergebnisse wissenschaftlicher Studien, die sich hauptsächlich um onkologisch-urologische Themen drehten. Zur Therapie der überaktiven Blase wurden vor allem Studien zu Langzeitbeobachtungen mit Botulinumtoxin A präsentiert.

### Therapieerfolg bei idiopathischer OAB

Intravesikales Botulinumtoxin A wird als effektive Therapie bei Patienten mit überaktiver Blase (OAB) eingesetzt. In einer retrospektiven Studie zur Behandlung der idiopathischen OAB (iOAB) mit Botulinumtoxin A untersuchten Tom Marcelissen und Kollegen die Langzeitcompliance bei Patientinnen des Atrium Medisch Centrum, Heerlen/Niederlande (1). In die Analyse wurden Patientinnen mit iOAB aufgenommen, die zwischen 2004 und 2014 mit 200 Einheiten Onabotulinumtoxin A behandelt und über wenigstens 5 Jahre ab der ersten Injektion nachbeobachtet wurden. Den Frauen wurde nahegelegt, einen intermittierenden Selbstkatheterismus anzuwenden, wenn vor Botulinumbehandlung die Harnreste nach Blasenentleerung 150 ml überstiegen. Das mediane Alter der in die Studie eingeschlossenen 128 Patientinnen betrug 67 Jahre. 88% klagten vor Beginn der Therapie über Harninkontinenz (UI), 67% dieser Patientinnen über eine begleitende Stressharninkontinenz. Von den Patientinnen waren 30% zur Zeit der Auswertung noch unter Therapie. Von den 70%, die die Therapie abgebrochen hatten, zeigten 27% einen nicht zufriedenstellenden Effekt und 43% Tolerabilitätsprobleme. Die meisten dieser Patientinnen brachen die Therapie nach der ersten (79%) oder zweiten Injektion (19%) ab (vgl. Tabelle). Da die Erfolgsraten mit der Zeit besser wurden, scheint ein Lerneffekt in der Anwendung der Behandlung stattzufinden. Bei insgesamt 23% der Patienten war die Anwendung von intermittierendem Selbstkatheterismus zumindest zeitweilig notwendig.

Auch eine italienische Studie beschäftigte sich mit den Langzeitergebnissen von wiederholten Onabotulinumtoxin-A-Injektionen (100 Units; U) bei der refraktären idiopathischen OAB. Marilena Gubbiotti, Perugia, und Kollegen werteten die Daten von 59 weiblichen und 4 männlichen Patienten mit iOAB aus, die von 2000 bis 2014 in diese prospektive Studie eingeschlossen wurden. Das mediane Alter der Patienten betrug bei erster Injektion 54 Jahre. Im Median wurden 3 Injektionen (1–10) in einem Intervall von median 7 Monaten (4–12) gegeben. Die Miktionsfrequenz reduzierte sich tagsüber von 10,6 auf 4,5 Episoden und nachts von 2,4 auf 0,7 Episoden. Diese Verbesserung blieb bei allen Patienten über die Beobachtungszeit konstant. Keiner der Patienten wendete nach Injektion intermittierenden Selbstkatheterismus an.

### Onabotulinumtoxin A bei OAB jeden Schweregrads wirksam

Die Daten von zwei Phase-III-Studien (NCT00910845, NCT00910520), die Ona-

botulinumtoxin A (100 U) versus Placebo verglichen, wurden für eine Analyse der Schwere der Inkontinenz in Bezug auf das Therapieansprechen analysiert (3). In die Studien wurden 1105 OAB-Patienten eingeschlossen, die inadäquat auf  $\geq 1$  Anticholinergikum ansprachen. Marcus Drake, Bristol/UK, und Kollegen unterschieden Patienten nach Harninkontinenzepisoden pro Tag in drei Gruppen:  $\leq 2$  ( $n = 188$ ),  $> 2$  bis  $\leq 5$  ( $n = 435$ ) und  $> 5$  ( $n = 482$ ).

Ausgewertet wurden die Änderung der UI-Episoden/Tag zwischen Baseline und Woche 12, die Reduktion der UI-Episoden/Tag um  $\geq 50\%$  respektive um 100%, patientenberichteter Therapieerfolg und die Sicherheit.

Durchschnittlich wurden in den drei Gruppen 7,7 versus 7,5 versus 10,4 Drangepisoden pro Tag angegeben. Die Reduktion der Drangepisoden war in allen drei Gruppen unter Botulinumtherapie substantiell und stieg mit steigender Schwere der Inkontinenz an (-2,7 bis -3,8).

Unabhängig von der Schwere der Inkontinenz war auch der Anteil der Patienten mit Reduktion der UI-Episoden/Tag um  $\geq 50\%$  respektive um 100% konsistent höher unter Botulinumtherapie verglichen mit Placebo ( $\geq 50\%$  Reduktion: 56,6–66,5% vs. 27,3–34,1% der Patienten; 100% Reduktion: 17,5–41,4% vs. 3,3–20,2% der Patienten).

Signifikant mehr Patienten im Botulinumtoxin-Arm berichteten von einem Thera-

Tabelle:

**Therapieerfolg von intravesikalem Botulinumtoxin A bei Patientinnen mit iOAB. Nicht kumulative Ergebnisse pro Jahr, in dem die Therapie begonnen wurde** (mod. nach Marcelissen T et al.)

Jahr	Anzahl (n)	Therapieerfolg	Therapieversagen	Therapie nicht toleriert
2004	32	5 (16%)	12	15
2005	23	3 (13%)	9	11
2006	31	10 (32%)	7	14
2007	13	5 (38%)	2	6
2008	19	10 (53%)	4	5
2009	10	5 (50%)	1	4

pieerfolg, ebenfalls unabhängig von der Schwere der Inkontinenz vor Therapiebeginn (insgesamt 61,8 vs. 28,0%). An Nebenwirkungen traten am häufigsten Harnwegsinfektionen und Dysurie auf. Harnwegsinfektionen wurden bei Patienten mit > 5 UI-Episoden vor Therapiebeginn in beiden Studienarmen häufiger beobachtet, wobei in dieser Subgruppe eine erhöhte Anzahl älterer Patienten (verglichen mit den Subgruppen mit geringerer Schwere der Harninkontinenz) zu finden war.

Patienten, die eine der beiden Phase-III-Studien vollendet hatten, konnten in eine 3-jährige Erweiterungsstudie aufgenommen werden. Dirk De Ridder, UZ Leuven/Belgien, und Kollegen zeigten finale Ergebnisse dieser Erweiterungsstudie, in der die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Onabotulinumtoxin A geprüft wurden. Die Patienten wurden nach Notwendigkeit behandelt und entsprechend nach Anzahl benötigter Injektionen in Subgruppen ausgewertet: 105 Patienten erhielten eine Injektion, 118 Patienten zwei Injektionen, 117 drei Injektionen, 83 vier, 46 fünf und 33 Patienten sechs Injektionen.

Etwa 90% der eingeschlossenen Patienten waren Frauen. Insgesamt wurden 543 Patienten in die Erweiterungsstudie eingeschlossen, von denen 51,2% die Studie beendeten. Die Gründe zum Abbrechen der Therapie waren selten die Nebenwirkungen (5,3%) oder die Ineffektivität der Therapie (2,8%), sondern hauptsächlich andere Gründe, die nichts mit der Therapie selbst zu tun hatten. Die

Dauer der Wirksamkeit stieg bei den Patienten in der Erweiterungsstudie an oder blieb gleich. Unabhängig von der Anzahl der notwendigen Injektionen berichtete eine konsistent hohe Anzahl (70,0–93,5%) der Patienten von einer «Besserung» oder «guten Verbesserung» der Beschwerden. Die Drangeepisoden reduzierten sich um 3,1 bis 4,4 Episoden über alle Subgruppen.

Harnwegsinfektionen waren auch in der Langzeitanwendung/-beobachtung die häufigsten Nebenwirkungen. Es wurden keine Änderungen des Sicherheitsprofils über einen längeren Zeitraum und keine neuen Sicherheitssignale gesehen.

### **OAB-Symptome steigern Unzufriedenheit nach TVT-Operation**

Ein erneutes Auftreten von OAB-Symptomen stellten Helena Bock und Kollegen vom Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien/Österreich, nach 10-jähriger Nachbeobachtung nach Einsetzen eines spannungsfreien Vaginalbandes (TVT) zur Behandlung von Frauen mit Harninkontinenz fest. 139 Patientinnen, die zwischen 1999 und 2004 operiert wurden, wurden in die Analyse aufgenommen. Die Patientinnen waren zur Zeit der Operation durchschnittlich 63 Jahre alt und litten an reiner Stressharninkontinenz (63,3%) oder an einer gemischten Form der Harninkontinenz (24,5%). 10,8% der Patientinnen waren aufgrund der Harninkontinenz bereits ein zweites Mal operiert worden. Vor Einsetzen der TVT klagten 62% der Patientinnen über Harndrang, was nach

zwei Jahren Nachbeobachtung auf 18% gesunken war und danach wieder auf 32% (5 Jahre) und 41% (10 Jahre) anstieg. Die Stressharninkontinenz war bei 95,7% der Patientinnen auch nach 10 Jahren kontrolliert. Dennoch waren 10 Jahre nach der Operation nur 62,6% der Patientinnen mit dem Ergebnis der Operation zufrieden. Prädiktive Faktoren für einen nicht zufriedenstellenden Therapieerfolg waren die gemischte Harninkontinenz sowie Harndrang und Nykturie vor Einsatz der TVT. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass mit der TVT bei Patientinnen mit Harninkontinenz eine sehr gute Wirksamkeit erzielt wird, die Entwicklung von Symptomen der OAB aber zur Unzufriedenheit beiträgt. ■

Ine Schmale

#### Referenzen:

Marcelissen T et al.: Long-term follow-up of intravesical botulinum toxin-A injections in women with idiopathic overactive bladder syndrome. EAU 2015, Posterpräsentation, Abstr. #150.

Gubbiotti M et al.: Long-term results of repeated onabotulinumtoxin-A intradetrusor injections for refractory overactive bladder. EAU 2015, Posterpräsentation, Abstr. #161.

Drake M et al.: Onabotulinum A improves the symptoms of urgency and incontinence and provides treatment benefit in patients with overactive bladder regardless of incontinence severity at baseline. EAU 2015, Posterpräsentation, Abstr. #148.

De Ridder D et al.: Durable duration of effect and positive treatment response with long-term onabotulinumtoxin A treatment in patients with over-active bladder syndrome: Final results of 3.5 years study. EAU 2015, Posterpräsentation, Abstr. #149.

Bock I et al.: 10 years follow-up after tension-free vaginal tapes for the treatment of female stress urinary incontinence: High rate of cure yet a re-occurrence of OAB-symptoms. EAU 2015, Posterpräsentation, Abstr. #65.