

Aus dem ISAR Klinikum
Bayerisches Beckenbodenzentrum
Direktor Prof. Dr. med. Ursula Peschers

**Effektivität und Komplikationsrate nach
Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der überaktiven
Blase – prospektive Beobachtungsstudie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Natalia Schumann
aus
Tobolsk /Russische Föderation

2022

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ursula Peschers

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Alexander Kretschmer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2022

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 3 |
| 1.1 | Definition der überaktiven Blase | 3 |
| 1.2 | Prävalenz der überaktiven Blase | 3 |
| 1.3 | Risikofaktoren und Ursachen der überaktiven Blase | 4 |
| 1.4 | Diagnostik der überaktiven Blase | 6 |
| 1.5 | Therapieoptionen der überaktiven Blase | 7 |
| 1.5.1 | Medikamentöse Therapie | 7 |
| 1.5.1.1 | Anticholinergika | 7 |
| 1.5.1.2 | Mirabegron | 10 |
| 1.5.2 | Weitere konservative Therapieoptionen | 10 |
| 1.5.2.1 | Physiotherapie | 11 |
| 1.5.2.2 | Elektrostimulation | 11 |
| 1.5.3 | Operative Therapie | 12 |
| 1.5.3.1 | Sakrale Neuromodulation | 12 |
| 1.5.3.2 | Blasenaugmentation | 13 |
| 1.5.3.3 | Botulinumtoxininjektion | 14 |
| 1.5.3.3.1 | Geschichte der Botulinumtoxintherapie der überaktiven Blase | 14 |
| 1.5.3.3.2 | Wirkmechanismus der Botulinumtoxininjektion | 15 |
| 1.5.3.3.3 | Typen von Botulinumtoxin | 17 |
| 1.5.3.3.4 | Effektivität der Botulinumtoxininjektion | 18 |
| 1.5.3.3.5 | Nebenwirkungen und Komplikationen | 23 |
| 2 | Zielsetzung der Arbeit | 25 |
| 3 | Studiendesign, Patientenkollektiv und Methoden | 26 |
| 3.1 | Datenerhebung, Zeitraum und Patientenkollektiv | 26 |
| 3.2 | Präoperative Diagnostik | 26 |
| 3.3 | Operationstechnik der Botulinumtoxininjektion | 27 |
| 3.4 | Postoperative Kontrolle | 28 |
| 3.5 | Evaluationsfragebogen | 28 |
| 3.6 | Statistische Methoden | 29 |
| 4 | Ergebnisse | 30 |
| 4.1 | Präoperative Daten des Patientenkollektivs | 30 |
| 4.1.1 | Zahl der Patienten | 30 |
| 4.1.2 | Alter | 30 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.1.3 | Parität | 30 |
| 4.1.4 | Beschwerden | 31 |
| 4.1.5 | Operative Anamnese | 34 |
| 4.1.6 | Restharn und Blasenkapazität | 35 |
| 4.2 | Operative Behandlung | 35 |
| 4.2.1 | Auswahl von Botulinumtoxin | 35 |
| 4.2.2 | Zahl der Operationen | 36 |
| 4.3 | Ergebnisse vor der Entlassung, nach zwei Wochen und nach zwei Monaten | 37 |
| 4.3.1 | Beschwerden | 37 |
| 4.3.2 | Harnwegsinfekt | 37 |
| 4.3.3 | Restharn | 37 |
| 4.3.4 | Intermittierender Selbstkatheterismus..... | 38 |
| 4.4 | Ergebnisse nach sechs Monaten | 38 |
| 4.4.1 | Beschwerden | 39 |
| 4.4.2 | Harnwegsinfekt | 45 |
| 4.4.3 | Intermittierender Selbstkatheterismus..... | 45 |
| 4.5 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 45 |
| 4.5.1 | Verbesserung und Verschlechterung der Symptomatik | 45 |
| 4.5.2 | Komplikationen und Wunsch nach Re-Botulinumtoxininjektion | 46 |
| 5 | Diskussion..... | 47 |
| 6 | Zusammenfassung | 51 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 54 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis..... | 62 |
| 9 | Tabellenverzeichnis..... | 63 |
| 10 | Abkürzungsverzeichnis | 64 |
| 11 | Danksagung | 65 |
| 12 | Lebenslauf..... | 66 |
| 13 | Anlagen..... | 68 |
| | Anhang I: Verwendeter Deutscher Beckenboden-Fragebogen | 68 |
| | Anhang II: Verwendeter ICIQ-Fragebogen..... | 72 |
| | Anhang III: Verwendeter modifizierter Deutscher Beckenboden-Fragebogen | 73 |
| | Anhang IV: Verwendeter Evaluationsfragebogen..... | 75 |
| 14 | Eidesstattliche Versicherung..... | 76 |

1 Einleitung

„Theorie ohne Praktik ist leer, Praktik ohne Theorie ist blind.“

Immanuel Kant

1.1 Definition der überaktiven Blase

Die überaktive Blase (Overactive Bladder, OAB) ist durch einen plötzlich auftretenden starken Harndrang gekennzeichnet, der mit häufigen Miktionen und Nykturie einhergeht, ohne dass Infektionen oder andere pathologische Ursachen des unteren Harntrakts vorliegen (1). Hinsichtlich des Urinverlustes wird eine OAB ohne Urinverlust als „OAB dry“ und eine OAB mit Harninkontinenz als „OAB wet“ bezeichnet (2).

Für die OAB können verschiedene Leitsymptome identifiziert werden. Dazu gehören:

- Pollakisurie, d. h. häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen,
- Nykturie, d. h. die Unterbrechung des Nachtschlafes infolge von Harndrang,
- unbeherrschbarer Harndrang mit oder ohne Dranginkontinenz (3).

1.2 Prävalenz der überaktiven Blase

In einer Querschnittstudie von Irwin et al. (2006) wurde die Prävalenz der OAB in Deutschland und weiteren vier Ländern (Kanada, Schweden, Italien, Großbritannien) untersucht. Die Symptomatik der OAB wurde von 12,8 % der Frauen und 10,8 % der Männer berichtet. Dabei trat bei etwa der Hälfte der befragten Frauen auch eine Harninkontinenz auf. Bei den Männern traf dies hingegen nur bei 28,7 % der Befragten zu (4). Eine auf der Querschnittsuntersuchung von Irwin et al. (2006) aufbauende Analyse zeigt, dass die Prävalenz der OAB eine steigende Tendenz aufweist und weltweit in einem Zeitraum von 2008 bis 2018 nahezu eine Verdopplung der Prävalenzraten beobachtet werden kann. Die weltweit starke Zunahme der Prävalenz ist dabei insbesondere auf stetig wachsende Erkrankungszahlen in Entwicklungsländern in Asien, Afrika und Südamerika zurückzuführen (5).

Studien zeigen, dass die OAB in allen Altersgruppen nachgewiesen werden kann. Es wird jedoch deutlich, dass mit zunehmendem Alter ein starker Anstieg der Prävalenz der OAB festgestellt werden kann. In Abbildung 1 ist die altersabhängig steigende Prävalenz der OAB anhand der Erkenntnisse einer US-amerikanischen Querschnittstudie mit 5.204 Teilnehmern dargestellt (6).

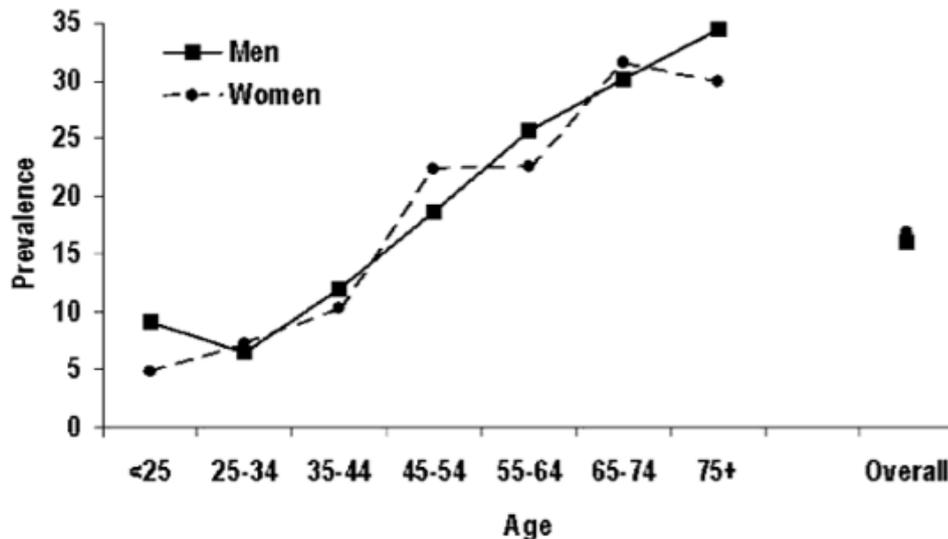


Abbildung 1: Altersabhängige Prävalenz der OAB (Quelle: Stewart WE et al., 2003, S. 332. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World Journal Urology, 20, Springer-Verlag). Mit freundlichen Genehmigung des Verlages.

1.3 Risikofaktoren und Ursachen der überaktiven Blase

Das Erkrankungsbild der OAB kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Insgesamt handelt es sich jedoch um eine chronische Krankheit mit nicht vollständig geklärter Ätiologie. Zu den möglichen Ursachen gehören Infektionen des Harntrakts, neurologische Erkrankungen oder ein Prolaps der Beckenorgane. Bei der idiopathischen OAB werden in der Wissenschaft zudem ein niedrigerer Schwellenwert für die Auslösung des Harndrangs sowie eine unzureichende Dämpfung der motorischen Antwort durch das zentrale Nervensystem und pathologische Veränderungen des Urothels diskutiert (3).

Die Symptome des Harndrangs sind häufig auf unwillkürliche Kontraktionen des Musculus detrusor vesicae (Detrusor) zurückzuführen. Diese Überaktivität kann ebenfalls mit neurologischen, aber auch mit myogenen oder idiopathischen Ursachen zusammenhängen. Insgesamt kann die Hyperaktivität des Detrusors jedoch auf eine Dysbalance zwischen Afferenz und zentraler Hemmung des Miktionsreflexes zurückgeführt werden. Die konkrete Pathophysiologie ist allerdings bisher nicht geklärt (7). Auch anatomische oder funktionelle Abweichungen im M. detrusor vesicae, beispielsweise durch ischämische Veränderungen, Denervierungsprozesse oder Rezeptor- und Bindegewebeveränderungen, können die Erregbarkeit des Muskels steigern (8).

Verschiedene epidemiologische Studien konnten unterschiedliche Risikofaktoren für die Entwicklung der OAB identifizieren. Dazu gehören ein höheres Alter, das Vorhandensein eines metabolischen Syndroms, Diabetes mellitus Typ 2 sowie von Depressionen. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an kardiovaskulären Begleiterkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit OAB im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne OAB-Erkrankung (9).

Einen wesentlichen Risikofaktor für Inkontinenz und die OAB mit Harnverlust stellt Übergewicht bzw. Adipositas dar. Studien zeigen, dass mithilfe einer Gewichtsreduktion die OAB-Symptomatik signifikant reduziert werden kann (10). Hinsichtlich der Ernährung ist zudem ein Zusammenhang zwischen dem Koffein- und Tein-Konsum bekannt. So führt laut einer Fall-Kontroll-Studie von Arya et al. (2000) ein hoher Koffeingenuss von mehr als sechs bis sieben Tassen Kaffee 2,4-mal häufiger zu einer OAB-Symptomatik. Eine Reduktion koffeinhaltiger Getränke kann damit vor allem die Inkontinenz verbessern (11). Gleichzeitig ist auch bekannt, dass Nikotin das Risiko für eine OAB mit Harnverlust erhöht. Beispielsweise konnte in einer Studie aus Norwegen festgestellt werden, dass ehemalige Raucherinnen (> 15 Zigaretten täglich) ein 2,8-faches Risiko für die Entwicklung einer OAB aufweisen (12).

Neben Lebensstilfaktoren können auch bei der operativen Anamnese von Patientinnen und Patienten Faktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für OAB assoziiert sind. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Diez-Itza et al. (2009) mit 217 Patientinnen wurde deutlich, dass 19,8 % der Patientinnen mit vorangegangener vaginaler Hysterektomie eine OAB entwickelten, die zuvor klinisch nicht manifestiert war. Eine Dranginkontinenz trat bei 12,9 % der Patientinnen nach Hysterektomie auf. Zudem wiesen diejenigen Patientinnen, bei denen ein Zustand nach Beckenorganprolaps vorlag, ein höheres Risiko für OAB als Patientinnen ohne Prolaps. Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der OAB nach Hysterektomie konnte festgestellt werden, dass diese Nachwirkung im Median nach etwa drei Monaten klinisch manifest wurde (13).

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen einem Beckenorganprolaps und dem Risiko einer persistierenden bzw. neu auftretenden OAB konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie von Frigerio et al. (2019) mit 518 Patientinnen gezeigt werden, dass insbesondere Patientinnen in höherem Alter, mit stressinduzierter Harninkontinenz sowie mit postoperativem Harnverhalt ein signifikant höheres Risiko für eine neu auftretende OAB aufwiesen. Patientinnen, die bereits vor der Prolapsoperation unter einer

OAB litten, wiesen in der Kohortenstudie ein hohes Risiko für eine postoperativ persistierende OAB auf (14).

Die Symptomatik der OAB tritt bei Patientinnen mit vaginalem Prolaps häufiger auf als bei Patientinnen ohne Prolaps. Diese Assoziation gibt einen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen den beiden Symptomen. Der Zusammenhang zwischen Prolaps und Blasenfunktionsstörungen ist jedoch nur wenig untersucht, sodass die genaue Pathophysiologie, die beispielsweise zur OAB führt, nicht geklärt ist. Nachdem bereits 1946 durch Martius eine starke Korrelation zwischen Prolaps und Symptomen wie Dranginkontinenz, Pollakisurie, Nykturie und Restharnbildung formuliert wurde (15), wurde erst in den 1990er-Jahren durch Petros & Ulmsten die Integraltheorie zur Diagnose und Handhabung der weiblichen Harninkontinenz entwickelt. Nach dieser führen Defekte im vaginalen und ligamentären Support zu einer Vielzahl von Symptomen, zu denen auch die OAB gehört (16).

1.4 Diagnostik der überaktiven Blase

Für die Diagnostik der OAB muss zunächst sichergestellt werden, dass die Symptome der OAB in keinem Zusammenhang mit pathologischen Veränderungen des Harntrakts stehen. Darüber hinaus müssen weitere lokale, metabolische, endokrine oder neurologische Ursachen für die Symptome der OAB ausgeschlossen werden. Dazu gehören beispielsweise Harnwegsinfekte, Tumorerkrankungen der Blase oder das Krankheitsbild der Überlaufblase (3). Die auszuschließenden Diagnosen werden nach Resnick & Yalla (1987) unter der Abkürzung DIAPPERS zusammengefasst:

- D Delirium
- I Infektion
- A Atrophe Urethritis/Vaginitis
- P Psychogene Ursachen (Depressionen, Neurosen)
- P Pharmakotherapie; d. h. Medikamentenneben- oder wechselwirkungen
- E Exzessive Harnausscheidung
- R Restricted / eingeschränkte Mobilität
- S Stuhlmassen im Rektum (17).

Die Diagnostik der OAB basiert zunächst auf einer umfassenden Anamnese. Zur Quantifizierung der Funktionsstörungen und zum Erfassen des Einflusses auf die Lebensqualität können unterstützend strukturierte Fragebögen herangezogen werden. Zu diesen gehören unter anderem der Kings Health Questionnaire, der Urge Impact Score, die Incontinence Quality of Life Measure oder der OAB Questionnaire (18, 19, 20, 21).

An die Anamnese schließt sich eine urogynäkologische Untersuchung sowie eine Urinuntersuchung an. Darüber hinaus sind weiterführende diagnostische Verfahren möglich, beispielsweise im Bereich der Urodynamik, der Urethrozystoskopie oder bildgebenden Verfahren der Niere, Blase und Harnröhre (3).

Zur Beurteilung der Miktionsfrequenz und -volumina empfiehlt sich die Dokumentation in einem Miktionstagebuch über einen Zeitraum von drei bis sieben Tagen, in welchem auch die Anzahl der Inkontinenzepisoden, des Verbrauchs von Inkontinenzeinlagen sowie der Trinkmenge festgehalten wird. Die Auswertung dieser Protokolle im Zusammenhang mit den Ergebnissen der strukturierten Fragebögen bietet auch die Gelegenheit, einen sich einstellenden Behandlungserfolg quantifizieren zu können (3).

1.5 Therapieoptionen der überaktiven Blase

Für die Therapie der OAB stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Im Fall einer unauffälligen Basisdiagnostik können zunächst konservative Behandlungsalternativen eingeleitet werden, die jedoch stets patientenindividuell gestaltet werden müssen. Darüber hinaus stehen medikamentöse Therapien sowie operative Therapieoptionen zur Verfügung.

1.5.1 Medikamentöse Therapie

1.5.1.1 Anticholinergika

Die medikamentöse Therapie mit Anticholinergika stellt die häufigste Therapie für die OAB dar. Die pharmakologische Wirkung ist auf die Blockade von muskarinergen Rezeptoren und damit die verhinderte Ankopplung des Acetylcholins an diese Rezeptoren zurückzuführen, welche letztlich die Kontraktion des Detrusors abschwächt. Die Standardtherapie erfolgt mithilfe von Muskarinrezeptorantagonisten, die die Muskarinrezeptoren vom Typ M2 und M3 blockieren. Die folgenden Wirkstoffe der Gruppe der Anticholinergika werden häufig für die Behandlung der OAB eingesetzt:

- Tolterodin,
- Oxybutynin,
- Trospiumchlorid,
- Darifenacin,
- Solifenacin,
- Fesoteridine (22).

Die M2- (etwa 80 %) und M3-Muskarinrezeptoren (etwa 20 %) wurden im M. detrusor vesicae sowie im Urothel nachgewiesen. Ausschließlich über die M3-Rezeptoren wird unmittelbar eine Kontraktion des Detrusors induziert (3). Die häufiger auftretenden M2-Rezeptoren spielen im physiologischen Zustand nach aktuellen Erkenntnissen eine untergeordnete Rolle bei der Kontraktion der Blase. Vielmehr sind die M2-Rezeptoren für die Abschaltung der Entspannungsphase des Detrusors sowie für die Speicherphase der Harnblase verantwortlich. Es liegen Hinweise vor, dass mit zunehmendem Alter sowie bei bestimmten pathophysiologischen Zuständen wie der OAB eine relative Zunahme von M2-Rezeptoren zu beobachten ist. Diese Zunahme wirkt kontraktionsfördernd und damit für die OAB symptomverstärkend, indem die Relaxation des Detrusors verstärkt aufgehoben wird (22).

Ein systematisches Review von Madhuvrata et al. (2012) zeigt die Effektivität dieser Behandlungsoption anhand einer Mehrzahl von randomisiert-kontrollierten Studien (23). Muskarinerge Rezeptoren können im gesamten menschlichen Körper nachgewiesen werden, sodass eine Hemmung der Aktivität des M. detrusor vesicae durch den Einsatz von anticholinergen Medikamenten zu umfassenden unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. In Tabelle 1 ist die Verteilung und Funktion der Muskarinrezeptoren im menschlichen Körper aufgeführt. Daraus wird ersichtlich, dass das ubiquitäre Vorkommen mit verschiedensten Nebenwirkungen verbunden ist. Zu diesen gehören insbesondere Mundtrockenheit oder Verstopfungen, aber auch Akkomodationsstörungen und Nebenwirkungen des zentralen Nervensystems.

Tabelle 1: Verteilung und Funktion der Muskarinrezeptoren (Quelle: Scheider, 2010, S. 12)

| Muskarinrezeptor-Subtyp | Vorkommen | Funktion | Mögliche Nebenwirkungen |
|-------------------------|--|--|---|
| M1 | Hirnrinde, Hippocampus, Speicheldrüse, sympathische Ganglien | Gedächtnis und kognitive Funktion, Speichel- und Magensäuresekretion | Kognitive Funktionen ↓, Reaktionsfähigkeit ↓, Erinnerungsvermögen ↓, Stürze & Unfälle ↑, Delirium |
| M2 | Glatte Muskulatur, Stammhirn, Herzmuskel | Herzfrequenz, Magensphinktertonus | Tachykardie, Palpitationen, Angst |
| M3 | Glatte Muskulatur, Speicheldrüsen, Auge | Blasenkontraktion, Darmmotilität, Speichel- und Tränensekretion, Akkommodation des Auges | Sicht ↓ (verschwommen), Stürze & Unfälle ↑, Mundtrockenheit |
| M4 | Basales Vorderhirn, Striatum, Speicheldrüsen | Unbekannt | Unbekannt |
| M5 | Substantia nigra, Auge (Ziliarmuskel) | Unbekannt | Unbekannt |

Diese Nebenwirkungen üben einen negativen Einfluss auf die langfristige Patientencompliance aus. So zeigt eine Studie von D'Souza et al. (2008), dass innerhalb von einem Jahr zwischen 70 % und 90 % der Patienten die Therapie abbrechen (24). Nach der Beendigung der medikamentösen Therapie mit anticholinergen Arzneimitteln kann bei der überwiegenden Anzahl der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv der OAB beobachtet werden. Daraus leitet sich die Notwendigkeit einer dauerhaften medikamentösen Therapie ab, die jedoch durch eine patientenindividuelle Testung zur optimierten Dosisfindung für eine bestmögliche Wirksamkeit und Verträglichkeit begleitet werden sollte (25).

Neben möglichen Nebenwirkungen stellt die Therapie mit Anticholinergika vor allem bei älteren Patienten aufgrund von Medikamentenwechselwirkungen eine Herausforderung dar. Darüber hinaus muss beispielsweise bei der Behandlung mit Trospiumchlorid bei Erkrankungen, die mit einer Permeabilitätsstörung der Blut-Hirn-Schranke verbunden sind (z. B. Diabetes mellitus Typ 2, Morbus Parkinson, multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, Herz-Kreislauf-Erkrankungen), vorsichtig vorgegangen werden. Trospiumchlorid kann zu kognitiven Einschränkungen führen, die insbesondere bei diesem Patientenkollektiv verstärkt auftreten kann (3).

Hinsichtlich der Einschränkung der kognitiven Funktion bei älteren Patientinnen und Patienten weisen die Wirkstoffe Darifenacin und Solifenacin als M3-selektive Antimuskarinika ein besseres Nebenwirkungsprofil auf. Jedoch treten bei beiden Medikamenten vermehrt Verstopfungen bei den Patientinnen und Patienten auf, sodass diese Wirkstoffe bei Menschen im höheren Alter nur limitiert eingesetzt werden sollten (26).

1.5.1.2 Mirabegron

Die Behandlung mithilfe von Mirabegron stellt eine neue Option zur medikamentösen Therapie der OAB dar. Es handelt sich um einen β 3-Adrenorezeptoragonisten, der im direkten Vergleich mit dem Muskarinrezeptorantagonist Tolterodin mindestens eine gleichwertige Effektivität bei der Symptomlinderung aufweist, jedoch über ein besseres Nebenwirkungsprofil verfügt (27). Die Stimulation der β 3-Rezeptoren führt zu einer verstärkten Relaxation des Detrusors. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkprinzipien der Anticholinergika und Mirabegron ist eine Kombinationstherapie möglich. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass diese bessere Behandlungsergebnisse aufweist als eine Mirabegron-Monotherapie (28).

1.5.2 Weitere konservative Therapieoptionen

Zu den konservativen Therapien gehören insbesondere das Beckenbodentraining, welches im Rahmen einer physiotherapeutischen Anleitung durchgeführt wird, sowie die Elektrostimulation. Darüber hinaus können auch Anpassungen im Lebensstil zu einer Verbesserung der Symptome beitragen. Dazu gehört beispielsweise der Verzicht auf den Tabakkonsum, der sich positiv auf die Symptome der OAB auswirken kann (29). Darüber hinaus sollte eine normale Trinkmenge, ein Normalgewicht, eine Vermeidung von übermäßigem Alkoholkonsum sowie von alkoholischen und kohlenäsäurerehaltigen Getränken angestrebt werden (30, 31).

1.5.2.1 Physiotherapie

Eine repetitive Anspannung des Beckenbodens führt zu einer Relaxation des Detrusors und damit zu einer Verbesserung der Symptomatik des Harndrangs (32). Das Beckenbodentraining sollte physiotherapeutisch angeleitet und möglichst dreimal täglich für einen Zeitraum von acht bis zwölf Wochen durchgeführt werden. Dabei ist die Durchführung mit oder ohne Biofeedback möglich (3). Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Effektivität des Beckenbodentrainings mit denen einer medikamentösen Therapie vergleichbar ist (32).

1.5.2.2 Elektrostimulation

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine konservative oder medikamentöse Behandlung keinen ausreichenden Erfolg zeigen, stellt eine Neuromodulation mithilfe einer Elektrostimulation eine mögliche Behandlungsalternative dar. Mit dieser können spezifische Nerven im Sakralplexus stimuliert werden, die die Funktion des Beckenbodens kontrollieren. Die Elektrostimulation kann über verschiedene Wege zu einer Verbesserung der Symptomatik der OAB beitragen. So ist einerseits eine implantierbare interne sakrale Neuromodulation oder eine nicht-implantierbare externe Stimulation mithilfe von Elektroden möglich. Letzteres kann entweder invasiv (perkutane Stimulation), semi-invasiv (typischerweise vaginal oder anal) oder non-invasiv (transkutane Stimulation) durchgeführt werden (33).

Ein Cochrane-Analyse von Stewart et al. (2016) zeigt, dass die Elektrostimulation mithilfe von nicht-implantierbaren Elektroden eine sinnvolle Therapiealternative für die Behandlung der OAB darstellt. Die Ergebnisse der einbezogenen Studien, die im Gesamten eine moderate Studienqualität aufweisen, zeigen, dass die Elektrostimulation hinsichtlich der Effektivität im Sinne einer Verbesserung der Symptome dem Beckenbodentraining (RR 1.60, 95 % CI 1.19-2.14, n=195) und der Placebo-Therapie (RR 2.26, 95 % CI 1.85-2.77, n=677) überlegen ist. Zudem weist die nicht-implantierbare Elektrostimulation leicht bessere Ergebnisse als die medikamentöse Therapie mit Östrogencremes, Oxybutynin, Propanthelinbromid, Probanthin, Solifenacin, Terodilin, Tolterodin oder Trosipiumchlorid auf (RR 1.20, 95 % CI 1.04-1.38, n=439) (6).

1.5.3 Operative Therapie

Bei einer therapierefraktären OAB sind invasive Second-Line-Therapien beispielsweise in Form der sakralen Neuromodulation oder von Botulinumtoxininjektionen indiziert. Gemäß der International Continence Society (ICS) sind Second-Line-Therapie dann angemessen, wenn Anticholinergika nach drei Monaten erfolglos bleiben (34).

1.5.3.1 Sakrale Neuromodulation

Bei der sakralen Neuromodulation (SNM) handelt es sich um einen minimal-invasiven Eingriff zur Therapie der OAB. Durch die Anwendung von bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass die chronische Therapie mittels SNM zu einer Modulation von kortikalen und subkortikalen Strukturen führt. Damit können die Aufmerksamkeit, die sensitive Wahrnehmung der Blasenfüllung und die zeitliche Koordination der Blasenentleerung beeinflusst werden (35). Durch die Modulation der gestörten afferenten Signale werden diese auf spinaler und supraspinaler Ebene blockiert (36).

Gemäß der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) wird die SNM bei therapierefraktärer OAB empfohlen (37). Die SNM weist jedoch die folgenden Kontraindikationen auf:

- schnell fortschreitende neurologische Erkrankungen,
- komplette Querschnittsverletzung,
- anatomische Fehlbildungen des Os sacrum,
- anstehende MRT-Untersuchungen (außer im kranialen Bereich),
- fehlende Selbstständigkeit des Patienten zur Bedienung des SNM-Systems,
- nicht abgeschlossenes Körperwachstum,
- Schwangerschaft (38).

Für die Behandlung mittels SNM wird in Anlehnung an die bewährte Herzschrittmacher-Therapie eine dünne Elektrode unter Röntgenkontrolle im Bereich des Kreuzbeins an den Sakralnerven implantiert. Nach der Anlage einer sakralen Testelektrode erfolgt eine testweise Simulation über einen Zeitraum von etwa zwei Wochen, in welchem der Einfluss auf die Blasenfunktion beobachtet wird. Bei erfolgreicher Testphase, d. h. bei einer Verringerung der Anzahl der Inkontinenzepisoden oder der Miktionsfrequenz um mehr als 50 %, schließt sich eine zweite Behandlungsphase mit der Implantation eines batteriebetriebenen Impulsgenerators in der Glutealregion an (3). Studien

zeigen, dass zwischen 60 % und 80 % der Patientinnen und Patienten eine erfolgreiche Testphase erleben (39). Eine Symptomreduktion von über 50 % wird mithilfe der NMS bei etwa 70 % bis 80 % der behandelten Patientinnen und Patienten erreicht (40). Eine Normalisierung der OAB-Symptomatik, d. h. eine von den Patientinnen und Patienten empfundene Heilung der Erkrankung konnte nach sechs Monaten bei etwa 39 % der Patientinnen und Patienten, nach vier Jahren bei etwa 20 % der Patientinnen und Patienten mit und etwa 33 % der Patientinnen und Patienten ohne Harnkontinenz und etwa 17 % nach zehn Jahren dokumentiert (40).

Die SNM weist ein Risiko für verschiedene Komplikationen auf. Dazu gehören:

- eine Dislokation der sakralen Elektrode,
- Infektionen an der Implantationsstelle,
- Schmerzen,
- Fibrose der Elektroden,
- Verlust der Effektivität (3).

Die Komplikationsrate hängt jedoch mit der Erfahrung des Operateurs sowie einer geeigneten Patientenauswahl zusammen und wird mit etwa 30 % angegeben (41).

1.5.3.2 Blasenaugmentation

Die Blasenaugmentation stellt die chirurgische Standardtherapie der OAB dar, obwohl sie aufgrund ihrer Invasivität als Ultima Ratio nach Therapieversagen der zur Verfügung stehenden medikamentösen oder minimalinvasiven Alternativen betrachtet werden sollte (3). Bei dem chirurgischen Eingriff der Autoaugmentation wird über eine Unterbauchlaparotomie extraperitoneal eine zirkuläre Fläche von bis zu 25 % des Detrusors reseziert. Die Zielsetzung besteht in der Unterbrechung der Kontinuität der zirkulären Muskeln, um bei Kontraktion der verbleibenden Muskelfasern den vom Muskel befreiten Rest der Mukosa nach außen zu drücken. Damit soll im Sinne einer Windkesselfunktion die Blasenkapazität vergrößert werden (42).

Eine weitere chirurgische Alternative stellt die Rekonstruktion der Harnblase mit Darmanteilen dar. Damit soll die Blasenkapazität vergrößert und somit die subjektive Symptomatik und Lebensqualität verbessert werden. Im klinischen Alltag werden vorwiegend Ileum- und Kolonaugmentationen durchgeführt.

Beide Methoden sind aufgrund ihrer erheblichen Invasivität mit verschiedenen Nebenwirkungen verbunden. Dazu gehören Harnwegsinfektionen, die rezidivierende Nephrolithiasis, Divertikelbildung, neoplastische Veränderungen und Störungen im Säure-Basen-Haushalt (42).

1.5.3.3 Botulinumtoxininjektion

1.5.3.3.1 Geschichte der Botulinumtoxintherapie der überaktiven Blase

Die Entdeckung von Botulinumtoxin geht auf den deutschen Arzt Justinus Kerner zurück, der bereits 1822 ein sogenanntes Fettgift beschrieb. Damit gemeint war ein zoonisches Gift, welches im Zusammenhang mit Wurstvergiftungen stand. 1895 erfolgte durch Van Ermengem die Isolation des ursächlichen Erregers (22). Es handelte sich um ein ubiquitär vorkommendes grampositives anaerobes Bakterium, welches heute als *Clostridium botulinum* bezeichnet wird. Das entsprechende Neurotoxin ist das potenteste natürlich vorkommende Neurotoxin. Die Zulassung für den Einsatz am Menschen zur Behandlung des Strabismus durch die Federal Drug Agency erfolgte im Jahr 1978. Bereits im ersten Jahr nach der Zulassung von Botulinumtoxin A wurden erste Off-Label-Use-Anwendungen von Botulinumtoxin berichtet, so auch in der Urologie (43). Ende der 1990er-Jahre begann am Universitätsspital Zürich und an der berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Murnau der Einsatz von Botulinumtoxin der Behandlung der neurogenen Inkontinenz bei paraplegischen Patientinnen durch Injektion in die Blase (44). Im Jahr 2006 erfolgte die Indikationserweiterung auf die idiopathische OAB (45). Seitdem stellt die Botulinumtoxin-Injektion eine Behandlungsalternative bei der Therapie der OAB dar, wenn die medikamentöse Therapie mithilfe von Anticholinergika oder Mirabegron sowie weitere Maßnahmen die Beckenbodentraining und Lebensstiländerungen nicht so einer ausreichenden Verbesserung der Symptome der OAB beitragen (22). Die heute geltenden Indikationen für die Botulinumtoxin-Injektion zur Behandlung der OAB sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Indikationen der Botulinumtoxininjektion (Quelle: Scheiner, 2010, S. 16)

| Indikationen zur Anwendung von Botulinumtoxininjektionen in den Detrusor |
|--|
| Therapieresistente überaktive Harnblase mit urodynamisch nachgewiesener Detrusor-Hyperaktivität, mit oder ohne Inkontinenz |
| Therapieresistenz hypersensitive, hypokapazitäre Harnblase mit persistierendem imperativem Dranggefühl, Pollakisurie oder Nykturie |

| |
|---|
| Nicht tolerierbare Anticholinergika-bedingte Nebenwirkungen wie Xerostomie, Obstipation, Nausea, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche |
| Kontraindikationen einer Anticholinergika-Therapie |

1.5.3.3.2 Wirkmechanismus der Botulinumtoxininjektion

Die Hauptwirkung von Botulinumtoxin kann auf die Unterbindung der neuromuskulären Übertragung zurückgeführt werden. Diese erfolgt, indem eine Verschmelzung der Acetylcholin-Vesikel mit der präsynaptischen Membran der Nervenzellen verhindert wird (46). Bei Botulinumtoxin A handelt es sich um einen Komplex aus einem Neurotoxinprotein, einem Hämagglutinin sowie nicht toxischen, nicht hämagglutinierenden Proteinen. Die Wirkung wird erst bei der Spaltung in eine leichte und eine schwere Kette. Diese erfolgt durch Trypsin oder bakterielle Enzyme. Dabei kann die Wirkungsweise von Botulinumtoxin auf die folgenden vier Schritte zurückgeführt werden, die in Abbildung 2 dargestellt sind:

1. Es erfolgt die Bindung der schweren Kette des Botulinumtoxins an die Rezeptoren der präsynaptischen Membran von cholinergen Nervenenden (Membranbindung).
2. Durch die schwere Kette erfolgt rezeptorvermittelt eine Internalisierung des Komplexes durch Endozytose.
3. Es erfolgt die Spaltung der Disulfidbrücke. Anschließend geht die leichte Kette in die Zellflüssigkeit über.
4. Eine Zink-abhängige Metalloprotease spaltet ausgewählte Proteine, die für die Verbindung von den präsynaptischen Vesikeln, die mit Acetylcholin gefüllt sind, mit der präsynaptischen Membran. Im Fall von Botulinumtoxin A ist das SNAP-25 (synaptosome-associated protein) am SNARE-Proteinkomplex (Soluble NSF, N-ethyl-maleimide-sensitive factor, attachment receptors, proteins essential for regulated exocytosis) für diese Verbindung verantwortlich. Damit wird das Andocken der Vesikel verhindert und das Acetylcholin kann als Transmitter nicht ausgeschüttet werden. Es kommt folglich zu einer Lähmung vom schlaffen Typ (47). Innerhalb von wenigen Tagen nach der Botulinumtoxininjektion in den Skelettmuskel können die betroffenen Nervenendigungen kein Acetylcholin mehr freisetzen. Damit wird die Muskelkontraktion verhindert (22).

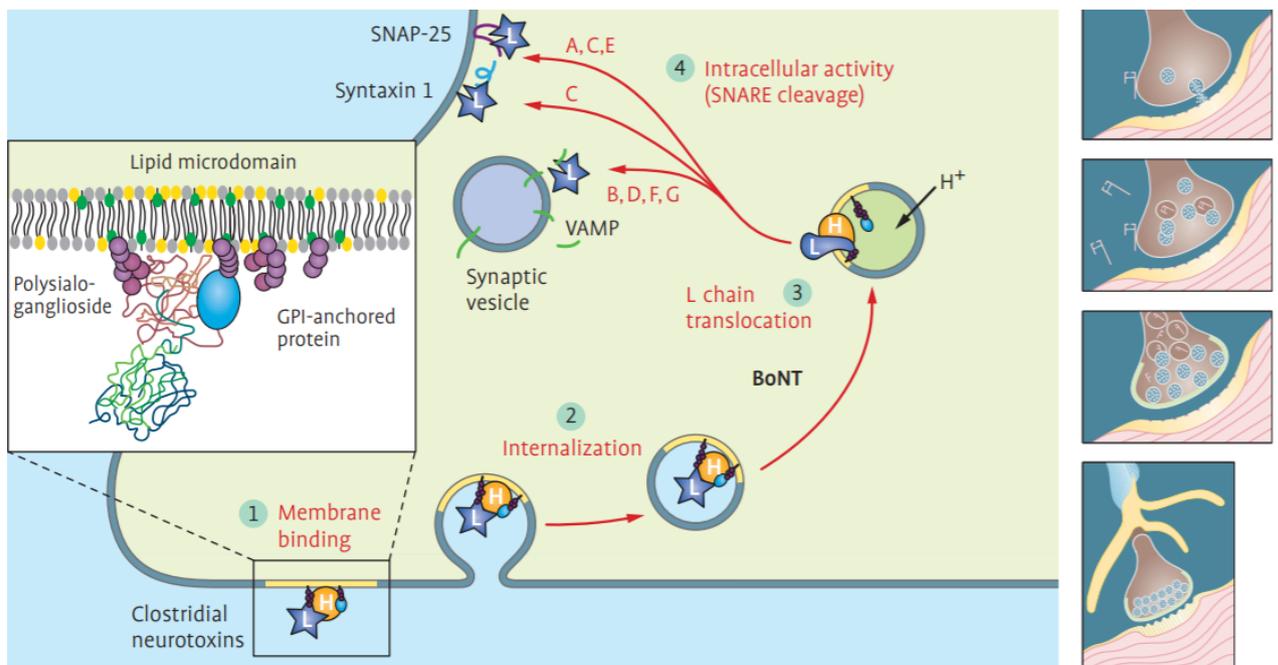


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin (Quelle: Scheiner, D. (2010), S.25. Die überaktive Blase. In: Tunn, R; Hanzal, E; Perucchini, D. Urogynäkologie in Praxis und Klinik (2.Aufl). Berlin, DE: de Gruyter.) Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Das Prinzip der Unterbindung der efferenten Signaltransduktion ist für die Erklärung der Wirkung an der Harnblase über die Spasmolyse hinaus nicht ausreichend. Durch die Behandlung mit Botulinumtoxin werden jedoch auch die Sensorik der Harnblase und damit die imperative Drangsymptomatik bei Patienten mit OAB positiv beeinflusst. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass der spezifische SV2-Rezeptor, an welchen das Botulinumtoxin andockt, sowie das SNAP-25 in der Harnblase im Muskel sowie im Suburothel an einer Vielzahl von efferenten und auch sensorischen afferenten Nervenfasern nachgewiesen wurde (48). Nach der Behandlung mit Botulinumtoxin zeigte sich an den afferenten Nervenbahnen eine signifikante Reduktion der für das Füllungsempfinden verantwortlichen Rezeptoren, die bei Patienten mit OAB pathologisch erhöht sind (49).

Die Wirkungsdauer von Botulinumtoxin ist im glattgestreiften Muskel, z. B. dem Detrusor, mit acht bis neun Monaten deutlich länger als im quergestreiften Muskel, für welchen Wirkungsduern von drei bis vier Monaten angegeben werden. Für diesen Unterschied in der Wirkungsdauer wird ein fehlendes „Sprouting“ verantwortlich gemacht, womit die Übernahme der Innervation von benachbarten Nervenfasern gemeint ist. Am quergestreiften Muskel erfolgt dadurch ein Aussprossen der terminalen Nervenendigungen, die zu einer Wiederherstellung der gestörten neuromuskulären Übertragung führt. Dieser Mechanismus wurde bei der glattgestreiften Muskulatur des Detrusors nicht nachgewiesen (50). Darüber hinaus wurde das inaktivierte SNAP-25-

Membranprotein in Proben der Harnblase längere Zeit nach der Botulinumtoxininjektion in den Detrusor nachgewiesen. Auch dieser Mechanismus kann die verlängerte Wirkung des Toxins im glattgestreiften Muskel verstärken (51).

Im urogynäkologischen Bereich werden bei der Botulinumtoxininjektion nur selten systemische Nebenwirkungen beobachtet. Insbesondere bei der Verwendung einer hohen Dosierung von Botox® (300 IU) oder Dysport® (> 750 IU) kann über einen begrenzten Zeitraum von zwei Wochen bis zwei Monaten eine Muskelschwäche auftreten. Diese Nebenwirkung wird bei 2,2 bis 6,0 % der Patientinnen beobachtet. Darüber hinaus wird insbesondere bei der Verwendung von Botulinumtoxin B bei bis zu 10 % der PatientInnen vermehrte Nebenwirkungen in Form von grippeähnlichen Symptomen, allgemeinem Unwohlsein sowie typische anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit oder Verstopfungen auftreten (52).

1.5.3.3.3 Typen von Botulinumtoxin

Es sind verschiedene Subtypen des Botulinumtoxins bekannt, die mit den Zusatzbezeichnungen A, B, C, D, E, F und G gekennzeichnet sind. Alle Subtypen sind zur Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin aus den präsynaptischen Vesikeln befähigt. Der Unterschied zwischen den Subtypen liegt in den Proteinen, die sie verändern. Durch den Ansatz an verschiedenen Proteinen unterscheidet sich auch die Wirkungsdauer und toxische Potenz der einzelnen Subtypen (51).

Von den sieben immunologisch unterschiedlichen Subtypen des Botulinumtoxins sind nur zwei Subtypen, namentlich das Botulinumtoxin A und B in breiter klinischer Anwendung. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate und kürzeren Wirkdauer des Botulinumtoxin B in Form des Arzneimittels Neurobloc® wird jedoch fast ausschließlich der Subtyp A in der Urologie eingesetzt (51).

Beim Botulinumtoxin A sind weitere Subtypen bekannt, die in Tabelle 3 mit ihren Eigenschaften aufgeführt sind. Vom Typ des Botulinumtoxin A sind aktuell die Arzneimittel Botox®, Dysport® und Xeomin® auf den Markt, jedoch nur ersterer hat zur Behandlung der nichtneurogenen überaktiven Blase eine Zulassung.

Tabelle 3: Botulinumtoxinhaltige Arzneimittel

| Handelsname | Botox | Dysport | Xeomin | Neurobloc |
|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Freiname (FDA) | Onabotulinumtoxin A | Abobotulinumtoxin A | Incobotulinumtoxin A | Rimabotulinumtoxin B |
| Hersteller | Allergan Inc. | Ipsen Pharma | Merz Pharma | Eisai Ltd, UK |
| Serotyp | A | A | A | B |
| Komplexgröße [kDa] | 900 | 900 | 150 | 700 |

1.5.3.3.4 Effektivität der Botulinumtoxininjektion

Botulinumtoxin vom Subtyp A ist das einzige derzeit zugelassene Botulinumtoxin der Therapie der OAB. Die Indikation zur Therapie mit Onabotulinumtoxin A besteht dann, wenn die Behandlung mit Anticholinergika kontraindiziert ist oder diese medikamentöse Therapie bisher nur unzureichende Behandlungsergebnisse erzielt hat (3). Aufgrund der Vielzahl von Therapiealternativen ist die Bewertung deren Effektivität von Bedeutung. Dazu eignen sich im besten Fall Head-to-Head-Studien, die aufgrund ihres Aufwandes und der damit zusammenhängenden Kosten jedoch nur selten durchgeführt wurden. Um diesem Mangel an direkten Vergleichsstudien zu begegnen, haben Drake et al. (2017) eine sogenannte Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt, bei welcher mithilfe von statistischen Methoden verschiedene Studien zum Vergleich der Effektivität der Botulinumtoxininjektion bei der OAB mit der von medikamentösen Therapien (Anticholinergika, Mirabegron) oder Placebo-Therapien synthetisiert werden können (53).

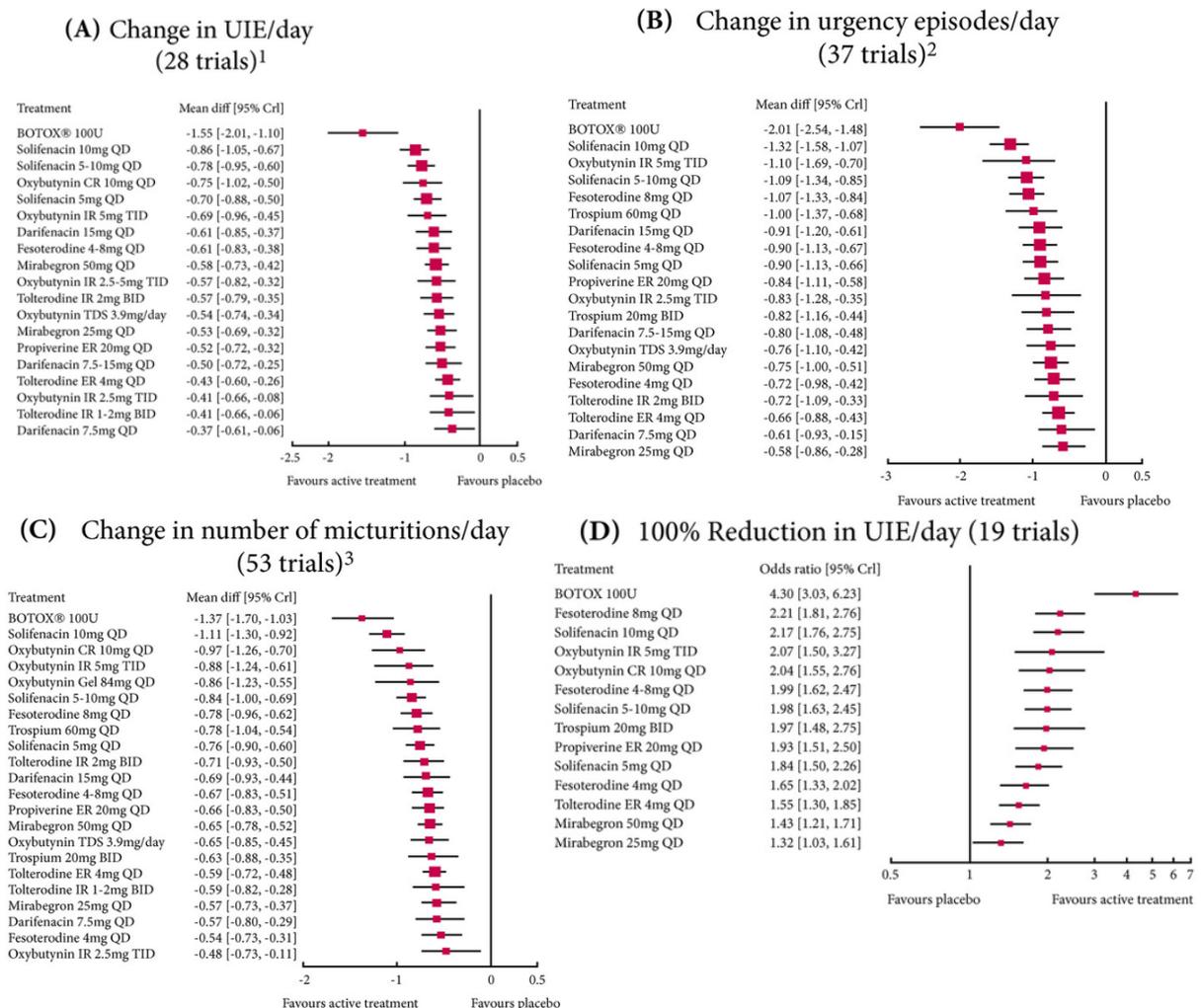


Abbildung 3: Vergleich der Effektivität von Behandlungsmethoden der OAB gegenüber Placebo; UIE: urinary incontinence episodes. (Quelle: Drake et al. (2017), S. 617, Comparative assessment of efficacy of onabotulinumtoxin A and oral therapies for overactive bladder: a systematic review and network metaanalysis. BJU International, 120(5); Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Im Vergleich zum Placebo zeigen die Regressionsanalysen von Drake et al. (2017) bei Botulinumtoxin eine höhere Effektivität hinsichtlich der Harnkontinenz, den Episoden mit Harndrang und der Frequenz der Miktionen. Aus Abbildung 3 wird zudem deutlich, dass Patientinnen, die mithilfe von Botox® behandelt wurden, nach zwölf Wochen im Durchschnitt die größten Reduktionen hinsichtlich der Inkontinenz, des Harndrangs und der Miktionsfrequenz aufweisen. Demnach erleben mit Botox® behandelte Patientinnen eine Reduktion von durchschnittlich 1,55 Inkontinenzepisoden (CI 1,10-2,01), 2,01 Harndrangepisoden (CI 1,48-2,54) und 1,37 Miktionen (CI 1,03-1,70) je Tag. Mit diesen Reduktionsraten ergibt sich bei der Behandlung mit Botulinumtoxin A im Vergleich zur Placebo-Behandlung eine Wahrscheinlichkeit für die Reduktion der Inkontinenzepisoden je Tag um 100 % von 4,30 (Odds Ratio, CI 3,03-6,23) bzw. von 3,43 (CI 2,51-4,68) für eine Reduktion von mehr als 50 % (53).

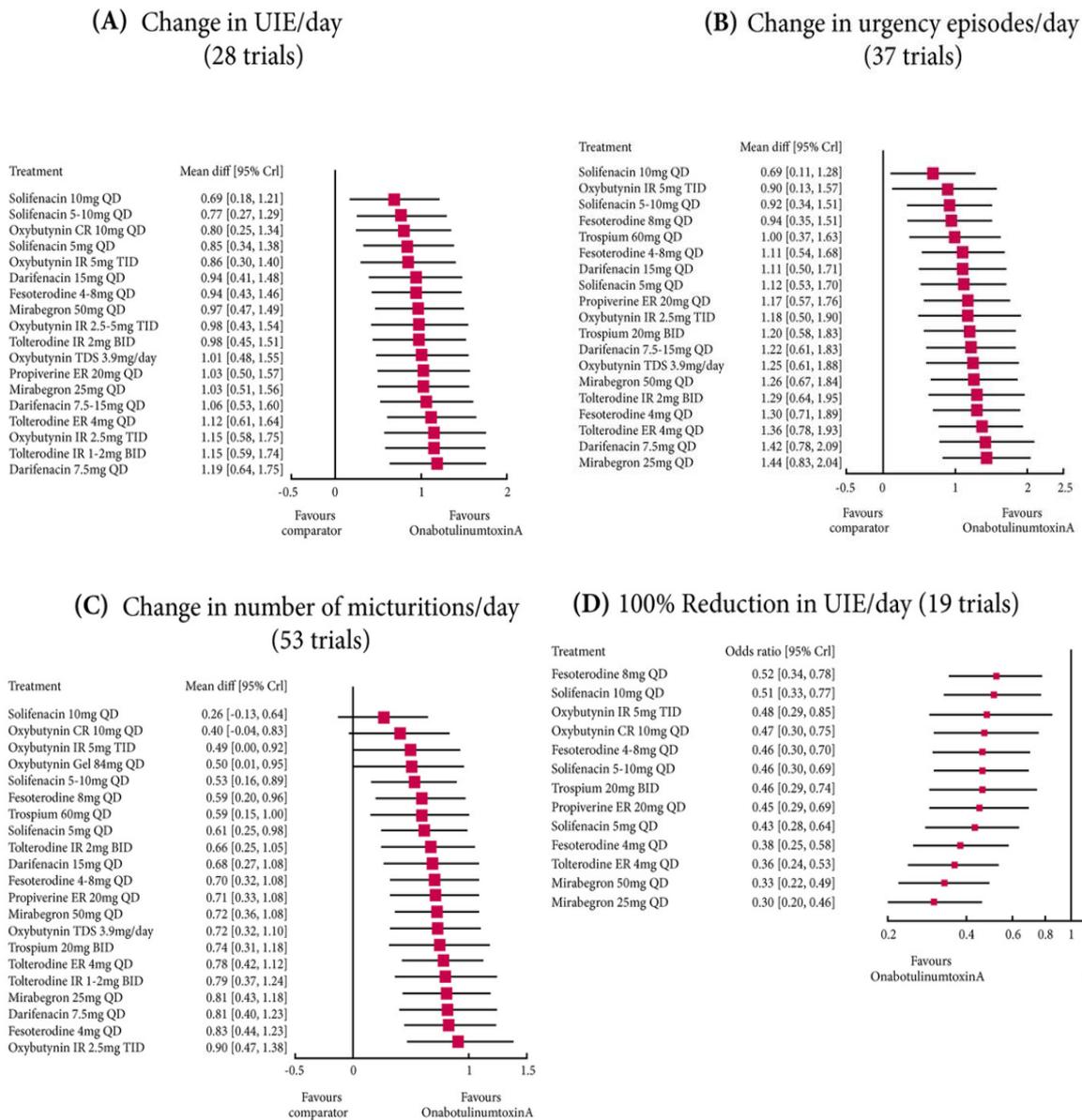


Abbildung 4: Vergleich der Effektivität von Botulinumtoxin zur Behandlung der OAB gegenüber Anticholinergika und Mirabegron; UIE: urinary incontinence episodes. Quelle: Drake et al. (2017), S. 617, Comparative assessment of efficacy of onabotulinumtoxin A and oral therapies for overactive bladder: a systematic review and network metaanalysis. BJU International, 120(5); Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

In einer weiteren Analyse haben Drake et al. (2017) die Behandlung der OAB mittels Onabotulinumtoxin A (100 U) mit der Wirkung von Anticholinergika und Mirabegron verglichen (siehe Abbildung 4). Die Ergebnisse zeigen, dass mithilfe von Botulinumtoxin eine größere Reduktion der Inkontinenzepisoden und des Harndrangs erreicht werden kann als mit den medikamentösen Therapien. Darüber hinaus zeigte sich Onabotulinumtoxin A in der Meta-Analyse hinsichtlich der Miktionsfrequenz gegenüber den oralen Medikamenten überlegen. Die Auswertungen zeigen, dass mit der Behandlung mit Onabotulinumtoxin A (100 U) eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine hundertprozentige Reduktion der Inkontinenzepisoden innerhalb von 12 Wochen erreicht werden

kann als mit allen weiteren medikamentösen Optionen. Mithilfe ihrer Metaanalyse unter Einbezug von 53 Studien schlussfolgern Drake et al. (2017), dass Onabotulinumtoxin A bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil das größte Potenzial für lebensqualitätswirksame Symptomreduzierungen bei der OAB aufweist (53).

Zur Effektivität der Wirkung von Botulinumtoxin A zur Behandlung der OAB wurden verschiedene randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse verschiedener randomisiert-kontrollierter Studien dargestellt, bei denen Botox® in unterschiedlichen Dosierungen transurethral in den Detrusormuskel injiziert wurde. Die Studienergebnisse zeigen, dass ein dosisabhängiger Effekt von Botox® im Sinne einer signifikanten und für die Lebensqualität der Patientinnen relevanten Reduktion der Inkontinenzepisoden um bis zu 80 % sowie der Miktionsfrequenz um bis zu 27 % beobachtet werden kann.

Tabelle 4: Ergebnisse von randomisiert-kontrollierten Studien zur Effektivität der Behandlung mit Botulinumtoxin A bei OAB; k. A.: keine Angabe

| Studie | Anzahl Patienten | Inkontinenzepisoden | Miktionsfrequenz | Harnretention mit Katheterisierungsbedarf | Anhalt der positiven Wirkung |
|------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|--|-------------------------------------|
| Sahai et al., 2006 (54) | | | | | |
| Placebo | 18 | -18 % | -7 % | Keine | k. A. |
| Botox® 200 U | 16 | -70 % | -49 % | 37,5 % | > 24 Wochen |
| Brubaker et al., 2008 (55) | | | | | |
| Placebo | 15 | -5 % | k. A. | k. A. | 62 Tage |
| Botox® 200 U | 28 | -75 % | k. A. | 43 % | 373 Tage |
| Flynn et al., 2009 (56) | | | | | |
| Placebo | 7 | +9,3 % | -6,8 % | Keine | k. A. |
| Botox® 200 U | 15 | -57,5 % | -12,2 % | 7 % | > 6 Wochen |
| Dmochowski et al., 2010 (57) | | | | | |
| Placebo | 44 | -17,4 % | k. A. | 0 % | k. A. |
| Botox® 50 U | 56 | -20,7 % | k. A. | 5,4 % | 18 Wochen |

| | | | | | |
|----------------------------|-----|---------|---------|--------|-----------|
| Botox® 100 U | 55 | -18,4 % | k. A. | 10,9 % | 24 Wochen |
| Botox® 150 U | 50 | -23,0 % | k. A. | 20,0 % | 36 Wochen |
| Botox® 200 U | 52 | -19,6 % | k. A. | 21,2 % | 36 Wochen |
| Botox® 300 U | 55 | -19,4 % | k. A. | 16,4 % | 36 Wochen |
| Dowson et al., 2010 (58) | | | | | |
| Placebo | 13 | +45,0 % | 0 % | 0 % | 12 Wochen |
| Botox® 100 U | 10 | -8,3 % | -4,5 % | 30 % | 12 Wochen |
| Rovner et al., 2011 (59) | | | | | |
| Placebo | 44 | -51,7 % | -15,6 % | 0 % | k. A. |
| Botox® 50 U | 57 | -69,9 % | -23,9 % | 3,6 % | 12 Wochen |
| Botox® 100 U | 54 | -64,6 % | -26,4 % | 9,1 % | 12 Wochen |
| Botox® 150 U | 49 | -89,6 % | -14,4 % | 12,7 % | 36 Wochen |
| Botox® 200 U | 53 | -80,0 % | -24,8 % | 18,2 % | 36 Wochen |
| Botox® 300 U | 56 | -77,6 % | -27,1 % | 16,4 % | 36 Wochen |
| Tincello et al., 2012 (60) | | | | | |
| Placebo | 118 | -3,2 % | -9,6 % | 4 % | k. A. |
| Botox® 200 U | 122 | -73,1 % | -19,1 % | 16 % | 6 Monate |
| Chapple et al., 2013 (61) | | | | | |
| Placebo | 271 | -13,9 % | -6 % | 0,7 % | k. A. |
| Botox® 100 U | 277 | -53,2 % | -19,7 % | 6,9 % | 12 Wochen |
| Nitti et al., 2013 (62) | | | | | |
| Placebo | 277 | -17,1 % | 4,1 % | 0,4 % | k. A. |
| Botox® 100 U | 280 | -48,2 % | -16,9 % | 5,4 % | 12 Wochen |

Über die in den Studien angegebenen Reduktionsraten bei den wesentlichen Symptomen der OAB hinaus zeigt eine randomisiert-kontrollierte Studie von Nitti et al. (2017) mit 557 Patientinnen, dass die Injektion von 100 U Onabotulinumtoxin A die tägliche

Frequenz von Inkontinenzepisoden nicht nur reduziert, sondern bei 22,9 % der Patientinnen zu einer vollständigen Kontinenz führt (63). Darüber hinaus konnte die Botulinumtoxininjektion hochsignifikant zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der behandelten Patientinnen beitragen.

Nach Studienerkenntnis liegt die durchschnittliche Zeit bis zu einer wiederholten Injektion von Onabotulinumtoxin A bei 24 Wochen (61, 62). Dabei liegt kein Hinweis vor, dass die wiederholte Injektion von Onabotulinumtoxin A die Wirksamkeit verringert (37).

1.5.3.3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen

Zu den möglichen lokalen Nebenwirkungen, die injektionsbedingt auftreten können, zählen eine Hämaturie bei 3,2 % bis 5,0 % der Patientinnen sowie Schmerzempfindungen an der Injektionsstelle. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der Injektion von Botulinumtoxin ist darüber hinaus vor allem die Notwendigkeit eines intermittierenden Katheterismus zu nennen. Diese Nebenwirkung ist auf den Wirkmechanismus des Botulinumtoxins zurückzuführen und weist eine Abhängigkeit von der Dosierung des Toxins auf (64). Die Inzidenz dieser Nebenwirkung wird von Eldred-Evans & Sahai (2017) mit 6,5 % angegeben, lag in den in Tabelle 4 aufgeführten Studien jedoch zum Teil bei über 30 % (65). Die Differenzen hinsichtlich des Anteils von Patienten, bei denen eine intermittierende Katheterisierung notwendig ist, können teilweise dadurch erklärt werden, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Kriterien für die Einleitung einer intermittierenden Selbstkatheterisierung angewendet werden, z. B. durch die Festlegung von Grenzwerten für Restharnvolumina oder definierte Symptome (66). Damit werden die Studienergebnisse zur Notwendigkeit einer Selbstkatheterisierung durch die verwendeten Dosierungen und die Einschätzung, ab welcher Restharnmenge eine Selbstkatheterisierung als notwendig erachtet wird, beeinflusst. Insgesamt kann jedoch festgehalten werden, dass insbesondere Patientinnen mit vorangegangener Hysterektomie, vaginalem Deszensus, unerkannten neurologischen Erkrankungen sowie mit einem hypotonen Detrusor, der sich beispielsweise durch einen schwachen Harnstrahl zeigt, ein erhöhtes Risiko für eine Restharnbildung mit Indikation für eine intermittierende Selbstkatheterisierung aufweisen (66). Gleichzeitig zeigen Studienergebnisse auch, dass sich das Risiko für Restharnbildung mit dem Bedarf einer Selbstkatheterisierung bei wiederholter Botulinumtoxininjektion nicht erhöht. Damit ist es bei

Patienten, bei denen bei der ersten Injektion keine Restharnbildung stattfand, unwahrscheinlich, dass bei erneuter Injektion bei unveränderter Dosis diese Komplikation mit der Notwendigkeit einer Selbstkatheterisierung auftritt (34).

In einer Beobachtungsstudie (n=47) von Abrar et al. (2020) war bei 43,8 % der Patienten eine Selbstkatheterisierung notwendig. Zusätzlich stellten die Autoren fest, dass ein Zusammenhang zwischen einer intermittierenden Selbstkatheterisierung und dem Auftreten von Harnwegsinfektionen festgestellt werden kann. So hatten PatientInnen mit Restharn-bedingter Selbstkatheterisierung ein mehr als fünffach höheres Risiko für Harnwegsinfektionen als Patienten ohne Selbstkatheterisierung (66).

Insgesamt handelt es sich bei Harnwegsinfektionen um eine weitere häufige Komplikation bei Botulinumtoxininjektionen zur Therapie der OAB. Auch bei Harnwegsinfektionen schwanken die Angaben zum prozentualen Auftreten in den Patientenkollektiven, beispielsweise traten bei Nitti et al. (2013) bei 15,5 % der PatientInnen Harnwegsinfektionen auf, in anderen Studien werden jedoch Werte zwischen 6,4 % und 35,0 % angegeben (62, 52). Bei wiederholter Injektion von Botulinumtoxin in der Harnblase besteht des Weiteren das Risiko der Bildung von Antikörpern gegen Botulinumtoxin A, die zu einem Therapieversagen führen kann (51).

2 Zielsetzung der Arbeit

Gemäß der aktuell gültigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wird die Botulinumtoxininjektion als Third-Line-Therapie der persistierenden OAB nach den konservativen Maßnahmen und der elektrischen Neuromodulation empfohlen (67). In der vorliegenden Arbeit sollen die Effektivität der Botulinumtoxininjektion und der Komplikationsrate nach der Behandlung bei einem Kollektiv von 65 erwachsenen Frauen mit OAB untersucht und mit den verfügbaren Ergebnissen anderer Studien verglichen werden.

3 Studiendesign, Patientenkollektiv und Methoden

3.1 Datenerhebung, Zeitraum und Patientenkollektiv

Zur Beantwortung der Fragestellung der Effektivität der Botulinumtoxininjektion zur Therapie der OAB und Komplikationsrate im Bayerischen Beckenbodenzentrum am ISAR Klinikum München wurde eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. In die Studie wurden ausschließlich weibliche Patienten einbezogen, die in der Abteilung im Zeitraum von zwölf Monaten zwischen Januar 2017 und Dezember 2017 behandelt wurden. Die relevanten Daten der Patientinnen wurden aus der medizinischen Dokumentation entnommen. Darüber hinaus wurde nach sechs Monaten nach der Operation den Patientinnen ein Fragebogen postalisch zugesandt.

In die Studie wurden ausschließlich erwachsene weibliche Patienten mit einer diagnostizierten OAB aufgenommen. Es fand keine Unterscheidung nach idiopathischen oder neurologischen Ursachen der OAB statt.

Es liegt ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München vor, in dem die Nachuntersuchung aller operierten Patientinnen des Bayerischen Beckenbodenzentrum genehmigt wurde.

3.2 Präoperative Diagnostik

Die Diagnostik zu den Beschwerden der Patientinnen erfolgte im Rahmen der prä- und postoperativen Anamnese mithilfe des Deutschen Beckenboden-Fragebogens sowie des ICIQ in der Kurzform. Der Deutsche Beckenboden-Fragebogen erhebt Informationen zu Blasen-, Darm-, Deszensus- und sexuellen Problemen und deren Schweregrad und Auswirkung auf die Lebensqualität. Der Fragebogen wurde ursprünglich in Australien durch Baessler et al. (2004) entwickelt und anschließend ins Deutsche übersetzt und für den deutschen Versorgungskontext validiert (68, 69).

Der Deutsche Beckenboden-Fragebogen umfasst insgesamt 42 Items und ergibt in Summe aus den unterschiedlichen Domänen Blase, Darm, Prolaps und Sex einen maximalen Beckenboden-Dysfunktions-Score von 40. In der durchgeführten Beobachtungsstudie wurde eine klassische Version der deutschen Beckenboden-Fragebogen sowie modifizierte Version des Deutschen Beckenboden-Fragebogens verwendet, die 15 Items mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten enthält. Die Befragung bezieht sich auf

das Befinden der Patientinnen in Bezug auf die Blasenfunktion in den vergangenen vier Wochen. Die Fragebögen sind im Anhang I dargestellt.

Der ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) stellt ein Instrument zur Diagnosestellung und Evaluation des Therapieverlaufs bei der Behandlung von Patientinnen mit Harninkontinenz dar. Der ICIQ wird bereits seit Ende der 1990er-Jahre als diagnostisches Hilfsmittel eingesetzt. Die Kurzform des ICIQ (ICIQ-SF) erfragt Parameter, die sich auf die Frequenz, Quantität und auslösende Faktoren der Harninkontinenz beziehen. Damit kann eine Einschätzung der Belastungs-, Drang- und Mischharninkontinenz erfolgen. Der Fragebogen enthält in der Kurzform nur vier Fragen mit unterschiedlichen Skalen und resultiert in einem Summenscore von 21 Punkten (70). Der Fragebogen wurde für die deutsche Sprache validiert.

Die Anamnese mithilfe des Deutschen Beckenboden-Fragebogens sowie der Kurzform des ICIQ wurde durch eine gynäkologische Untersuchung, eine Untersuchung des Urins, einer sonographischen Untersuchung sowie einer urodynamischen Untersuchung ergänzt.

3.3 Operationstechnik der Botulinumtoxininjektion

Für die Injektion von Botulinumtoxin zur Behandlung der OAB existiert kein standardisiertes Vorgehen. Bei der Applikation in den Detrusor wird daher häufig der ursprünglichen Beschreibung von Schurch et al. (2000) gefolgt. Der Eingriff erfolgt in Narkose, Analgosedierung oder in Lokalanästhesie (71).

Das Botulinumtoxin wird über ein starres videogestütztes Zystoskop ungefähr 2 mm in den M. detrusor vesicae außerhalb des Trigonums injiziert. Es erfolgten 20 Injektionen an unterschiedlichen Stellen mit insgesamt fünf Einheiten Botulinumtoxin à 0,5 ml. Das Vorgehen ist in Abbildung 5 dargestellt. Bei den Patientinnen der Studie wurde überwiegend rekonstruiertes Onabotulinumtoxin (Botox® der Firma Allergan) mit einer Dosierung von 100 IE/10 ml verwendet. In wenigen Fällen wurde eine niedrige oder höhere Dosierung von Botox® oder das Präparat Dysport® gewählt. Zur Applikation kann ebenso ein flexibles Instrument mit entsprechend langer Nadel verwendet werden. Die Blase sollte mit 150-200 ml gefüllt sein.

In den Anfängen der Botulinumtoxininjektion in der Harnblase haben Operateure darauf verzichtet, das Toxin am Trigonum und am Blasenboden einzusetzen. Neuere

Erkenntnisse zeigen jedoch, dass die Gefahr eines möglichen iatrogenen vesikoureteralen Refluxes nicht beobachtet werden kann (72). Darüber hinaus kann eine Injektion in den hochgradig sensibel innervierten Bereich des Trigonals durch die Wirkung auf die Afferenzen auf die Harnblase sinnvoll sein (51).

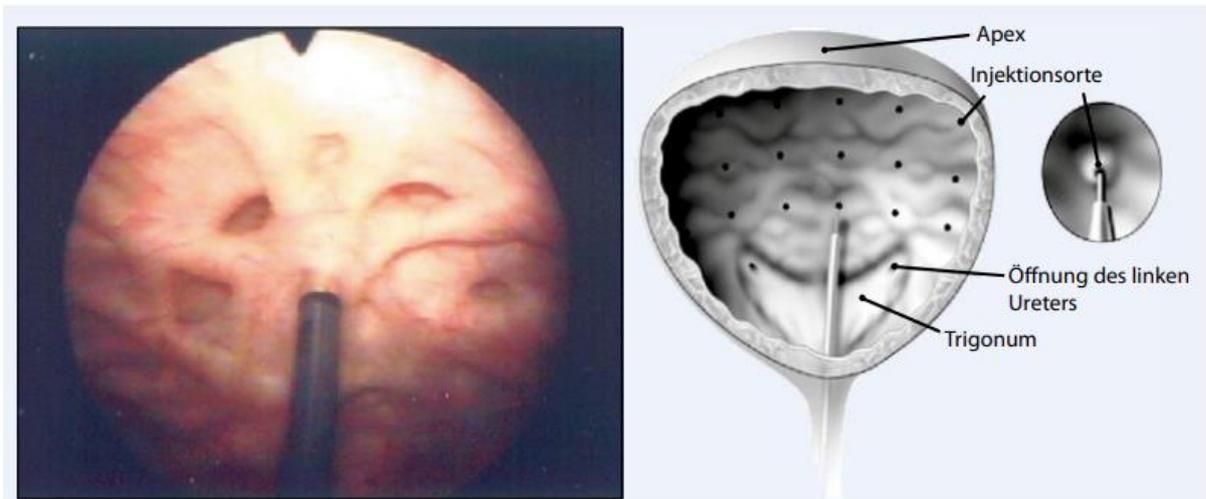


Abbildung 5: Injektion von Botulinumtoxin in den M. detrusor (Quelle: Schulte-Baukloh H (2012). Botulinumtoxin bei neurogener Blasenfunktionsstörung, S. 198. Der Urologe, 51, 198-203. Springer-Verlag). Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

3.4 Postoperative Kontrolle

Nach der erfolgten Operation und Botulinumtoxininjektion erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten eine postoperative Kontrolle: vor der Entlassung, nach einem Zeitraum von zwei Wochen sowie nach zwei Monaten. Zu diesen Zeitpunkten wurden eine erneute Anamnese, eine gynäkologische Untersuchung, eine Untersuchung des Urins sowie eine Messung des Restharnvolumens durchgeführt.

3.5 Evaluationsfragebogen

Nach einem Zeitraum von sechs Monaten nach der durchgeführten Botulinumtoxininjektion wurden den Patientinnen per Post ein Evaluationsfragebogen, der modifizierte Deutschen Beckenboden-Fragebogen sowie der ICIQ in der Kurzform mit der Bitte um Beantwortung zugesandt.

Der verwendete Evaluationsfragebogen ist in Anhang IV dargestellt und erfasste die folgenden Informationen:

- Verbesserung der Blasenschwäche durch die Botulinumtoxin-Injektion,
- zeitlicher Anhalt der Besserung,
- Notwendigkeit der Selbstkatheterisierung,
- Wunsch nach einer Wiederholung der Botulinumtoxininjektion und entsprechende Gründe.

3.6 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde SPSS (SPSS23.0, IBM, Chicago, USA) verwendet.

Es wurde mittels McNemar-Test unter Verwendung der Formel für den Chi-Quadrat-Test geprüft, ob es zwischen den präoperativen Ergebnissen und den Ergebnissen nach sechs Monaten signifikante Unterschiede gibt. Anhand der Fallzahlen und prozentualen Anteile kann berechnet werden, wie groß die Gesamtzahl an Patienten (immer 65), sowie wie hoch die Fallzahl der nicht Betroffenen zu beiden Zeitpunkten ist. Es wurde im Folgenden davon ausgegangen, dass jede Person die zum Prä-Zeitpunkt nicht betroffen war auch zum Post-Zeitpunkt nicht unter den Beschwerden litt. Damit können auch die vier Fallzahlen in der jeweiligen Kreuztabelle abgeleitet werden (die Kreuztabelle gibt die vier Häufigkeiten (Ja-Nein zu beiden Zeitpunkten) an.

Der ermittelte Wert wurde mit einem Tabellenwert verglichen um zu einer Testentscheidung zu kommen. Bei einem signifikanten Ergebnis kann man von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen in beiden Test/Untersuchungssituationen ausgehen.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der prospektiven Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit der Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der überaktiven Blase im Bayerischen Beckenbodenzentrum am ISAR Klinikum München dargestellt und erläutert.

4.1 Präoperative Daten des Patientenkollektivs

4.1.1 Zahl der Patienten

Insgesamt konnten 65 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden.

4.1.2 Alter

Das Alter der Patientinnen wies eine Spannweite von 31 bis 87 Jahren auf. Im Durchschnitt waren die einbezogenen Patientinnen 70 Jahre alt. In Tabelle 5 ist die Altersverteilung dargestellt.

Tabelle 5: Alter der Patientinnen

| Altersgruppe | Anzahl von Patientinnen (n=65) | Prozentsatz |
|--------------|--------------------------------|-------------|
| 30-49 Jahre | 4 | 6,1% |
| 50-59 Jahre | 7 | 10,8% |
| 60-69 Jahre | 16 | 24,6 % |
| 70-79 Jahre | 26 | 40% |
| 80-87 Jahre | 12 | 18,5% |
| Gesamt | 65 | 100% |

4.1.3 Parität

In Tabelle 6 ist die Anzahl der Geburten der Patientinnen, bei denen die Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der OAB dargestellt. Es wird deutlich, dass 38,4 % der Patientinnen zwei Kinder und jeweils etwa ein Viertel entweder kein oder ein Kind zur Welt gebracht hat.

Tabelle 6: Parität der Patientinnen

| Anzahl der Geburten | Anzahl von Patientinnen | Prozentsatz |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------|
| 0 | 16 | 24,6% |
| 1 | 14 | 21,5% |
| 2 | 25 | 38,5% |
| 3 und mehr | 10 | 15,4% |

4.1.4 Beschwerden

Die Beschwerden der Patientinnen wurden präoperativ mittels des Deutschen Beckenboden-Fragebogens sowie des ICIQ erfasst. Gegenstand der Analyse waren die Inkontinenzepisoden, die Tagesmiktionsfrequenz und die Nachtmiktionsfrequenz sowie die generelle Beeinträchtigung der Patientinnen mit Harnverlust im Alltag.

Von den 65 Patientinnen, die sich der Operation mit Botulinumtoxininjektion unterzogen haben, wiesen präoperativ 57 Patientinnen und damit 87,7 % eine Dranginkontinenz (OAB wet) auf.

Die Tagesmiktionsfrequenz lag zwischen 4 und 15, die durchschnittliche Anzahl der täglichen Miktionen bei 8,84. Die Verteilung der täglichen Miktion ist in der Abbildung 6 dargestellt. Bei den Patientinnen mit vorangegangener Botulinumtoxininjektion wies die Anzahl der täglichen Miktion mit 8,41 niedriger als bei den therapienaiven Patientinnen mit 9,10 auf.

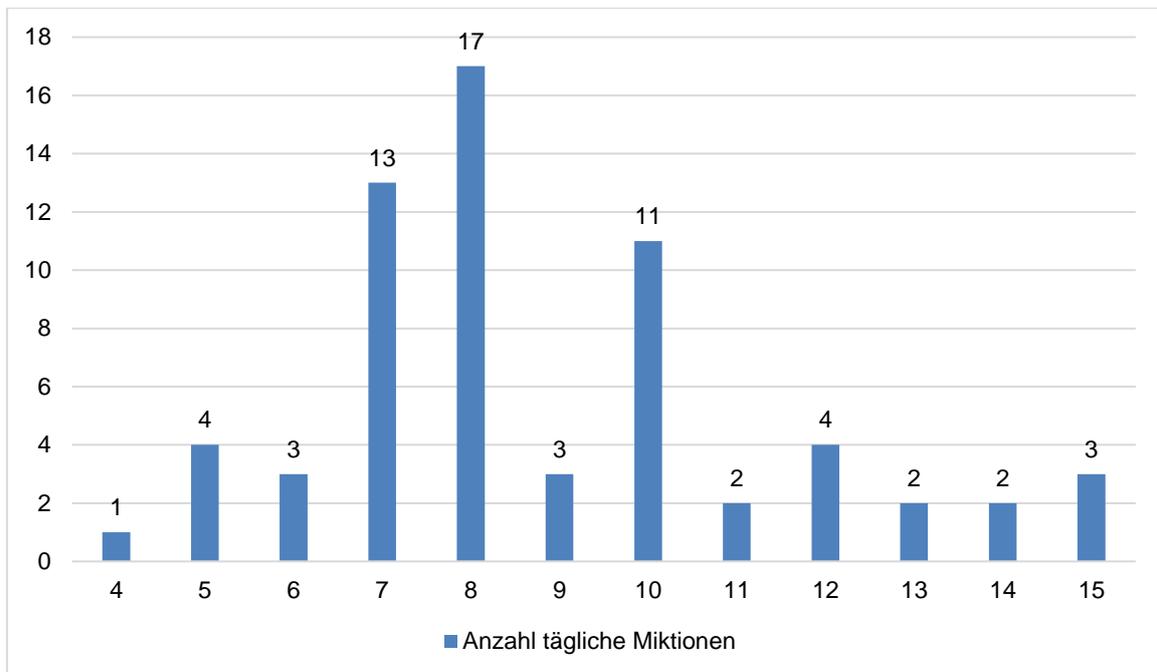


Abbildung 6: Verteilungsdiagramm Anzahl tägliche Miktionen, präoperativ

Eine Miktionsfrequenz von bis zu 7 pro Tag gilt nach dem Deutschen Beckenboden-Fragebogen als nicht pathologisch. Dies traf in der Studienkohorte auf 21 Patientinnen zu. Von diesen wurden fünf Patientinnen zuvor bereits mit Botulinumtoxin behandelt und wiesen eine Blasenkapazität von weniger als 300 ml sowie eine Dranginkontinenz auf.

Bei 44 Patientinnen konnte mithilfe des Deutschen Beckenboden-Fragebogens eine Pollakisurie diagnostiziert werden, die durch eine Tagesmiktionsfrequenz von acht bis 15 definiert ist. Von diesen 44 Patientinnen erhielten 16 bereits zuvor eine Botulinumtoxininjektion.

In Abbildung 7 ist das Verteilungsdiagramm zur Anzahl der nächtlichen Miktionen dargestellt. Die durchschnittliche Anzahl der nächtlichen Miktionen lag bei 2,82. Zwischen den therapienaiven Patientinnen und den Patientinnen mit vorangegangener Botulinumtoxininjektion konnte kein relevanter Unterschied im Bereich Nykturie festgestellt werden.

Neun Patientinnen wiesen nächtliche Miktionen von 0 oder 1 auf, die dem physiologischen Normbereich entspricht. Von diesen Patientinnen hatten fünf keine Pollakisurie. Drei der neun Patientinnen erhielten zuvor eine Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der überaktiven Blase.

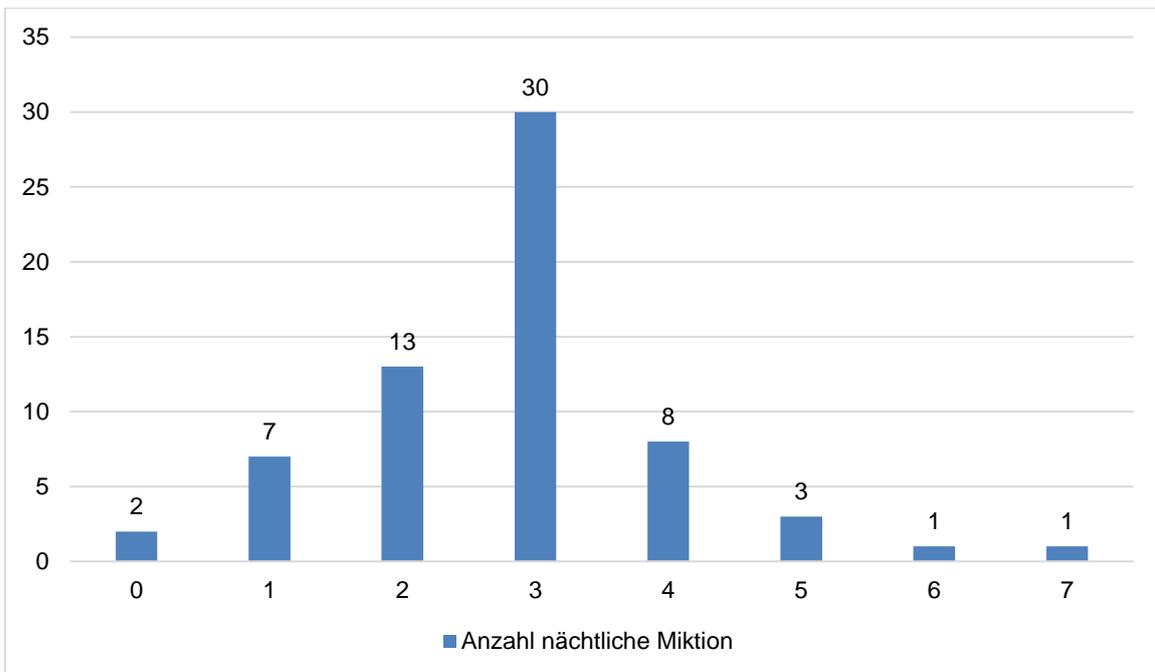


Abbildung 7: Verteilungsdiagramm Anzahl nächtliche Miktion, präoperativ

In Tabelle 7 ist eine Matrix mit den Indikationen der Dranginkontinenz im Zusammenhang mit den anderen Beschwerden dargestellt. Von den acht Patientinnen ohne Dranginkontinenz zeigten sieben Blasenkapazitäten von mehr als 300 ml.

Tabelle 7: Ergebnisse zu präoperativen Beschwerden der Dranginkontinenz

| | Insgesamt | Hiervon ohne Pollakisurie | Hiervon mit Pollakisurie | Hiervon nur mit Nykturie |
|------------------------------------|-----------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Patientinnen mit Dranginkontinenz | 57 | 5 | 39 | 5 |
| Patientinnen ohne Dranginkontinenz | 8 | 1 | 6 | 1 |

Im Rahmen der präoperativen Anamnese wurden die Beschwerden der Patientinnen zudem mittels des ICIQ erfasst. Die durchschnittliche Summenscore des Fragebogens lag bei 16,17 von maximal erreichbaren 21 Punkten. Die durchschnittliche ICIQ-Sum-

menscore unterschied sich zwischen den therapie-naiven Patientinnen und den Patientinnen mit vorangegangener Botulinumtoxininjektion um etwa 0,3 Punkte (16,36 bei therapieerfahrenen vs. 16,04 bei therapie-naiven Patientinnen), dies ist statistisch nicht signifikant.

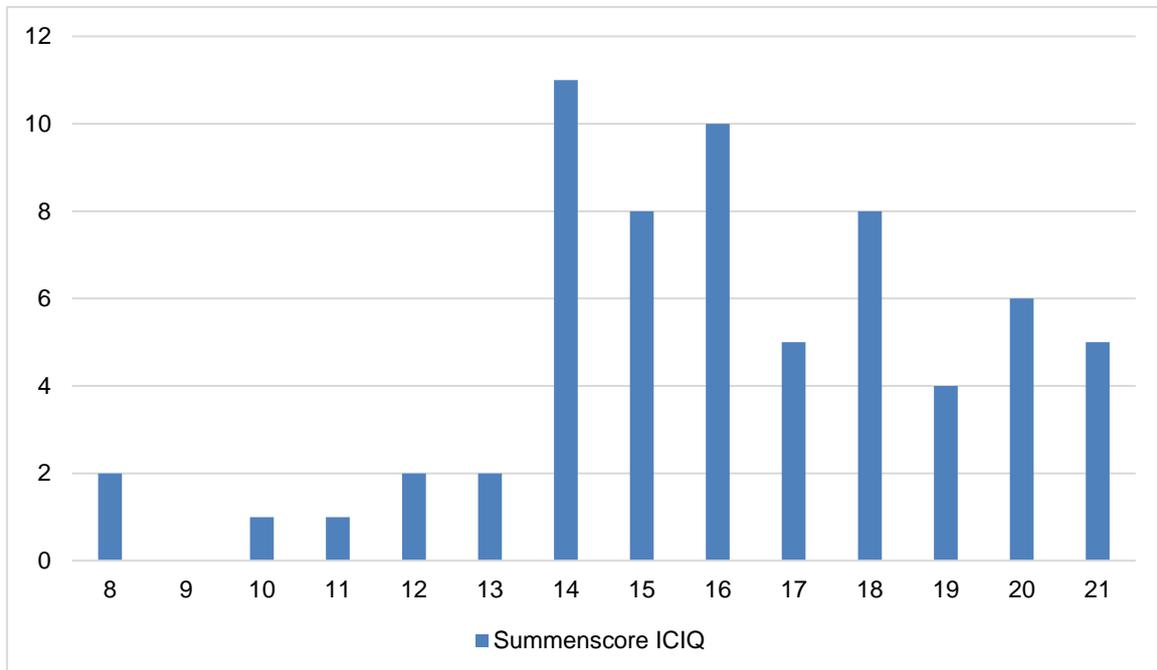


Abbildung 8: Verteilungsdiagramm zum ICIQ Summenscore, präoperativ

4.1.5 Operative Anamnese

Die Erfassung der operativen Anamnese der Patientinnen war von Bedeutung, da aus Studienergebnissen bekannt ist, dass beispielsweise ein Zustand nach Hysterektomie bei Frauen ein bekannter Prädiktor für die Erfolgsraten der Botulinumtoxininjektion zur Therapie der OAB darstellt (66). Bei der operativen Anamnese der 65 Patientinnen konnten folgende Befunde abgeleitet werden:

- Zustand nach Hysterektomie (n=32)
 - o davon mit Anzahl der Geburten:
 - Nullipara: 6
 - Primipara: 8
 - Sekundipara: 1
 - Multipara: 5
- Zustand nach Prolapsoperationen (n=15), davon 13 mit Hysterektomie,
- Zustand nach Kolposuspension (n=5), davon:
 - o Kolposuspension + Hysterektomie + Prolapsoperation (n=4),

- Kolposuspension + Hysterektomie (n=1),
- Zustand nach TVT/TVO (Tension Free Vaginal Tape / Transobturator Tape),
- Zustand nach Remeex-System (n=3),
- Zustand nach sakraler Neuromodulation (n=3).

4.1.6 Restharn und Blasenkapazität

Präoperativ wurde bei keinen Patientinnen Restharn festgestellt. Die urodynamisch gemessene Blasenkapazität wies bei 48 Patientinnen weniger als 300 ml, bei 17 Patientinnen mehr als 300 ml auf.

4.2 Operative Behandlung

4.2.1 Auswahl von Botulinumtoxin

In Abbildung 9 ist die Auswahl der eingesetzten Arzneimittel sowie der Dosierung dargestellt. Die drei Patientinnen, die Botulinumtoxin in der Dosierung 150 I. E. bzw. 200 I. E. der Firma Allergan erhalten haben, wiesen einen Zustand nach mehreren vorangegangenen Botulinumtoxininjektionen auf. Gleiches trifft auf die Patientinnen zu, bei denen Dysport® der Firma Ipsen eingesetzt wurde.

Bei denjenigen Patientinnen, die 50 I.E. Botox® erhielten, wurde bei einer Patientin bereits zuvor 100 I.E. Botox® injiziert. Anschließend wurde eine intermittierende Selbstkatheterisierung notwendig, sodass bei der Operation 50 I.E. Botox® verwendet wurden. Die weiteren zwei Patientinnen wiesen keine Historie von Botulinumtoxininjektionen auf. Bei den drei Patientinnen wurde eine Blasenkapazität von mehr als 300 ml festgestellt. Aus diesem Grund wurde eine reduzierte Menge von Botulinumtoxin verwendet, um postoperative Komplikationen zu vermeiden.

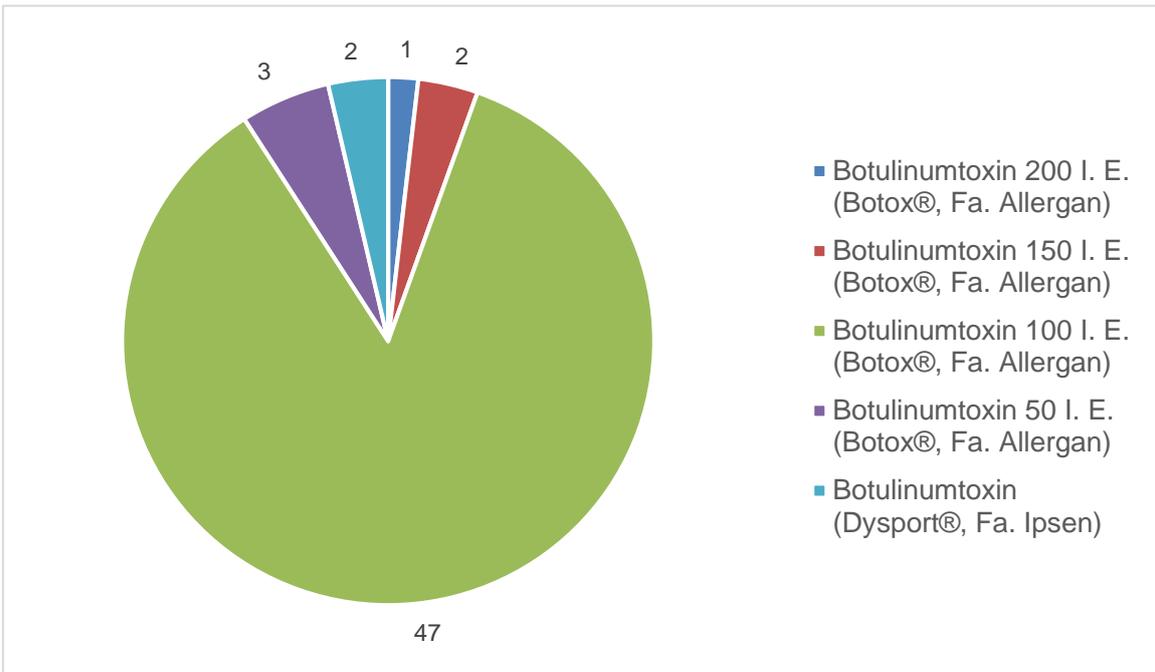


Abbildung 9: Auswahl von Botulinumtoxin

4.2.2 Zahl der Operationen

In Abbildung 10 ist die Anzahl der vorangegangenen Botulinumtoxininjektionen dargestellt.

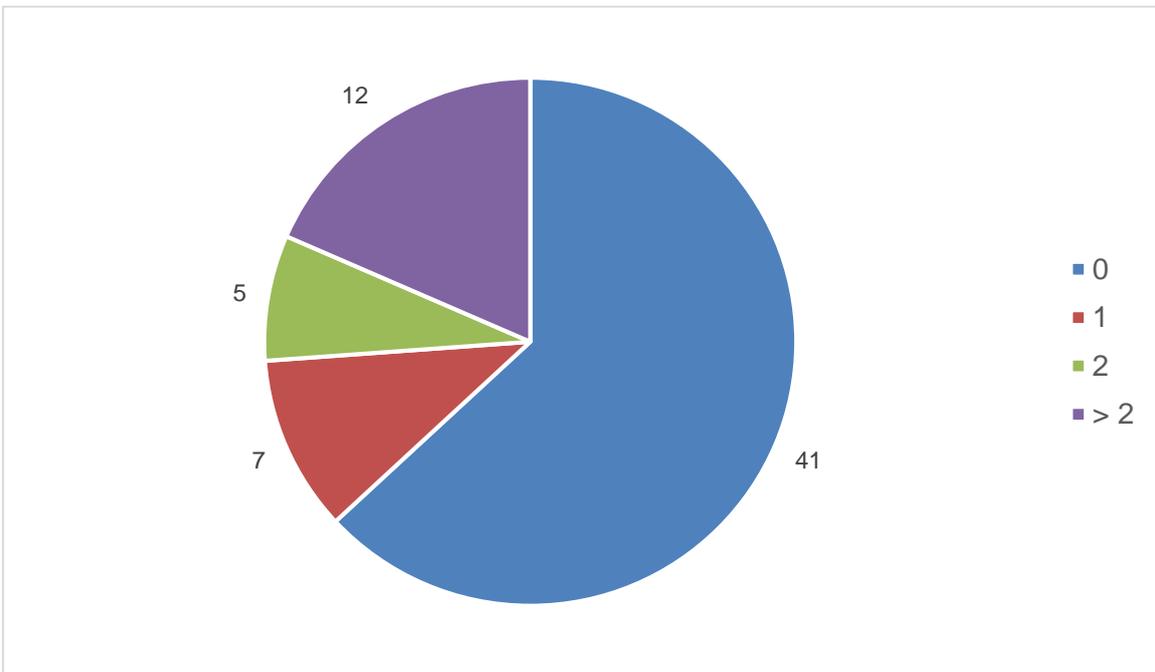


Abbildung 10: Anzahl der vorangegangenen Botulinumtoxininjektionen

4.3 Ergebnisse vor der Entlassung, nach zwei Wochen und nach zwei Monaten

Vor der Entlassung erfolgten eine gynäkologische Untersuchung, eine Untersuchung des Urins sowie eine Messung des Restharnvolumens. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patientinnen keine Beschwerden. Das Restharnvolumen lag bei allen Patientinnen im Normbereich. Eine Patientin mit Multiple Sklerose und bekannter Blasenentleerungsstörung musste sich weiterhin selbst katheterisieren.

Nach zwei Wochen, sowie nach zwei Monaten wurde im Zuge der Anamnese und Untersuchung erforderliche Studiendaten erfasst. Auftretende Harnwegsinfektionen, Restharnvolumen, Notwendigkeit der ISK und subjektive Einschätzung der Beschwerden wurden in diesem Zeitraum analysiert.

4.3.1 Beschwerden

Nach zwei Wochen waren 57 (87,7%), nach 2 Monaten 58 (89,2%) Patientinnen kontinent. Bei acht (12,3%) bzw. sieben (10,8%) Patientinnen konnte weiterhin eine Dranginkontinenz festgestellt werden. 57 Patientinnen (87,7%) haben nach zwei Wochen über eine Verbesserung der Symptomatik berichtet. Bei acht Patientinnen (12,3%) konnte durch die Botulinumtoxininjektion keine Verbesserung der Beschwerden erreicht werden. Nach zwei Monaten verringerte sich Anzahl der Patientinnen mit Symptomatik-Verbesserung auf 53 (81,5%), gleichzeitig berichteten 9 Patientinnen (13,8%) über eine Verschlechterung.

4.3.2 Harnwegsinfekt

Von den 65 Patientinnen trat in 2 Wochen bei 13 (20%), in 2 Monaten bei 8 (12,3%) Patientinnen ein Harnwegsinfekt auf, der mithilfe von Antibiotika behandelt werden musste.

4.3.3 Restharn

In einem Beobachtungszeitraum von zwei Wochen wiesen zwölf Patientinnen (18,5%) einen Restharn von mehr als 100 ml auf.

4.3.4 Intermittierender Selbstkatheterismus

Ein intermittierender Selbstkatheterismus war nach zwei Wochen bei insgesamt sechs (9,2%), nach 2 Monaten bei vier (6,2%) Patientinnen notwendig.

Die Tabelle 8 zeigt in der Matrix den Ergebnisvergleich präoperativ, nach 2 Wochen sowie 2 Monaten nach der Behandlung.

Tabelle 8: Ergebnisse präoperativ, nach 2 Wochen und nach 2 Monaten

| | Ergebnisse präoperativ | | Ergebnisse nach 2 Wochen | | Ergebnisse nach 2 Monaten | |
|------------------------------|------------------------|------|--------------------------|------|---------------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Dranginkontinenz | 57 | 87,7 | 8 | 12,3 | 7 | 10,8 |
| HWI | 15 | 23,1 | 13 | 20 | 8 | 12,3 |
| Restharn | 0 | | 12 | 18,5 | | |
| ISK | 1 | 1,5 | 6 | 9,2 | 4 | 6,2 |
| Verbesserung Beschwerden | | | 57 | 87,7 | 53 | 81,5 |
| Verschlechterung Beschwerden | | | 3 | 4,6 | 9 | 13,8 |
| Beschwerden idem | | | 5 | 7,7 | 3 | 4,6 |

4.4 Ergebnisse nach sechs Monaten

Ergebnisse nach 6 Monaten wurden mittels des modifizierten Deutschen Beckenboden Fragebogen, der ICIQ in der Kurzform und Evaluationsfragebogen erfasst. Die verwendeten Fragebögen sind in Anhang II-IV dargestellt.

Die folgenden Parameter der genannten Fragebögen sind Teil der Erhebungen:

- Beschwerden, Tagesmiktionsfrequenz, Nachtmiktionsfrequenz
- ICIQ-Score
- Verbesserung der Blasenschwäche durch die Botulinumtoxininjektion,
- zeitlicher Anhalt der Besserung,
- Notwendigkeit der Selbstkatheterisierung,

- Wunsch nach einer Wiederholung der Botulinumtoxininjektion und entsprechende Gründe.

4.4.1 Beschwerden

Nach sechs Monaten nach der Botulinumtoxininjektion trat bei 22 (33,8%) der 65 Patientinnen noch eine Dranginkontinenz auf. Damit waren nach sechs Monaten 61,4 % weniger Frauen durch die Dranginkontinenz betroffen als vor der Operation.

23 Patientinnen (35,4%) haben weiterhin über Pollakisurie geklagt, was sich im Vergleich zu den präoperativen Daten um 48 % geringer darstellt. Die durchschnittliche Anzahl täglicher Miktion, der mittels des modifiziertes Deutschen Beckenboden-Fragebogens abgefragt wurde, lag nach sechs Monaten bei 7,08 und damit 20,0 % unter dem präoperativen Wert. In Abbildung 11 ist ein Diagramm zur Verteilung der Anzahl täglicher Miktion bei den 65 Patientinnen ersichtlich. Im Durchschnitt konnte die Tagesmiktionsfrequenz um 15,6 % verbessert werden.

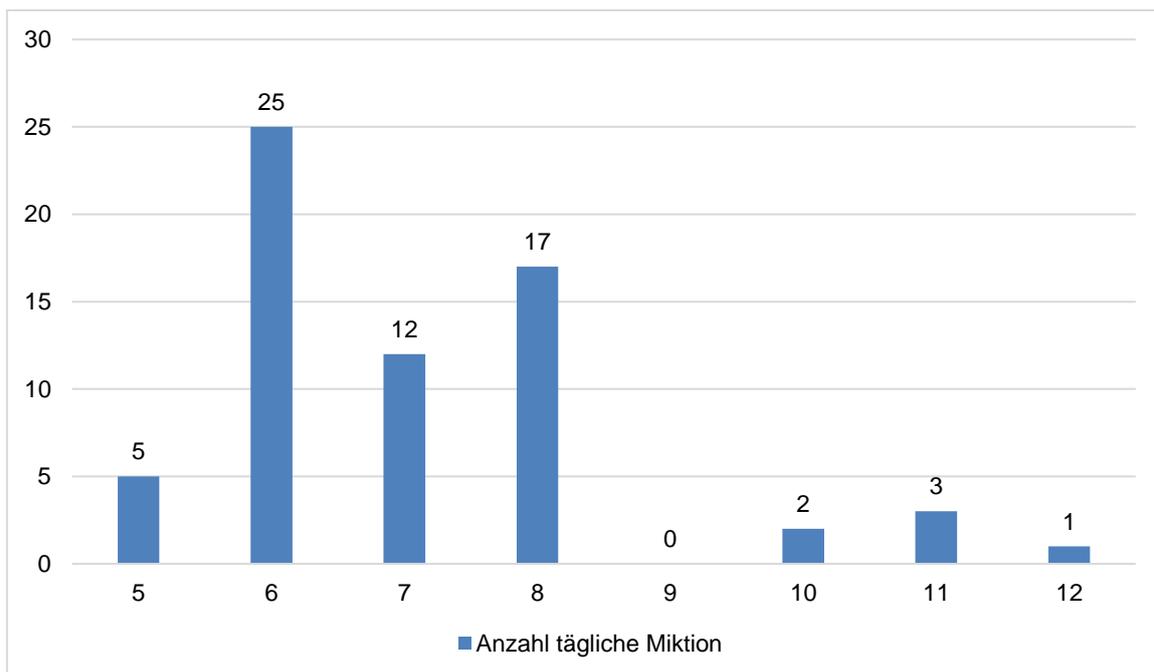


Abbildung 11: Verteilungsdiagramm Anzahl tägliche Miktion, nach sechs Monaten

Hinsichtlich der Nykturie lag der durchschnittliche Summenscore der 65 Patientinnen bei 1,64 und damit 41,7 % unter dem präoperativen Wert. In Abbildung 12 ist die Verteilung der Anzahl nächtlicher Miktion dargestellt. Im Durchschnitt konnte die Nachtmiktionsfrequenz um 43,8 % verbessert werden.

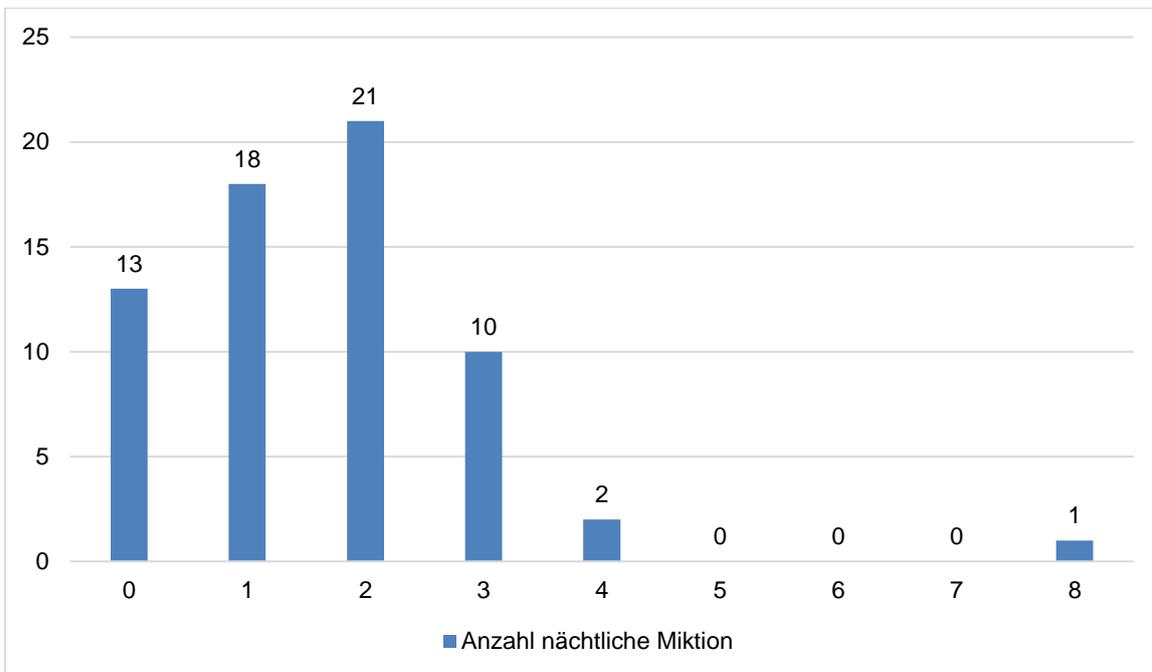


Abbildung 12: Verteilungsdiagramm Anzahl nächtliche Miktion, nach sechs Monaten

Die Tabelle 9 zeigt in der Matrix den Ergebnisvergleich präoperativ und nach 6 Monaten.

Tabelle 9: Ergebnisse präoperativ und nach 6 Monaten

| | Ergebnisse präoperativ | | Ergebnisse nach 6 Monaten | |
|------------------|------------------------|------|---------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Dranginkontinenz | 57 | 87,7 | 22 | 33,8 |
| Pollakisurie | 44 | 67,7 | 23 | 35,4 |
| Nykturie | 56 | 86,2 | 34 | 52,3 |

Auf Basis der durchgeführten McNemar-Tests ergeben sich signifikante Verbesserungen (p-Wert <0,001) aller drei Beschwerden nach 6 Monaten.

Tabelle 10: Dranginkontinenz präoperativ und nach 6 Monaten: Kreuztabelle

| | | | Dranginkontinenz nach 6 Monaten | | |
|------------------------------|------|--|---------------------------------|-------------|--------------|
| | | | Nein | Ja | Gesamt |
| Dranginkontinenz präoperativ | Nein | Anzahl % von Dranginkontinenz präoperativ | 8 100.0% | 0 0.0% | 8 100.0% |
| | Ja | Anzahl % von Dranginkontinenz präoperativ | 35 61.4% | 22 38.6% | 57 100.0% |
| Gesamt | | Anzahl % von Dranginkontinenz präoperativ | 43 66.2% | 22 33.8% | 65 100.0% |

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | Exakte Sig. (zweiseitig) |
|---------------------------|------|--------------------------|
| McNemar-Test | | <.001 ^a |
| Anzahl der gültigen Fälle | 65 | |

a. Verwendete Binomialverteilung.

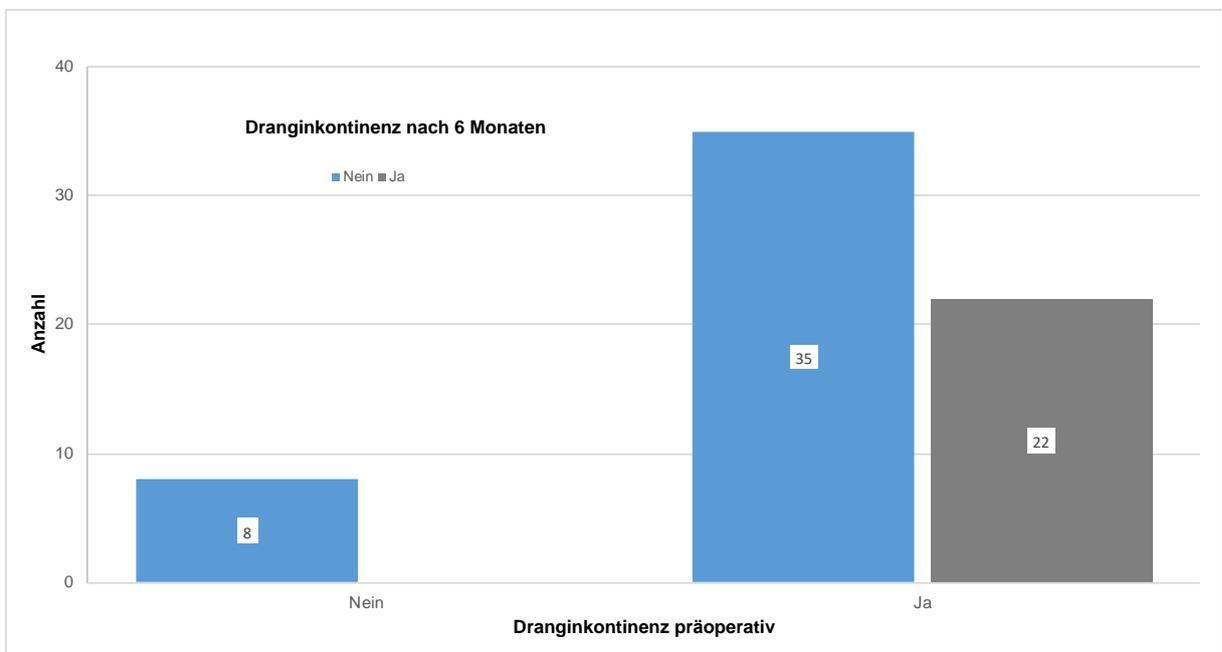


Abbildung 13: Dranginkontinenz präoperativ und nach 6 Monaten

Tabelle 11: Pollakisurie präoperativ und nach 6 Monaten: Kreuztabelle

| | | | Pollakisurie nach 6 Monaten | | |
|--------------------------|------|--|-----------------------------|-------------|--------------|
| | | | Nein | Ja | Ge- samt |
| Pollakisurie präoperativ | Nein | Anzahl % von Pollakisurie präoperativ | 21 100.0% | 0 0.0% | 21 100.0% |
| | Ja | Anzahl % von Pollakisurie präoperativ | 21 47.7% | 23 52.3% | 44 100.0% |
| Gesamt | | Anzahl % von Pollakisurie präoperativ | 42 64.6% | 23 35.4% | 65 100.0% |

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | Exakte Sig. (zweiseitig) |
|---------------------------|------|-----------------------------|
| McNemar-Test | | <.001 ^a |
| Anzahl der gültigen Fälle | 65 | |

a. Verwendete Binomialverteilung.

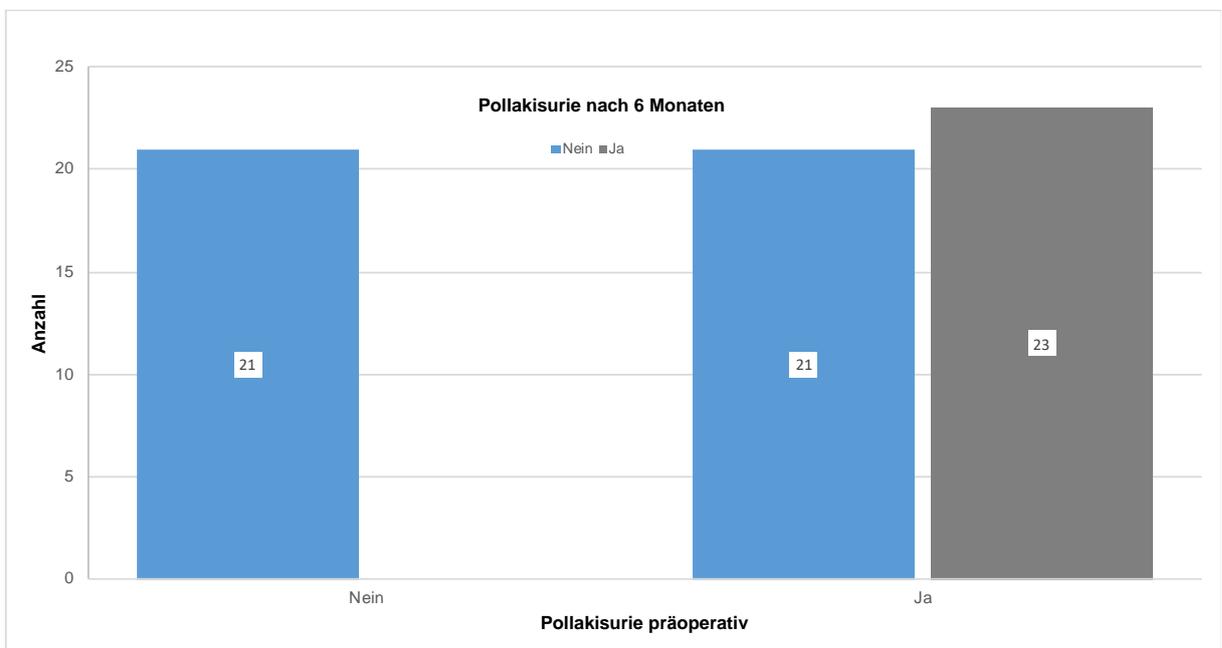


Abbildung 14: Pollakisurie präoperativ und nach 6 Monaten

Tabelle 12: Nykturie präoperativ und nach 6 Monaten: Kreuztabelle

| | | | Nykturie nach 6 Monaten | | |
|----------------------|------|---|-------------------------|-------------|--------------|
| | | | Nein | Ja | Gesamt |
| Nykturie präoperativ | Nein | Anzahl % von Nykturie präoperativ | 9 100.0% | 0 0.0% | 9 100.0% |
| | Ja | Anzahl % von Nykturie präoperativ | 22 39.3% | 34 60.7% | 56 100.0% |
| Gesamt | | Anzahl % von Nykturie präoperativ | 31 47.7% | 34 52.3% | 65 100.0% |

Chi-Quadrat-Tests

| | Wert | Exakte Sig. (zweiseitig) |
|---------------------------|------|-----------------------------|
| McNemar-Test | | <.001 ^a |
| Anzahl der gültigen Fälle | 65 | |

a. Verwendete Binomialverteilung.

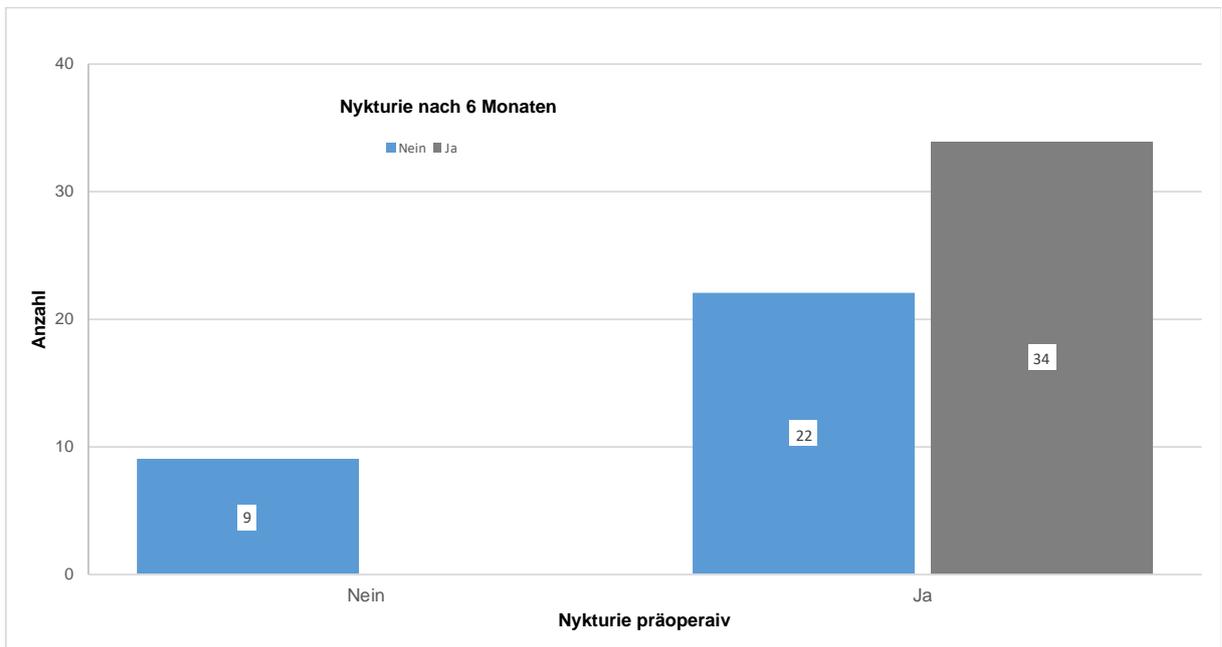


Abbildung 15: Nykturie präoperativ und nach 6 Monaten

Der ICIQ-Summenscore der 65 Patientinnen lag sechs Monate nach der Botulinumtoxininjektion mit durchschnittlich 11,4 Punkten etwa 29,8 % unter dem Durchschnittswert vor der Injektion. In Abbildung 16 ist das Verteilungsdiagramm der Summenscores dargestellt. Darin wird deutlich, dass im Vergleich zu den präoperativen Werten nach sechs Monaten eine deutlich größere Spannbreite und inhomogenere Verteilung erkennbar ist. Im Durchschnitt konnten die ICIQ-Summenscores der 65 Patientinnen innerhalb der sechsmonatigen Beobachtungszeit um 30,3 % verbessert werden.

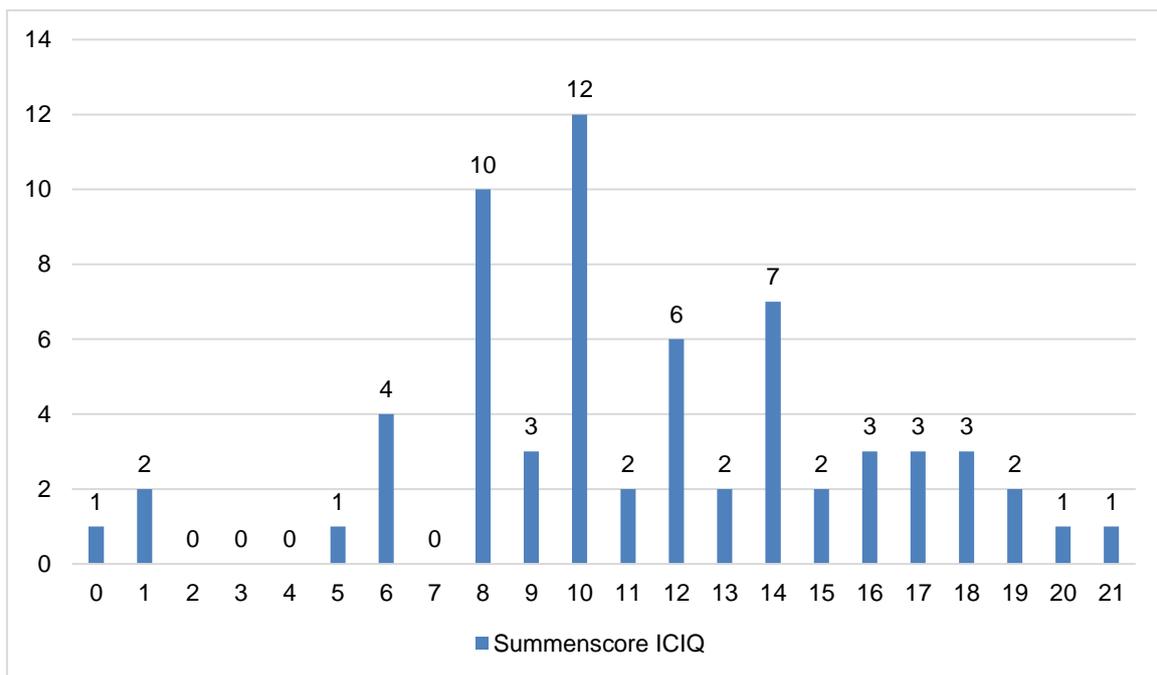


Abbildung 16: Verteilungsdiagramm zum ICIQ Summenscore, nach sechs Monaten

In Tabelle 10 ist die prozentuale Verbesserung der Symptomatik der verschiedenen Teilbereiche des modifizierten Deutschen Beckenboden-Fragebogens sowie des ICIQ dargestellt. Es ist ersichtlich, dass hinsichtlich der Beschwerden im Bereich der Diurie therapienaive Patientinnen etwas mehr von der Botulinumtoxininjektion profitierten als Patientinnen mit vorangegangener Botulinumtoxininjektion. Jedoch konnten bei den therapieerfahrenen Patientinnen im Durchschnitt eine größere Verbesserung bei der Nykturie erreicht werden. Der Therapieerfolg, der sich mithilfe des ICIQ erfassen lässt, unterscheidet sich zwischen den beiden Patientinnengruppen nur unwesentlich.

Tabelle 13: Verbesserung der Symptomatik bei therapieerfahrenen und therapienaiven Patientinnen

| | Tagesmiktionsfrequenz | Nachtmiktionsfrequenz | ICIQ |
|--------------------------------|---|-----------------------|--------|
| | Prozentuale Abweichung (Summenscore nach sechs Monaten vs. präoperativem Summenscore) | | |
| Therapieerfahrene Patientinnen | 82,2 % | 45,6 % | 68,4 % |
| Therapienaive Patientinnen | 78,8 % | 65,2 % | 71,2 % |

4.4.2 Harnwegsinfekt

Bei acht Patientinnen (12,3%) trat im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten ein Harnwegsinfekt auf.

4.4.3 Intermittierender Selbstkatheterismus

Ein intermittierender Selbstkatheterismus war bei drei Patientinnen (4,6%) notwendig. Bei einer dieser Patientinnen wurde Multiple Sklerose bereits vor der Operation bekannt, bei der anderen Patientinnen erst postoperativ diagnostiziert.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.5.1 Verbesserung und Verschlechterung der Symptomatik

Zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik werden die Ergebnisse des Evaluationsfragebogens diskutiert, den die Patientinnen nach sechs Monaten ausgefüllt haben. Die Frage nach der Entwicklung der Beschwerden (1 – sehr gute Verbesserung, 6 – Verschlechterung) beantworteten die 65 Patientinnen im Durchschnitt mit einer Punktwertung von 2,63 und damit einer guten bis mäßigen Verbesserung der Symptome. Die therapienaiven Patientinnen bewerteten die Verbesserung ihrer Symptome im Durchschnitt mit 2,78 etwas besser als die Patientinnen mit vorangegangenen Botulinumtoxininjektion mit 2,38. Insgesamt gaben elf Patientinnen (16,9%) nach sechs Monaten an, dass sich ihre Beschwerden gar nicht verbessert hatten und drei Patientinnen (4,6%) berichteten von einer Verschlechterung der Symptome. Damit war bei 14 von 65 Patientinnen (26,2%) keine Verbesserung eingetreten.

In einer weiteren Frage wurden die Patientinnen nach dem zeitlichen Anhalten der verbesserten Beschwerden befragt. Bei den 52 Patientinnen (80%), die diese Frage beantworteten, lag die durchschnittliche Zeit mit verbesserter Symptomatik bei 5,94 Monaten.

4.5.2 Komplikationen und Wunsch nach Re-Botulinumtoxininjektion

Hinsichtlich der Komplikationen der Botulinumtoxininjektion während der Beobachtungszeit wurden die Patientinnen zudem befragt, ob eine Selbstkatheterisierung notwendig war bzw. ist und falls ja, wie lange diese erforderlich war. Von 65 Patientinnen gaben sechs Patientinnen (9,2%) an, dass eine Selbstkatheterisierung notwendig war. Die maximale Zeit der intermittierenden Selbstkatheterisierung lag bei sechs Monaten. Zu den Komplikationen, die im Beobachtungszeitraum auftraten, zählten zudem Harnwegsinfektionen bei acht von 65 Patientinnen (12,3 %).

Zuletzt wurden die Patientinnen in dem Fragebogen gefragt, ob sie eine Wiederholung der Botulinumtoxininjektion zur Therapie der überaktiven Blase wünschen würden und wenn nein, welche Gründe dagegen vorlagen. Von den 65 befragten Patientinnen gaben 37 Patientinnen (56,9 %) an, dass sie eine Wiederholung des Eingriffs wünschen würden. 27 Patientinnen (41,5 %) gaben an, dass keine Wiederholung gewünscht wird und eine Patientin war unentschieden. Von den 27 Patientinnen, für die kein erneuter Eingriff in Frage kommt, nannten 21 (35%) eine unzureichende oder zu kurze Wirkung als wesentliches Entscheidungskriterium. Vier Patientinnen (6,2%) gaben Nebenwirkungen bzw. Komplikationen wie die intermittierende Selbstkatheterisierung oder Störfaktoren wie den Krankenhausaufenthalt als Ursachen für einen nicht gewünschten weiteren Eingriff an.

5 Diskussion

Die OAB ist mit Prävalenzraten von 12,8 % bei Frauen und 10,8 % bei Männern eine häufige Erkrankung, die auf der einen Seite vielfältige Ursachen aufweist und auf der anderen Seite zu Beschwerden führt, die mit signifikanten Einschränkungen in die Lebensqualität der Betroffenen verbunden ist (4). Für die Behandlung der OAB existieren etablierte medikamentöse Therapien, die jedoch insbesondere im Fall von Anticholinergika mit verschiedenen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfungen oder verschwommener Sicht verbunden sind (73). Aufgrund der Nebenwirkungen zeigt die Behandlung mit Anticholinergika eine sehr geringe Langzeit-Patientencompliance mit Bandbreiten von 12,0 bis 39,4 % nach 12 Monaten und 0 bis 16 % nach 36 Monaten (74).

Neben der sakralen Neuromodulation stellt die Botulinumtoxininjektion in den M. detrusor vesicae eine weitere Behandlungsoption dar, wenn die konservativen Therapien nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben oder entsprechende Kontraindikationen vorliegen. In der vorliegenden Arbeit wurde der Erfolg sowie die Komplikationen der Botulinumtoxininjektion zur Therapie der OAB an einer Population von 65 Patientinnen im Bayerischen Beckenbodenzentrum am ISAR Klinikum München von 01.01.2017 bis 31.12.2017 untersucht. Zur Beurteilung des Erfolgs des Eingriffs wurden präoperativ die Beschwerden bzw. Symptome der OAB mithilfe einer Befragung unter Verwendung des Deutschen Beckenboden-Fragebogens sowie des ICIQ erfasst. Nach zwei Wochen erfolgte eine erneute Untersuchung und qualitative Befragung der Patientinnen und nach einem Zeitraum von sechs Monaten eine erneute Befragung mithilfe des Deutschen Beckenboden-Fragebogens, des ICIQ sowie eines Evaluierungsfragebogens.

Von 65 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren wiesen präoperativ 87,7 % eine Dranginkontinenz auf. Mithilfe der Botulinumtoxininjektion konnte nach sechs Monaten der Anteil der Patientinnen mit Dranginkontinenz auf 33,8 % gesenkt werden. Die Symptomatik der Pollakisurie, die durch die Tagesmiktionsfrequenz definiert wird, konnte bei den Patientinnen um durchschnittlich 15,6 % verbessert werden. Dabei profitierten Patientinnen mit einer vorangegangenen Botulinumtoxininjektion hinsichtlich der Pollakisurie etwas mehr von dem wiederholten Eingriff als therapie-naive Patientinnen.

Bei der Symptomatik der Nykturie konnten die Beschwerden nach den Angaben im Deutschen Beckenboden-Fragebogen durchschnittlich um 43,8 % verbessert werden. Bei diesen Symptomen profitierten therapienaive Patientinnen deutlich mehr von der Botulinumtoxininjektion als therapieerfahrene Patientinnen.

Die Symptome des Harnverlustes, die mithilfe des ICIQ erfasst wurden, konnten in einem Zeitraum von sechs Monaten um durchschnittlich 30,3 % verbessert werden. Beim Harnverlust konnte kein relevanter Unterschied zwischen therapieerfahrenen und therapienaiven Patientinnen hinsichtlich des klinischen Erfolgs festgestellt werden.

Subjektiv bewerteten die befragten 65 Patientinnen nach sechs Monaten im Durchschnitt die Verbesserung der Beschwerden als gut bis mäßig. Dabei bewerteten die therapienaiven Patientinnen die Verbesserung der Symptome etwas besser als Patientinnen mit vorangegangener Botulinumtoxininjektion. 16,9 % der Patientinnen spürten keine Verbesserung der Symptome und 4,6 % berichteten eine Verschlechterung. Die Verbesserung der Symptomatik hielt im Durchschnitt 5,94 Monate an.

Zur Effektivität der Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der OAB stehen nur wenige Head-to-Head-Studien zur Verfügung. Daher muss zur Bewertung des klinischen Nutzens auf gepoolte Analysen zurückgegriffen werden, bei welchen die Effektivität der Botulinumtoxininjektion im Vergleich zu den konservativen medikamentösen Therapien über statistische Verfahren abgeleitet wird. Die Ergebnisse der Meta-Analysen deuten darauf hin, dass mithilfe von Botulinumtoxininjektionen eine größere Reduktion der Inkontinenzepisoden und des Harndrangs erreicht werden kann als mit medikamentösen Therapien (53). Die Studien zeigen, dass dosisabhängig eine klinisch relevante Reduktion der Inkontinenz um bis zu 80 % und der Miktionsfrequenz um bis zu 27 % erreicht werden kann.

Miyagawa et al. (2010) haben 30 Patienten mit OAB mit 100 bis 300 I. E. Botulinumtoxin A über einen Zeitraum von 36 Wochen behandelt. Bei den Patienten mit neurogenen Ursachen der OAB wurden 94,7 % der Injektionen als effektiv bewertet. Bei den nicht-neurogenen Ursachen traf dies auf 85,7 % der Injektionen zu (75).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anzahl der Inkontinenzepisoden nicht erfasst, jedoch zeigen die Erkenntnisse zur Dranginkontinenz, dass die hohen Studienwerte der Symptomverbesserung im klinischen Versorgungsalltag nicht erreicht werden konnten. Die Beschwerden der Pollakisurie konnten um durchschnittlich 15,6 % gesenkt werden, während in den Studien eine Verbesserung um bis zu 27 % beobachtet

werden konnte. Auch in diesem Bereich muss daher festgehalten werden, dass die Beobachtungsdaten der vorliegenden Studie im klinischen Versorgungsalltag hinsichtlich der Verbesserung der Symptome der Pollakisurie hinter den Studiendaten der Meta-Analysen liegen. Das zeitliche Anhalten der verbesserten Symptome lag in der vorliegenden Studie mit durchschnittlich 5,94 Monaten jedoch deutlich höher als bei den Einzelstudien, die beispielsweise Drake et al. (2017) in ihre Meta-Analyse einbezogen haben (53).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen der Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der OAB sind aus Studiendaten vor allem das Auftreten einer Harnwegsinfektion sowie eine chronische Harnretention mit der Notwendigkeit einer Selbstkatheterisierung bekannt. Die Inzidenz der intermittierenden Selbstkatheterisierung wird von Eldred-Evanz & Sahai (2017) mit 6,5 % angegeben, lag in weiteren Einzelstudien jedoch zum Teil bei über 30 % (58). In der vorliegenden Studie war bei 9,2 % der Patientinnen im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten eine Selbstkatheterisierung notwendig (65). Das Auftreten dieser Komplikation liegt daher im Rahmen der bekannten Studiendaten.

In der vorliegenden Studie traten bei 12,3 % der 65 Patientinnen Harnwegsinfektionen auf. Studiendaten zu Infektionen im Harntrakt sind uneinheitlich und liegen zwischen 6,4 und 35,0 % (52). Diese Nebenwirkung liegt in der vorliegenden Studie daher im Rahmen der bekannten Studiendaten.

Nitti et al. (2017) haben in ihren Studien eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt (63). Die Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst, sodass keine Vergleiche zu den vorhandenen Studiendaten angestellt werden können. Für weitere Forschungsarbeiten kann dieser Aspekt von Interesse sein, sodass im Bereich der Lebensqualität im Zusammenhang mit der OAB weiterer Forschungsbedarf formuliert werden kann.

Die vorliegende Studie weist verschiedene Limitationen auf. Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse sind vor allem auf die kleine Studienpopulation zurückzuführen. Die teilnehmenden Patientinnen sind zudem nicht unter kontrollierten oder randomisierten Studienbedingungen ausgewählt, sondern sind im Rahmen des klinischen Alltags rekrutiert worden. Zudem wurden die Patientinnen nicht hinsichtlich der Ursachen der OAB unterschieden (z. B. neurogene Ursachen vs. nicht-neurogene Ursachen). Dabei ist bekannt, dass sich die Effektivität der Botulinumtoxininjektion in Ab-

hängigkeit von den pathologischen Ursachen unterscheidet (68). Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Studie bei der Bewertung der Effektivität keine Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Wirkstoffe und/oder Dosierungen vorgenommen.

Im Rahmen der Studie wurden über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten klinische Effekte sowie die subjektive Zufriedenheit der Patientinnen mit der Behandlung erfasst. Für langfristige Erkenntnisse sind Studien mit längerer Beobachtungsdauer notwendig. Es kann jedoch festgehalten werden, dass langfristige Studien unter kontrollierten Studienbedingungen nur mit einem hohen Aufwand gestaltet werden können. Insgesamt kann jedoch abgeleitet werden, dass weitere Studien notwendig sind, um die klinische Effektivität der Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der OAB zu beurteilen.

6 Zusammenfassung

Die OAB stellt ein komplexes Erkrankungsbild mit hohen Prävalenzraten bei Männern und Frauen dar. Mit zunehmendem Alter können steigende Erkrankungszahlen beobachtet werden. Die OAB geht mit einem verstärkten Harndrang, Harninkontinenz und häufigen (nächtlichen) Miktionen einher und wirkt sich damit negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen aus.

Für die Therapie der OAB stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Zunächst können mithilfe von Beckenbodentraining, Elektrostimulationen oder Lebensstilveränderungen Versuche zur Verbesserung der Symptomatik unternommen werden. Darüber hinaus stehen medikamentöse Therapien mit Anticholinergika oder Mirabegron zur Verfügung, die jedoch häufig mit Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfungen oder verschwommener Sicht verbunden sind. Diese Nebenwirkungen führen zu einer mit der Anwendungszeit abnehmenden Patientencompliance.

Bei nicht ausreichendem Ansprechen der medikamentösen Therapieoptionen oder Kontraindikationen steht mit der Botulinumtoxininjektion in den M. detrusor vesicae eine minimalinvasive Behandlungsoption zur Therapie der OAB zur Verfügung. In der vorliegenden Studie wurde die Effektivität dieses Eingriffs im Bayerischen Beckenbodenzentrum am ISAR Klinikum München von 01.01.2017 bis 31.12.2017 an einem Patientenkollektiv von 65 Frauen untersucht. Die Effektivität der Botulinumtoxininjektion wurde durch Patientenbefragungen und klinische Untersuchungen vor der Operation, nach zwei Wochen, zwei Monaten sowie nach sechs Monaten beurteilt. Als validierte Befragungsinstrumente wurden der Deutsche Beckenbodenfragebogen und der ICIQ verwendet, die bei der Befragung nach sechs Monaten durch einen Evaluationsfragebogen ergänzt wurden.

Die 65 Patientinnen waren im Durchschnitt 70 Jahre alt.

Im Teilbereich der Pollakisurie, der mittels des Deutschen Beckenboden-Fragebogens erfasst wurde, wiesen die Patientinnen eine durchschnittliche Tagesmiktionsfrequenz von 9 bis maximal 15 tägliche Miktionen auf. Bei den Patientinnen mit vorangegangener Botulinumtoxininjektion lag die präoperative durchschnittliche Anzahl der täglichen Miktion mit 8 niedriger als bei den therapienaiven Patientinnen mit 9. Im Bereich der Nykturie lag der Wert bei 3 bis maximal 7 nächtliche Miktionen. Zwischen den thera-

pienaiven Patientinnen und den Patientinnen mit vorangegangener Botulinumtoxininjektion konnte kein relevanter Unterschied im Bereich Nykturie festgestellt werden. Von den 65 Patientinnen, die sich der Operation mit Botulinumtoxininjektion unterzogen haben, wiesen präoperativ 57 Patientinnen und damit 87,7 % eine Dranginkontinenz (OAB wet) auf.

Im Rahmen der präoperativen Anamnese wurden die Beschwerden im Bereich des Harnverlusts der Patientinnen mittels des ICIQ erfasst. Die durchschnittliche Summenscore des Fragebogens lag bei 16,17 von 21 Punkten. Der durchschnittliche ICIQ-Summenscore unterschied sich zwischen den therapienaiven Patientinnen und den Patientinnen mit vorangegangener Botulinumtoxininjektion um etwa 0,3 Punkte (16,36 bei therapieerfahrenen vs. 16,04 bei therapienaiven Patientinnen).

47 von 65 Patientinnen (72%) wurden mit 100 I. E. Botulinumtoxin (Botox®, Fa. Allergan) behandelt, drei Patientinnen (4,6%) mit 50 I. E. Botulinumtoxin (Botox®, Fa. Allergan), jeweils zwei Patientinnen (3,1%) mit 150 I. E. Botulinumtoxin (Botox®, Fa. Allergan) bzw. Botulinumtoxin (Dysport®, Fa. Ipsen) sowie eine Patientin (1,5%) mit 200 I. E. Botulinumtoxin (Botox®, Fa. Allergan).

Nach zwei Wochen waren 57 Patientinnen (87,7%) kontinent, bei acht Patientinnen (12,3%) konnte weiterhin eine Dranginkontinenz festgestellt werden. 57 Patientinnen (87,7%) haben über eine Verbesserung der Symptomatik berichtet. Bei elf Patientinnen (16,9%) konnte durch die Botulinumtoxininjektion keine Verbesserung der Beschwerden erreicht werden. Drei Patientinnen (4,6%) berichteten über eine Verschlechterung ihrer Beschwerden. Bei zwei dieser drei Patientinnen war nach dem Eingriff eine intermittierende Selbstkatheterisierung notwendig und bei einer weiteren Patientin trat ein Harnwegsinfekt auf.

Nach sechs Monaten wurde die Entwicklung der Beschwerden mithilfe des modifizierten Deutschen Beckenboden-Fragebogens, des ICIQ und des Evaluationsfragebogens erfasst. Die tägliche Miktionsfrequenz lag durchschnittlich nach sechs Monaten bei 7 und damit 20,0 % unter dem präoperativen Wert. Im Durchschnitt konnte die Pollakisurie im Summenscore bei den 65 Patientinnen um 15,6 % verbessert werden.

Die durchschnittliche Anzahl nächtlicher Miktionen lag bei 2 und damit 41,7 % unter dem präoperativen Wert. Im Durchschnitt konnten die Summenscores im Bereich Nykturie bei den 65 Patientinnen um 43,8 % verbessert werden. Nach sechs Monaten nach der Botulinumtoxininjektion trat bei 22 der 65 Patientinnen (33,8%) noch eine

Dranginkontinenz auf. Damit waren nach sechs Monaten 61,4 % weniger Frauen durch die Dranginkontinenz betroffen als vor der Operation.

Der ICIQ-Summenscore zur Bewertung des Harnverlusts der 65 Patientinnen lag sechs Monate nach der Botulinumtoxininjektion mit durchschnittlich 11,4 Punkten etwa 29,8 % unter dem Durchschnittswert vor der Injektion. Im Durchschnitt konnten die ICIQ-Summenscores der 65 Patientinnen innerhalb der sechsmonatigen Beobachtungszeit um 30,3 % verbessert werden.

Die Frage nach der Entwicklung der Beschwerden (1-sehr gute Verbesserung, 6-Verschlechterung) beantworteten die 65 Patientinnen im Durchschnitt mit einer Punktwertung von 2,63 und damit einer guten bis mäßigen Verbesserung der Symptome. Die therapienaiven Patientinnen bewerteten die Verbesserung ihrer Symptome im Durchschnitt mit 2,78 etwas besser als die Patientinnen mit vorangegangenen Botulinumtoxininjektion mit 2,38. Insgesamt gaben elf Patientinnen (16,9%) nach sechs Monaten an, dass sich ihre Beschwerden gar nicht verbessert hatten und drei Patientinnen (4,6%) berichteten von einer Verschlechterung der Symptome. Die Zeit des Anhaltens der verbesserten Beschwerden wurde im Durchschnitt mit 5,94 Monaten angegeben. Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten traten bei acht Patientinnen (12,3 %) ein Harnwegsinfekt auf und bei drei Patientinnen (4,6 %) war ein intermittierender Selbstkatheterismus notwendig. Zwei dieser Patientin haben eine Multiple Sklerose, die wahrscheinlich die Ursache für die persistierende Blasenentleerungsstörung ist.

Die Erkenntnisse zur Effektivität der Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der OAB im klinischen Alltag entsprachen in der vorliegenden Studie nicht den hohen Werten, die zum Teil in der Studienliteratur angegeben werden. Beispielsweise konnten die Beschwerden der Diurie in der vorliegenden Arbeit um durchschnittlich 15,6 % gesenkt werden, während in den Studien eine Verbesserung um bis zu 27 % beobachtet werden konnte. Das Auftreten der Komplikation der Notwendigkeit der intermittierenden Selbstkatherisierung lag im Bereich der bekannten Studiendaten. Gleiches trifft auf die aufgetretenen Harnwegsinfektionen zu. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Prävalenzraten dieser Nebenwirkungen zwischen den Einzelstudien stark schwanken.

Insgesamt konnte ein weiterer Forschungsbedarf zur Effektivität der Botulinumtoxininjektion abgeleitet werden. Dies betrifft unter anderem den Einfluss auf die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität der Patientinnen sowie den langfristigen Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen an größeren Patientenpopulationen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SW, Berghmans B, Lee J, Monga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN (2010). An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *International Urogynecological Journal*, 21(1), 5-26.
- (2) Homma Y (2008). Lower urinary tract symptomatology: its definition and confusion. *International Journal of Urology*, 5, 35-43.
- (3) Reisenauer C (2019). Überaktive Blase – aktuelle diagnostische und therapeutische Aspekte. *Gynäkologe*, 52, 188-194.
- (4) Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P (2006). Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. *European Urology*, 50(6), 1306-1315.
- (5) Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P (2011). Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU International*, 108(7), 1132-1138.
- (6) Stewart F, Gameiro LF, El Dib R, Gameiro MO, Kapoor A, Amaro JL (2016). Electrical stimulation with non implanted electrodes for overactive bladder in adult. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010098.pub4>.
- (7) Shaw HA, Burrows LJ (2011). Etiology and treatment of overactive bladder in women. *Southern Medical Journal*, 104(1), 34-39.
- (8) Turner WH, Brading AF (1997). Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacological Therapy*, 75(2), 77-110.
- (9) Andersson KE, Sarawate C, Kahler KH, Stanley EL, Kulkarni AS (2009). Cardiovascular morbidity, heart rates and use of antimuscarinics in patients with overactive bladder. *BJU International*, 106(2), 268-274.
- (10) Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, Richter HE, Meyers D, Burgio KL, Gorin AA, Macer J, Kusek JW, Grady D (2009). Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *New England Journal of Medicine*, 360(5), 481-490.

- (11) Arya L, Myers D, Jackson N (2000). Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstetrics & Gynecology*, 96, 85-89.
- (12) Hannestad Y, Rortveit G, Daltveit A, Hunskaar S (2003). Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EP-ICONT-Study. *BJOG*, 110, 247-254.
- (13) Dietz-Iltza I, Aizpitarte I, Becerro B, Sarasqueta C (2009). Incidence of overactive bladder after vaginal hysterectomy and associated repairs for pelvic organ prolapse. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 68(1), 65-70.
- (14) Frigerio M, Manodoro F, Cola A, Palmieri S, Spelzini F, Milani R (2019). Risk factors for persistent, de novo and overall overactive bladder syndrome after surgical prolapse repair. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 233, 141-145.
- (15) Martius H (1946). *Lehrbuch der Gynäkologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- (16) Petros PE, Ulmsten U (1990). An Integral Theory of Female Urinary Incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 69, Suppl. 153, 7-31.
- (17) Resnick NM, Yalla SV (1987). Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *Journal of the American Medical Association*, 257(22), 3076-3081.
- (18) Blaivas JG, Panagopoulos G, Weiss JP, Somaroo C (2007). Validation of the overactive bladder symptom score. *Journal of Urology*, 178(2), 543-547.
- (19) Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, Kurth H, Abrams P (2002). Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Quality of Life Research*, 11(6), 563-574.
- (20) Graham CW, Dmochowski RR (2002). Questionnaires for women with urinary symptoms. *Neurourology and Urodynamics*, 21, 473-481.
- (21) Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, Yamanishi T, Yamaguchi O, Takeda M, Nishizawa O (2006). Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome—overactive bladder symptom score. *Urology*, 68(2), 318-323.
- (22) Scheiner D (2010). Die überaktive Blase. In: Tunn R, Hanzal E, Perucchini D. *Urogynäkologie in Praxis und Klinik* (2. Aufl.). Berlin: de Gruyter, 185-215.

- (23) Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC (2012). Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: 10.1002/14651858.CD005429.pub2.
- (24) D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Doyle J, Ariely R (2008). Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 14, 291-301.
- (25) Kim A, Lee KS, Kim TB, Kim HJ, Yoo ES, Yun JH, Kim DY, Jung SG, Lee JT, Kim JM, Oh CK, Shin JH, Jeon SH, Lee SH, Han CH, Lee DH, Cho HJ, Cho MS (2017). Incidence and risk factors of recurrence of overactive bladder symptoms after discontinuation of successful medical treatment. *Investigative and Clinical Urology*, 58(1), 42-47.
- (26) Erdem N, Chu FM (2006). Management of overactive bladder and urge urinary incontinence in the elderly patient. *American Journal of Medicine*, 119, 29-36.
- (27) Staskin D, Herschorn S, Fialkov J, Tu LM, Walsh T, Schermer CR (2017). A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicentre study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). *International Urogynecological Journal*, 29(2), 273-283.
- (28) Shin JH, Kim A, Choo MS (2017). Additional low dose antimuscarinics can improve overactive bladder symptoms in patients with suboptimal response to beta 3 agonist monotherapy. *Investigative and Clinical Urology*, 58, 261-266.
- (29) Madhu C, Enki D, Drake MJ, Hashim H (2015). The Functional Effects of Cigarette Smoking in Women on the Lower Urinary Tract. *Urology International*, 95(4), 478-482.
- (30) Robinson D, Hanna-Mitchell A, Rantell A, Thiagamorthy G, Cardozo L (2017). Are we justified in suggesting change to caffeine, alcohol, and carbonated drink intake in lower urinary tract disease? Report from the ICI-RS 2015. *Neurourology and Urodynamics*, 36(4), 876-881.
- (31) Pannek J (2017). Überaktive Blase – wann welche Therapie? *Der Urologe*, 56, 1532-1538.
- (32) Shafik A, Shafik IA (2003). Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World Journal of Urology*, 20, 374-377.

- (33) Stewart WE, Van Rooyen JB, Cundiff, GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ (2003). Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World Journal Urology*, 20, 327-336.
- (34) Ziegel Müller BK, Sommer A, Bauer RM (2020). Botulinumtoxin bei überaktiver Blase. *Der Urologe*, 59, 963-972.
- (35) Blok BFM, Groen J, Bosch JLH, Veltman DJ, Lammertsma AA (2006). Different brain effects during chronic and acute sacral neuromodulation in urge incontinent patients with implanted neurostimulators. *BJU International*, 98(6), 1238-1243.
- (36) Elkelini MS, Abuzgaya A, Hassouna MM (2010). Mechanisms of action of sacral neuromodulation. *International Urogynecology Journal*, 21, 439-446.
- (37) Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, Tubaro A, Ambühl D, Bedretdinova D, Farag F, Rozenberg BB (2017). EAU guidelines on urinary incontinence in adults, <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Urinary-Incontinence-2017-pocket.pdf>, Zugriff am 24.01.2021.
- (38) Goldman HB, Lloyd JC, Noblett KL, Carey MP, Botero JCC, Gajewski JB, Lehur PA, Hassouna MM, Matzel KE, Paquette IM, de Wachter S, Ehlert MJ, Chartier-Kastler E, Siegel SW (2018). International Continence Society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourology and Urodynamics*, 37(5), <https://doi.org/10.1002/nau.23515>.
- (39) Siegel S, Noblett K, Mangel J, Bennett J, Griebeling TL, Sutherland SE, Bird ET, Comiter C, Culkin D, Zylstra S, Kan F, Berg KC (2018). Five-Year Followup Results of a Prospective, Multicenter Study of Patients with Overactive Bladder Treated with Sacral Neuromodulation. *Journal of Urology*, 199, 229-236.
- (40) Peeters K, Sahai A, De Ridder D, Van Der Aa F (2014). Long-term follow-up of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *BJU International*, 113(5), 789-794.
- (41) Kavvadias T, Huebner M, Brucker SY, Reisenauer C (2017). Management of device-related complications after sacral neuromodulation for lower urinary tract disorders in women: a single center experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295, 951-957.
- (42) Nyarangi-Dix JN, Haferkamp A, Reitz A, Hohenfellner M (2006). Überaktive Blase. Gibt es Indikationen für eine operative Therapie? *Der Urologe*, 45, 1289-1292.

- (43) Dykstra DD, Sidi AA (1990). Treatment of detrusor sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 71(1), 24-26.
- (44) Schurch B, Schmidt DM, Stoehrer M (2000). Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *New England Journal of Medicine*, 342(9), 665.
- (45) Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strelbel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B (2006). Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *Journal of Urology*, 176(1), 177-185.
- (46) De Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO (1999). Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(6), 3200-3205.
- (47) Dolly O (2003). Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache*, 43 (Suppl. 1), 16-24.
- (48) Coelho A, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva J, Cruz CD, Cruz F, Avelino A (2010). Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *European Urology*, 57(5), 884-890.
- (49) Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford APDW, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P (2005). Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *Journal of Urology*, 174(3), 977-982.
- (50) Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Kregel U, Grosse J, Kramer G, Schumacher S, Bastian PJ, Büttner R, Müller SC, Stöhrer M (2004). Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. *European Urology*, 46(6), 784-791.
- (51) Schulte-Baukloh H (2012). Botulinumtoxin bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Der Urologe*, 51, 198-203.
- (52) Apostilidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Schurch B, Wyndaele JJ, European Consensus Panel (2009). *European Urology*, 55(1), 100-119.
- (53) Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA, Brucker BM, Hepp Z, McCool R, Glanville JM, Fleetwood K, James D, Chapple CR (2017). Comparative assessment of efficacy of onabotulinumtoxin A and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for

overactive bladder: a systematic review and network metaanalysis. *BJU International*, 120(5), <https://doi.org/10.1111/bju.13945>.

- (54) Sahai A, Khan MS, Dasgupta P (2007). Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: Results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Journal of Urology*, 177, 2231-2236.
- (55) Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, Barber MD, Menefee S, Schaffer J, Weber AM (2008). Pelvic Floor Disorders Network. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *Journal of Urology*, 180, 217-222.
- (56) Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD (2009). Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *Journal of Urology*, 181, 2608-2615.
- (57) Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, Daniell G, Zhou J, Haag-Molkenteller C (2010). Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: A double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *Journal of Urology*, 184, 2416-2422.
- (58) Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS (2011). The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, 65, 698-704.
- (59) Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P (2011). Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics*, 30, 556-562.
- (60) Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, Slack M (2012). Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: A randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *European Urology*, 62, 507-514.
- (61) Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C (2013). 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. *European Urology*, 64, 249-256.

- (62) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C (2013). Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *Journal of Urology*, 189, 2186-2193.
- (63) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C, EMBARK Study Group (2017). OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Journal of Urology*, 197(2S), 216-223.
- (64) Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C (2011). Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European Urology*, 60(4), 742-750.
- (65) Eldred-Evans D, Sahai A (2017). Medium- to long term outcomes of botulinumtoxin A for idiopathic overactive bladder. *Therapeutic Advances in Urology*, 9, 3-10.
- (66) Abrar M, Stroman L, Malde S, Solomon E, Sahai A (2020). Predictors of Poor Response and Adverse Events Following Botulinum Toxin-A for Refractory Idiopathic Overactive Bladder. *Urology*, 135, 32-37.
- (67) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2010). Leitlinie der überaktiven Blase, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-007l_S2k_Ueberaktive_Blase_2010-abgelaufen.pdf, Zugriff am 11.02.2021.
- (68) Baessler K, O'Neill SM, Maher CF, Battistutta D (2004). Australian pelvic floor questionnaire: a validated interviewer-administered pelvic floor questionnaire for routine clinic and research. *International Urogynecology Journal*, 20(2), 149-158.
- (69) Baessler K, Kempkensteffen C (2009). Validierung eines umfassendes Beckenboden-Fragebogens für Klinik, Praxis und Forschung. *Gynäkologische & Geburtshilfliche Rundschreiben*, 49, 299-307.
- (70) Avery K, Donovan J, Peters T, Shaw C, Gotoh M, Abrams P (2004). ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics*, 23(4), 322-330.

- (71) Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D (2000). Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs. *Journal of Urology*, 164(3), 692-697.
- (72) Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J (2007). Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *Journal of Urology*, 177(3), 1011-1014.
- (73) Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP (2015). Female Pelvic Medicine Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFA guideline amendment. *Journal of Urology*, 193, 1572-1580.
- (74) Veenboer PW, Bosch JL (2014). Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: A systematic review. *Journal of Urology*, 191, 1003-1008.
- (75) Miyagawa I, Watanabe T, Isoyama T, Honda M, Kobayasi N, Hikita K, Saito M, Hirakawa S (2010). Experience with Injections of Botulinum Toxin Type A into the Detrusor Muscle. *Aktuelle Urologie*, 41, 24-26.

8 **Abbildungsverzeichnis**

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Altersabhängige Prävalenz der OAB (Quelle: Stewart WE et al., 2003, S. 332. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World Journal Urology, 20, Springer-Verlag). Mit freundlichen Genehmigung des Verlages. | 4 |
| Abbildung 2: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin (Quelle: Scheiner, D. (2010), S.25. Die überaktive Blase. In: Tunn, R; Hanzal, E; Perucchini, D. Urogynäkologie in Praxis und Klinik (2.Aufl). Berlin, DE: de Gruyter.) Mit freundlicher Genehmigung des Verlages. | 16 |
| Abbildung 3: Vergleich der Effektivität von Behandlungsmethoden der OAB gegenüber Placebo (Quelle: Drake et al., 2017, S. 617); UIE: urinary incontinence episodes. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages. | 19 |
| Abbildung 4: Vergleich der Effektivität von Botulinumtoxin zur Behandlung der OAB gegenüber Anticholinergika und Mirabegron (Quelle: Drake et al., 2017, S. 619); UIE: urinary incontinence episodes. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages. | 20 |
| Abbildung 5: Injektion von Botulinumtoxin in den M. detrusor (Quelle: Schulte-Baukloh, 2012, S. 198). Mit freundlicher Genehmigung des Verlages. | 28 |
| Abbildung 6: Verteilungsdiagramm Anzahl tägliche Miktionen, präoperativ | 32 |
| Abbildung 7: Verteilungsdiagramm Anzahl nächtliche Miktion, präoperativ | 33 |
| Abbildung 8: Verteilungsdiagramm zum ICIQ Summenscore, präoperativ..... | 34 |
| Abbildung 9: Auswahl von Botulinumtoxin..... | 36 |
| Abbildung 10: Anzahl der vorangegangenen Botulinumtoxininjektionen | 36 |
| Abbildung 11: Verteilungsdiagramm Anzahl tägliche Miktion, nach sechs Monaten . | 39 |
| Abbildung 12: Verteilungsdiagramm Anzahl nächtliche Miktion, nach sechs Monaten | 40 |
| Abbildung 13: Dranginkontinenz präoperativ und nach 6 Monaten | 41 |
| Abbildung 14: Pollakisurie präoperativ und nach 6 Monaten..... | 42 |
| Abbildung 15: Nykturie präoperativ und nach 6 Monaten..... | 43 |
| Abbildung 16: Verteilungsdiagramm zum ICIQ Summenscore, nach sechs Monaten | 44 |

9 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Verteilung und Funktion der Muskarinrezeptoren (Quelle: Scheider, 2010, S. 12)..... | 9 |
| Tabelle 2: Indikationen der Botulinumtoxininjektion (Quelle: Scheiner, 2010, S. 16). | 14 |
| Tabelle 3: Botulinumtoxinhaltige Arzneimittel | 18 |
| Tabelle 4: Ergebnisse von randomisiert-kontrollierten Studien zur Effektivität der Behandlung mit Botulinumtoxin A bei OAB; k. A.: keine Angabe | 21 |
| Tabelle 5: Alter der Patientinnen | 30 |
| Tabelle 6: Parität der Patientinnen | 31 |
| Tabelle 7: Ergebnisse zu präoperativen Beschwerden der Dranginkontinenz | 33 |
| Tabelle 8: Ergebnisse präoperativ, nach 2 Wochen und nach 2 Monaten | 38 |
| Tabelle 9: Ergebnisse präoperativ und nach 6 Monaten | 40 |
| Tabelle 10: Dranginkontinenz präoperativ und nach 6 Monaten: Kreuztabelle | 41 |
| Tabelle 11: Pollakisurie präoperativ und nach 6 Monaten: Kreuztabelle | 42 |
| Tabelle 12: Nykturie präoperativ und nach 6 Monaten: Kreuztabelle | 42 |
| Tabelle 13: Verbesserung der Symptomatik bei therapieerfahrenen und therapienaiven Patientinnen | 45 |

10 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| CI | Konfidenzintervall |
| EAU | European Association of Urology |
| ICIQ | International Consultation on Incontinence Questionnaire |
| ICS | International Continence Society |
| OAB | Overactive Bladder |
| RR | Relatives Risiko |
| SNAP | Synaptosome-Associated Protein |
| SNARE | Soluble NSF, N-ethyl-maleimide-sensitive factor, attachment receptors, proteins essential for regulated exocytosis) |
| SNM | Sakrale Neuromodulation |
| TOT | Transobturator Tape |
| TVT | Tension Free Vaginal Tape |
| UIE | Urinary Incontinence Episodes |

11 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Frau Professor Peschers für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas, für ihre Professionalität, die stets wertschätzende Zusammenarbeit und besonders für ihre Geduld.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Professor Beckmann, Direktor der Frauenklinik Universität Erlangen für meine ersten Schritte in der deutschen Medizin.

Vielen herzlichen Dank an meine Alma Mater und alle Lehrer und Professoren in meiner Heimat.

Ein besonderer Dank geht an meinen Mann Robert Schumann für die Inspiration, seine unbegrenzte Unterstützung, geduldige Korrekturarbeit sowie konstruktive Kritik und Liebe.

12 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Natalia Schumann
Geburtsdatum: 30.12.1971
Nationalität: Russisch
Geburtsort: Stadt Tobolsk, Russische Föderation
Familienstand: Verheiratet

Berufserfahrung

| | |
|---------------------------|--|
| Seit 02.01.2019 | Niedergelassene Frauenärztin in eigener Praxis in Friedberg b. Augsburg |
| 11.12.2017- 10.06.2018 | Assistenzärztin der Frauenklinik, Klinikum Erding |
| 01.01.2017- 30.11.2017 | Assistenzärztin der Bayerischen Beckenbodenzentrums, ISAR Klinikum, München |
| 01.11.2015- 30.10.2016 | Assistenzärztin der Frauenklinik, LAKUMED Kliniken, Krankenhaus Vilsbiburg |
| 01.01.2015- 31.07.2015 | Assistenzärztin der Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen |
| 23.06.2005- 17.11.2014 | Chefärztin der Frauenklinik, GmbH „MK „Schisn“, Tjumen, Russland |
| 01.10.2004- 21.06.2005 | Chefärztin der Abteilung für Geburtshilfe, Gebietskrankenhaus Tjumen, Russland |
| 08.09.2003- 30.09.2004 | Oberärztin an der Abteilung für Geburtshilfe, Geburtshaus N2, Tjumen, Russland |
| 06.03.2000- 06.09.2003 | Chefärztin der Abteilung für Geburtshilfe, Staatliches Krankenhaus N3, Tjumen, Russland |
| 01.07.1997- 05.03.2000 | Fachärztin der Abteilung für Geburtshilfe, Staatliches Krankenhaus N3, Tjumen, Russland |

| | |
|---------------------------|--|
| 01.08.1996- 30.06.1997 | Ärztin in der Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Staatliches Krankenhaus N3, Tjumen, Russland |
|---------------------------|--|

Schul- und Berufsausbildung

| | |
|---------------------|---|
| 05.07.2018 | Anerkennung als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe |
| 17.03.2015 | Approbation als Ärztin in Deutschland |
| 08/1996- 06/1997 | Arzt im Praktikum Praktikum als Assistenzärztin, Erzielte Fachbezeichnung „Geburtshilfe und Gynäkologie“ |
| 1995-1996 | Vertiefte Facharztausbildung im Fach Geburtshilfe und Gynäkologie Staatliche Medizinakademie, Tjumen Prädikat: sehr gut |
| 1989-1996 | Studium an der Staatlichen Medizinakademie Tjumen Diplom mit Auszeichnung Qualifikation als Ärztin |
| 1989 | Schulabschluss mit Auszeichnung |

13 Anlagen

Anhang I: Verwendeter Deutscher Beckenboden-Fragebogen

Name

Datum

Geburtsdatum:

Deutscher Beckenboden-Fragebogen

Liebe Patientin,
wir möchten mehr über Ihre Symptome und deren Auswirkung auf Ihr Leben erfahren. Bitte füllen Sie diesen Fragebogen so genau wie möglich aus. Die Ärztin /der Arzt in der Sprechstunde wird darauf eingehen. Wenn Sie Fragen zu diesem Fragebogen haben, können Sie diese dann direkt stellen.

Haben Sie herzlichen Dank für Ihre Kooperation.

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug auf Ihr Befinden in den vergangenen **VIER** Wochen.

Blasenfunktion

| | |
|---|---|
| 1. Wie häufig lassen Sie Wasser am Tage? <input type="checkbox"/> bis zu 7 <input type="checkbox"/> zwischen 8-10 <input type="checkbox"/> zwischen 11-15 <input type="checkbox"/> mehr als 15 | 2. Wie häufig stehen Sie in der Nacht auf, weil Sie Urin lassen müssen? <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> mehr als 3 |
| 3. Verlieren Sie Urin während Sie schlafen? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - (z.B.weniger als einmal pro Woche) <input type="checkbox"/> häufig - (z.B.einmal oder mehr pro Woche) <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 4. Ist der Harndrang so stark, dass Sie sofort zur Toilette eilen müssen? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - (z.B.weniger als einmal pro Woche) <input type="checkbox"/> häufig - (z.B.einmal oder mehr pro Woche) <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 5. Verlieren Sie Urin bevor Sie die Toilette erreichen? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 6. Verlieren Sie Urin beim Husten, Niesen, Lachen oder Sport? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 7. Ist Ihr Harnstrahl schwach, verlangsamt oder verlängert? <input type="checkbox"/> niemals | 8. Haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihre Blase nicht vollständig entleeren? <input type="checkbox"/> niemals |

| | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 9. Müssen Sie pressen, um Urin zu lassen? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 10. Tragen Sie Vorlagen oder Binden wegen eines Urinverlustes? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 11. Schränken Sie Ihre Trinkmenge ein, um Urinverlust zu vermeiden? <input type="checkbox"/> nein - niemals <input type="checkbox"/> vorm Aus-dem-Haus-Gehen etc. <input type="checkbox"/> ziemlich - häufig <input type="checkbox"/> regelmässig - täglich | 12. Haben Sie Schmerzen beim Wasserlassen? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als 1/Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr / Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 13. Haben Sie häufig Blaseninfektionen? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> 1-3 pro Jahr <input type="checkbox"/> 4-12 pro Jahr <input type="checkbox"/> > 1 pro Monat | 14. Beeinträchtigt der Urinverlust Ihr tägliches Leben? (Einkauf, Ausgehen, Sport z.B.) <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> ein wenig <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> stark |
| 15. Wie sehr stört Sie Ihr Blasenproblem? <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> ein wenig <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> stark | |

Darmpfunktion

| | |
|---|--|
| 16. Wie häufig haben Sie Stuhlgang? <input type="checkbox"/> weniger als einmal Woche <input type="checkbox"/> weniger als alle 3 Tage <input type="checkbox"/> mehr als dreimal pro Woche oder täglich <input type="checkbox"/> mehr als einmal pro Tag | 17. Wie ist die Konsistenz Ihres Stuhls beschaffen? <input type="checkbox"/> weich <input type="checkbox"/> geformt <input type="checkbox"/> sehr hart <input type="checkbox"/> dünn/breiig <input type="checkbox"/> verschieden |
| 18. Müssen Sie beim Stuhlgang sehr stark pressen? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 19. Nehmen Sie Abführmittel ein? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> immer - täglich WELCHES: |
| 20. Denken Sie, dass Sie unter Verstopfung leiden? <input type="checkbox"/> niemals | 21. Entweichen Ihnen Winde oder Blähungen versehentlich, ohne dass Sie sie zurückhalten können? <input type="checkbox"/> niemals |

| | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 22. Bekommen Sie Stuhldrang, den Sie nicht zurückdrängen können? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 23. Verlieren Sie oder entweicht Ihnen versehentlich dünner Stuhl? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 24. Verlieren Sie oder entweicht Ihnen versehentlich fester Stuhl? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 25. Haben Sie das Gefühl, den Darm nicht vollständig zu entleeren? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 26. Müssen Sie die Darmentleerung mit Fingerdruck auf Scheide, Darm oder Damm unterstützen? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 27. Wie sehr stört Sie Ihr Darmproblem? <input type="checkbox"/> nicht zutreffend - habe kein Problem <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> ein wenig <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> stark |

Senkung

| | |
|--|---|
| 28. Haben Sie ein Fremdkörpergefühl in der Scheide? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 29. Haben Sie das Gefühl, dass sich Ihr Genitale abgesenkt hat? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 30. Müssen Sie die Senkung zurückschieben, um Wasser lassen zu können? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich | 31. Müssen Sie die Senkung zurückschieben zum Stuhlgang? <input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="checkbox"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="checkbox"/> meistens - täglich |
| 32. Wie sehr stört Sie Ihre Senkung? <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> ein wenig <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> nicht zutreffend - habe kein Problem | |

Sexualfunktion

| | |
|---|--|
| <p>33. Sind Sie sexuell aktiv?</p> <p><input type="checkbox"/> gar nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> regelmässig</p> <p>Wenn Sie hier „gar nicht“ angekreuzt haben, beantworten Sie bitte nur noch die Fragen 34 und 42!</p> | <p>34. Wenn Sie keinen Verkehr haben, warum nicht:</p> <p><input type="checkbox"/> kein Partner <input type="checkbox"/> Partner impotent <input type="checkbox"/> Kein Interesse <input type="checkbox"/> vaginale Trockenheit <input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> zu peinlich (wegen Inkontinenz/ Senkung z.B.) <input type="checkbox"/> anderes:</p> |
| <p>35. Wird die Scheide ausreichend feucht während des Verkehrs?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> | <p>36. Wie ist das Gefühl in der Scheide während des Verkehrs?</p> <p><input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> fühle wenig <input type="checkbox"/> fühle gar nichts <input type="checkbox"/> schmerzhaft</p> |
| <p>37. Denken Sie, dass Ihre Scheide zu schlaff oder weit ist?</p> <p><input type="checkbox"/> nein - niemals <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input type="checkbox"/> immer</p> | <p>38. Denken Sie, dass Ihre Scheide zu eng oder straff ist?</p> <p><input type="checkbox"/> nein - niemals <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input type="checkbox"/> immer</p> |
| <p>39. Haben Sie Schmerzen während des Verkehrs?</p> <p><input type="checkbox"/> nein - niemals <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> immer</p> | <p>40. Wo haben Sie Schmerzen während des Verkehrs?</p> <p><input type="checkbox"/> keine Schmerzen <input type="checkbox"/> am Scheideneingang <input type="checkbox"/> tief innerlich / im Becken <input type="checkbox"/> beides</p> |
| <p>41. Verlieren Sie Urin beim Geschlechtsverkehr?</p> <p><input type="checkbox"/> nein - niemals <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input type="checkbox"/> immer</p> | <p>42. Wie sehr stören Sie diese Probleme?</p> <p><input type="checkbox"/> nicht zutreffend - habe kein Problem <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> ein wenig <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> stark</p> |

Falls Sie noch Anmerkungen oder Fragen haben, können Sie diese hier formulieren.

Fragebogen validiert durch Dr. Kaven Baessler, Beckenboden-Zentrum Charité, Berlin. Vorstellung am DGGG 2006, Berlin.

Validierung des Fragebogens auf Englisch in Australien. Vorstellung am Kongress der International Continence Society

2004, Paris. Baessler K, O'Neill S, Maher C, Battistutta D. Neurourol and Urodynam 2004; 23 (5-6), 398-399.

Anhang III: Verwendeter modifizierter Deutscher Beckenboden-Fragebogen

Name:

Datum

Geburtsdatum:

Deutscher Beckenboden-Fragebogen

Liebe Patientin,

wir möchten mehr über Ihre Symptome und deren Auswirkung auf Ihr Leben erfahren. Bitte füllen Sie diesen Fragebogen so genau wie möglich aus.

Haben Sie herzlichen Dank für Ihre Kooperation.

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug auf Ihr Befinden in den vergangenen **VIER** Wochen.

Blasenfunktion

| | |
|---|---|
| 1. Wie häufig lassen Sie Wasser am Tage? <input type="radio"/> bis zu 7 <input type="radio"/> zwischen 8-10 <input type="radio"/> zwischen 11-15 <input type="radio"/> mehr als 15 | 2. Wie häufig stehen Sie in der Nacht auf, weil Sie Urin lassen müssen? <input type="radio"/> 0-1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> mehr als 3 |
| 3. Verlieren Sie Urin während Sie schlafen? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - (z.B.weniger als einmal pro Woche) <input type="radio"/> häufig - (z.B.einmal oder mehr pro Woche) <input type="radio"/> meistens - täglich | 4. Ist der Harndrang so stark, dass Sie sofort zur Toilette eilen müssen? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - (z.B.weniger als einmal pro Woche) <input type="radio"/> häufig - (z.B.einmal oder mehr pro Woche) <input type="radio"/> meistens - täglich |
| 5. Verlieren Sie Urin bevor Sie die Toilette erreichen? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="radio"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="radio"/> meistens - täglich | 6. Verlieren Sie Urin beim Husten, Niesen, Lachen oder Sport? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="radio"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="radio"/> meistens - täglich |
| 7. Ist Ihr Harnstrahl schwach, verlangsamt oder verlängert? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="radio"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="radio"/> meistens - täglich | 8. Haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihre Blase nicht vollständig entleeren? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="radio"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche <input type="radio"/> meistens - täglich |
| 9. Müssen Sie pressen, um Urin zu lassen? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="radio"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche | 10. Tragen Sie Vorlagen oder Binden wegen eines Urinverlustes? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - weniger als einmal pro Woche <input type="radio"/> häufig - einmal oder mehr pro Woche |

| | |
|--|---|
| <input type="radio"/> meistens - täglich | <input type="radio"/> meistens - täglich |
| 11. Schränken Sie Ihre Trinkmenge ein, um Urinverlust zu vermeiden? <input type="radio"/> nein - niemals <input type="radio"/> vorm Aus-dem-Haus-Gehen etc. <input type="radio"/> ziemlich - häufig <input type="radio"/> regelmässig - täglich | 12. Haben Sie Schmerzen beim Wasserlassen? <input type="radio"/> niemals <input type="radio"/> manchmal - weniger als 1/Woche <input type="radio"/> häufig - einmal oder mehr / Woche <input type="radio"/> meistens - täglich |
| 13. Haben Sie häufig Blaseninfektionen? <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> 1-3 pro Jahr <input type="radio"/> 4-12 pro Jahr <input type="radio"/> > 1 pro Monat | 14. Beeinträchtigt der Urinverlust Ihr tägliches Leben? (Einkauf, Ausgehen, Sport z.B.) <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> ein wenig <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> stark |
| 15. Wie sehr stört Sie Ihr Blasenproblem? <input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> ein wenig <input type="radio"/> ziemlich <input type="radio"/> stark | |

Falls Sie noch Anmerkungen oder Fragen haben, können Sie diese hier formulieren.

Anhang IV: Verwendeter Evaluationsfragebogen

Name :

Datum:

Geburtsdatum:

„Patientenzufriedenheit und Erfolgsrate im Verlauf der 6 Monate nach Injektion von Botulinumtoxin in den Musculus detrusor vesicae bei Dranginkontinenz“

Liebe Patientin,

bitte füllen Sie diesen Fragebogen so genau wie möglich aus.

1. Hat sich nach der Botoxiinjektion Ihre Blasenschwäche gebessert?

- 1 - sehr gut
- 2 – gut
- 3 – mäßig
- 4 – ein wenig
- 5 – gar nicht
- 6 – verschlechtert

2. Wieviel Monate hat die Besserung angehalten?

_____ Monate

- bis heute

3. Mussten Sie nach der Botoxinjektion die Blase selbst katheterisieren?

- nein
- ja

wenn ja, wie lange? _____

4. Möchten Sie die Botoxinjektion wiederholen lassen?

- ja
- nein

Wenn nein, warum nicht?

- kein Erfolg
- Restharn nach der Operation
- zu aufwendig
- andere Gründe (schreiben Sie bitte, welche) _____

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit Titel

Effektivität und Komplikationsrate nach Botulinumtoxininjektion zur Behandlung der überaktive Blase- prospektive Beobachtungsstudie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, den 06.01.2023

Natalia Schumann