

Aus der Klinik für Urologie des St. Hedwig-Krankenhauses
Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Botulinumtoxin-A Therapie zur Behandlung von Funktionsstörungen im
unteren Harntrakt:
Evaluation von Patienten deren Therapie nicht fortgeführt wurde

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Özge Ataman-Grehn
aus Stuttgart

Datum der Promotion: 10.03.2017

INHALTSVERZEICHNIS

Abstract Deutsch

Abstract Englisch

1. Einleitung und Fragestellung	7
1.1. Botulinumtoxin-A in der Urologie	10
1.2. Ausgesuchte Funktionsstörungen des unteren Harntraktes (LUTS) und ihre Therapie.....	12
1.2.1. Überaktive Blase (OAB) mit oder ohne Detrusorhyperaktivität	12
1.2.2. Mischharninkontinenz.....	17
1.2.3. Neurogene Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie und Blasenfunktionsstörung ..	17
1.2.4. Das Syndrom der schmerzhaften Blase, Interstitielle Cystitis.....	19
1.2.5. Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten	20
2. Material und Methoden	21
2.1. Patientenkollektiv und Zeitachse zur Durchführung der Arbeit	21
2.2. Daten zur Anamnese und Therapie	26
2.3. Fragebogen	28
2.3.1. Selbst gestaltete Fragen	28
2.3.2. Integrierte, standardisierte Fragebogen.....	30
2.3.2.1. Urogenital Distress Inventory Short Form (UDI-6) und Incontinence Impact Questionnaire Short Form (IIQ-7).....	30
2.3.2.2. Symptom Impact Index (SII)	31
2.4. Die telefonische Befragung	32
2.5. Datenverarbeitung und Statistik	32
3. Ergebnisse	36
3.1. Vergleich zwischen Patientenpool und befragten Patienten	36
3.2. Deskription befragter Patienten	38
3.3. Direkte Ergebnisse aus dem Fragebogen.....	40
3.3.1. Im St. Hedwig-Krankenhaus vorgenommene Botulinumtoxin-A Injektionstherapie	40
3.3.2. Gründe für die nicht Fortführung der Injektionstherapie im Hause	43
3.3.3. Folgetherapie nach Ausstieg aus der Injektionstherapie im Hause	44
3.3.4. Aktuelle Situation bezüglich der Blasenbeschwerden	45
3.3.5. Aktuelle Situation anhand standardisierter Fragebögen UDI-6 und IIQ-7.....	50
3.3.6. Erneute Entscheidung bezüglich der Injektionstherapie	54
3.4. Weitere Analyse der Daten	54
3.4.1. Untersuchung aller bekannten Operationen.....	54

3.4.2. Wirksamere Folgetherapie als Grund für den Ausstieg aus der BoNT-A Injektionstherapie.....	55
3.4.3. Gründe für die nicht Fortführung der BoNT-A Injektionstherapie, wenn diese subjektiv geholfen hatte	55
3.4.4. Folgetherapie, wenn die Injektionstherapie subjektiv geholfen hatte.....	57
3.4.5. Situation unter aktueller Therapie, wenn die Injektionstherapie subjektiv eher nicht geholfen hatte	58
3.4.6. Therapieausstieg wegen subjektiv fehlgeschlagener Wirkung der Injektionstherapie	58
3.4.7. UDI-6 und IIQ-7 Werte ausgesuchter Patientengruppen.....	60
3.5. Ergebnisse bezüglich der Hypothesen dieser Arbeit	68
4. Diskussion	69
Anhang	79
Literaturverzeichnis	79
Abkürzungsverzeichnis	85
Erstes Anschreiben zur Erfragung der Einwilligungserklärung der Patienten	86
Fragebogen	87
Gesprächsleitfaden für die telefonische Befragung	93
Lebenslauf.....	99
Selbstständigkeitserklärung	100
Danksagung	101

Botulinumtoxin-A Therapie zur Behandlung von Funktionsstörungen im unteren Harntrakt: Evaluation von Patienten deren Therapie nicht fortgeführt wurde

Autoren: Ö. Ataman-Grehn, H. Schulte-Baukloh

St. Hedwig Kliniken GmbH, Urologie, Berlin, Germany

Einleitung

Botulinumtoxin-A Injektionen sind in der Therapie der überaktiven Harnblase leitlinienkonform eine der letzten Optionen vor einer invasiven Operation. Bisher liegen keine Studien vor, die sich ausschließlich Patienten widmen, bei denen diese Behandlung im Verlauf abgesetzt wurde. Welche Gründe führten aus Sicht der Betroffenen dazu.

Wie schätzen diese Patienten rückblickend ihre Behandlung ein? Wie sieht ihre weitere Therapie aus? Wie zufrieden sind die Betroffenen mit ihrer aktuellen Situation?

Material und Methoden

Durch Recherche in der Klinikdatenbank und in Patientenakten wurden 695 Arztbriefe zu 406 Patienten ermittelt. 255 Fälle erfüllten die Einschlusskriterien: diese wurden zwischen Januar 2000 und Dezember 2011 in unserer Klinik mittels BoNT-A Injektionen in den M. detrusor behandelt; anschließend war die Therapie für mindestens 12 Monate nicht wiederholt worden. Ab September 2012 erfolgte, im Rahmen dieser Studie, ihre postalische und telefonische Befragung. 115 Fragebögen konnten ausgewertet werden.

Ergebnisse

Aus subjektiver und retrospektiver Sicht der Patienten war der häufigste Grund für das Beenden der Therapie die (fehlende) Wirksamkeit der BoNT-A Injektion (39,1 %). 26,1 % gaben Nebenwirkungen als Grund für eine Unzufriedenheit an, jedoch nie als Grund für den Therapieausstieg. 10,4 % gaben als Grund eine spontane Besserung an. Die meisten der Befragten hatte keine Anschlusstherapie (35,6 %). Die häufigste Anschlussbehandlung war die medikamentöse Therapie (33%). Eine Operation erfolgte bei 13 %, weniger als die Hälfte hiervon war hoch invasiv. 71,3 % gaben „gar keine“ oder nur „etwas“ Besserung ihrer Beschwerden unter der aktuellen Therapie an. Rückblickend würden sich dennoch 50,4 % der Befragten erneut für eine BoNT-A Injektionstherapie entscheiden.

Schlussfolgerung

Weniger als die Hälfte der Befragten gaben als Grund für das Beenden der BoNT-A Injektionstherapie die fehlgeschlagene Wirksamkeit an. Aus Patientensicht scheinen bei der Entscheidung bezüglich der Behandlungsmethode darüber hinaus auch andere Gründe relevant zu sein. Bei einem Therapiewechsel kehrte der Großteil zur medikamentösen Behandlung zurück. Die Mehrheit der Patienten, die ihre BoNT-A Therapie nicht fortgeführt haben, leidet weiterhin unter ihren Beschwerden.

Subjective outcome after discontinuation of BoNTA treatment for lower urinary tract disorders.

Authors: Ö. Ataman-Grehn, H. Schulte-Baukloh
St. Hedwig Kliniken GmbH, Urology, Berlin, Germany

Introduction:

According to guidelines botulinum toxin type A injections are one of the last options in the management of overactive bladder before opting an invasive surgery. There are no studies so far dedicated exclusively to those patients, in which this treatment ended. From patients point of view, what reasons led to discontinuation? How do this patient perceive their BoNTA treatment in hindsight? What is the further treatment of these patients? How satisfied are those patients with their current situation?

Material and methods:

Searching in the database of the clinic and in patient records, 695 letters of 406 patients were identified. 255 cases were treated with BoNTA injections into the detrusor muscle between January 2000 and December 2011 and the therapy was not been repeated for at least 12 months. The interviews took place from september 2012 by mail and phone. 115 questionnaires were included in the analysis.

Results

From the subjective and prospective patients point of view, the most common reason for stopping the therapy was the (missing) efficacy of BoNTA injections (39,1 %). For 26,1 % of all patients side effects were a reason for dissatisfaction but never a reason for discontinuation. For 10,4 % this reason was a spontaneous improvement. Most of the respondents had no follow-up therapy (35,6 %). Those with a follow-up therapy mostly turned back to anticholinergic treatment (33 %). An operation was carried out at 13 %, of which less than half was highly invasive. The current therapy of 71,3 % led to "none" or only "some" improvement of the symptoms. 50,4 % of the respondents would decide for a BoNTA injection therapy again.

Conclusion:

The (missing) efficacy was the reason for stopping the BoNTA injection therapy for less than half of the patients. From the patients point of view also other reasons than the effectiveness seem to be relevant in the choice of the treatment. When changing therapy, most returned to the drug treatment. To the majority of these patients the follow-up therapy could not improve the symptoms. The majority of patients who did not continue the BoNT-A therapy are still suffering from their lower urinary tract symptoms.

1. Einleitung und Fragestellung

Botulinumtoxin-A ist aus dem therapeutischen Armamentarium der Funktionsstörungen des unteren Harntraktes nicht mehr wegzudenken. Bei Unverträglichkeit oder Versagen der medikamentösen Therapien hat sich die Botulinumtoxin-A Injektion als wirksame Alternative zur Behandlung von Funktionsstörungen der unteren Harnwege (LUTS, Lower Urinary Tract Symptoms) bewährt.

Seit der ersten urologischen Anwendung durch Dykstra et al., 1988, wurden Botulinumtoxin-A (BoNT-A) Präparate zunächst im Off-Label-Use angewendet. Infolge intensiver Forschung konnte inzwischen die Zulassung für einen kleinen Teil der möglichen Einsatzgebiete erreicht werden. Weitere Genehmigungen könnten in der Zukunft folgen.

Zwar sind die genauen Wirkmechanismen von Botulinumtoxin-A noch nicht ausreichend untersucht und auch nicht alle Einsatzmöglichkeiten erfasst, dennoch verzeichnet die aktuelle Forschung einen stetigen Fortschritt.

Bei allen Erfolgen, die mit Botulinumtoxin-A in der Behandlung von Erkrankungen des unteren Harntraktes erzielt werden konnten, gibt es immer wieder auch Patienten, die von dieser Therapie scheinbar nicht profitieren. Dennoch gibt es bisher keine Arbeit, die ausschließlich all die Patienten untersucht, die ihre Behandlung nicht fortgeführt haben. Diese Gründe können mannigfaltig sein und möglicherweise auch einen nicht therapeutisch- medizinischen Charakter aufweisen.

Im Rahmen einiger Studien zur Anwendung von Botulinumtoxin-A Präparaten werden Abbruchraten der Therapie und der anschließende Behandlungsverlauf betroffener Patienten etwas eingehender beschrieben. Aus der therapeutischen Sichtweise heraus werden hierbei Therapieversager und Therapiabbrecher anhand medizinischer Kriterien untersucht.

In der Klinik für Urologie im St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin (Chefarzt Prof. Dr. med. H. H. Knispel), werden Botulinumtoxin Injektionen seit über 15 Jahren angewendet.

Dadurch wurde es jetzt möglich, eine Untersuchung vorzunehmen, die sich in großem Umfang ausschließlich den Patienten widmet, die ihre begonnene Botulinumtoxin-A Injektionstherapie nicht mehr fortgeführt haben.

Zum Besseren Verständnis dieser Arbeit soll vorausgreifend erläutert werden, dass hierin die subjektive Wahrnehmung dieser Patienten untersucht wird. Unter dem

betrachteten Gesamtkollektiv befinden sich Therapieversager, die nach eigenen Angaben nicht von der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie profitiert haben. Ebenso sind Therapieabbrecher vertreten, die die Therapie nach eigenen Angaben aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben. Darüber hinaus werden auch all die anderen Patienten betrachtet, die nicht zu diesen beiden Gruppen gehören und die Therapie nicht fortgeführt haben. Es besteht kein Begriff, der dieses Kollektiv treffend kennzeichnet. Im Folgenden wird daher für die Gesamtheit der Studienteilnehmer der Begriff Therapieaussteiger benutzt.

Für Patienten mit Funktionsstörungen der unteren Harnwege gibt es keine ideale kurative Therapie ohne Nebenwirkungen oder Risiken, außerdem besteht ein hoher Leidensdruck. In der Behandlung gängig sind eine Basistherapie mit Verhaltenstherapie und Beckenbodentraining oder medikamentöse Therapien beispielsweise mit anticholinergen Wirkstoffen. Auch verschiedene, wenig invasive Operationsverfahren kommen zum Einsatz. Greifen diese Behandlungsweisen nicht, bleiben wenige mögliche Alternativen. Botulinumtoxin-A Injektionen stellen für viele Betroffene eine solche letzte Option dar.

Wenn auch diese Methode nach Jahren der Suche und des Scheiterns versagt, stellt sich nicht nur den Betroffenen die Frage, die im Zentrum dieser Arbeit steht: Welche Therapiemöglichkeiten bleiben noch?

Die denkbaren Optionen sind begrenzt.

Eine Rückkehr zur medikamentösen Therapie wäre möglich. Diese wurde zuvor jedoch ausgeschöpft und abgesetzt, weil die Wirkung zu gering oder die Nebenwirkungen zu belastend waren. Betroffenen ist diese Therapie also aus eigener Erfahrung mit Vor- und Nachteilen bekannt. Sie starten in diesem Falle nicht erneut einen Versuch mit unbekanntem Ausgang, sondern wissen, was sie erwartet. Das könnte ihre Entscheidung positiv beeinflussen und eine größere Compliance als zuvor zu Folge haben.

Eine extreme Alternative wäre eine große Operation, wie z.B. eine Conduit- oder Pouchanlage. Diese führt eine gravierende Veränderung des Lebens herbei. Unter anderem müssen Betroffene dann einen Urinbeutel an der Bauchdecke tragen oder ein Teil ihres Darmes wurde zur Erhöhung der Blasenkapazität umfunktioniert. Hierbei sind die Risiken des Eingriffes und die Komplikationsraten im Anschluss hoch. Aber sie bietet Hoffnung als Ultima Ratio.

Vorstellbar ist auch, dass Patienten nach dem Scheitern eines der letzten möglichen Behandlungsversuche und der damit verbundenen Enttäuschung resignieren und jegliche Therapie abbrechen. In diesem Falle müssen sich Betroffene mit der Situation abfinden. Die Symptome würden nicht mehr Funktionsstörungen darstellen, die behoben werden sollen, sondern Hürden, die gemeistert werden müssen.

Die aktuelle Situation der Betroffenen in Bezug auf ihre Krankheit sollte in diesem Zusammenhang auch evaluiert werden. Wie stark sind die Symptome aktuell ausgeprägt und wie hoch ist der aktuelle Leidensdruck der Patienten?

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der Grund, den Patienten rückblickend für das Beenden der Therapie angeben. Ist die fehlende oder nach mehrfacher Anwendung aufgehobene Wirkung der häufigste Grund? Oder führten die Nebenwirkungen häufiger zum Abbruch? Es ist denkbar, dass Patienten die Prozedur der Applikation als zu umständlich wahrnehmen. Diese Therapie zeichnet sich in der dauerhaften Anwendung zudem dadurch aus, dass sie nach Wiederkehren der Symptome alle 5-10 Monate wiederholt werden muss.

Bei sehr großen Fallzahlen und der alleinigen Untersuchung der Therapieaussteiger, ausschließlich aus ihrem subjektiven Blickwinkel heraus, wären von der Literatur abweichende Ergebnisse denkbar. Das in dieser Studie untersuchte Kollektiv ist zudem sehr stark selektiert. Einige wenige Vergleichswerte bestehen aktuell aus Zulassungsstudien und Studien zur Wirksamkeit des Botulinumtoxin-A. In diesen werden naturgemäß therapeutisch definierte Parameter erfasst und untersucht, nicht jedoch die subjektive Patientensicht.

Wie groß ist der Anteil der Patienten, die aus nicht medizinischen Gründen die Botulinumtoxin-A Therapie beenden? Gibt es vielleicht subjektive Aspekte, die uns Therapeuten verborgen bleiben? Wie viele Therapieaussteiger sind nach eigener Angabe auch Therapieversager?

Der Autorin ist keine Studie bekannt, die sich ausschließlich dem Verbleib aller der Patienten widmet, deren begonnene Therapie mit Botulinumtoxin-A Injektionen im Verlauf endete.

Ziel dieser Studie war es die Gründe dieser Beendigung aus Patientensicht zu untersuchen. Ein weiteres Ziel war es den weiteren Krankheitsverlauf von Patienten darzustellen, die an einer Funktionsstörung des unteren Harntraktes leiden, bei der die gängige Therapie erfolglos ausgeschöpft worden war und die Botulinumtoxin-A Injektionen scheinbar keinen subjektiv ausreichenden Erfolg hatten. Alle Patienten haben gemeinsam, dass ihre Botulinumtoxin-A Injektionstherapie im St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin, nach einer bis zehn Sitzungen endete. Die Gründe hierfür und der Verlauf ihrer Therapie sollten aus ihrer subjektiven und retrospektiven Sicht heraus eruiert werden.

Wir postulierten folgende Hypothesen:

1. Aus Sicht der Patienten führt die Notwendigkeit des Selbstkatheterismus durch hohe Restharnbildung oder Harnverhalt in max. 30 % der Fälle zum Beenden der Therapie.
2. In max. 40 % der Fälle ist der von den Patienten genannter Hauptgrund für das Beenden der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie die fehlende Wirksamkeit.
3. Die Mehrzahl der Botulinumtoxin-A Therapieaussteiger unterzieht sich anschließend weitreichenden operativen Maßnahmen zur Therapie ihrer Funktionsstörungen.
4. Mindestens 90 % der Patienten würden rückblickend dem Versuch einer Botulinumtoxin-A Injektionstherapie zur Behandlung der Funktionsstörungen des unteren Harntraktes wieder zustimmen.

1.1. Botulinumtoxin-A in der Urologie

Der erfolgreiche Einsatz von Botulinumtoxin-A wurde bei Detrusorhyperaktivität, Syndrom der überaktiven Blase (OAB), Blasenauslassobstruktion (BOO) und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) mehrfach beschrieben. Angewendet wird Botulinumtoxin-A außerdem bei der Behandlung der Interstitiellen Cystitis (IC), chronischen Blasenschmerzen (PBS) und benigner Prostatahyperplasie (BPH) [1-4]. Das Medikament Botox® (Onabotulinumtoxin Typ A der Firma Allergan) wurde im Januar 2013 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Behandlung der idiopathischen überaktiven Blase zugelassen [5]. Zwei Jahre zuvor war bereits die

Zulassung für die Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität infolge von Multipler Sklerose oder eines Traumas erfolgt. Alle übrigen urologischen Indikationen sowie die Benutzung von weiteren Botulinumtoxin-A Präparaten (Dysport®, Abobotulinumtoxin A und Xeomin®, Inobotulinumtoxin A) erfolgen weiterhin im „Off-Label-Use“.

Diese drei in der Urologie angewandten Botulinumtoxin-A Präparate haben in Zusammensetzung, Galenik, Wirkungsprofil und Dosierung unterschiedliche Eigenschaften und sind untereinander nicht austauschbar. Ihre Applikation ist in der Urologie nicht standardisiert. Durch einen zystoskopischen Eingriff wird das Medikament am Zielorgan, z.B. Blase oder Sphinkter, injiziert. Die Zystoskopie kann starr oder flexibel erfolgen. Die Anästhesie kann den Bedürfnissen der Patienten angepasst werden. So ist eine Vollnarkose bei Männern genauso möglich wie der Verzicht auf eine Betäubung, bspw. bei einer Sensibilitätsminderung. Ebenso variiert die Injektionstiefe (intramuskulär, suburothelial). Bei den ersten Anwendungen in der Blase wurden Trigonum und Blasenboden zunächst ausgespart. Da jedoch ein vesicoureteraler Reflux im Verlauf ausgeschlossen werden konnte [6], werden sie zur Steigerung der Wirksamkeit nun mitinjiziert. So können die in diesem Bereich hochkonzentrierten Afferenzen einbezogen werden. Die Anzahl der Stiche in den Musculus detrusor vesicae (10, 20 oder 30), die Lösungskonzentration (z.B. 10 U/ml Botox®) und die Dosierung des spezifischen Präparates (100, 200 oder 300 Units Botox®) werden ebenfalls moduliert.

An der Blase führt das Medikament durch Hemmung der efferenten Signaltransduktion zu einer Spasmolyse. Die zusätzliche Reduktion der afferenten Reizübertragung führt zur Senkung des imperativen Harndranges, einer Reduktion des Füllungsempfindens und zur Senkung des Schmerzempfindens. Diese Effekte könnten die Wirkung bei Detrusorüberaktivität und Interstitieller Zystitis erklären [7-10]. Die Wirkdauer variiert mit 8-9 Monaten im glattgestreiften M. detrusor vesicae und 3-5 Monaten im quergestreiften Muskel (M. sphincter externus). Für die Interstitielle Cystitis ist sie auf bis zu 5 Monate beschränkt [4].

Durch die Injektion bedingte mögliche lokale Nebenwirkungen sind Hämatome an den Einstichstellen, Hämaturie und Schmerzen.

Harnwegsinfektionen treten, abhängig von deren Definition, bei 6,4- 35 % der Behandelten auf [1]. Sie bilden somit die häufigste Nebenwirkung.

Durch die Minderung der Kontraktibilität im M. detrusor vesicae ist die wichtigste dosisabhängige Nebenwirkung eine Erhöhung des Restharns, welche eine vorübergehende Selbstkatheterisierung bedingen kann. Zusätzliche Injektionen in den Schließmuskel können dies verhindern [11-13].

Mögliche, aber seltene systemische Nebenwirkungen wurden in einzelnen Fällen beschrieben. Hierzu zählen reversible Lähmungen entfernt liegender Muskelgruppen, Hypoästhenie und eine generalisierte Muskelschwäche, die nach Injektion von 300 U Botox® zwischen 2 Wochen und 2 Monate anhalten kann. Weiterhin wurden Grippe-ähnliche Symptome und Mundtrockenheit berichtet [14,15]. Einige Fallbeschreibungen deuten auf einen möglichen, aber seltenen Wirkungsverlust nach wiederholter Anwendung hin [16]. Wiederholte Anwendungen ohne Wirkungsverlust wurden jedoch mehrfach beschrieben [17-20].

Die Wirksamkeit von BoNT-A Injektionen sowie die Art und Ausprägung der Nebenwirkungen sind für jede Indikation unterschiedlich stark beschrieben und hängen von der Applikationsmethode und dem jeweiligen Präparat ab.

1.2. Ausgesuchte Funktionsstörungen des unteren Harntraktes (LUTS) und ihre Therapie

Funktionsstörungen des unteren Harntraktes zeichnen sich durch eine hohe Prävalenz und einen Anstieg der Fallzahlen im höheren Alter aus. In der EPIC Studie zeigte sich eine Gesamtprävalenz aller LUTS bei 62,5 % der Männer und 66,6 % der Frauen über 18 Jahren [21]. Ebenfalls kennzeichnend ist ihr negativer Einfluss auf die Lebensqualität [21, 22]. Dabei leidet die Mehrheit der Betroffenen unter einer Kombination von Harnspeicherungs- und Blasenentleerungsstörungen [23]. Leiden die Patienten gleichzeitig unter mehreren Symptomen erhöht sich der negative Einfluss auf die Lebensqualität [21]. Die generelle Beeinträchtigung der Betroffenen scheint bisweilen höher zu sein als bei Erkrankungen wie Gicht, Bluthochdruck oder Diabetes [24].

1.2.1. Überaktive Blase (OAB) mit oder ohne Detrusorhyperaktivität

Die überaktive Blase ist gekennzeichnet von plötzlich einsetzendem imperativem Harndrang mit oder ohne begleitende Harninkontinenz. Häufig treten auch Pollakisurie

oder Nykturie auf. Eine urodynamisch messbare Detrusorhyperaktivität (DO) kann diese Symptome begleiten [25].

Das Syndrom kann bei vorliegender Dranginkontinenz, Mischharninkontinenz, Blasenauslassobstruktion oder neurogener Blasenfunktionsstörung eine Erweiterung der Symptome darstellen.

Neurogene Ursachen für eine überaktive Harnblase und Detrusorhyperaktivität sind zentrale und periphere Schädigungen der Nervenbahnen oberhalb der sakralen Rückenmarkssegmente S2-3. Traumata, Morbus Parkinson und Multiple Sklerose können unter anderem die Ursache bilden. Männer können nach Prostatektomien unterschiedlicher Art in bis zu 12 % der Fälle eine Drangsymptomatik entwickeln [26]. Etwa 11,8 % der Gesamtbevölkerung (12,8 % der Frauen, 10,8 % der Männer) sind von Funktionsstörungen des unteren Harntraktes betroffen, welche OAB definieren [26]. Die Prävalenz steigt bei Frauen ab 44 Jahren und Männer ab 64 Jahren deutlich an. Oft sind mehrere Symptome gleichzeitig vorhanden. So leiden 31 % der Männer und 25 % der Frauen mit OAB unter Pollakisurie. Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen ist eine Kombination von Drangsymptomatik mit drei oder mehr Funktionsstörungen (Pollakisurie, Nykturie, Dranginkontinenz, Belastungsinkontinenz, Harnstottern, abgeschwächter Harnstrahl, Restharn, Nachtröpfeln) zu beobachten. Die Anzahl der Symptome steigt hierbei mit fortschreitendem Alter [26].

Der Einfluss dieser Krankheit auf die Lebensqualität ist enorm. Viele Bereiche des täglichen Lebens, sowohl im Privaten wie auch im Beruf, sind davon betroffen. Die Patienten sind in körperlichen wie sozialen Aktivitäten, in ihrer psychischen Gesundheit und in ihrem Sexualleben eingeschränkt.

Die Behandlung der ersten Wahl besteht aus einer konservativen Therapie mit Verhaltenstherapie, Beckenbodentraining und anticholinerger Medikation. Verschiedene Wirkstoffe, wie Solifenacin und Trospriumchlorid, finden Anwendung. Bei Unverträglichkeit oder geringer Wirkung werden drei oder mehr Präparate erprobt, bevor diese Therapie als gescheitert gilt. Die Einnahme erfolgt täglich. Oft treten systemische Nebenwirkungen wie z.B. Mundtrockenheit, Augentrockenheit und Obstipation auf [27].

Bleibt die konservative Therapie erfolglos, kommen im nächsten Schritt invasivere Methoden zum Einsatz. Hier stehen Botulinumtoxin-A Injektionstherapie oder eine Neuromodulationstherapie zur Verfügung.

Die Neuromodulationstherapie kann peripher oder zentral erfolgen und wirkt über die Beeinflussung der sakralen Nervenbahnen.

Die periphere PTNS (Perkutane Tibiale Nervenstimulationstherapie) führt mit ca. 60 % Erfolgsrate zu vergleichbaren Ergebnissen wie die medikamentöse Therapie. Der sakrale Nervenplexus S3 wird retrograd über eine Nadel am Innenknöchel stimuliert. Diese 30 Minuten dauernde Sitzung muss hierbei alle 6-12 Wochen wiederholt werden [28, 29].

Bei der zentralen sakralen Neuromodulationstherapie (SNS, Sacral Nerve Stimulation) erfolgt nach positiver Testphase eine Implantation der Elemente in beckenahem Bindegewebe. Eine Intention-to-treat-Analyse dieser zwei Phasen SNS zeigte für Dranginkontinenz bei 80 % und für verschiedene LUTS bei 75 % der Behandelten eine Besserung der klinischen Symptome von mindestens 50 % auf [31]. Die Erfolgsrate scheint im Verlauf von 5 Jahren zu sinken. Groen et al. beobachteten dies bei Frauen mit idiopathischer, therapierefraktärer Dranginkontinenz. Sie zeigten eine graduelle Abnahme des Erfolges von 87 % nach einem Monat auf 62 % nach fünf Jahren auf [32]. Zu den Nachteilen der Therapie zählen die hohen Kosten, nach Infektionen notwendige Reoperationen, Wirkungsverlust oder Über- bzw. Fehlstimulation. Die Revisions- und Explantationsraten sind hoch (39 % bzw. 21 %) [33].

Während die medikamentöse Therapie zu systemischen Nebenwirkungen und die sakrale Neuromodulationstherapie relativ oft zu Folgeeingriffen führt, beschränken sich die Nebenwirkungen der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie vorrangig auf die Harnwege. Das Verfahren hat in den letzten Jahren in der Behandlung der OAB einen unverzichtbaren Platz eingenommen. Anfänglich wurden 300 Units für neurogene Detrusorüberaktivität (NDO) und 200 Units für idiopathische Detrusorüberaktivität (IDO) eingesetzt. Um die Häufigkeit von Harnverhalt und Restharnbildung mit der konsekutiven Notwendigkeit einer Selbstkatheterisierung über mehrere Wochen zu minimieren, wurde die Injektionsdosis im Verlauf verringert. Die Mitinjektion des M. sphincter externus (50-100 Units) kann das Risiko eines Harnverhaltes zusätzlich reduzieren [11]. In zwei großen randomisierten Doppelblindstudien (Nitti et al. und Chapple et al.) wurde bei Patienten mit idiopathischer Detrusorüberaktivität und OAB

eine sehr gute Optimierung der Wirkung-Nebenwirkungsrate bei einer Dosis von 100 Units Onabotulinumtoxin-A (Botox®) aufgezeigt [5, 34]. 60,8 % (Nitti et al.) bzw. 62,8 % (Chapple et al.) der Patienten mit idiopathischer OAB und Inkontinenz gaben eine Besserung ihrer Symptome an. Beide Studien zeigten eine signifikante Minderung der täglichen Inkontinenzepisoden und Besserung aller OAB-Symptome auf. In der Kohorte der Wirkstoffempfänger zeigten sich als häufigste Nebenwirkung rezidivierende Harnwegsinfekte mit ca. 24,1 % (Chapple et al.) bzw. 15,5 % (Nitti et al.). In diesen Studien wurde die Definition von Harnwegsinfekt sehr eng gewählt (Bakteriurie und Leukozyturie, unabhängig von Symptomen). Die klinische Erscheinungsrate ist sicherlich niedriger zu erwarten. Restharnbildung (200 ml oder mehr) trat bei 8,7 % (Nitti et al.) bzw. 8,8 % (Chapple et al.) auf. Selbstkatheterisierung wurde in 6,9 % (Chapple et al.) bzw. 6,1 % (Nitti et al.) der Fälle für bis zu sechs Wochen durchgeführt. Harnverhalt trat bei 5,8 % (Chapple et al.) respektive 5,4 % (Nitti et al.) auf. Die anhaltende Wirksamkeit nach wiederholten Injektionen wurde mehrfach belegt [19, 20, 35], wobei das Risiko eines Wirkungsverlustes nach wiederholter Anwendung durchaus besteht. Dieses könnte durch Antikörperbildung gegen Botulinumtoxin-A bedingt sein [36, 37].

In einer doppelblinden und doppelt placebokontrollierten multizentrischen Studie unter Frauen mit Dranginkontinenz wurden von Visco et al. Onabotulinumtoxin-A Injektionen mit anticholinergem Medikament verglichen. Im Medikationsarm wurde Solifenacin 5 mg mit Steigerung zu 10 mg oder Wechsel zu Trospium XR 60 mg eingesetzt. Nach sechs Monaten wurde die Medikation beendet. Im Injektionsarm erfolgte nur eine Injektion mit 100 Units zu Beginn. Weitere sechs Monate Beobachtung folgten. Weder die Abbruchrate noch die Wirkungsrate waren signifikant unterschiedlich, wobei die Onabotulinumtoxin-A Injektionen signifikant häufiger zu einer kompletten Aufhebung der Dranginkontinenz-Episoden führte (27 % vs. 13 %). Bei den Nebenwirkungsraten zeigten sich dagegen signifikante Unterschiede. Mehr Frauen mit anticholinergem Therapie litten unter Mundtrockenheit (46 % vs. 31 % bei Placebo) und mehr Harnwegsinfekte traten bei Injektion von Onabotulinumtoxin-A auf (33 % vs. 13 % bei Placeboinjektion) [27].

Kuo et al. untersuchten die Nebenwirkungsraten von intravesikalen Botulinumtoxin-A Injektionen bei idiopathischer Detrusorüberaktivität. Hier zeigte sich eine erhöhte Inzidenz der Nebenwirkungen (erhöhter Restharn, akuter Harnverhalt,

Miktionsschwierigkeiten) bei männlichem Geschlecht, Komorbidität und einem vor der Therapie bestehenden Restharn ≥ 100 ml [38].

Die Therapie der neurogenen Detrusorhyperaktivität erfolgt mit höheren Dosen [39].

Nach Ausschöpfung der bisher vorgestellten Therapieoptionen kommen für die Therapie von OAB, Dranginkontinenz und Detrusorhyperaktivität bei einem geringen Teil der Patienten hoch invasive Operationen in Frage.

Eine Augmentationscystoplastik führt durch Einfügen von Darmsegmenten in die Blasenwand zur Vergrößerung der Blasenkapazität. Hierfür werden etwa 20 cm des Ileums oder ein anderer Abschnitt des Darmes abgesetzt und umfunktioniert. Neben den allgemeinen Operationsrisiken bestehen bei diesem großen Eingriff auch hohe postoperative Risiken. Komplikationen können sowohl die Blase als auch den Verdauungstrakt betreffen. So sind unter anderem eine anhaltende Notwendigkeit zu Selbstkatheterisierung, wiederkehrende Harnwegsinfektionen, Blasensteinbildung, Blasenperforation, metabolische Störungen und Funktionsstörungen des Darmes möglich [40].

Auch die Anlage einer supravesikalen Harnableitung ist ein hoch invasiver Eingriff. Sie kann kontinenzbildend erfolgen. Die Harnleiter werden oberhalb der Blase abgesetzt und führen dann zu einem neu erschaffenen Reservoir (Pouch) aus einem Darmsegment. Dieser Pouch mündet in einer künstlichen Öffnung an der Haut (Stoma). Ein Pouch muss alle 3-4 Stunden durch Katheterisierung geleert werden. Inkontinente Varianten z.B. in Form eines ureteroilealen Conduits sind auch möglich. Hier wird ein Darmsegment mit den Harnleitern verbunden und führt über ein weites Stoma an die Oberfläche. Der dauerhaft abfließende Urin wird in einem Beutel aufgefangen. Harnableitungen gehen sinnvollerweise oft mit einer Blasenentfernung einher. Diese großen Eingriffe sind mit hohen perioperativen Risiken verbunden. Im weiteren Verlauf sind Darmverwachsungen, Perforationen sowie weitere Komplikationen möglich. Dauerhaft besteht zudem die Gefahr einer Infektion der oberen Harnwege mit daraus resultierenden Funktionsstörungen der Niere.

1.2.2. Mischharninkontinenz

Bei der Mischharninkontinenz bestehen Belastungsinkontinenz und Dranginkontinenz oder Drangsymptome (Detrusorhyperaktivität, OAB Symptome) gleichzeitig. Jedoch ist die Ausprägung dieser einzelnen Komponenten individuell unterschiedlich und kann sich im Verlauf der Krankheit ändern.

Der Belastungsinkontinenz liegen oft Veränderungen anatomischer Strukturen zugrunde, wie z.B. ein Genitalprolaps der Frau oder eine subvesikale Obstruktion durch Prostatahyperplasie des Mannes. Auch die operative Entfernung der Prostata kann ihrerseits ein Auslöser sein. Eine kausale Therapie erfolgt mittels operativer Korrektur. Hierfür stehen Netzeinlage, Einlage eines Bandes (Male Sling, TVT, TOT, Monarc) oder Fixierung der weiblichen Genitalorgane (vordere oder hintere Scheidenplastik, Kolporrhaphie) zur Verfügung. Die Aufhebung der subvesikalen Obstruktion bei Männern ist durch viele verschiedene Methoden der Prostataentfernung, von transurethraler Resektion bis laparoskopischer Prostatektomie möglich. Bei der Behandlung der Mischharninkontinenz stellen Botulinumtoxin-A Injektionen keine Alternativtherapie zu diesen Operationen dar. Steht jedoch die Drangkomponente im Vordergrund, stehen sie als eine symptomatische Behandlung zu Verfügung. Andererseits ist die Besserung der OAB Symptomatik als Folge der Therapie der Belastungsinkontinenz möglich. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Fälle untersucht, in denen eine Mischharninkontinenz vorlag und zur Behandlung der Drangsymptomatik Botulinumtoxin-A Injektionen durchgeführt wurden.

1.2.3. Neurogene Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie und Blasenfunktionsstörung

Die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) zeichnet sich durch eine gestörte Koordination zwischen Blase und äußerem Blasenschließmuskel aus. Bei Blasenkontraktion kommt es nicht zu der physiologischen Entspannung des Schließmuskels, sondern der Schließmuskel reagiert mit Kontraktionen. Die „fehlerhafte“ Kontraktion kann durchgehend (Hyperreflexie) oder intermittierend (Instabilität) auftreten. Neurogene Krankheiten wie Multiple Sklerose aber auch suprasakrale Rückenmarksverletzungen können zu DSD führen. Oft kommen weitere Beschwerden, wie Inkontinenz oder Detrusorüberaktivität hinzu.

Der durch die fehlerhafte Koordination entstehende Restharn kann Harnwegsinfektionen begünstigen. Eine stetige Zunahme des Restharnes kann im Harnverhalt enden. Hohe intravesikale Drücke in Kombination mit Störungen des Harnabflusses führen unbehandelt zu gesteigertem vesikoureteralen Rückfluss. Die Nierenfunktion wird beeinträchtigt und es folgen Nierenschädigungen sowie eine arterielle Hypertonie. Unbehandelt führt der Reflux zum Nierenversagen. Daher müssen sich die Patienten oft zeitweilig selbst katheterisieren oder sind durch einen Dauerkatheter versorgt, was die Lebensqualität mindert. Gleichzeitig werden die Entstehung von Harnwegsinfekten mit Schädigung der oberen Harnwege, aber auch schwerwiegende Komplikationen wie die autonome Dysreflexie begünstigt.

Botulinumtoxin-A Injektionen des Sphinkters haben einen Evidenzgrad 1b für neurogene DSD. Am quergestreiften Muskel wirkt BoNT-A überwiegend durch Unterbindung der neuromuskulären Reizübertragung. Es kommt zu einer reversiblen schlaffen Lähmung. Diese Wirkung kann durch Dosisanpassung reguliert werden. Wird eine dauerhafte Katheterisierung des Patienten nötig, kommt die Einlage eines Bauchdeckenkatheters (suprapubischer Katheter) in Frage. Unter lokaler Betäubung wird ein Katheter durch den unteren Bereich der Bauchdecke in die Blase eingelegt. Dieser ist für die Patienten angenehmer zu tragen, einfacher und hygienischer im Umgang, da hierbei der Zugang über die Harnröhre umgangen wird. Diese Dauerkatheterisierung ermöglicht eine symptomatische Therapie des Patienten.

Treten verschiedene Funktionsstörungen der Harnspeicherung und -entleerung zusammen auf, werden sie als Blasenfunktionsstörung bzw. Blasenentleerungsstörung zusammengefasst.

Die Therapie richtet sich nach vorliegenden Symptomen und wurde unter 1.2.1. ausführlich beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich Fälle eingeschlossen, in denen eine Injektion in den M. detrusor erfolgte. Wenn nötig erfolgte zusätzlich eine Injektion in den Schließmuskel. Dies war der Fall, wenn eine erhöhte Kontraktion des Sphinkters vorlag (DSD) oder wenn die Gefahr einer erhöhten Restharnbildung bzw. eines Harnverhaltes bestand.

1.2.4. Das Syndrom der schmerzhaften Blase, Interstitielle Cystitis

Das Syndrom der schmerzhaften Blase (Bladder Pain Syndrome, BPS) bezeichnet eine chronische Erkrankung der Blase. Die International Continence Society (ICS) definiert sie als Beschwerde über suprapubische Schmerzen in Zusammenhang mit der Blasenfüllung, welche durch andere Symptome, wie stark erhöhte tägliche und nächtliche Miktionsfrequenz, begleitet werden können. Hierbei muss der Ausschluss einer diagnostizierbaren Harnwegsinfektion oder anderer kausaler Pathologien vorliegen [25].

Die Ätiologie dieser Krankheit konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden. Ein entzündliches autoimmunologisches Geschehen des Uroepithels oder die Organmanifestation einer noch nicht bekannten systemischen Erkrankung werden als Auslöser diskutiert. Um all diesen möglichen Ätiologien gerecht zu werden, ersetzte „Bladder Pain Syndrome“ (BPS) die bisherigen Termini „Painful Bladder Syndrome“ (PBS) und „Interstitielle Cystitis“ [25].

Dieses chronische Leiden zeichnet sich durch den hohen Leidensdruck der Betroffenen und den großen negativen Einfluss auf deren Lebensqualität aus. Die Miktionsfrequenz kann auf bis zu 60 Mal/Tag erhöht sein [41, 42].

Therapeutisch stehen konservative Maßnahmen wie Verhaltenstherapie und Physiotherapie, verschiedene orale und intravesikale Medikamente sowie der restriktive Einsatz von Operationen zu Verfügung.

Die verschiedenen oralen Medikamente werden empirisch angewandt und zeichnen sich durch hohe Nebenwirkungsraten aus. Beispielsweise kann die Schmerztherapie, z.B. mit Gabapentin, das Hauptsymptom lindern. Das Antiepileptikum führt aber sehr häufig zu Übelkeit, Schläfrigkeit und Parästhesien. Amitriptylin, ein trizyklisches Antidepressivum, kann Blasenschmerzen und die Miktionsfrequenz senken, führt aber häufig zu Müdigkeit [41].

Eine Reihe weiterer Medikamente wird intravesikal appliziert. Sie werden in die Blase instilliert, wodurch systemische Nebenwirkungen minimiert und hohe Konzentrationen vor Ort erzielt werden können. Hierbei kommt Dimethyl Sulfoxid häufig zu Einsatz. Während es in 80 % der Fälle zu einer Symptomlinderung führt, treten bei ca. 10 % der Fälle irritative Blasenbeschwerden auf [43]. Einige weitere Substanzen sind Heparin, Bacillus Calmette Guerin (BCG) und Hyaluronsäure. Die Neuromodulationstherapie

wird nur in wenigen Arbeiten als wirksam bei Bladder Pain Syndrom beschrieben [43]. Versagen diese Therapien, können verschiedene Operationen zum Einsatz kommen. Eine kurzzeitige Niederdruckdehnung der Blase (Blasendistension) unter Narkose kann durchgeführt werden. Bei vorliegenden Hunner'schen Ulzera führt ihre endoskopische Abtragung zur Symptomlinderung [43].

Es liegen nur wenige Studien zur Wirkung von Botulinumtoxin-A Injektionen der Blase bei PBS bzw. IC vor. Sie zeigen, dass eine signifikante Verbesserung der Schmerzen, der Miktionsfrequenz (Tag und Nacht), der Lebensqualität und des subjektiv empfundenen Erfolges erzielt werden kann. Die Wirkung scheint bis zu fünf Monate anzuhalten [4, 7, 44]. Die Erfolgsraten sind mit 85,7 % (Injektion in Blasenhalshals und Trigonum) und 86,6 % (Injektion in Trigonum und Seitenwände der Blase) angegeben [7, 44].

Wenn alle diese Optionen ausgeschöpft sind, kommen für einige Betroffene eine Augmentationscystoplastik oder supravesikale Harnableitungsoperationen in Frage. Wie zuvor beschrieben, sind diese mit hohen peri- und postoperativen Risiken verbunden.

In Anbetracht dessen, dass für das Syndrom der schmerzhaften Blase keine zufriedenstellende Therapie mit guter Wirksamkeit und geringen Nebenwirkungen vorliegt, bereichert Botulinumtoxin-A das Spektrum der Therapiemethoden.

1.2.5. Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten

Zusammenfassend kann für die oben beschriebenen Funktionsstörungen des unteren Harntraktes (LUTS) Folgendes fest gehalten werden: All diese Leiden treffen große Bevölkerungsteile, sie sind chronisch und verschlechtern die Lebensqualität der Betroffenen deutlich. Es gibt keine Aussicht auf Heilung. Die Therapie dient der Minimierung der Symptome oder schaltet sie zeitweise aus. Immer ist sie mit Nebenwirkungen oder Risiken verbunden.

Bei der Wahl der Behandlungsmethode ist daher besonders auf die Optimierung des Verhältnisses von Wirkung und Nebenwirkung zu achten und zwar in einer Weise, die dem Patienten und seiner Persönlichkeit bzw. seiner Situation gerecht wird.

Onabotulinumtoxin-A Injektionen sind für die oben genannten Krankheitsbilder der unteren Harnwege unverzichtbar geworden. Sie bilden für viele Patienten eine zwar zeitlich begrenzte aber effektive Therapiemöglichkeit mit geringen oder akzeptablen Nebenwirkungen.

Die urologische Anwendung von Botulinumtoxin-A umfasst weitere Gebiete, wie z.B. kindliche Störungen der unteren Harnwege oder die gutartige Prostatahyperplasie. Diese werden in der vorliegenden Arbeit nicht erörtert.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Zeitachse zur Durchführung der Arbeit

Für diese Studie wurden Patientinnen und Patienten ausgewählt, die in der Klinik für Urologie im St. Hedwig-Krankenhaus, Berlin (Chefarzt Prof. Dr. med. H. H. Knispel), zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2011 eine oder mehrere BoNT-A Injektionen erhalten hatten, die Therapie dann aber mindestens 12 Monate nicht fortgeführt hatten. Patienten die zu einem späteren Zeitpunkt weiterhin mit Botulinumtoxin-A behandelt worden waren, wurden nicht berücksichtigt.

Die hier untersuchten Patienten hatten unterschiedliche Indikationen für die begonnene Botulinumtoxin-A Therapie (siehe 2.2.). Zudem veränderte sich mit den Jahren der aktuelle Wissensstand. Daher wurden in dem untersuchten Kollektiv unterschiedliche Botulinumtoxin-A Präparate in unterschiedlichen Dosen angewandt. Ebenso variierte die Anzahl der Stiche in den Musculus detrusor vesicae (10, 20 oder 30), die Lösungskonzentration (z.B. 10 U/ml Botox®) und die Dosierung des spezifischen Präparates (100, 200 oder 300 Units Botox®). Die retrospektive Ermittlung der Daten zu den eingesetzten einzelnen Präparaten und ihrer Dosierung gelang sehr lückenhaft. Daher konnten sie nicht ausgewertet werden. Weitere Parameter, wie Injektionszahl und Lösungskonzentration wurden nicht erhoben.

Für die Übersichtlichkeit der Arbeit wird das Patientenkollektiv von Patientinnen und Patienten im folgenden Text nur noch als Patienten beschrieben. Mit der gleichen Intention werden in dieser Arbeit nahezu alle Zahlen in Ziffern angegeben und die grammatikalische Regel diesbezüglich bewusst außer Acht gelassen.

Die Suche in der Klinikdatenbank MICOM, im April 2012, mit den Stichworten „Botox“ und „Botulinumtoxin“ lieferte für den oben genannten Zeitraum 695 Arztbriefe, die die Behandlung von 406 Patienten dokumentierten. Darunter waren Patienten mit mehrfachen BoNT-A Injektionen der unteren Harnwege, deren erste Injektion vor 2005

erfolgte. Der erfasste Zeitraum erstreckte sich daher bis auf Januar 2000. Ebenso waren Patientenbriefe enthalten, in denen lediglich die Möglichkeit einer Injektionstherapie erwogen oder ausgeschlossen wurde. Durch Recherche der Krankengeschichte in den Klinikakten wurden Patienten herausgesucht, die die unten genannten Kriterien erfüllten. Sie wurden nach Datum ihrer letzten BoNT-A Injektion sortiert so dass immer ein Abstand von zwölf Monaten zwischen letzter bekannter Injektion und der Befragung liegen konnte.

Einschlusskriterien Waren:

- Volljährigkeit und Mündigkeit.
- Mindestens eine Botulinumtoxin-A Injektion in den M. detrusor vesicae mit oder ohne Hinzunahme des M. sphincter ext. bzw. der Prostata.
- Unterbrechung der BoNT-A Injektionstherapie in der Klinik für mindestens zwölf Monate.

Ausschlusskriterien waren:

- Aktuelle Weiterführung der BoNT-A Injektionstherapie.
- Keine Durchführung der Injektionstherapie, trotz Empfehlung im Arztbrief.
- Injektion der Prostata oder des M. sphincter ext. ohne Beteiligung des M. detrusor vesicae.
- Anamnestisch bekannte dementielle Erkrankung.
- Anamnestisch bekannte psychologische Erkrankung.

Angesichts des negativen psychischen Einflusses, welcher durch eine Befragung zu belastenden Umständen entstehen könnte, wurden Patienten ausgeschlossen, deren Krankenakte eine psychologische Störung, wie z.B. eine Depression in den Nebendiagnosen aufführte.

Bei den behandelten Personen wurden über die Jahre, dem jeweiligen Forschungsstand entsprechend, Botulinumtoxin-A Präparate in unterschiedliche Dosen und Injektionstechniken angewandt. Onabotulinumtoxin-A (Botox®) wurde überwiegend in 300 Units Dosen aber auch in 100 und 200 Units verabreicht. Abobotulinumtoxin-A (Dysport®) wurde ebenfalls in unterschiedlichen Dosen appliziert. Die Injektionszahl variierte ebenfalls und betrug überwiegend 20.

255 Patienten erfüllten die Kriterien zur Teilnahme an der Befragung. Von diesen war ein Patient verstorben. Bei 29 Patienten war eine anschließende Operation dokumentiert, welche den Abbruch der Botulinumtoxin-A Therapie erklärte. Diese Patienten wurden nicht befragt, ihre Daten zur Krankengeschichte und Folgetherapie wurden aus den Krankenakten erhoben.

Die Zustimmung der Ethikkommission wurde eingeholt. Diese hatte festgelegt, dass vor Versenden der Fragebögen zunächst die Einwilligung der Patienten über die Teilnahme an der Befragung vorliegen muss.

Zunächst wurden alle 225 Patienten angeschrieben und um ihre Einwilligung gebeten. Dieses Anschreiben konnte bei einigen Patienten mit einer alten bekannten Adresse nicht zugestellt werden. In solchen Fällen wurde die neue Anschrift im Telefonbuch und bei der telefonischen Auskunft der Firma Telekom recherchiert.

Lag die zurückgesandte Einwilligung eines Patienten vor, wurden weitere Studieninformationen und der Fragebogen zugesandt. Zuvor wurde kontrolliert ob zwischen Versendung der Unterlagen und der letzten Botulinumtoxin-A Injektion der Mindestabstand von mindestens zwölf Monaten besteht.

In diesem zweiten Schreiben wurden dem Patienten zwei Möglichkeiten zur Teilnahme an der Befragung angeboten. Jeder Empfänger konnte den Fragebogen selber ausfüllen und mit dem beigefügten Rücksendeumschlag versenden oder ca. zwei Wochen warten, bis er angerufen wurde. Frühestens nach zwei Wochen wurde der Teilnehmer telefonisch kontaktiert, falls eine Rücksendung des ausgefüllten Fragebogens noch nicht vorlag. Der Fragebogen wurde am Telefon beantwortet. Die Antworten wurden schriftlich dokumentiert.

Das erste Anschreiben, der Fragebogen sowie das Gesprächsleitfaden für dieses Telefonat sind im Anhang der vorliegenden Arbeit aufgeführt.

Zwischen September 2012 und April 2013 wurde die Befragung der Patienten etappenweise durchgeführt.

Die Möglichkeit der Teilnahme an der Befragung auf zwei Wegen erwies sich als der zeitlich limitierende Faktor der Durchführung. Einige Patienten reagierten sehr schnell und sendeten ihre ausgefüllten Unterlagen prompt zurück. Andere planten den Zeitpunkt der Befragung regelrecht ein. Die Einwilligung zur Teilnahme wurde dann oft nach diesen Plänen getaktet zurück versendet. Auch die ausgefüllten Fragebögen kamen teilweise Wochen später zurück. In diesen Fällen war ein telefonisches Gespräch erfolgt. Sie begrenzte sich auf die Information, dass der Versandt für einen späteren Zeitpunkt eingeplant ist. Ebenso kam es vor, dass Teilnehmer um einen erneuten Anruf zu einem späteren Zeitpunkt baten, weil sie dann ausreichend Zeit und Ruhe für das telefonische Gespräch eingeplant hatten.

Insgesamt 225 Patienten wurden in einem ersten Anschreiben angeschrieben. 39 Patienten waren unbekannt verzogen. Hier blieb die Suche nach der neuen Anschrift erfolglos. 44 Patienten lehnten die Teilnahme ab. 142 Patienten stimmten der Teilnahme an der Befragung zu. Fragebögen mit frankierten Rücksendeumschlägen wurden etappenweise verschickt. Ein Patient zog seine Einwilligung nachträglich telefonisch zurück. 141 Patienten nahmen schriftlich oder telefonisch an der Befragung teil.

Bei 225 um die Teilnahme an der Befragung gebetenen Patienten ergibt dies eine Rücklaufquote von 62,7 %, die durch die Option des telefonischen Interviews sicherlich positiv beeinflusst wurde. Es erscheint nachvollziehbar, dass ein Gespräch mit einer realen Person besser angenommen wird als die Bitte selbstständig 20 Fragen durchzuarbeiten und zu beantworten.

Nachträglich wurden 26 der befragten Patienten ausgeschlossen. 20 litten mittlerweile unter einer Demenz oder einer psychischen Erkrankung. Sechs Patienten hatten in der Zwischenzeit eine weitere Injektion im St. Hedwig-Krankenhaus bekommen bzw. gaben an, ihre Injektionstherapie fort zu führen.

115 vollständig ausgefüllte Fragebogen konnten für die weitere Analyse genutzt werden.

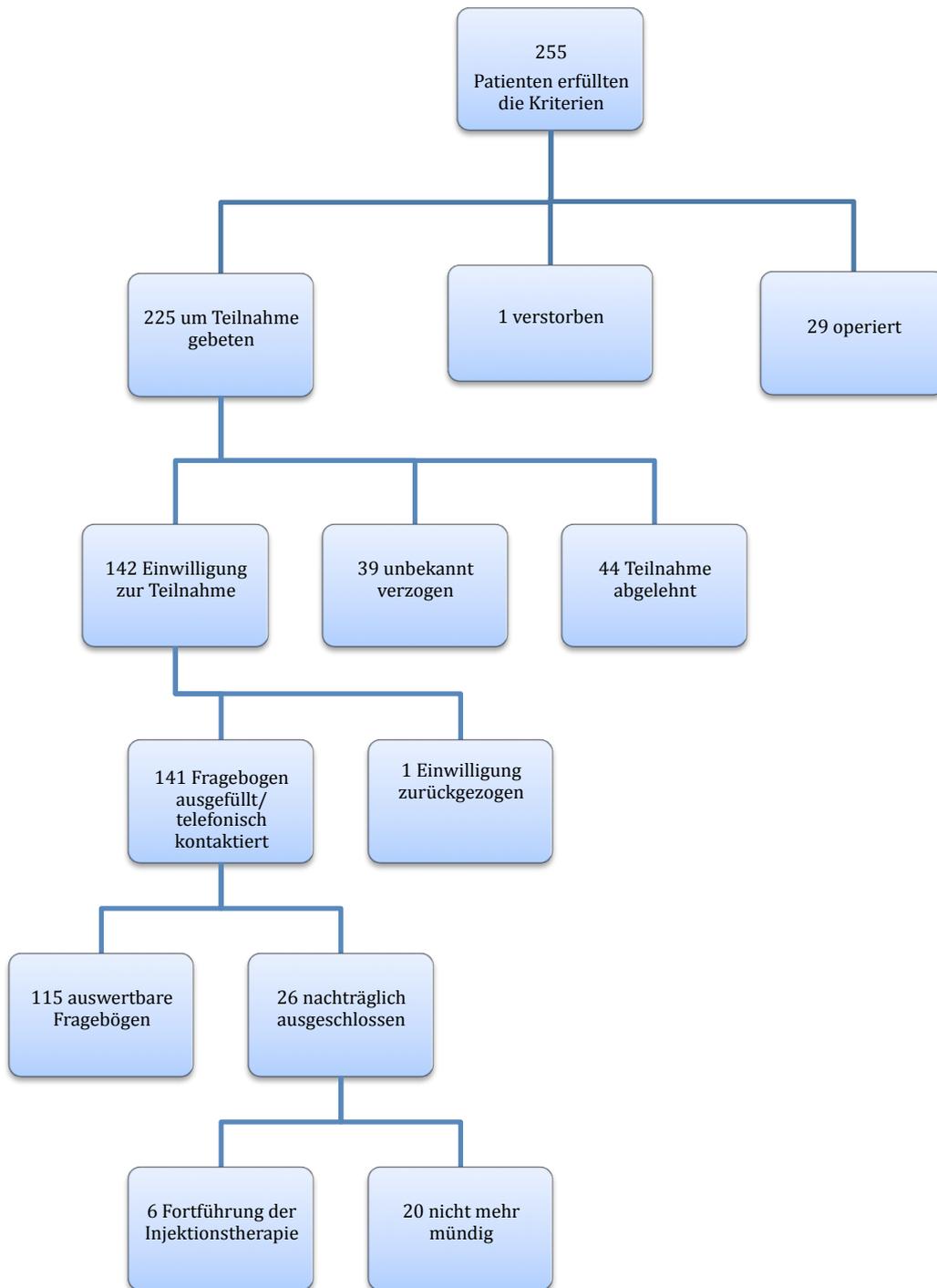


Abb. 1. Übersicht der Patienten.

Die folgende Abbildung stellt die zeitlichen Zusammenhänge in dieser Arbeit dar.

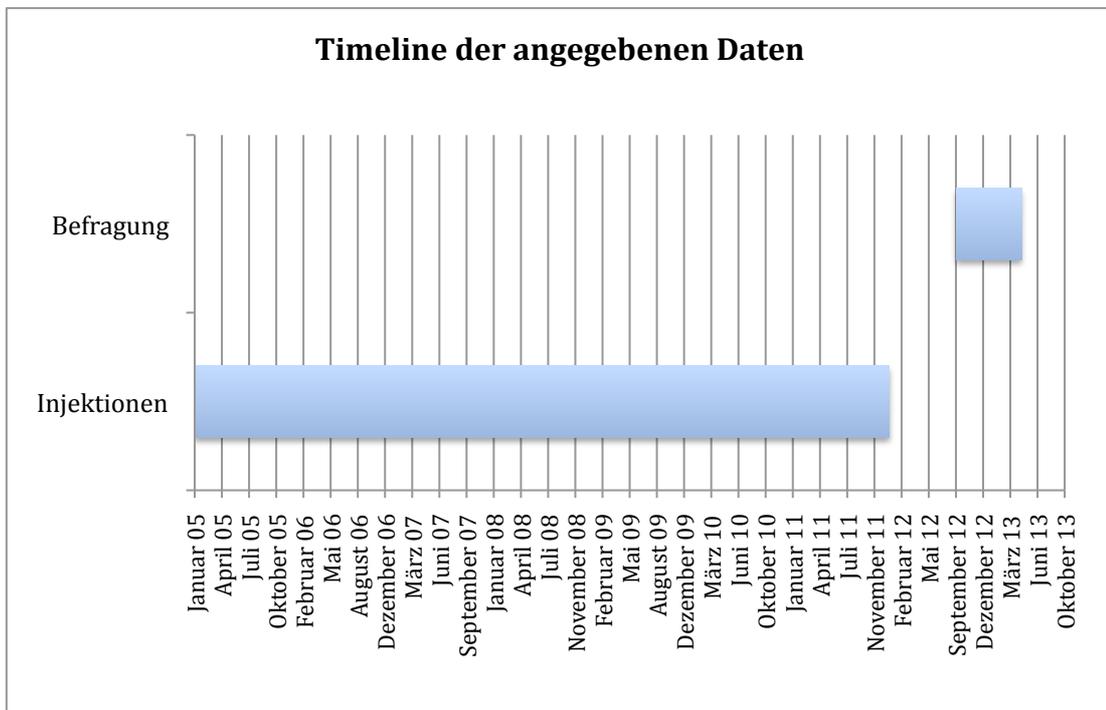


Abb. 2. Darstellung der zugrundeliegenden zeitlichen Zusammenhänge: Die ermittelten Daten der letzten Botulinumtoxin-A Injektionen im St. Hedwig-Krankenhaus lagen zwischen Januar 2005 und Dezember 2011. Die Befragung der Patienten erfolgte zwischen September 2012 und April 2013.

2.2. Daten zur Anamnese und Therapie

Die Kontaktdaten (Anschrift und Telefonnummer) der Studienteilnehmer wurden dem Krankenhausinformationssystem (KIS) unter Verwendung der Software MICOM MediCare.plus entnommen. Die zentrale Informationsverwaltung ermöglicht es, alle Krankenhausaufenthalte in der St. Hedwig Klinik (auch in anderen Abteilungen) und somit die zuletzt hinterlegten Kontaktdaten einzusehen.

Die Daten zur Person, Anamnese und der in unserer Klinik durchgeführten Therapien wurden den Arztbriefen entnommen. Folgende Angaben wurden erfasst: Geburtsdatum, Geschlecht, urologische Hauptdiagnose bzgl. der BoNT-A Injektionstherapie, Datum der ersten und der letzten Injektion sowie die Anzahl der Injektionen. Gegebenenfalls wurde auch die Operation dokumentiert, die im Verlauf der Behandlung zur Behebung der Symptomatik durchgeführt worden war.

Die definitive Zuordnung einer einzelnen Hauptdiagnose stellte sich zuweilen als

schwierig heraus. Im Verlauf der Therapie eines Patienten über die Jahre kamen durch mehrere vorliegende Arztbriefe mit wechselnden Untersuchern divergente Termini zusammen. Für die Übersichtlichkeit der Datenanalyse musste hier ein Kompromiss nach folgendem Schema eingegangen werden:

Lagen mehrere Diagnosen vor, die eine Botulinumtoxin-A Injektion begründeten, wurde darunter die Diagnose OAB als allen anderen überlegen behandelt. In solchen Fällen wurde als Hauptdiagnose OAB erfasst. Nach dem gleichen Prinzip wurde interstitielle Zystitis (IC) als Hauptdiagnose erfasst, wenn weitere Möglichkeiten, wie z.B. Dranginkontinenz zur Auswahl standen, es sei denn OAB war unter den Diagnosen vorhanden. Hier wurde bewusst die alte Nomenklatur (IC) angewandt. Das Syndrom der schmerzhaften Blase ist in den teilweise sehr weit zurück reichenden Unterlagen vergleichsweise seltener vorhanden.

Für die Übersichtlichkeit wurden die Hauptdiagnosen wie folgt in Diagnosegruppen zusammengeführt.

1. Überaktive Blase (Overactive Bladder, OAB) mit oder ohne Detrusorhyperaktivität.
2. Dranginkontinenz (Urgeinkontinenz).
3. Mischharninkontinenz.
4. Neurogene Blasenfunktionsstörung (BFS).
5. Syndrom der schmerzhaften Blase/ Interstitielle Zystitis/ chronische Urocystitis.
6. Detrusor- Sphinkter- Dysfunktion.

Operationen zu Behebung der Symptomatik wurden in folgende Gruppen zusammengefasst.

1. Hoch invasive Operationen: Augmentationscystoplastik, Ileumconduit, Cystektomie, Ileumpouch.
2. Korrektur einer Belastungsinkontinenz (TVT, TOT, Male Sling, Monarc, Sphinkterimplantation) oder Behebung einer anatomischen Lageanomalie (Mesheinlage, vordere- und hintere Scheidenplastik).
3. Symptomatische Therapie: Anlage eines suprapubischen Bauchdeckenkatheters.
4. Neuromodulationstherapie.
5. Prostata Operation: Prostataresektion und Prostatektomie jeglicher Art.
6. Andere Operation: wie z.B. Steinextraktion.

Als Zeitpunkt des Interviews wurde bei ausgefüllten und zurück gesendeten Fragebögen das Datum des Poststempels erhoben. Wurde ein telefonisches Interview geführt, wurde das Datum hierfür erhoben.

Mithilfe von Firefox 29.0.1 und der Datenbank Pubmed wurde die aktuelle Literatur recherchiert und in EndNote X7 weiterverarbeitet.

2.3. Fragebogen

2.3.1. Selbst gestaltete Fragen

Ein Fragebogen mit 20 Fragen wurde erstellt. Der Umfang wurde bewusst so klein wie möglich gehalten, um die Befragten nicht von einer Teilnahme abzuschrecken. Gleichzeitig sollten alle erwünschten Informationen abgefragt werden. Die Antworten sollten aufzeigen:

- a. ob die Injektionstherapie subjektiv als erfolgreich empfunden wurde.
- b. wie viele Patienten tatsächlich die BoNT-A Injektionstherapie abgebrochen hatten.
- c. wie viele Patienten die Therapie in einer anderen Klinik fortsetzten.
- d. welche Gründe die Patienten ggf. für den Therapieabbruch nannten.
- e. welche Therapie im Falle eines Abbruchs der Injektionstherapie gefolgt war.
- f. wie die aktuelle Situation bezüglich der Beschwerden war.
- g. ob Patienten sich rückblickend erneut für die Botulinumtoxin-A Injektionstherapie entscheiden würden.

Die subjektiven Ergebnisse der Injektionstherapie in unserer Klinik wurden durch einen Zufriedenheitsfragebogen abgefragt (Skala 0- 10, Frage 1- 3).

Gründe für einen Therapieabbruch oder Klinikwechsel wurden qualitativ und nominal abgefragt (Frage 5 und 6). Antwortmöglichkeiten für medizinische Gründe wurden der gängigen Literatur entnommen. Nicht medizinische Gründe wurden hypothetisch generiert. Um alle Möglichkeiten zu erfassen, wurde die Antwort „Anderer Grund“ mit einem Feld für freie Antworten aufgelistet. Bei der Auswertung wurden die hierbei gesammelten freien Antworten der Patienten zusammengefasst. So entstanden folgende neue Punkte:

- Für die Frage 5 (Grund für Unzufriedenheit mit der Behandlung):
 - „Unzufrieden mit lokalen Gegebenheiten“.
 - „Kostenübernahme durch die Krankenkasse mühsam“.
- Für die Frage 6 (Grund für Therapieabbruch/ Klinikwechsel):
 - „Injektion hat nicht geholfen“.
 - „Injektion wirkt nicht mehr“.
 - „Unzufrieden mit der Klinik im Allgemeinen“.

Die Punkte „fehlende -“ und „nicht ausreichende Wirkung“ wurden bei der Gestaltung des Fragebogens in Frage 5 eingebaut. Um den Umfang des Fragebogens möglichst klein zu halten wurden diese Antwortmöglichkeiten bei der Frage 6 nicht erneut aufgeführt. Es wurde angenommen, dass Patienten denen die Injektionstherapie nicht hilft, deswegen mit der Therapie unzufrieden sind und folglich diese abbrechen.

Die Praxis zeigte jedoch, dass die Teilnehmer hier eine genauere Unterscheidung vornehmen. Diese Antwortmöglichkeiten hätten auch bei der Frage 6 wiederholt werden müssen. Die Teilnehmer führten sie im Feld für freie Antworten selber auf.

Es ist annehmbar, dass Patienten ihre Therapieart wechseln, im Verlauf jedoch einen erneuten Versuch mit der Injektionstherapie durchlaufen. Zur Ausarbeitung dieses Falles wurde die explizite Frage gestellt ob Patienten jemals wieder eine Injektionstherapie bekamen.

Die Ermittlung der anschließenden Therapie erfolgte durch Frage 8. Im Falle einer Injektionstherapie an einem anderen Ort wurde nach dem Ort und dem Präparat gefragt. Zu diesen Fragen konnten die Teilnehmer keine Auskunft geben. Daher wurde bei der Datenverarbeitung nur die Information erfasst, ob andernorts eine Injektion erfolgte oder nicht.

Zur Evaluierung der aktuellen Situation wurden visuelle Zufriedenheitsskalen und die unten genannten validierten Fragebögen eingebaut.

Abschließend wurde gefragt, ob die Patienten sich aus der heutigen Sicht heraus rückblickend erneut für eine Injektionstherapie entscheiden würden.

2.3.2. Integrierte, standardisierte Fragebogen

2.3.2.1. Urogenital Distress Inventory Short Form (UDI-6) und Incontinence Impact Questionnaire Short Form (IIQ-7)

Diese Fragebögen werden in Studien eingesetzt um den Schweregrad der Inkontinenz zu bestimmen (UDI-6) und die Beeinträchtigung der Lebensqualität zu ermitteln (IIQ-7) [45, 46]. Die 1995 von Uebersax und Shumaker generierten Kurzversionen bestehen aus sechs bzw. sieben Punkten. Daher lassen sie sich gut in längere Fragebögen integrieren. Beide Fragebögen haben eine Grad A Empfehlung der International Continence Society (ICS). Die ermittelten Werte eignen sich gut für Kohortenvergleiche. Mit UDI-6 wird Vorliegen bzw. Schweregrad von sechs Symptomen abgefragt, die bei Erkrankungen der unteren Harnwege vorliegen können (Frage 11 im Fragebogen). Jedem Symptom wird eine Ausprägung zugeordnet („Überhaupt nicht“, „mäßig“, „ein wenig“, „erheblich“). Diesen Antworten sind Zahlenwerte (0-3) zugewiesen. Zur Auswertung werden die Zahlenwerte summiert und der Mittelwert mit $33 \frac{1}{3}$ multipliziert. So wird für jeden Patienten ein Index zwischen 0 und 100 ermittelt. Dieser

zeigt den persönlichen Leidensdruck unter der gesamten Symptomatik an. Je höher der Wert ist, desto schwerer ist das Leiden.

Die zuvor erfragten Informationen über die Art der einzelnen Symptome (Belastungssymptome, Drangsymptome und Blasenauslassverschluss) sind durch diese Rechnung nicht mehr zu unterscheiden. Jedoch führt diese grobe Zusammenfassung zu einer Vergleichbarkeit von Patienten in einer heterogenen Kohorte mit unterschiedlichen Diagnosen. So besteht z.B. die Möglichkeit, den Leidensdruck von Patienten mit Drangsymptomatik mit dem Leidensdruck von Patienten mit einer Belastungsinkontinenz zu vergleichen.

Da die Berechnung mit dem Mittelwert der einzelnen Zahlenwerte erfolgt, können auch Fragebögen ausgewertet werden, in denen Befragte einzelne Antwortmöglichkeiten ausgelassen haben. Übersax et al. beschreiben, dass das Fehlen einer Antwort die Validität nicht beeinträchtigt, zwei fehlende Antworten sie etwas verringert und der Fragebogen ab drei fehlenden Antworten nicht anwendbar ist [45].

IIQ-7 zeigt die Beeinträchtigung der Lebensqualität auf. Sieben Fragen eruieren die Einschränkungen im täglichen Leben in Bezug auf körperliche Aktivität, Reisen, soziale Aktivitäten und Emotionen (Frage 19 im Fragebogen) [45]. IIQ-7 hat die gleiche Ausprägung der Antwortmöglichkeiten wie UDI-6 und die Berechnung des Scores erfolgt auf die gleiche Weise. Je höher der ermittelte Score ist, desto größer ist die Beeinträchtigung der Lebensqualität.

2.3.2.2. Symptom Impact Index (SII)

Dieser Fragebogen ist generiert worden um die Auswirkungen von Stressinkontinenz auf das Leben betroffener Frauen zu messen (Fragen 15-18 im Fragebogen) [47]. Er ist von der International Continence Society (ICS) nur für Frauen und diese Diagnose (Stressinkontinenz) mit Grad B empfohlen. Die Fragen komplettieren jedoch die oben genannten Fragebögen bei folgendem wichtigen Aspekt.

IIQ-7 ermöglicht Patienten Aussagen über ihr aktuelles Leben zu treffen. Doch im Verlauf der Jahre haben die meisten Betroffenen ihr Verhalten schon so umgestellt, dass es den aktuellen Umständen angepasst ist. Sie suchen automatisch öfter die Toilette auf, um ihre Blase zu entleeren oder ihre Vorlagen zu wechseln. Ihre Aktivitäten sind schon seit Jahren auf kurze Entfernungen oder eine kurze Dauer beschränkt. Nach und nach verändern Betroffene, bewusst oder unbewusst, ihre Gewohnheiten. Sie haben sich an diese Situation gewöhnt. Beim SII wird nicht gefragt, wie sie das, was sie

noch unternehmen, erleben, sondern wie oft sie Aktivitäten unterlassen. Einige Fragen aus dem SII sind daher im Fragebogen aufgenommen, um diesen Verzicht so weit wie möglich aufzudecken.

2.4. Die telefonische Befragung

Alle Befragungen wurden von derselben Interviewerin durchgeführt, welche sich im Rahmen des ersten Schreibens bei den Patienten vorgestellt hatte. Ein Gesprächsleitfaden wurde entworfen (s. Anhang), an die sich die Interviewerin stets gehalten hat. Hierin wurde die Begrüßungsformulierung festgelegt und eine Anpassung der Fragen bzw. Antworten vom schriftlichen ins gesprochene vorgenommen. So lautete z.B. der Text für eine skalierte Antwort; „Bitte nennen sie mir einen Wert zwischen 0 und 10, wobei 0 „gar nicht“ bedeutet und 10 „sehr stark““. Bei nominalen Variablen wurde zunächst die Anzahl der Antwortmöglichkeiten genannt, dann die einzelnen Punkte zwei Mal vorgelesen. Die Fragen 5, 6 und 8 (Grund für Unzufriedenheit, Grund für „nicht wieder kommen“ und anschließende Therapie) beinhalten vorgegebene Antwortmöglichkeiten, erlauben aber ebenso offene Antworten. Diese Fragen wurden zunächst offen gestellt. Falls die Antwort unter den vorgegebenen vorhanden war, wurde diese vorgeschlagen. Wenn die Antwort des Patienten inhaltlich nicht darunter zu finden war, wurde diese zusammengefasst und die Bestätigung des Patienten erfragt. Dies geschah mit der Formulierung. „ Könnte ich Ihre Antwort als zusammenfassen?“.

Die Antworten wurden in einem Gesprächsprotokoll schriftlich dokumentiert (s. Anhang).

2.5. Datenverarbeitung und Statistik

Die Richtlinien des Good Clinical Practice (GCP) wurden eingehalten. Zur Datenerfassung und Verarbeitung wurden die Programme Microsoft® Word 2008, Microsoft® Excel 2008, Adobe® Acrobat 8 und EndNote® Version x7 verwendet. Die aus den Krankenhausunterlagen ermittelten Daten zur Anamnese und Person sowie Antworten aus dem Fragebogen wurden EDV- gerecht verschlüsselt und in eine Excel Tabelle eingegeben. Eine Pseudonymisierung erfolgte durch laufende Nummerierung der Patienten. Univariate Daten wurden mit Hilfe von Excel Funktionen errechnet. Zur Bestimmung von bedingten Häufigkeiten wurde die Exceldatei in das

SPSS Programm (Version 20) konvertiert. Dabei wurde die Unterstützung eines Statistikers eingeholt (Dr. Ulrich Gauger).

Die erhobenen Daten (Merkmale) lagen in verschiedenen Skalenniveaus vor. Einige waren nominal skaliert, wie z.B. Geschlecht, Anschlußtherapie, Art der Operation. Ihre Ausprägungen bestehen aus Begriffen, die keine Rangfolge zulassen. Andere wiesen eine Ordinalskala auf, wie z.B. Angabe des Therapieerfolges oder Zufriedenheit mit dem Therapieergebnis. Hier bestanden die Ausprägungen aus Formulierungen wie „gar nicht“, „etwas“ oder aus Zahlen mit Zuordnung ihrer Extremen (z.B. 0=„gar nicht“ bis 10=„sehr“). Dabei stehen die einzelnen Ausprägungen im Verhältnis zueinander; es besteht eine Rangordnung.

Zunächst wurde für alle Daten ein Label erstellt, mit dessen Hilfe die erhobenen Daten in die Exceltabelle übertragen werden konnten. Jeder Merkmalsausprägung wurde eine Zahl zugeordnet. Wo es sinnvoll war wurde die Information „keine Antwort“ (erhalten) mit aufgelistet, um die Ausprägung der Merkmale zu vervollständigen. Bei Fragen, die Mehrfachantworten ermöglichen, wurde jede Antwortmöglichkeit als einzelne Frage behandelt.

Bei der Frage 5 geschah dies in mehreren Ebenen. Wenn vorhanden, konnten Patienten hier mehrere Gründe für ihre Unzufriedenheit gleichzeitig ankreuzen und diese durch die weitere Unterteilung konkretisieren. Die Informationen dieser Frage beinhalteten folgende Ebenen:

- Unzufrieden (ja/ nein)
 - Unzufrieden wegen Schmerzhaftigkeit der Behandlung (ja/ nein)
 - Unzufrieden wegen Nebenwirkungen (ja/ nein)
 - Restharnbildung (ja/ nein)
 - Harnverhalt (ja/ nein)
 - konnte nicht Katheterisieren
 - mochte nicht Katheterisieren
 - etc.
 - etc.

Bei der Dateneingabe wurde jede Zeile als einzelne Frage angesehen und disjunkt codiert (ja/ nein). Hatte ein Patient als Grund für Unzufriedenheit das Auftreten von Harnverhalt angegeben und weiterhin, dass er die Katheterisierung nicht mochte, wurden folgende Informationen codiert: Ja für „Grund für Unzufriedenheit angekreuzt“, „Nebenwirkung war (ein) Grund für Unzufriedenheit“, „Harnverhalt als (eine)

Nebenwirkung, die zu Unzufriedenheit führte“ sowie „mochte die Katheterisierung nicht und war deswegen Unzufrieden“. Diese Frage ermöglichte Mehrfachantworten. Jede zutreffende Angabe wurde auf diese Weise kodiert. Die restlichen Antwortmöglichkeiten wurden mit Nein codiert. So konnten im Anschluss alle relevanten Häufigkeiten durch Anwendung von Excelfunktionen bestimmt werden.

Eine absolute Häufigkeit ist die Anzahl der Fälle, für die eine bestimmte Ausprägung (Antwort X) eines Merkmals (dazugehörige Frage) zutrifft. Ihre Ermittlung erfolgte mit Hilfe der „ZÄHLENWENN“ Funktion von Excel. Diese errechnet in einem definierten „Kriterienbereich“ der Tabelle die Anzahl des gesuchten „Kriteriums“. Hier also die Anzahl der gesuchten Antwort (Kriterium) in allen Feldern mit Antworten der dazu gehörigen Frage (Kriterienbereich).

Angenommen die möglichen Antworten sind in den Feldern A2 bis A151 der Exceltabelle eingegeben. Um die absolute Häufigkeit der Antwort X zu bestimmen lautet die Suchfunktion in Excel: $f_x = \text{ZÄHLENWENN}(A2:A151;X)$.

Die relative Häufigkeit einer Ausprägung zeigt die Beziehung der absoluten Häufigkeit dieser Ausprägung zur Gesamtheit aller Ausprägungen eines Merkmals (Beobachtungseinheit) auf. Sie wird durch Quotientenbildung errechnet. Die relative Häufigkeit der Antwort X einer Frage, zeigt so ihren Anteil an allen Antworten zu dieser Frage auf.

Für die meisten Berechnungen war die Beobachtungseinheit die Anzahl der Fragebögen (115). In solchen Fällen wurden die Ergebnisse prozentual dargestellt. Zur Berechnung wurde die Viersatzrechnung angewendet. Andere Fragestellungen hatten kleinere Beobachtungseinheiten. Beispielsweise war bei der Berechnung von relativen Häufigkeiten der einzelnen Operationen die Beobachtungseinheit sinnvoller Weise die Anzahl aller Operationen. Solche Ergebnisse mit kleineren Stichproben (<50) wurden als Quotient präsentiert. Die prozentuale Darstellung würde eine höhere Genauigkeit vortäuschen.

Zu besserer Darstellung dieser Ergebnisse wurden mit Hilfe von Word® und Excel® Balkendiagramme, Kreisdiagramme und Tabellen erstellt.

Bedingte Häufigkeiten stellen die Anzahl von Fällen dar, die eine klar definierte Kombination bestimmter Ereignisse aufweisen. Hier wird eine Beobachtungseinheit untersucht, die sich durch eine oder mehrere Bedingungen definiert. Statistisch sind Kombinationen mehrerer Bedingungen oder auch Ausprägungen möglich, welche

zudem unterschiedlich verknüpft werden können. Eine „und“ Verknüpfung von Bedingungen führt zur Bestimmung der Schnittmenge bei der die Bedingungen gleichzeitig erfüllt werden. Die Verknüpfung durch „oder“ definiert die Häufigkeit der Fälle, in denen mindestens eine Bedingung erfüllt wird. Hier werden alle Fälle einbezogen die je eine der gestellten Bedingungen erfüllen sowie alle Kombinationen der Bedingungen miteinander. Wenn die Bedingungen unabhängig voneinander vorkommen, führt diese Verknüpfung zur Erhöhung der Häufigkeit. Andererseits bietet diese Verknüpfung die Möglichkeit eine vorliegende Redundanz aufzudecken. Praktisch ist diese Berechnung bei der Auswertung von Fragebögen mit Mehrfachantworten sowie der statistischen Analyse von anzunehmenden Zusammenhängen zwischen verschiedenen Merkmalen.

In der vorliegenden Arbeit konnten so bestimmte Antwortkonstellationen untersucht werden. Dazu wurde die gesuchte Konstellation als Freitext definiert. Anschließend als Textformel im Sinne der mathematischen Mengenlehre umgeschrieben.

Für die Frage „Wie viele Patienten haben für den Abbruch ihrer BoNT-A Injektionstherapie die fehlende oder nach wiederholter Anwendung aufgehobene Wirkung angegeben und sind anschließend medikamentös weiterbehandelt worden?“ lautet die Textformel:

[(Frage 6; Antwort „6“) oder (Frage 6; Antwort „8“)] und (Frage 8; Antwort „6“).

Je nach Kombination von Bedingungen oder Merkmalen wurde die passende Funktion des SPSS angewendet. Die ermittelten bedingten Häufigkeiten wurden gegebenenfalls in Prozente umgewandelt.

Der Abstand zwischen zwei Daten wurde in Monaten angegeben. Hierfür wurde mit Hilfe von Excel Funktionen die Anzahl der Tage ermittelt und anschließend durch 30 geteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich zwischen Patientenpool und befragten Patienten

255 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien. Diese schienen laut Aktenlage die Botulinumtoxin-A Injektionstherapie nicht fortgeführt zu haben. Bei 29 Patienten wurde eine Operation durchgeführt, welche das Beenden der Therapie erklärte. Ihre Daten wurden bei der Auswertung der Operationsraten mit einbezogen.

Am Ende der Befragung lagen 115 vollständig ausgefüllte auswertbare Fragebögen vor. Die befragten Patienten (Teilnehmer) und das beobachtete Patientenkollektiv, welches die Kriterien der Studie erfüllte, zeigten ähnliche Häufigkeitsverteilungen in Bezug auf Geschlecht und Diagnose.

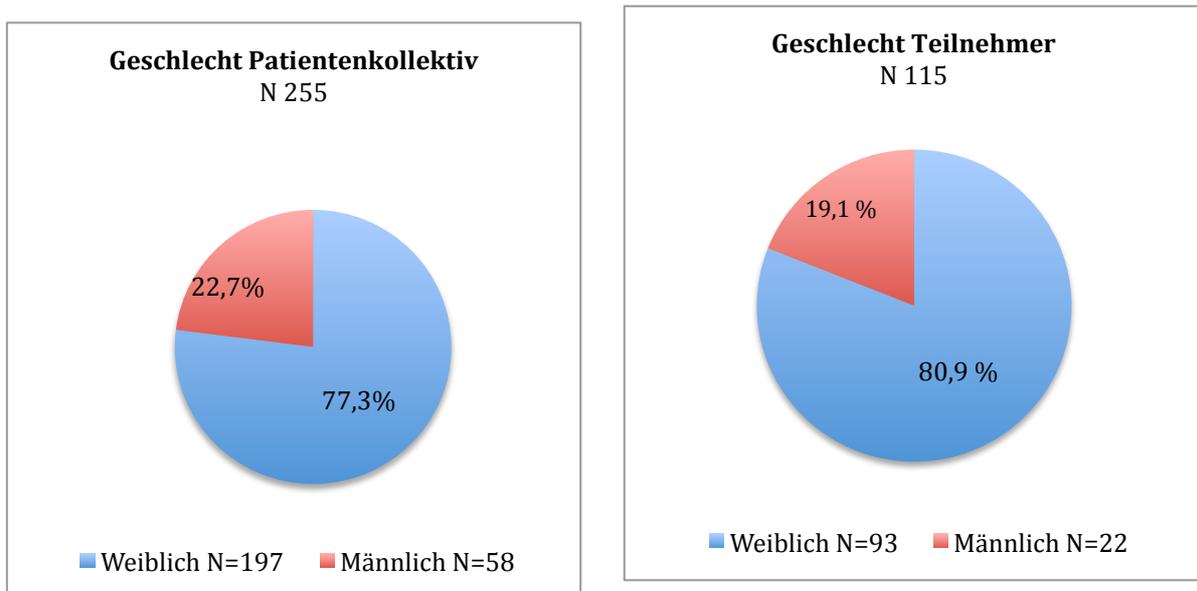


Abb. 3. Häufigkeitsverteilung des Geschlechts für Patientenkollektiv und Teilnehmer.

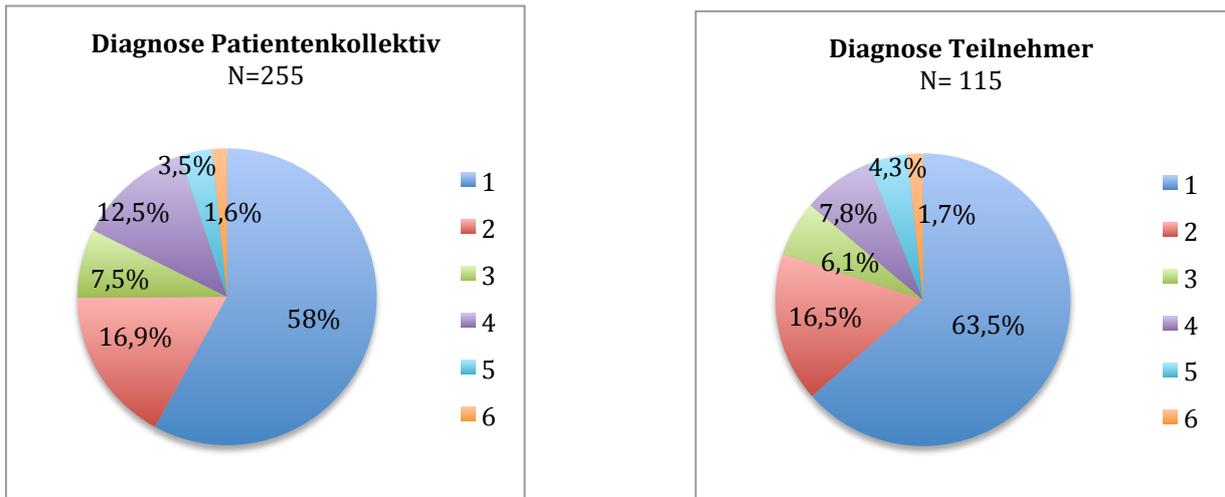


Abb. 4. Häufigkeitsverteilung der Diagnosen für Patientenkollektiv und Teilnehmer in Prozent.

- 1: Overactive Bladder (Überaktive Blase) mit oder ohne Detrusorhyperaktivität.
- 2: Dranginkontinenz (Urgeinkontinenz).
- 3: Mischharninkontinenz.
- 4: Neurogene Blasenfunktionsstörungen.
- 5: Interstitielle Cystitis (Chronische Cystitis, Syndrom der schmerzhaften Blase).
- 6: Detrusor-Sphinkter-Dysfunktion.

Der zeitliche Abstand zwischen der letzten Botulinumtoxin-A Applikation und der Durchführung der Befragung betrug im Mittel 40 Monate (Range 15-112).

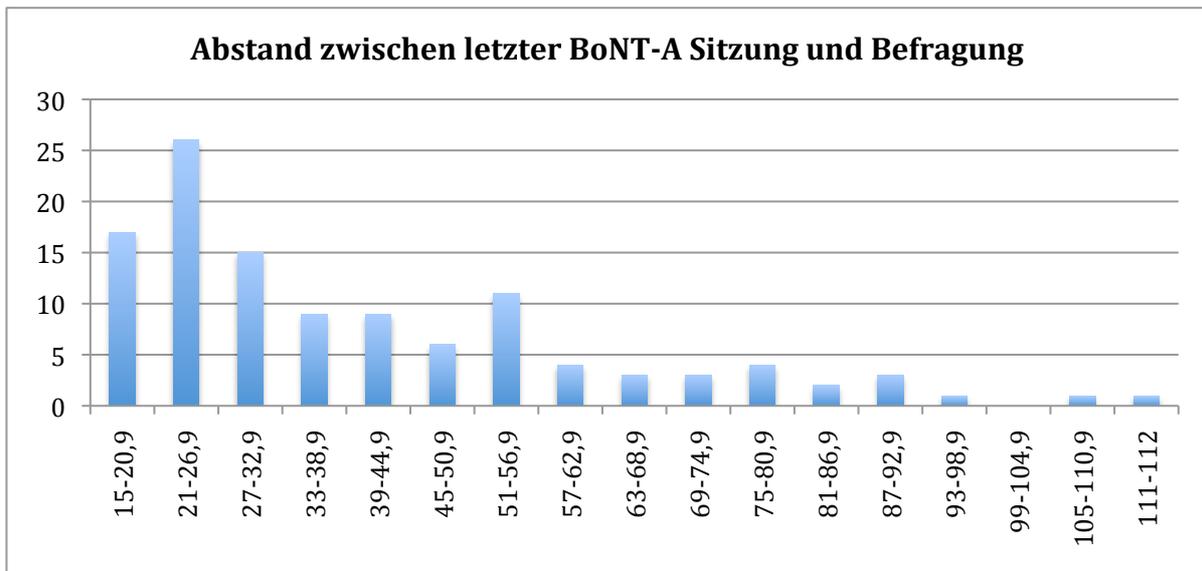


Abb. 5. Zeitlicher Abstand zwischen ermittelter letzter Botulinumtoxin-A Injektion und Zeitpunkt der Befragung in 6 Monatsschritten, Angabe der Häufigkeit in Anzahl der Patienten.

3.2. Deskription befragter Patienten

Das Alter der teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt der Befragung variierte zwischen 26 und 87 Jahren. Der Median lag bei 69, der Mittelwert bei 65,8, die Standardabweichung betrug 12,3. Auf Grund der für diese Studie relevanten Krankheitsbilder besteht ein Patientenpool mit höherem Alter. Die hohe Inzidenz dementieller Erkrankungen in dieser Altersgruppe führte zur Minderung der Teilnehmerzahl.

Die Anzahl der in unserer Klinik verabreichten Injektionen der Studienteilnehmer lag zwischen 1 und 8. 85,2 % der Patienten bekamen eine oder zwei Injektionen. 14,8 % der Patienten erhielten 3 bis 8 Injektionen.

Anzahl Injektionen	N	Prozent %	Mittlerer Abstand der Sitzungen in Monate	Range des Abstandes zwischen einzelner Sitzungen in Monate
1	72	62,6 %	-	-
2	26	22,6 %	17	2-44
3	8	7,0 %	17	7-38
4	3	2,6 %	18,3	8-31
5	1	0,9 %	21	-
6	3	2,6 %	15,2	14,8-15,6
7	1	0,9 %	15,3	-
8	1	0,9 %	11	-
Gesamt	115	100 %	16,4	2-44

Tab. 1. Übersicht der ermittelten Daten zu den erfolgten Botulinumtoxin-A Injektionen.

Die hier untersuchte Gruppe von Patienten ist in Bezug auf die behandelten Grundleiden sehr heterogen. Daher sind die Höhen der Abstände zwischen den erfolgten einzelnen Injektionen sehr unterschiedlich. Beispielhaft wird unten die Häufigkeitsverteilung der Injektionsabstände aufgezeigt, die zwei Sitzungen erhalten haben.

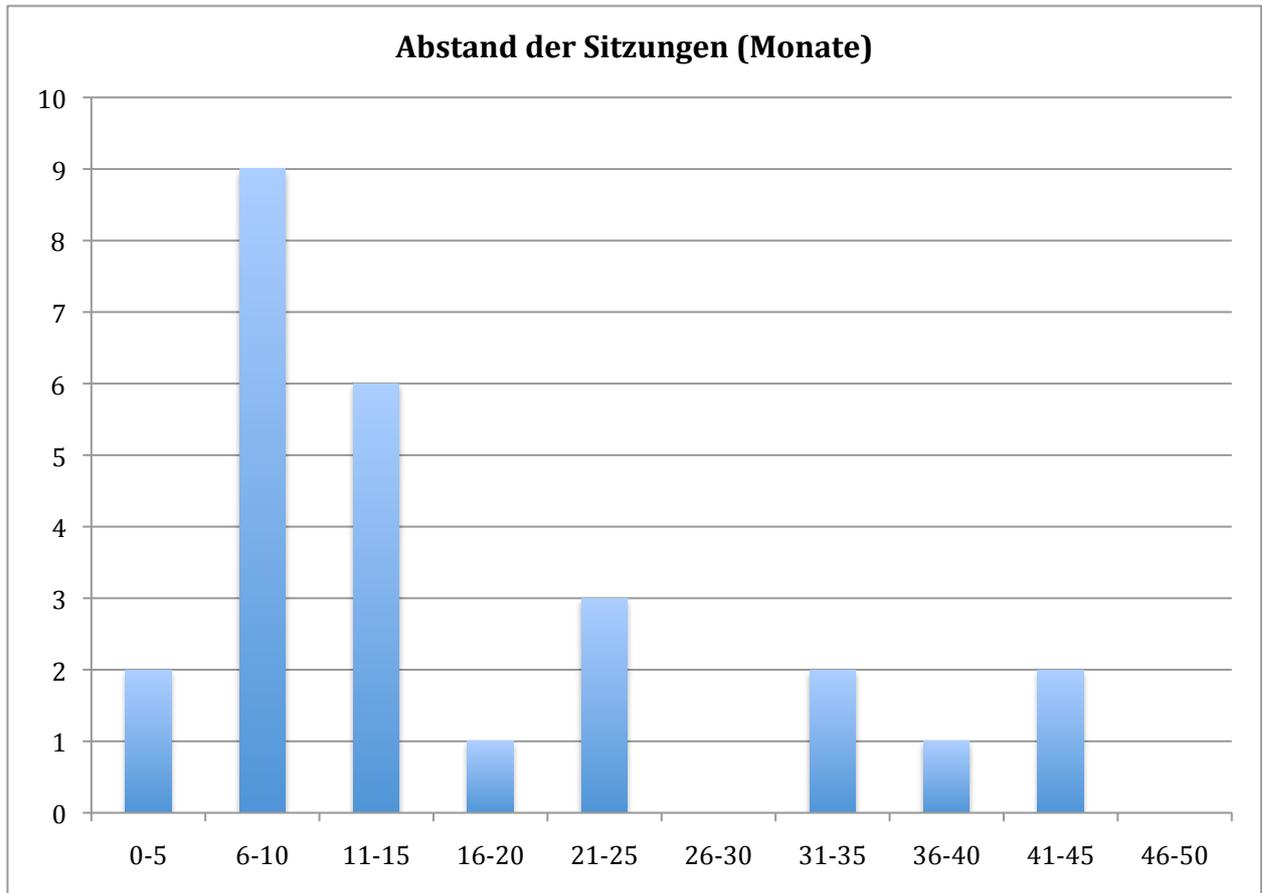


Abb. 6. Abstand zwischen einzelnen Botulinumtoxin-A Injektionen der 26 Patienten mit 2 erfolgten Sitzungen, Angabe der Häufigkeit in Anzahl der Patienten.

3.3. Direkte Ergebnisse aus dem Fragebogen

3.3.1. Im St. Hedwig-Krankenhaus vorgenommene Botulinumtoxin-A Injektionstherapie

42,6 % der befragten Patienten gaben an, dass die Injektion „gar keine“ Besserung hervor rief, während 33 % die Stärke der Besserung mit „sehr“ angaben.

Höhe der angegebenen Besserung nach Injektion				
	N	Prozent	Teil-summe	Prozent
gar nicht	49	42,6 %	49	42,6 %
etwas	18	15,7 %	28	24,4 %
mäßig	10	8,7 %		
sehr	38	33 %	38	33 %
Gesamt	115	100 %	115	100 %

Tab. 2. Angabe der Besserung der Beschwerden nach BoNT-A Injektion im St. Hedwig-Krankenhaus.

Die subjektive Zufriedenheit mit den Ergebnissen der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie korreliert mit dieser Angabe. Teilt man die Skalenwerte von null bis zehn in drei Kategorien auf, könnten die zwei Extreme 0-1-2 und 8-9-10 mit den Werten „gar nicht“ und „sehr“ verglichen werden. Gleichzeitig bilden die mittleren Werte 3 bis 7 in etwa die Antwortmöglichkeiten „etwas“ und „mäßig“ ab. 44,3 % der Patienten waren mit dem Ergebnis der Injektionstherapie gar nicht zufrieden (Skalenwert ≤ 2), wogegen 27 % sehr zufrieden waren (Skalenwert ≥ 8).

Zufriedenheit mit dem Ergebnis				
Skala	N	Prozent	Teil-summe	Prozent
0	42	36,5 %	51	44,3 %
1	4	3,5 %		
2	5	4,3 %		
3	3	2,6 %	33	28,7 %
4	5	4,3 %		
5	7	6,1 %		
6	7	6,1 %		
7	11	9,6 %		
8	7	6,1 %	31	27 %
9	5	4,3 %		
10	19	16,6 %		
Gesamt	115	100 %	115	100 %

Tab. 3. Angabe der Zufriedenheit mit dem Therapieergebnis in einer Skala von 0=gar nicht bis 10=sehr.

Die angegebene Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die nach Erhaltener BoNT-A Injektion weiter vorhandenen Blasenbeschwerden zeigte die unten dargestellte Häufigkeitsverteilung. 36,5 % der Patienten gab an, weiterhin eine starke Beeinträchtigung des Lebens (8-10) gehabt zu haben. Werte vor der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie liegen bei diesem retrospektiven Studiendesign nicht vor.

Beeinträchtigung des täglichen Lebens nach BoNT-A Therapie				
Skala	N	Prozent	Teilsomme	Prozent
0	22	19 %	37	32,2 %
1	4	3,5 %		
2	11	9,6 %		
3	4	3,5 %	36	31,3 %
4	10	8,7 %		
5	12	10,4 %		
6	9	7,8 %		
7	1	0,9 %		
8	14	12,2 %	42	36,5 %
9	7	6,1 %		
10	21	18,3 %		
Gesamt	115	100 %	115	100 %

Tab. 4. Beeinträchtigung des täglichen Lebens nach Injektionstherapie in einer Skala von 0=gar nicht bis 10=sehr stark.

Lediglich 5,2 % der Patienten waren mit der allgemeinen Behandlung in der Klinik unzufrieden und haben einen Skalenwert ≤ 2 angegeben.

Zufriedenheit mit der allgemeinen Behandlung in der Klinik				
Skala	N	Prozent %	Teilsomme	Prozent %
0	5	4,3 %	6	5,2 %
1	0	0 %		
2	1	0,9 %		
3	4	3,5 %	34	29,6 %
4	1	0,9 %		
5	10	8,7 %		
6	5	4,3 %		
7	14	12,2 %		
8	23	20 %	75	65,2 %
9	12	10,4 %		
10	40	34,8 %		
Gesamt	115	100 %	115	100 %

Tab. 5. Angabe der Zufriedenheit mit der allgemeinen Behandlung in der Klinik in einer Skala von 0=gar nicht bis 10=sehr.

Die Frage nach den Gründen für eine – gegebenenfalls vorliegende – Unzufriedenheit ermöglichte Mehrfachantworten. Insgesamt 85 Patienten (73,9 %) gaben eine oder mehrere Gründe hierfür an. 59,2 % der Befragten gaben an, wegen des Ergebnisses der BoNT-A Injektion unzufrieden zu sein (40,9 % geringe Wirkung und 18,3 % zu kurze Wirkdauer). Bei 26,1 % führten Nebenwirkungen zur Unzufriedenheit mit der Therapie.

Durch die gesammelten offenen Antworten der Befragten kamen weitere Gründe zum Vorschein. Diese waren „Unzufriedenheit mit lokalen Gegebenheiten der Klinik“ und „Komplizierte Kostengenehmigung durch die Krankenkasse“.

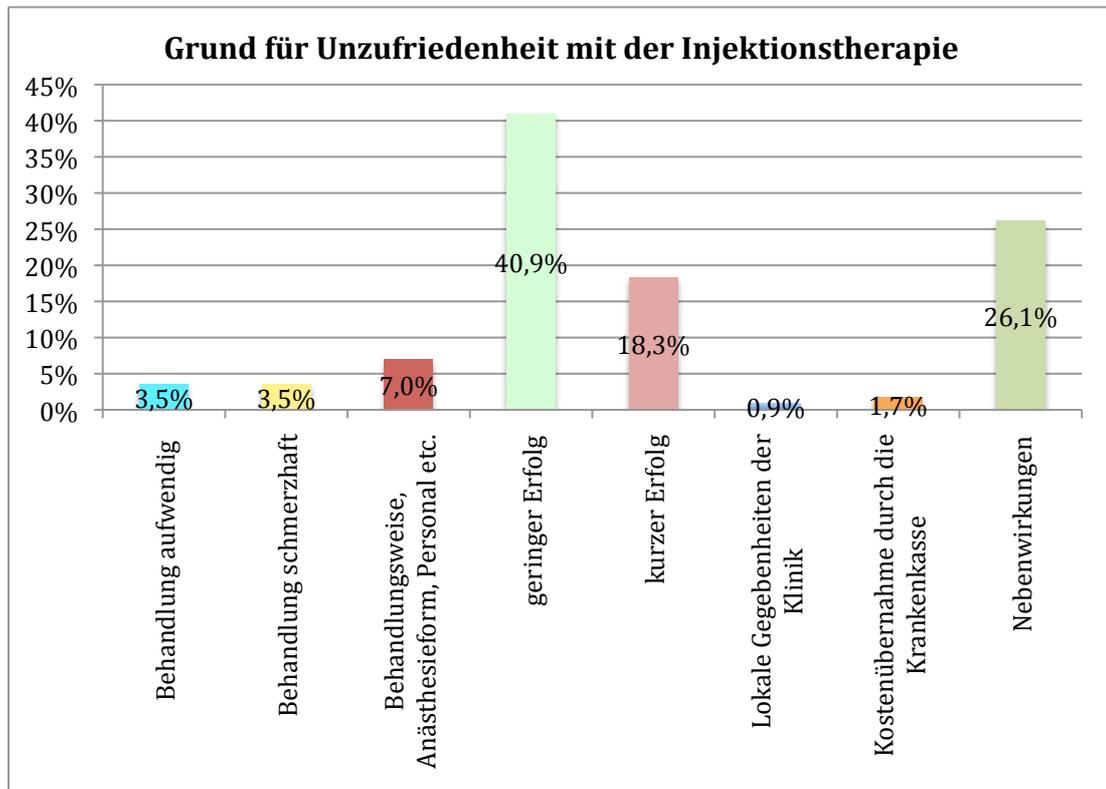


Abb. 7. Gründe der Unzufriedenheit mit der Injektionstherapie, **Mehrfachantworten möglich**, Häufigkeiten prozentual zu N=115.

30 Patienten (26,1 %) nannten Nebenwirkungen als Grund für die Unzufriedenheit mit der BoNT-A Injektionstherapie. Auch hier konnten mehrere Antworten gleichzeitig angegeben werden. So wurden von diesen 30 Patienten als Grund für ihre Unzufriedenheit 42 Mal Nebenwirkungen angekreuzt. Darunter führten aufgetretene Harnwegsinfekte am häufigsten zu Unzufriedenheit.

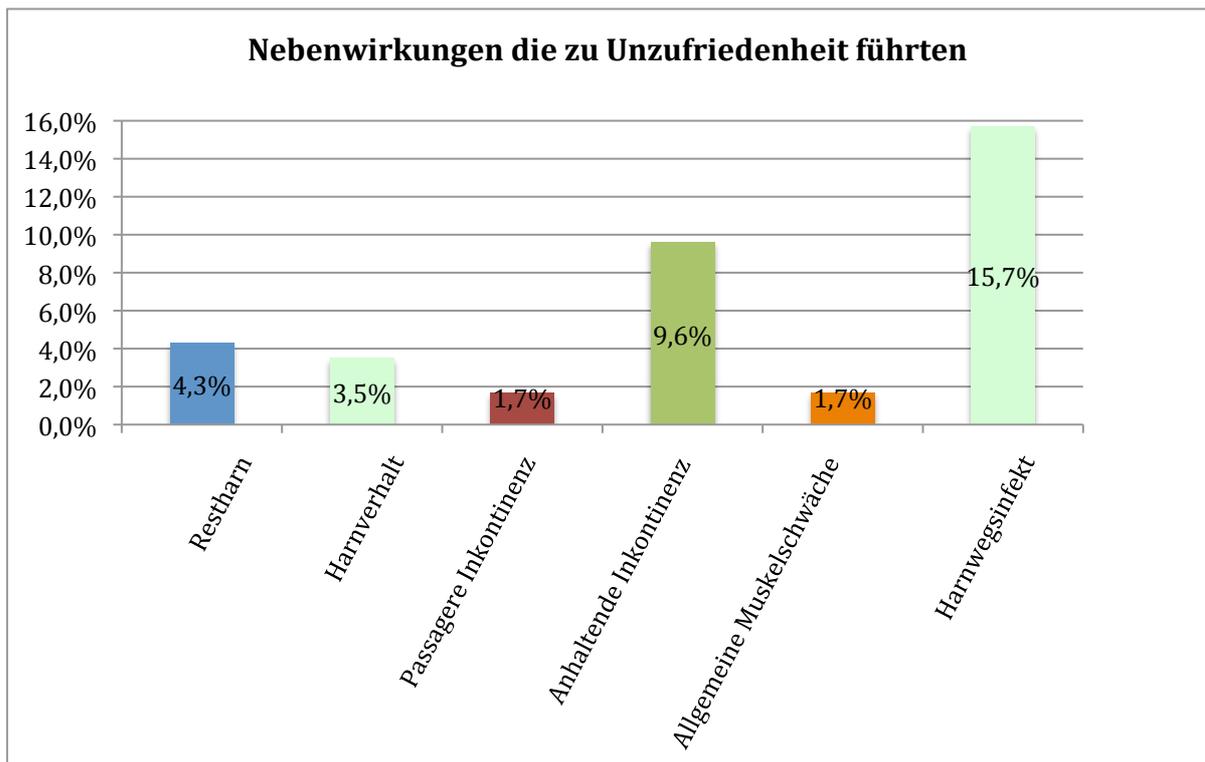


Abb. 8. Als Grund für Unzufriedenheit angegebene Nebenwirkungen, **Mehrfachantworten möglich**, Häufigkeiten prozentual zu N=115.

3.3.2. Gründe für die nicht Fortführung der Injektionstherapie im Hause

Ein Fokus der Befragung lag darin, zu erkunden, warum sich betroffene Patienten nicht zur Fortsetzung der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie vorgestellt hatten. 39,1 % der Patienten gaben an, die Behandlung wegen des Therapieergebnisses nicht fortgeführt zu haben. Hierbei gaben 36,5 % an, dass die Injektion nicht geholfen hatte, bei 2,6 % war die Wirkung nach wiederholten Injektionen aufgehoben.

10,4 % gaben als Grund eine spontane Besserung der Beschwerden an.

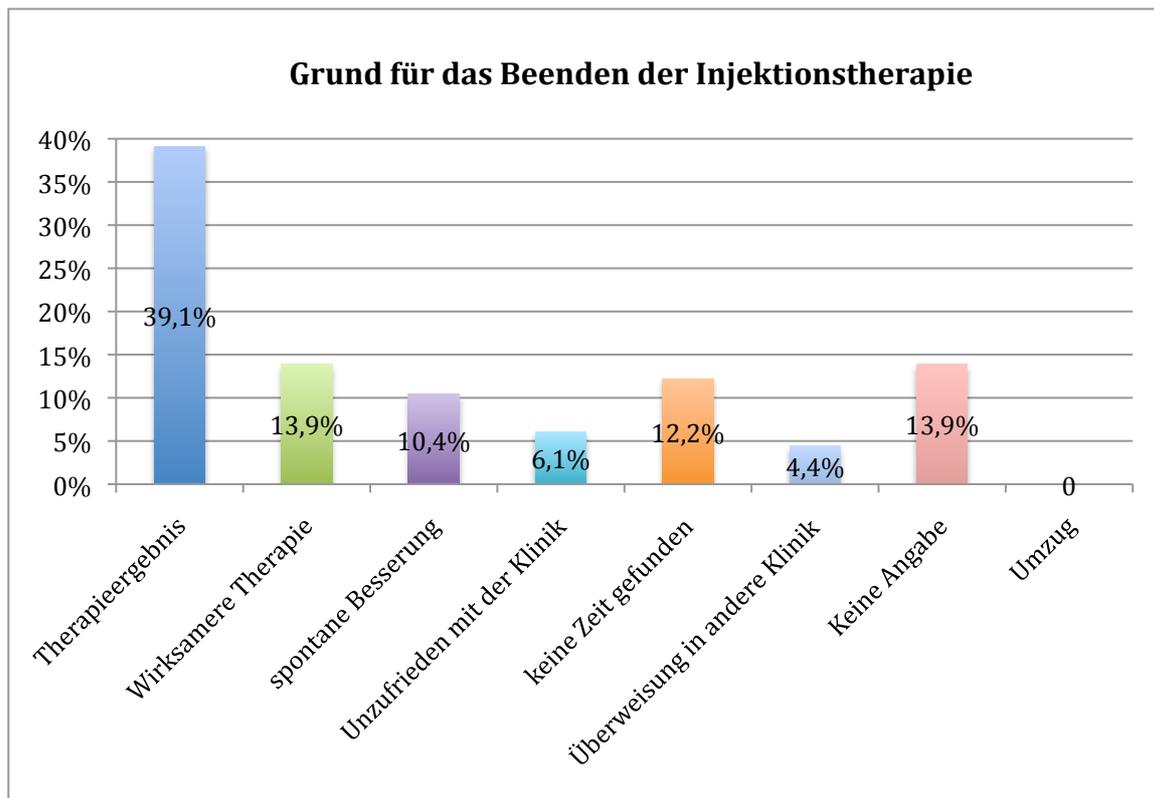


Abb. 9. Angegebener Grund für das Beenden der Injektionstherapie im St. Hedwig-Krankenhaus, Angaben prozentual zu N=115. Die Häufigkeit „Therapieergebnis“ von 39,1 % teilt sich auf in 36,5 % primär ausgebliebener Wirksamkeit und 2,6 % nach wiederholter Anwendung aufgehobener Wirkung.

3.3.3. Folgetherapie nach Ausstieg aus der Injektionstherapie im Hause

5 Patienten (4,4 %) hatten ihre BoNT-A Injektionstherapie andernorts fortgeführt. Welches Präparat (Botox® oder Dysport®) hier zum Einsatz kam konnte ebenso wie die Anzahl der Folgeinjektionen nicht eruiert werden.

Im Anschluss an die Injektionstherapie wurden 33 % der Patienten wieder medikamentös therapiert. 35,6 % erhielten keine Folgetherapie. Insgesamt 11,4 % kehrten zur Basistherapie zurück (Blasentraining/ Elektrostimulation) oder wählten eine alternativmedizinische Heilmethode. 13 % (N=15) hatten sich andernorts einer Operation unterzogen.

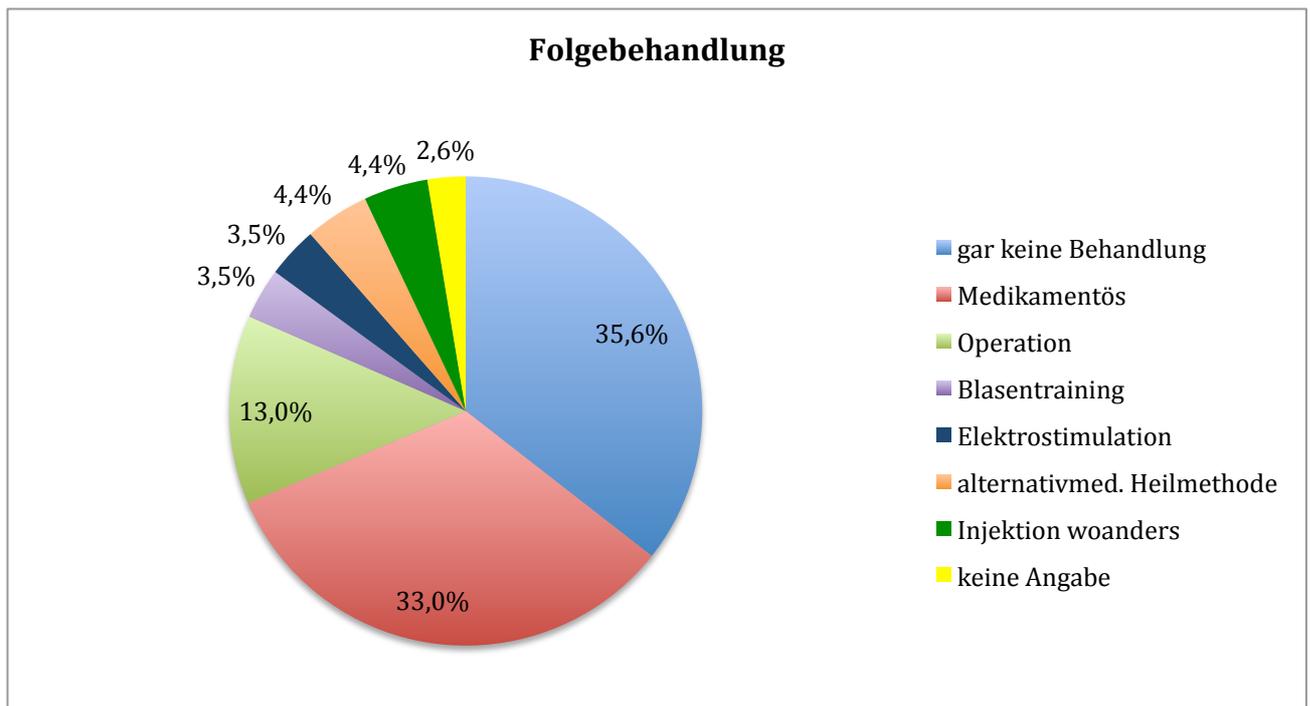


Abb. 10. Weiterer Therapieverlauf nach Beenden der BoNT-A Injektionstherapie im St. Hedwig-Krankenhaus (Biofeedback 0 %, nicht dargestellt).

Anschließend wurde explizit gefragt, ob im Verlauf der weiteren Therapie jemals wieder eine Botulinumtoxin-A Injektion erfolgte. Diese Frage soll eine hypothetische Lücke schließen und gegebenenfalls ermitteln, wie häufig Patienten nach dem Wechsel der Therapiemethode einen erneuten Versuch der Injektionstherapie unternahmen. 8 Patienten (7 %) bejahten die Frage. 5 dieser Patienten hatten ihre Injektionstherapie woanders fortgeführt und diese Information bei der vorherigen Frage angegeben. 3 Patienten hatten demnach im Verlauf einen erneuten Versuch mit Botulinumtoxin-A unternommen.

Die Auswertung der hier ermittelten Operationen erfolgt gemeinsam mit den zuvor bekannten Operationen im Kapitel 3.4.1.

3.3.4. Aktuelle Situation bezüglich der Blasenbeschwerden

71,3 % aller Befragten gaben an, dass unter ihrer aktuellen Therapie gar keine oder nur eine geringe (etwas) Besserung der Beschwerden eingetreten war.

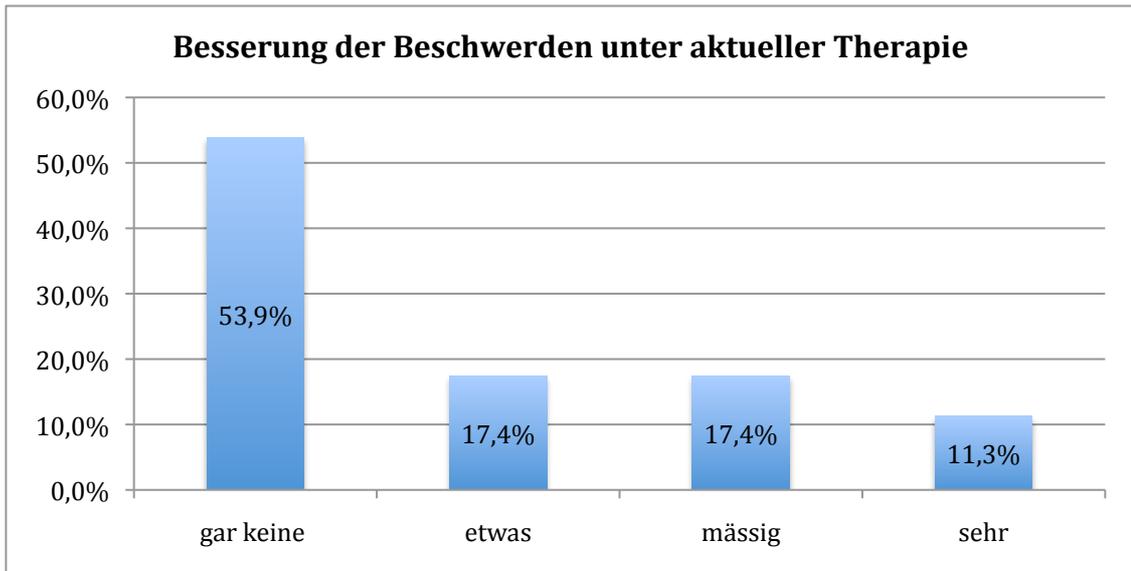


Abb. 11. Angegebene Besserung der Beschwerden unter aktueller Therapie, Angaben prozentual zu N=115.

Die Zufriedenheit mit der aktuellen Situation bezüglich der Kontinenz bzw. der Blasenbeschwerden wurde anhand einer Skala von 0 (gar nicht zufrieden) bis 10 (sehr zufrieden) abgefragt. Die Ergebnisse korrelieren mit der angegebenen Besserung unter der aktuellen Therapie. 47,8 % der Befragten waren sehr unzufrieden und gaben einen Skalenwert von 2 oder weniger an. 11,4 % gaben einen Wert von ≥ 8 an, waren also sehr zufrieden.

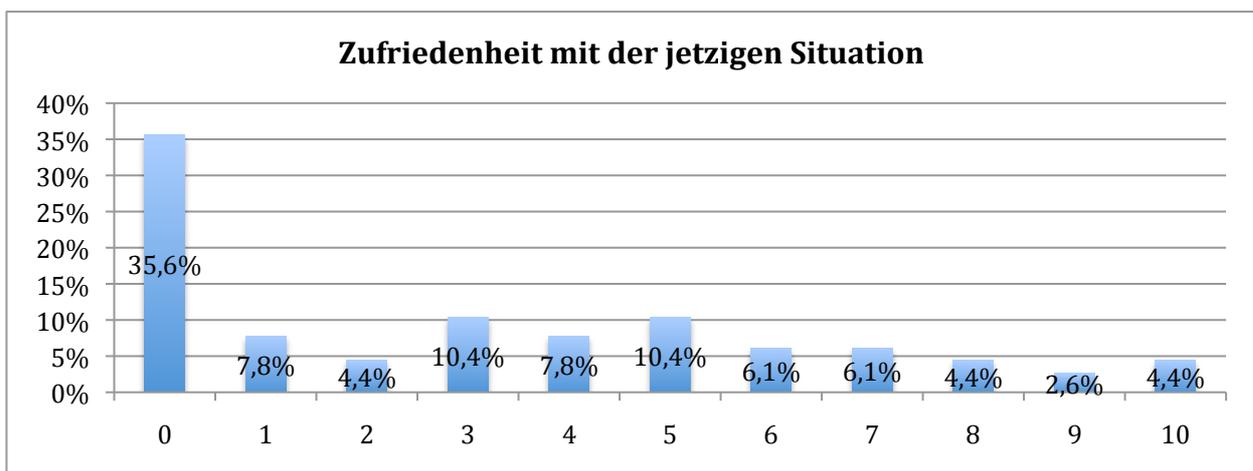


Abb. 12. Angabe der Zufriedenheit mit der jetzigen Situation bezüglich der Blasenbeschwerden auf einer Skala von 0=gar nicht bis 10=sehr, Angaben in Prozent, N=115.

Die Angaben zur aktuellen Situation des Urinverlustes zeigten folgendes: 59,1 % der Teilnehmer gaben an, mindestens einmal täglich unwillkürlich Urin zu verlieren. 41,7 % gaben die Menge als mittelgroß oder groß an.

Häufigkeit des unwillkürlichen Urinverlustes		
Grad	N	Prozent
nie	27	23,5 %
einmal / Woche	12	10,4 %
2-3 Mal / Woche	8	7 %
einmal täglich	7	6,1 %
mehrmals täglich	52	45,2 %
ständig	9	7,8 %
Gesamt	115	100 %

Menge des unwillkürlichen Urinverlustes		
Grad	N	Prozent
kein Urinverlust	27	23,5 %
geringe Menge	40	34,8 %
mittelgroße Menge	32	27,8 %
große Menge	16	13,9 %
Gesamt	115	100 %

Tab. 6. Häufigkeit und Menge des unwillkürlichen Urinverlustes zum Zeitpunkt der Befragung.

Bei 33 % der Patienten war die angegebene Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Urinverlust sehr hoch (Skalenwert 8 oder höher).

Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch den Urinverlust			
Skala	N	Prozent %	Prozent %
0	27	23,5 %	27 %
1	1	0,9 %	
2	3	2,6 %	
3	6	5,2 %	40 %
4	1	0,9 %	
5	16	13,9 %	
6	6	5,2 %	
7	17	14,8 %	
8	16	13,9 %	33 %
9	7	6,1 %	
10	15	13 %	
Gesamt	115	100 %	100 %

Tab. 7. Aktuelle Beeinträchtigung des Lebens durch Urinverlust in einer Skala von 0=gar nicht bis 10=stark.

Betrachtet man die einzelnen Antworten zu UDI-6 wird folgendes deutlich: 58,2 % der Befragten fühlten sich durch Urinverlust bei starkem Harndrang (Dranginkontinenz) in „mäßiger“ oder „erheblicher“ Maße belästigt. Bei 20,9 % der Befragten traf dies für Urinverlust bei körperlicher Aktivität (Belastungsinkontinenz) zu. 27,8 % fühlten sich vom unwillkürlichen tropfenweisen Urinverlust in diesem Maße belästigt.

Hier waren Mehrfachantworten möglich, so dass jedes Symptom auch nebeneinander bei einem einzelnen Patienten auftreten kann. Ausführliche Ergebnisse zu den errechneten UDI-6 Scores folgen im Abschnitt 3.3.5.

49,5 % der Befragten gaben an, aus Angst vor Urinverlust „einige Male“ oder häufiger auf Aktivitäten zu verzichten, darunter 13 % „meistens“ oder „immer“.

Verzicht auf Aktivitäten aus Angst vor Urinverlust			
	N	Prozent	Teilsumme in %
keine Angabe	1	0,9 %	0,9 %
niemals	57	49,6 %	49,6 %
einige Male	23	20 %	49,5 %
etwa zu Hälfte	19	16,5 %	
meistens	12	10,4 %	
immer	3	2,6 %	
Gesamt	115	100 %	100 %

Tab. 8. Häufigkeit der unterlassenen Aktivitäten (z.B. Ausgehen, Einkaufen) aus Angst davor, Urin zu verlieren

23,5 % der Befragten gaben zuvor an, dass sie nicht unter unwillkürlichem Urinverlust leiden (siehe Tab. 6). Für 49,6 % war die Angst davor, Urin zu verlieren, „niemals“ ein Grund um auf Aktivitäten zu verzichten.

Drangsymptomatik kann die Freiheit der Patienten auch ohne Harninkontinenz beeinträchtigen. Die anschließende Frage nach dem Verzicht auf Aktivitäten aus Angst davor, nicht rechtzeitig eine Toilette zu finden, sollte dies beleuchten. Die Häufigkeit der Antwort „niemals“ sank hier auf 40,9 % (Tab. 9).

Verzicht auf Aktivitäten aus Angst davor, nicht rechtzeitig eine Toilette zu finden			
	N	Prozent	Teilsumme in %
keine Angabe	0	0 %	0 %
niemals	47	40,9 %	40,9 %
einige Male	28	24,3 %	59,1 %
etwa zu Hälfte	17	14,8 %	
meistens	16	13,9 %	
immer	7	6,1 %	
Gesamt	115	100 %	100 %

Tab. 9. Häufigkeit der unterlassenen Aktivitäten (z.B. Ausgehen, Einkaufen) aus Angst davor, nicht rechtzeitig eine Toilette zu finden.

59,1 % der Patienten verzichteten aus diesem Grund „einige Male“ oder häufiger auf Aktivitäten. Darunter 20 % der Patienten „meistens“ oder „immer“.

Die Veränderung des Sexuallebens durch die zum Zeitpunkt der Befragung aktuelle Behandlung zeigte sich wie unten dargestellt. Die Antwort sexuell inaktiver Patienten bildet sich unter „weiß nicht“ ab.

Veränderung des Sexuallebens		
	N	Prozent
verbessert	4	3,5 %
unverändert	36	31,3 %
verschlechtert	20	17,4 %
weiß nicht	55	47,8 %
Gesamt	115	100 %

Tab. 10. Veränderung des Sexuallebens unter aktueller Therapie.

Wieder allgemein werdend wurde nun gefragt, ob bestimmte Lebensbereiche aktuell durch die Blasenschwäche beeinträchtigt werden. Patienten, die keine Aussage treffen konnten, weil z.B. keine familiären Kontakte mehr vorhanden sind oder sie berentet sind, konnten mit „weiß nicht“ antworten. 50,4 % kreuzten bei der Frage nach einer Beeinflussung des Berufslebens „weiß nicht“ an. Hier zeichnet sich das hohe Lebensalter der Befragten (Median 69 Jahre) mit hohem Anteil von berenteten Patienten deutlich ab. 44,3 % gaben einen Einfluss auf Ferien an, 47,8 % auf das Sozialleben.

Beeinträchtigung von Lebensbereichen durch Blasenschwäche					
	Nein	Ja	weiß nicht	Gesamt	
	Prozent	Prozent	Prozent	N	Prozent
Ferien	46,1 %	44,3 %	9,6 %	115	100 %
Familienleben	51,3 %	35,7 %	13 %	115	100 %
Sozialleben	44,4 %	47,8 %	7,8 %	115	100 %
Interessen/ Hobbys	50 %	37 %	13 %	115	100 %
Berufsleben	31,3 %	18,3 %	50,4 %	115	100 %

Tab.11. Beeinträchtigung von Lebensbereichen durch die Blasenschwäche.

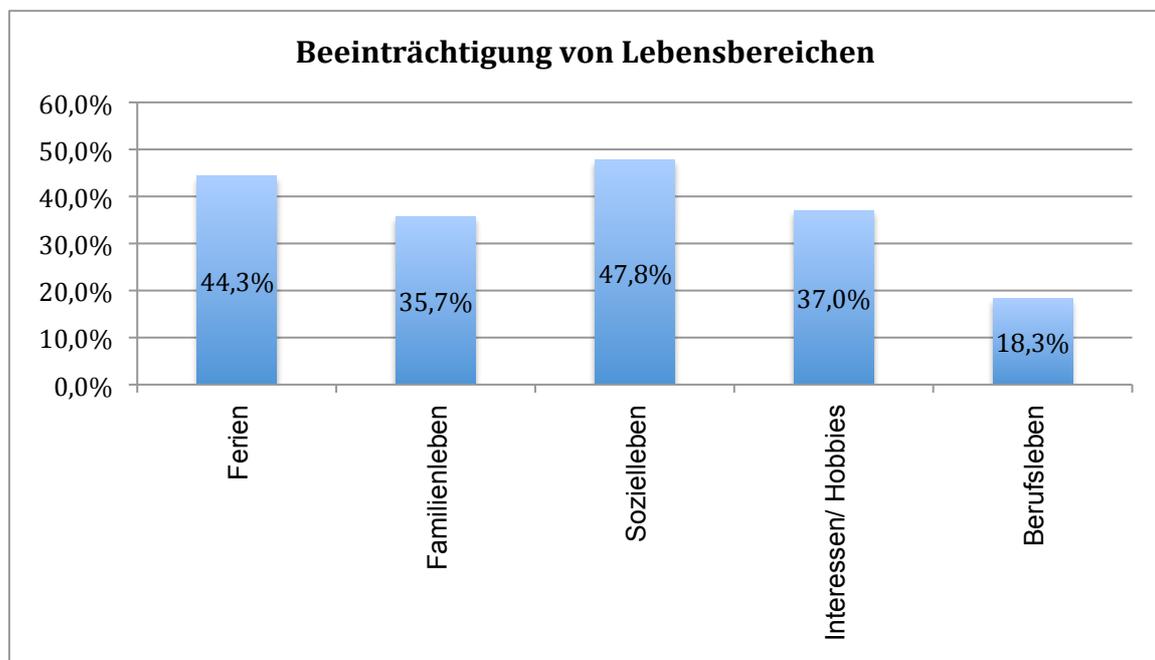


Abb. 13. Anteil der Patienten, die für die Beeinträchtigung von Lebensbereichen durch die Blasenschwäche „ja“ angekreuzt haben, Angaben in Prozent, N=115.

3.3.5. Aktuelle Situation anhand standardisierter Fragebögen UDI-6 und IIQ-7

Die Frage 11 des Fragebogens besteht aus dem Urogenital Distress Inventory-6 (UDI-6). Sie fragt ab, welche der aufgeführten Symptome bestehen und wie sehr sie den Patienten beeinträchtigen. Mehrere Symptome können gleichzeitig vorliegen. Der errechnete Score stellt den Schweregrad des (gesamten) Leidens dar.

Diese Frage wurde von allen Patienten vollständig beantwortet.

Die Betrachtung der einzelnen Antworten gibt Aufschluss über den Schweregrad der erfragten Symptome unter den Teilnehmern. Sie zeigt auf, dass 80 % der Patienten in hohem Maße unter Drangsymptomen leiden (häufiges Wasserlassen: 29,6 % „mäßig“ und 50,4 % „erheblich“). 58,2 % leiden in gleichem Ausmaß unter Dranginkontinenz (Urinverlust bei starkem Harndrang: 18,2 % und 40 %).

Einzelne Antworten zu UDI-6					
Symptom	Gar nicht	ein wenig	Mäßig	Erheblich	Gesamt
Häufiges Wasserlassen	14,8 %	5,2 %	29,6 %	50,4 %	100 %
Urinverlust bei starkem Harndrang	29,6 %	12,2 %	18,2 %	40 %	100 %
Urinverlust bei körperlicher Aktivität	68,7 %	10,4 %	4,4 %	16,5 %	100 %
Verlust von geringen Mengen Urin (Tropfen)	64,4 %	7,8 %	10,4 %	17,4 %	100 %
Schwierigkeiten bei der Blasenentleerung	67,8 %	9,6 %	6,1 %	16,5 %	100 %
Schmerzen oder Missempfindung im Unterleib	74,8 %	10,4 %	8,7 %	6,1 %	100 %

Tab.12. Häufigkeiten der einzelnen Antworten des UDI-6 Scores, alle Patienten haben je Symptom eine Antwortmöglichkeit angekreuzt, für jede Zeile gilt N=115.

Die aus den oben genannten Antworten für jeden Patienten einzeln errechneten UDI-6 Scores zeigen die unten dargestellte Verteilung auf.

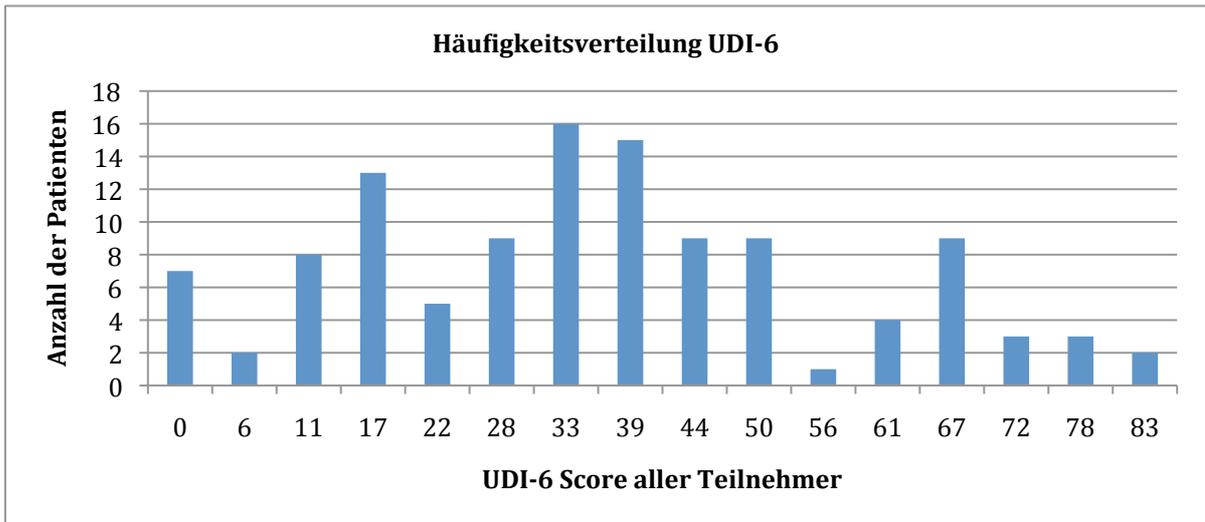


Abb. 14. UDI-6 Score aller Teilnehmer, Verteilung der einzelnen Scoreschritte, Range 0- 83, Median 33, Standardabweichung 20,9.

Der UDI-6 Score kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Durch Einteilung in vier Kategorien wurden diesen Werten bestimmte Stärken der Ausprägung (schwach, mäßig, stark, sehr stark) zugeschrieben. Die so ermittelte Verteilung zeigt sich wie unten dargestellt.

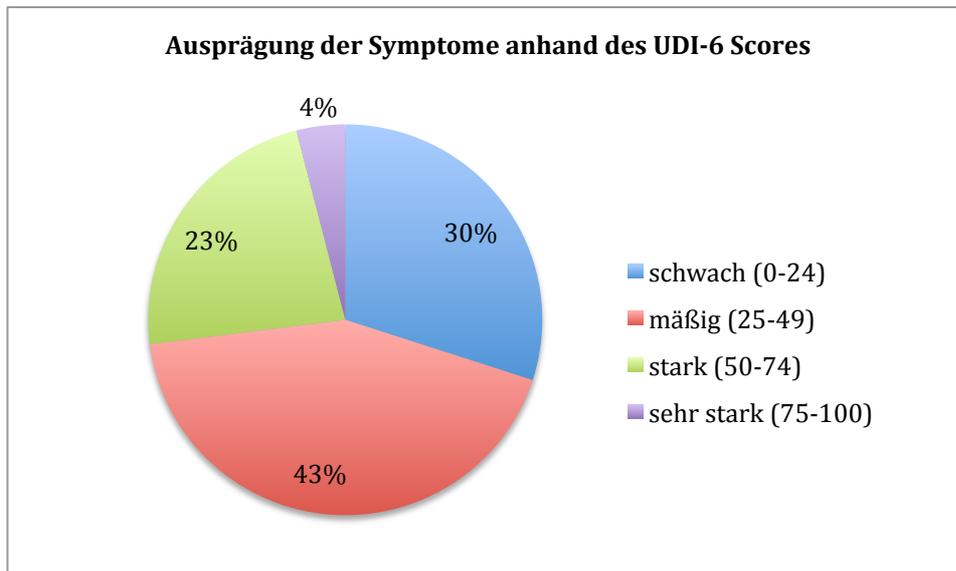


Abb. 15. Ausprägung der Symptome anhand des UDI-6 Scores für alle Teilnehmer, Angaben in Prozent, N= 115.

70 % aller Befragten leiden unter ihren Beschwerden in mäßig bis sehr starkem Maße.

Die Frage 19 des Fragebogens besteht aus dem Incontinence Impact Questionnaire-7 (IIQ-7). Sie fragt ab, ob die Symptome Einfluss auf bestimmte Lebensbereiche haben und wenn dies zutrifft, in welchem Grad. Der errechnete Score zeigt die

Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Beschwerden auf. 4 Patienten haben zu

dieser Frage keine Angaben gemacht und 1 Patient hatte mehr als zwei Punkte ausgelassen. Daher wurde der Score nur für 110 Patienten errechnet.

Die Betrachtung der einzelnen Häufigkeiten zeigt auf, wie sehr die Patienten die Auswirkungen ihrer Blasenbeschwerden subjektiv als belastend empfinden. 39,2 % der Befragten erklärten, dass sie selbst bei Routinetätigkeiten im Haushalt beeinflusst seien („ein wenig“ bis „erheblich“). 60,8 % erleben belastende Emotionen, die von Nervosität bis hin zu Depressionen reichen können. 65,2 % fühlen sich durch die Erkrankung ein wenig bis erheblich frustriert.

Einzelne Antworten zu IIQ-7						
Lebensbereich	keine Angabe	gar nicht	ein wenig	mäßig	erheblich	Summe
	Prozent	Prozent	Prozent	Prozent	Prozent	Prozent
Routinetätigkeiten im Haushalt	4,3 %	56,5 %	11,3 %	20,9 %	7 %	100 %
körperliche Betätigung	4,3 %	35,7 %	20,9 %	19,1 %	20 %	100 %
Unterhaltungstätigkeiten (Kino, Konzerte)	4,3 %	38,3 %	13 %	20 %	24,4 %	100 %
Reisefähigkeit (länger als 30 Min)	4,3 %	35,7 %	19,1 %	15,7 %	25,2 %	100 %
Teilnahme an sozialen Aktivitäten	5,2 %	40 %	14 %	19,1 %	21,7 %	100 %
Emotionen (Nervosität, Depression)	5,2 %	34 %	26,1 %	15,6 %	19,1 %	100 %
Sich frustriert fühlen	5,2 %	29,6 %	15,7 %	24,3 %	25,2 %	100 %

Tab.13. Häufigkeiten der einzelnen Antworten des IIQ-7 Scores. Fünf Fragebögen konnten nicht ausgewertet werden. N=110.

Die aus den oben genannten Antworten für 110 Patienten einzeln errechneten IIQ-7 Scores zeigen folgende Verteilung auf.

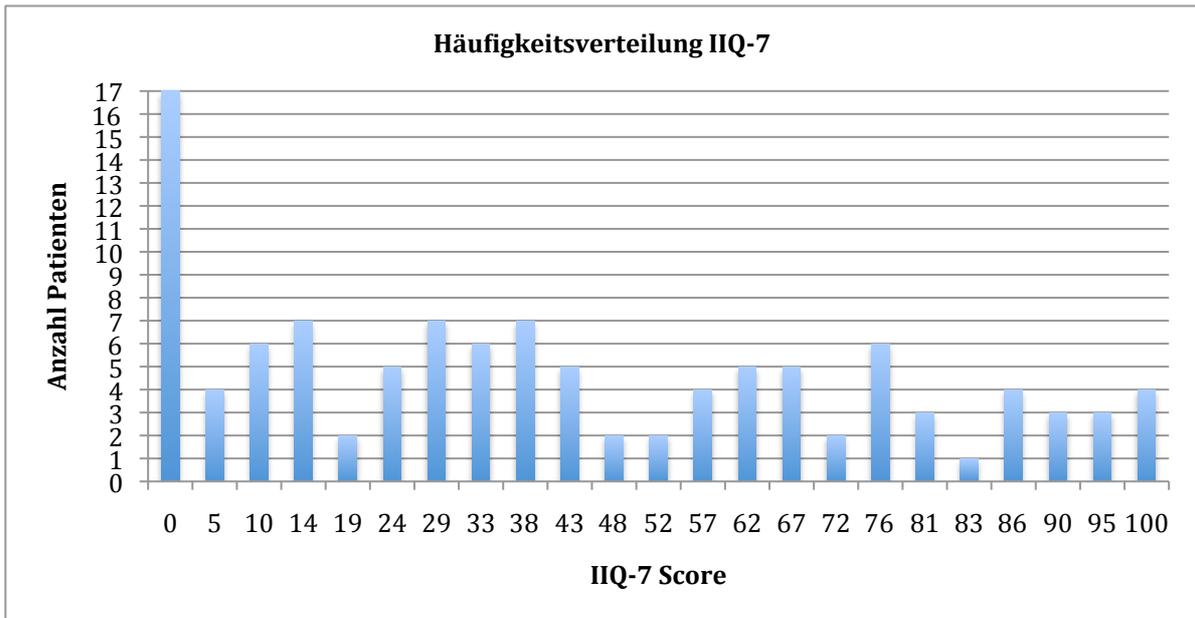


Abb.16. IIQ-7 Score, N=110 (5 Patienten nicht auswertbar), Range 0-100, Median von 38,1, Standardabweichung 31,7.

Der IIQ-7 Score kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Durch die Einteilung in vier Kategorien wurden diesen Werten ebenfalls bestimmte Stärken der Ausprägung (schwach, mäßig, stark, sehr stark) zugeschrieben. Die so ermittelten Ergebnisse zeigt die unten dargestellte Abbildung.

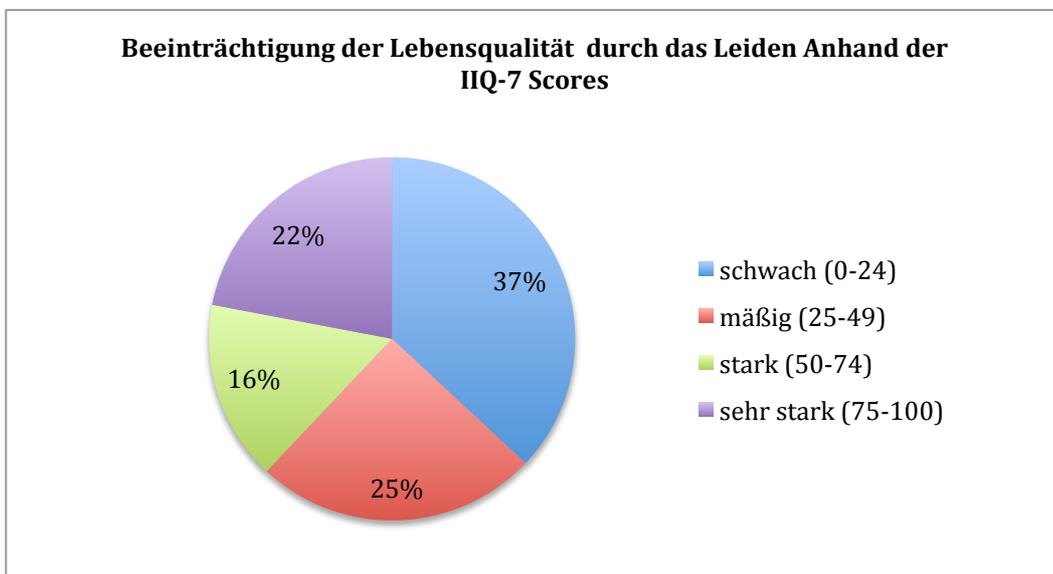


Abb.17. Ausprägung der Beeinträchtigung der Lebensqualität anhand von IIQ-7 Scores, Angaben in Prozent, N=110 (5 Patienten nicht auswertbar).

3.3.6. Erneute Entscheidung bezüglich der Injektionstherapie

Abschließend wurde die Frage gestellt, ob sich die Patienten „nachdem, was sie heute wissen, noch einmal für die BoNT-A Injektion zur Behandlung ihrer Blasenbeschwerden entscheiden“ würden. Erstaunlicherweise antworteten 50,4 % zustimmend. 28,7 % mit „nein“ und 20,9 % mit „vielleicht“.

3.4. Weitere Analyse der Daten

3.4.1. Untersuchung aller bekannten Operationen

Durch Aktenlage waren 29 im Hause durchgeführte Operationen bekannt. Diese Daten werden hier in die deskriptive Auswertung einbezogen um das Bild der operativen Therapie zu vervollständigen.

Insgesamt sind 44 operierte Patienten bekannt (29 nach Aktenlage + 15 im Fragebogen ermittelte). Unter den durchgeführten Operationen waren am häufigsten hoch invasive Eingriffe vertreten (a). Diesen folgten Eingriffe, die die anatomische Anomalie durch Lagekorrektur im kleinen Becken oder durch Bandeinlage beheben sollten (b). 3 Patienten gaben an, dass sich ihre Blasenproblematik infolge anderer Operationen (zum Beispiel Steinextraktion) gebessert hatte (f).

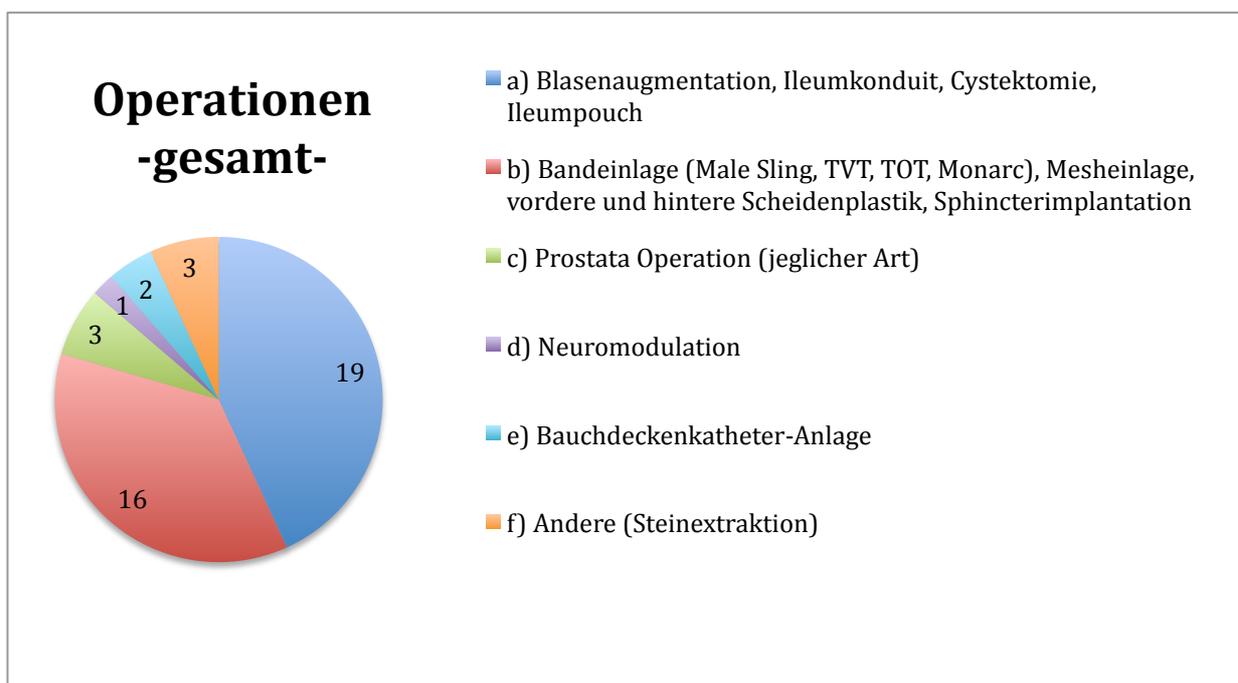


Abb. 18. Verteilung aller Operationen, Angabe in Anzahl der Patienten, N= 44.

17 der hoch invasiven Eingriffe (a) wurden bekanntermaßen vor Studienbeginn durchgeführt. Durch die Befragung wurden weitere 2 Patienten ermittelt, die sich einer großen und weitreichenden Operation im Sinne einer Blasenaugmentation unterzogen hatten.

3.4.2. Wirksamere Folgetherapie als Grund für den Ausstieg aus der BoNT-A Injektionstherapie.

Als Grund für den Therapieausstieg gaben 13,9 % der Teilnehmer (n=16) an, eine subjektiv wirksamere Behandlung gefunden zu haben. Ihre Folgetherapie setzte sich wie unten dargestellt zusammen.

Während die Verteilung bei allen Befragten 8 Ausprägungen vorweist, sind hier auffälligerweise nur 3 vertreten. Blasentraining, Elektrostimulation, alternativmedizinische Therapie, `Injektion woanders` und `keine Angabe` sind dagegen nicht vertreten.

Folgetherapie nach Therapieabbruch wegen einer (subjektiv) wirksameren Therapie	
Folgetherapie	Anzahl Patienten
Medikamentös	9
Operation	5
gar keine Behandlung	2
Gesamt	16

Tab. 14. Folgetherapie der Patienten, die als Grund für den Therapieausstieg den Wechsel zu einer subjektiv wirksameren Behandlung angaben. Nur die aufgeführten 3 Therapieoptionen waren hier vertreten.

Mehr als die Hälfte dieser Patienten kehrte zur medikamentösen Therapie zurück.

Nur ein Drittel der im Verlauf operierten 15 Teilnehmer der Befragung gab dies als Grund für den Therapieausstieg an.

Die Verteilung dieser 5 Operationen zeigte keine auffällige Tendenz auf. Die angegebenen Gründe der restlichen 10 operierten Patienten waren nicht richtungweisend.

3.4.3. Gründe für die nicht Fortführung der BoNT-A Injektionstherapie, wenn diese subjektiv geholfen hatte

Am Anfang des Fragebogens wurde gefragt, ob die im Hause durchgeführte Injektionstherapie den Teilnehmern geholfen hatte und wie sehr sie mit den

Ergebnissen zufrieden waren. Da die Patienten ihre Therapie nicht mehr fortgesetzt hatten, wäre eine geringe Wirksamkeit zu erwarten. Nahezu ein Drittel der Teilnehmer berichtete jedoch von einer sehr hohen Wirksamkeit. 33 % der Patienten gaben an, dass sich Ihre Beschwerden nach der BoNT-A Injektion sehr gebessert hatten. Bei 27 % war die Zufriedenheit mit dem Ergebnis sehr hoch (Skalenwert ≥ 8).

Konsekutiv stellte sich die Frage, aus welchen Gründen Patienten die Therapie beenden, wenn diese aus ihrer Sicht wirksam war.

Für die Auswertung wurden die Ergebnisse in zwei Kategorien eingeteilt (eher wirksam und eher unwirksam).

Die Injektionstherapie wurde als eher wirksam eingestuft, wenn Teilnehmer die anschließende Besserung der Beschwerden als „sehr“ oder „mäßig“ angaben oder für ihre Zufriedenheit mit dieser Therapie einen Skalenwert zwischen 6 und 10 nannten.

Ebenso wurde die Injektionstherapie als eher unwirksam eingestuft, wenn Teilnehmer die anschließende Besserung der Beschwerden als „gar nicht“ oder „etwas“ angaben oder für ihre Zufriedenheit mit dieser Therapie einen Skalenwert zwischen 0 und 5 nannten.

48 Patienten gaben an, dass die Injektionstherapie ihnen „mäßig“ oder „sehr“ geholfen hat, 49 Patienten gaben ihre Zufriedenheit mit der Therapie mit einem Skalenwert ≥ 6 an. Insgesamt 54 Patienten (47,1 % der Befragten) hatten mindestens eine dieser Antwortmöglichkeiten angekreuzt. Nach den oben beschriebenen Kriterien war hier die durchgeführte Botulinumtoxin-A Injektion eher wirksam.

Diese Patienten nannten die unten dargestellten Gründe für das Fernbleiben von der Folgetherapie im St. Hedwig-Krankenhaus.

Grund für Therapieausstieg wenn die BoNT-A Therapie eine eher gute Wirkung erzielte			
	Anzahl	Prozent N=54	Alle N=115
keine Angabe	9	16,7 %	13,9 %
Überweisung in andere Klinik	3	5,6 %	4,4 %
spontane Besserung	11	20,3 %	10,4 %
andere Therapieform	10	18,5 %	13,9 %
keine Zeit gehabt	8	14,8 %	12,2 %
Injektion hat nicht geholfen	8	16,7 %	39,1 %
Injektion wirkt nicht mehr	1		
Unzufrieden mit der Klinik (allgemein)	4	7,4 %	6,1 %
Gesamt	54	100 %	100 %

Tab. 15. Angegebene Grund für Therapieausstieg wenn die BoNT-A Injektionstherapie subjektiv eher geholfen hat, vergleichend die Häufigkeiten aller Teilnehmer.

Ein Fünftel (20,3 %) gab eine spontane Besserung als Grund an. Unter allen Teilnehmern wurde dieser Grund von 10,4 % angegeben. 18,5 % hatten zu einer subjektiv wirksameren Therapie gewechselt.

14,8 % gaben als Grund für den Therapieausstieg an, dass die Therapie ihnen nicht geholfen hat (vs. 39,1 % aller Teilnehmer).

3.4.4. Folgetherapie, wenn die Injektionstherapie subjektiv geholfen hatte

Anschließend wurde die Folgetherapie dieser 54 Patienten untersucht. Es zeigt sich, dass auch hier die Mehrheit keine weitere Behandlung hatte (42,6 %) oder medikamentös therapiert wurde (29,6 %).

Weitere Therapie, wenn die BoNT-A Therapie subjektiv eine eher gute Wirkung erzielte			
	Anzahl	Prozent N=54	Alle Teilnehmer N=115
keine Angabe	1	1,9 %	2,6 %
Injektion woanders	2	3,7 %	4,4 %
Blasentraining	1	1,9 %	3,5 %
Elektrostimulation	3	5,6 %	3,5 %
Medikamentös	16	29,6 %	33 %
Operation	6	11,1 %	13 %
alternative Heilmethode	2	3,7 %	4,4 %
gar keine Behandlung	23	42,5 %	35,6 %
Gesamt	54	100 %	100 %

Tab.16. Weitere Therapie der Patienten, denen die BoNT-A Injektionstherapie nach eigenen Angaben eher geholfen hat. Die Häufigkeitsverteilung dieser Patienten ähnelt dem aller Teilnehmer.

3.4.5. Situation unter aktueller Therapie, wenn die Injektionstherapie subjektiv eher nicht geholfen hatte

Nach der Einteilung des Therapieergebnisses wie in 3.4.3. beschrieben hatten 58,3 % (N=67) der Befragten angegeben, dass die Botulinumtoxin-A Injektionstherapie eher nicht wirksam war. Die Betrachtung der aktuellen Situation dieser Patienten zeigt, dass sie weiterhin unter den Auswirkungen ihrer Symptome leiden.

Die Mehrheit von ihnen ist mit der jetzigen Situation bezüglich der Blasenbeschwerden eher unzufrieden (Skalenwert ≤ 5) oder gab an, dass sich ihre aktuelle Situation „gar nicht“ oder nur „etwas“ gebessert hat (91 %).

Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten zeigt sich ein Einfluss der Beschwerden auf die Gestaltung des Alltags. Aus Angst davor, Urin zu verlieren verzichteten 53,7 % in unterschiedlichem Maße auf Aktivitäten des Alltags. Der Anteil der Patienten die auf Aktivitäten verzichten, weil sie befürchten nicht rechtzeitig eine Toilette zu finden, steigt auf 64,2 %.

3.4.6. Therapieausstieg wegen subjektiv fehlgeschlagener Wirkung der Injektionstherapie

45 Patienten gaben die (fehlende oder nach wiederholter Anwendung aufgehobene) Wirksamkeit als Grund für den Therapieausstieg an.

In Bezug auf die darauf folgende Therapie war die Häufigkeitsverteilung dieser Patienten und die aller Teilnehmer ähnlich. 37,8 % dieser Patienten kehrte zu

medikamentösen Therapie zurück (vs. 33 %). 13,3 % wurde operiert (vs. 13 %), 31,1 % hatte keine aktuelle Behandlung (vs. 35,6 %).

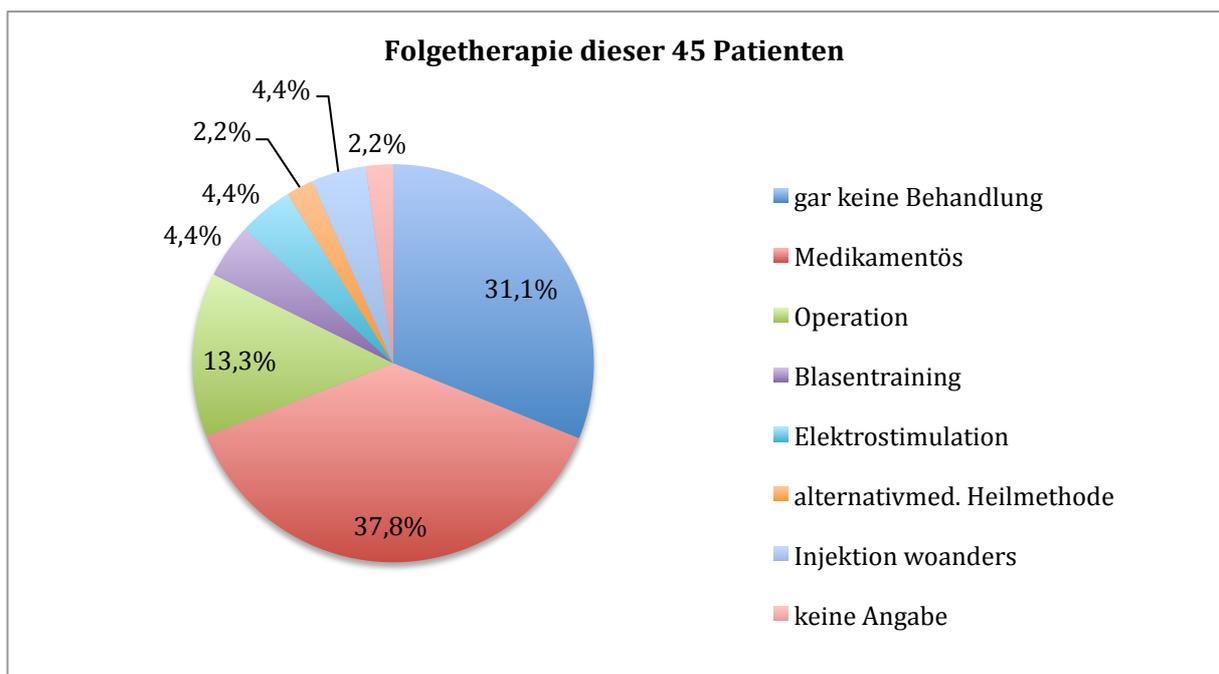
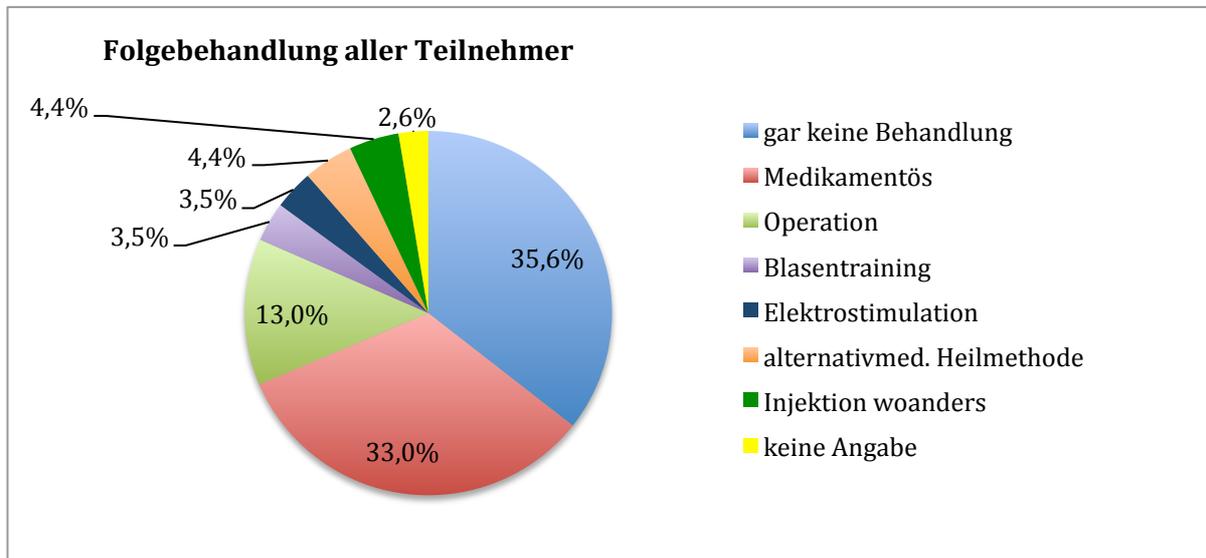


Abb. 19. Weiterer Therapieverlauf nach Beenden der BoNT-A Injektionstherapie im St. Hedwig-Krankenhaus (Biofeedback 0 %, nicht dargestellt). Alle Teilnehmer oben, 45 Patienten unten.

Die Frage, ob sie sich erneut für die Botulinumtoxin-A Injektionstherapie entscheiden würden beantworteten diese Patienten auffällig häufiger mit „nein“ (48,9 % vs. 28,7 % aller Teilnehmer). Dagegen bejahten 31,1 % aus dieser Gruppe die Möglichkeit einer erneuten Entscheidung für die BoNT-A Injektionstherapie und 20 % waren unentschieden.

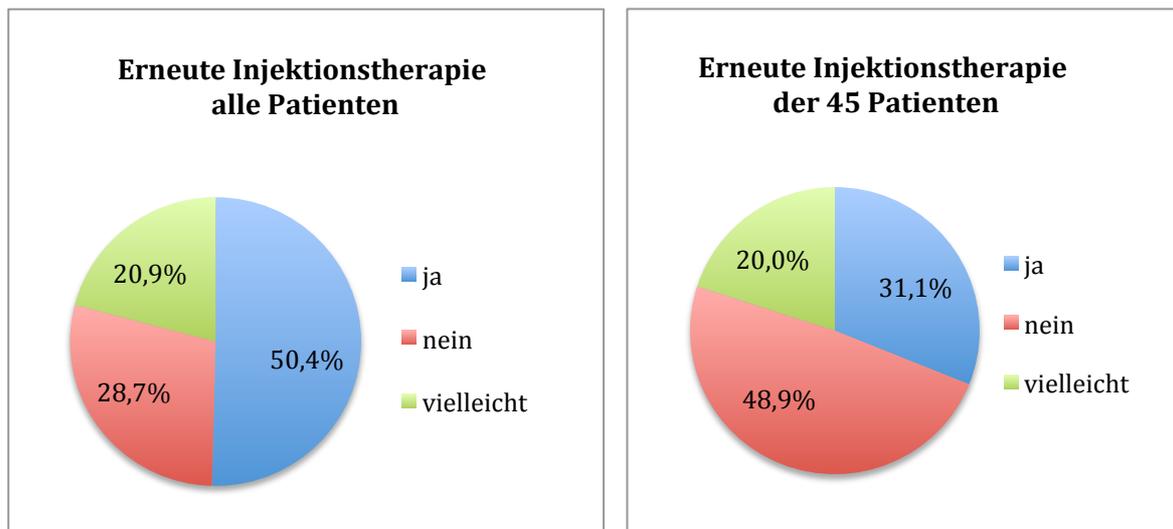


Abb. 20. Vergleich der Häufigkeiten bezüglich erneuter Entscheidung zu Injektionstherapie

3.4.7. UDI-6 und IIQ-7 Werte ausgesuchter Patientengruppen

Anschließend wurden die Häufigkeitsverteilungen für UDI-6 und IIQ-7 Scores von Patientengruppen mit ausgesuchten Folgetherapien berechnet. Da diese Beobachtungseinheiten sehr klein sind haben die Ergebnisse keine ausreichende Aussagekraft. Sie können jedoch auf bestimmte Tendenzen hinweisen.

Erwartet wurde, dass Patienten, die keine Anschlusstherapie hatten oder zu Basistherapien, wie Blasentraining, Biofeedback und alternativmedizinische Methoden greifen, niedrige Ausprägungen dieser Scores aufweisen. Konsekutiv wäre zu erwarten, dass die aktuell medikamentös therapierten Patienten höhere Werte aufweisen.

Bei der Betrachtung der Spannweite der UDI-6 Scores fällt auf, dass Patienten mit einer Basistherapie (Biofeedback/ Blasentraining/ Naturheilkunde) eine geringere Streuung der Werte haben. Die Verteilung ihres Leidensdrucks konzentriert sich mehr im Mittelfeld als bei anderen Gruppen. Weiterhin fällt auf, dass die Gruppe der medikamentös Therapierten einen höheren Median als der Durchschnitt aller Patienten aufweist (42 vs. 33).

UDI-6 SCORE (Aussage über Schweregrad der Symptome)					
	Minimum	Maximum	Standart- Abweichung	Median	N
Alle Teilnehmer	0	83	20,9	33	115
Keine Folgetherapie	0	78	20,0	33	41
Blasentraining, Biofeedback oder alternativmed. Therapie	17	56	11,8	33	9
Medikamentöse Therapie	6	78	17,7	42	38
Operation	0	72	25	28	15

Tab. 17. Vergleich der Streuungsmaße von UDI-6 Scores aller Befragten und Patientengruppen mit ausgewählten Folgetherapien.

Bei der Betrachtung der Spannweite der IIQ-7 Werte fällt auf, dass auch hier Patienten mit einer Basistherapie eine schmalere und um einen tieferen Median gefasste Streuungsbreite der Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität aufweisen. Erneut liegt der Median von medikamentös therapierten Patienten deutlich höher als der Durchschnitt aller Patienten (50 vs. 33,3). Die Hälfte dieser Patienten leidet scheinbar an einer weit über dem Durchschnitt (aller Befragten) liegenden Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dagegen weist die Hälfte aller Patienten ohne Anschlusstherapie einen IIQ-7 Wert auf, der niedriger liegt als der Durchschnitt (Minimum-Median: 0-23,8).

IIQ-7 SCORE (Aussage über Beeinträchtigung der Lebensqualität)					
	Minimum	Maximum	Standart- Abweichung	Median	N
Alle Teilnehmer	0	100	31,7	38,1	110
Keine Folgetherapie	0	100	32,8	23,8	39
Blasentraining, Biofeedback oder alternativmed. Therapie	14,3	61,9	17,7	28,6	9
Medikamentöse Therapie	0	100	29	57,1	37
Operation	0	95,2	33,5	28,6	14

Tab. 18. Vergleich der Streuungsmaße von IIQ-7 Scores aller Befragten und Patientengruppen mit ausgewählten Folgetherapien.

Die folgenden Abbildungen sollen die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Scores und der daraus abgeleiteten Ausprägungen besser veranschaulichen.

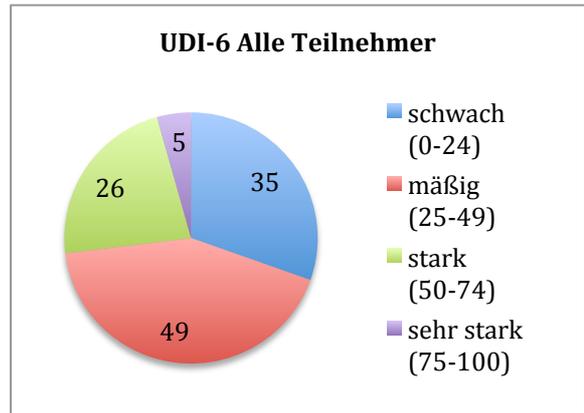
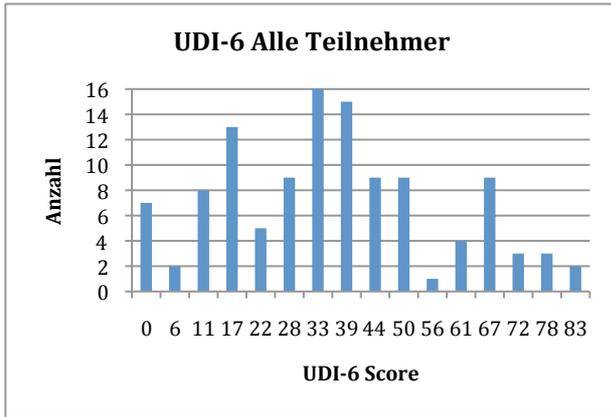


Abb. 21. UDI-6 Score aller Teilnehmer, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und der abgeleiteten Ausprägung der Symptome. Angabe in Anzahl der Patienten, N=115.

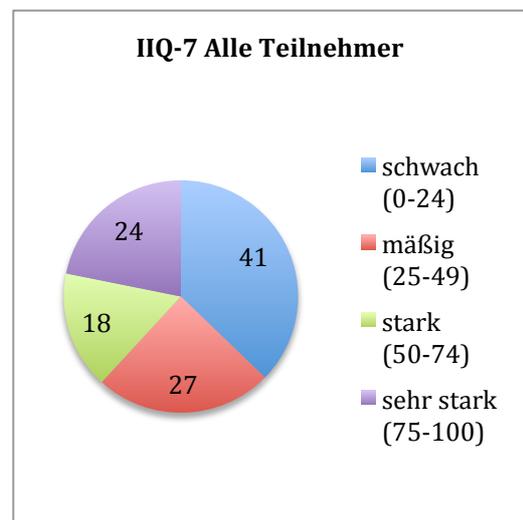
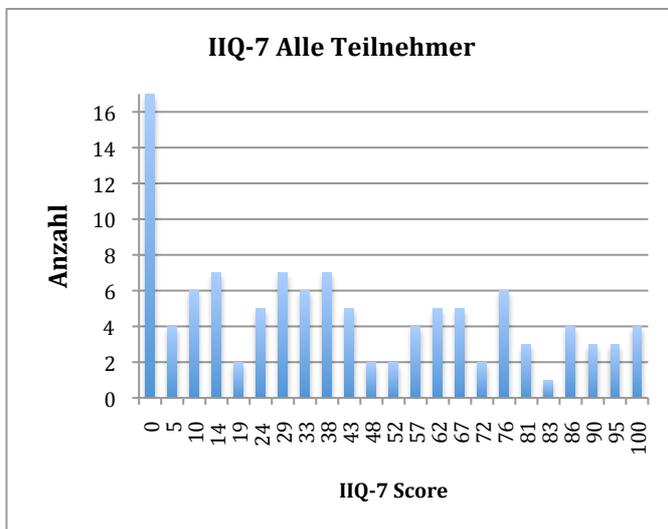


Abb.22. IIQ-7 Score aller Teilnehmer, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und der abgeleiteten Ausprägung der Beeinträchtigung der Lebensqualität. Angabe in Anzahl der Patienten, N=110.

Die Häufigkeitsverteilung der UDI-6 Werte für Patienten ohne eine Folgetherapie zeigt eine ähnliche Aufteilung zu den Werten der Gesamtmenge. Jedoch ist der Maximalwert niedriger (78 vs. 83). Patienten mit einer schwachen bis mittleren Ausprägung ihrer Symptome sind hier Anteilig etwas mehr vertreten.

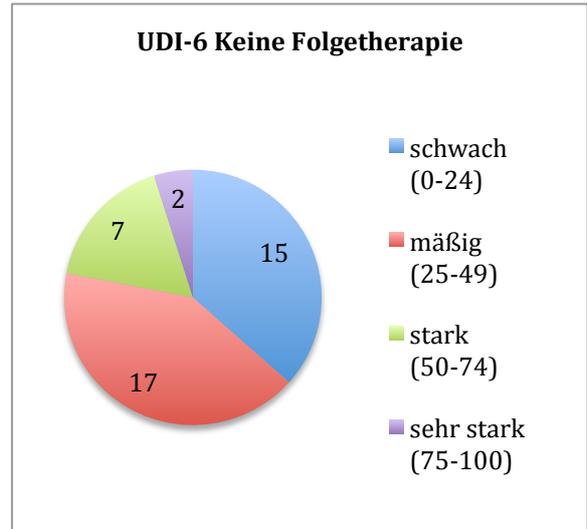
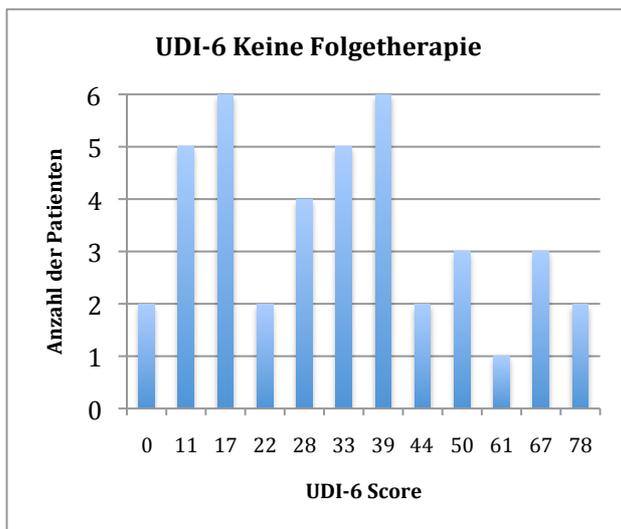


Abb. 23. UDI-6 Score der Patienten ohne Folgetherapie, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und abgeleitete Ausprägung der Symptome. Angabe in Anzahl der Patienten, N=41.

Der höhere Anteil der Patienten mit geringem Beschwerdebild ist bei der Häufigkeitsverteilung der IIQ-7 Werte deutlicher zu erkennen. Hier gaben mehr als die Hälfte der Patienten an, dass ihre Symptome einen schwachen Einfluss auf ihre Lebensqualität haben.

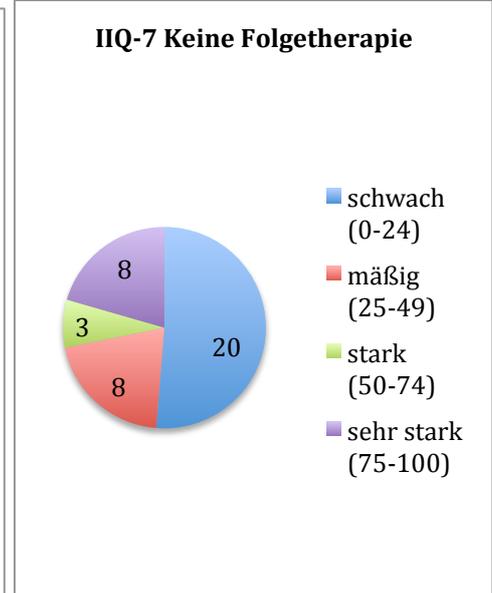
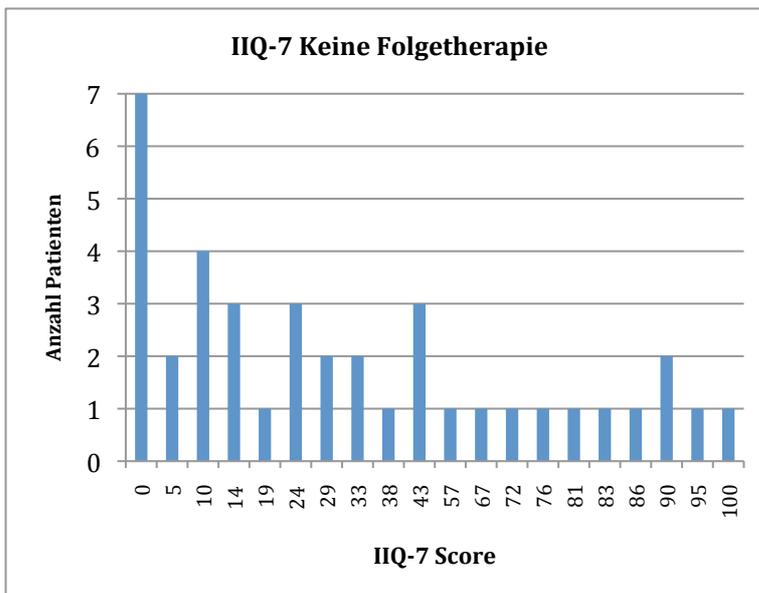


Abb. 24. IIQ-7 Score bei Patienten ohne Folgetherapie, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und Ausprägung der Beeinflussung der Lebensqualität. Angabe in Anzahl der Patienten, N=39 (2 nicht auswertbar).

Die Patienten mit Blasentraining, Biofeedback oder alternativmedizinischer Behandlung als Folgetherapie zeigen in der Häufigkeitsverteilung beider Scores deutliche Unterschiede zu der Gesamtmenge der Befragten.

Die Extremwerte der UDI-6 Scores liegen näher beieinander. Die große Mehrheit dieser Patienten weist eine schwache bis mäßige Ausprägung der Symptome auf. Hier sind keine Patienten mit sehr starker Ausprägung der Symptome vertreten.

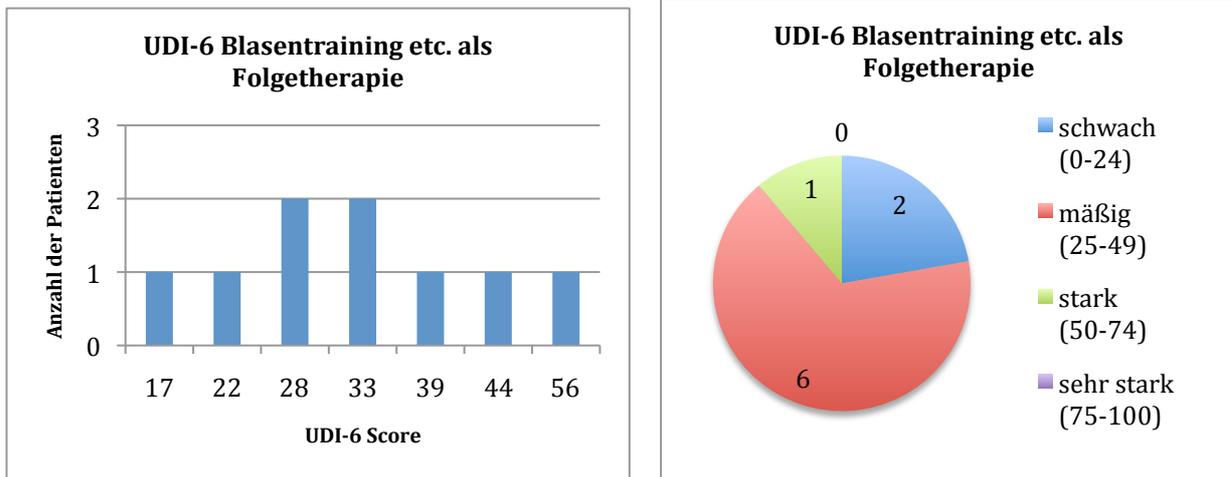


Abb. 25. UDI-6 Score bei Biofeedback, Blasentraining oder alternativmedizinische Folgetherapie, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und abgeleitete Ausprägung der Symptome. Angabe in Anzahl der Patienten, N=9.

Auch die Extremwerte des IIQ-7 Scores liegen näher zusammen und um einen tieferen Median. Patienten mit einer schwachen bis mäßigen Ausprägung ihrer Symptome bilden hier ebenfalls die Mehrheit. Es sind keine Patienten mit sehr starker Beeinflussung der Lebensqualität vertreten.

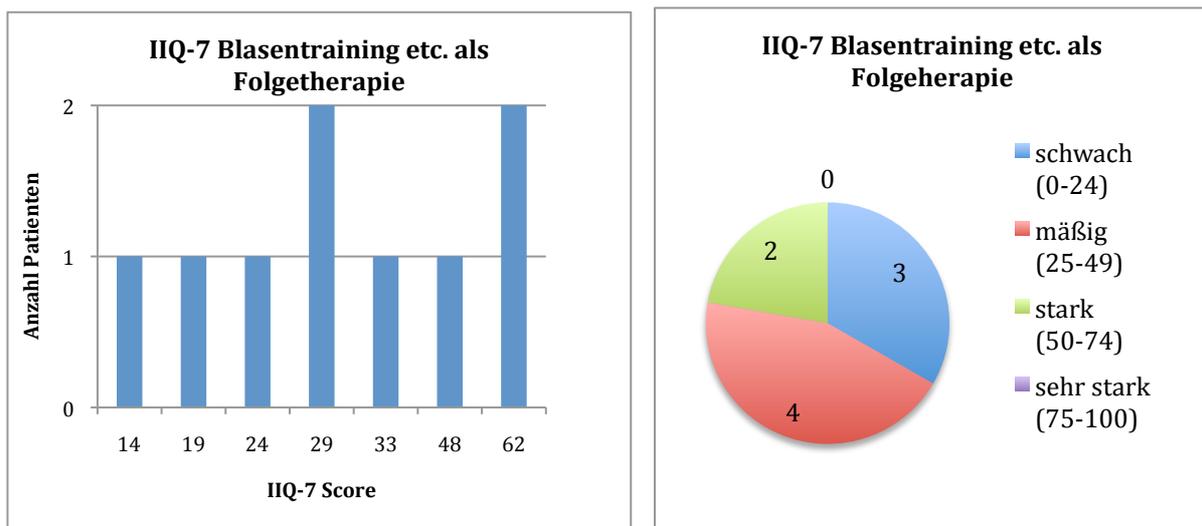


Abb. 26. IIQ-7 Score bei Biofeedback, Blasentraining oder alternativmedizinische Folgetherapie, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und abgeleitete Ausprägung der Beeinflussung der Lebensqualität. Angabe in Anzahl der Patienten, N=9.

Patienten mit medikamentöser Folgetherapie zeigen in der Verteilung ihrer UDI-6 Scores eine Anhäufung im Bereich von mäßiger bis starker Ausprägung der Symptome.

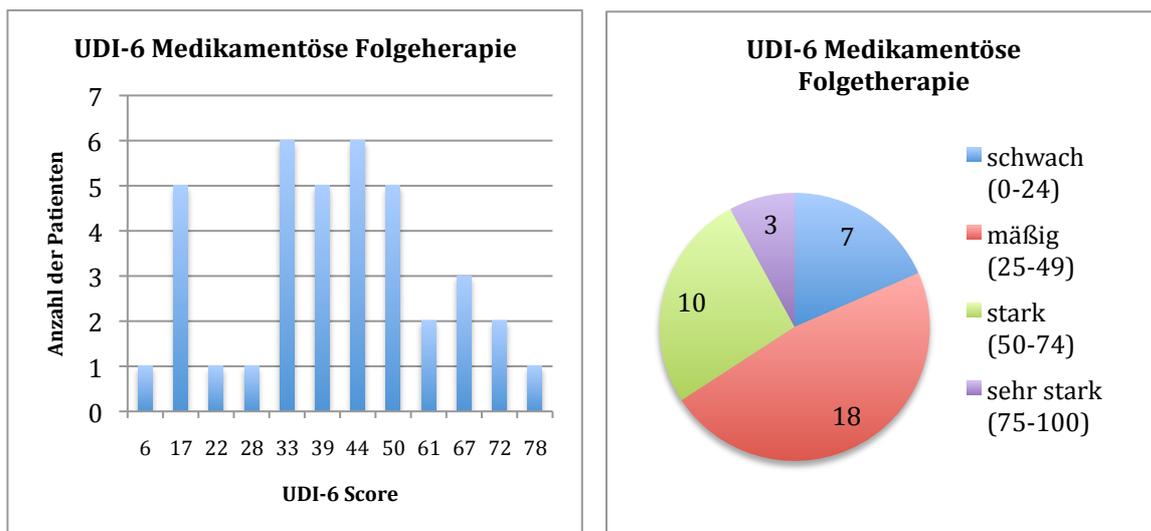


Abb.27. UDI-6 Score bei medikamentöser Folgetherapie, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und abgeleitete Ausprägung der Symptome. Angabe in Anzahl der Patienten, N=38.

In der Häufigkeitsverteilung der IIQ-7 Scores dieser Patienten zeigt sich der größte Anteil bei einer sehr starken Beeinträchtigung der Lebensqualität.

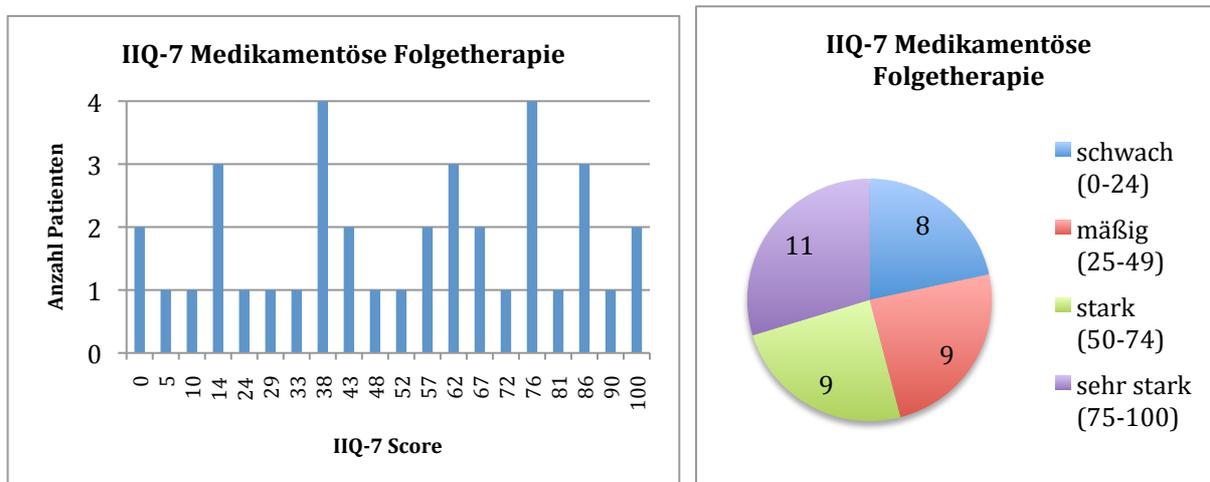


Abb.28. IIQ-7 Score bei medikamentöser Folgetherapie, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und abgeleitete Ausprägung der Beeinflussung der Lebensqualität. Angabe in Anzahl der Patienten, N=37 (1 nicht auswertbar).

Die UDI-6 Scores der operierten Patienten zeigen einen hohen Anteil an schwacher und mäßiger Ausprägung der (aktuellen) Symptome. Dagegen ist eine sehr starke Ausprägung nicht vertreten. Hier bildet sich möglicherweise auch die Heterogenität der durchgeführten Operationen ab. Neben Eingriffen mit kurativem Ansatz sind auch solche mit Symptomlinderung als Ziel vertreten.

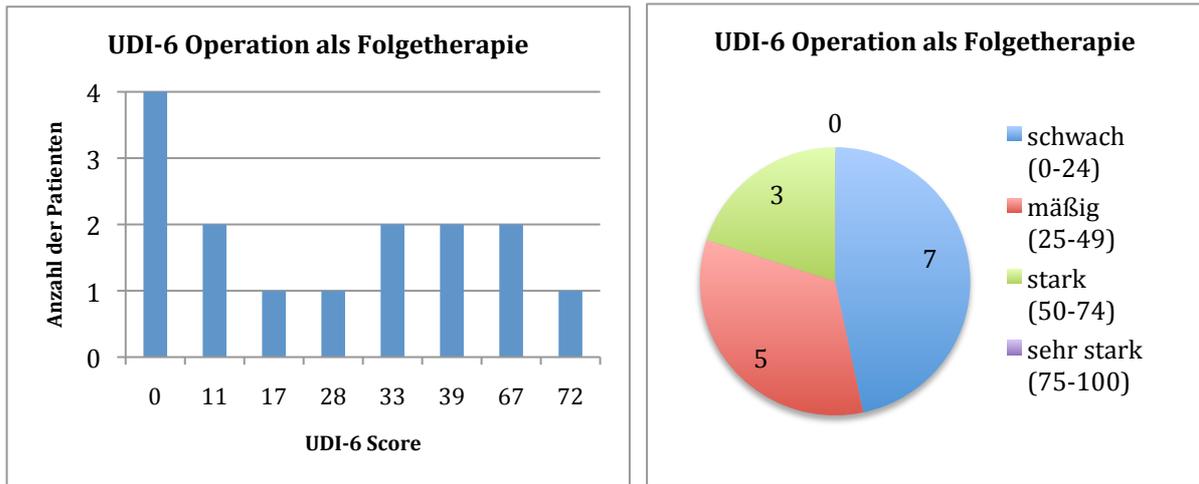


Abb. 29. UDI-6 Score der Patienten mit Operation als Folgetherapie, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und abgeleitete Ausprägung der Symptome. Angabe in Anzahl der Patienten, N=15.

Die Häufigkeitsverteilung der IIQ-7 Scores zeigt einen hohen Anteil von Patienten, die keine Beeinträchtigung der Lebensqualität (Score=0) aufweisen.

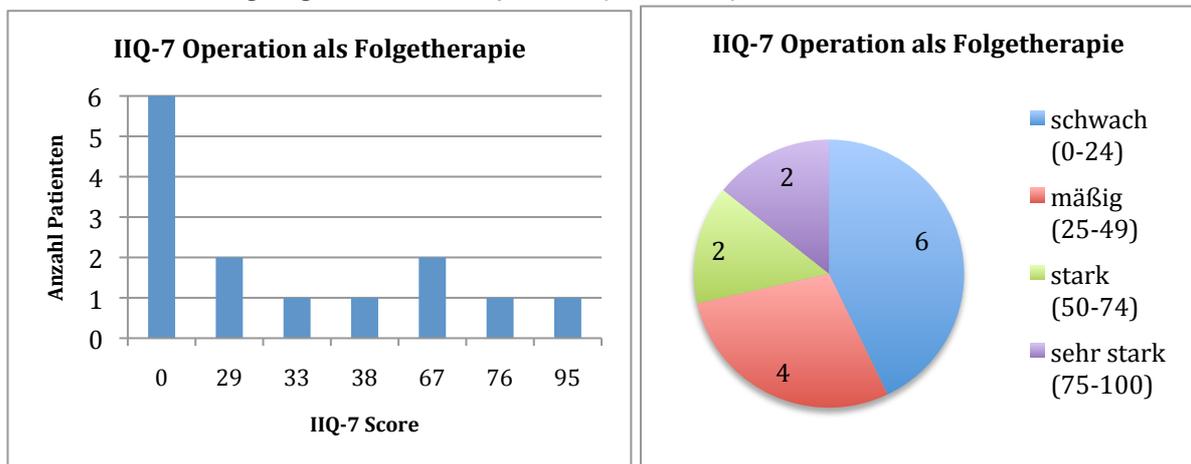


Abb. 30. IIQ-7 Score der Patienten mit Operation als Folgetherapie, Häufigkeitsverteilung einzelner Scores und abgeleiteter Ausprägung der Beeinflussung der Lebensqualität. Angabe in Anzahl der Patienten, N=14 (1 nicht auswertbar).

Eine weitergehende Unterteilung nach Art der Operation ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich (zu wenige Beobachtungseinheiten).

Abschließend wurde untersucht, wie hoch der Leidensdruck durch die Symptomatik (UDI-6) und die Beeinflussung der Lebensqualität (IIQ-7) der 12 Patienten sind, die als Grund für den Therapieabbruch eine spontane Besserung ihrer Beschwerden angegeben hatten.

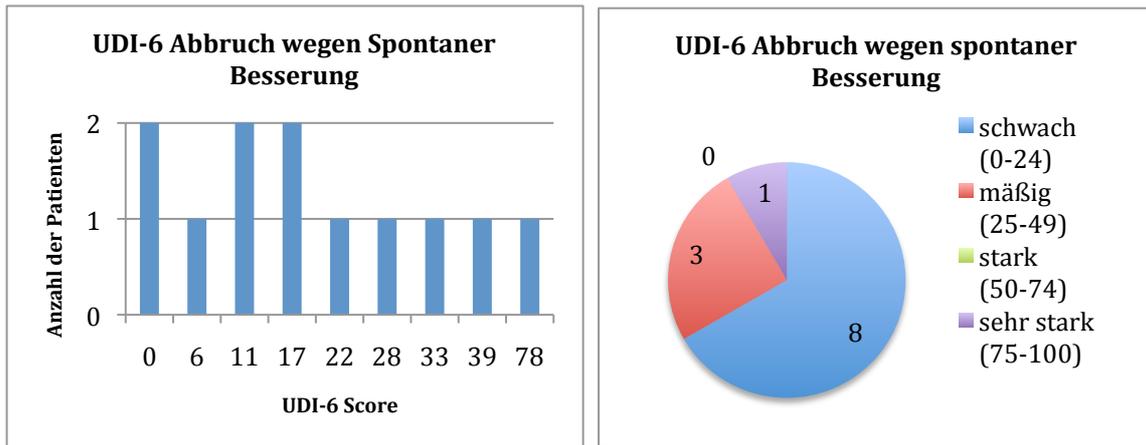


Abb. 31. UDI-6 Score der Patienten mit spontaner Besserung als Grund für den Therapieabbruch im Hause. Angabe in Anzahl der Patienten, N=12.

In der Häufigkeitsverteilung beider Scores ist die Ausprägung `schwach` am häufigsten vertreten.

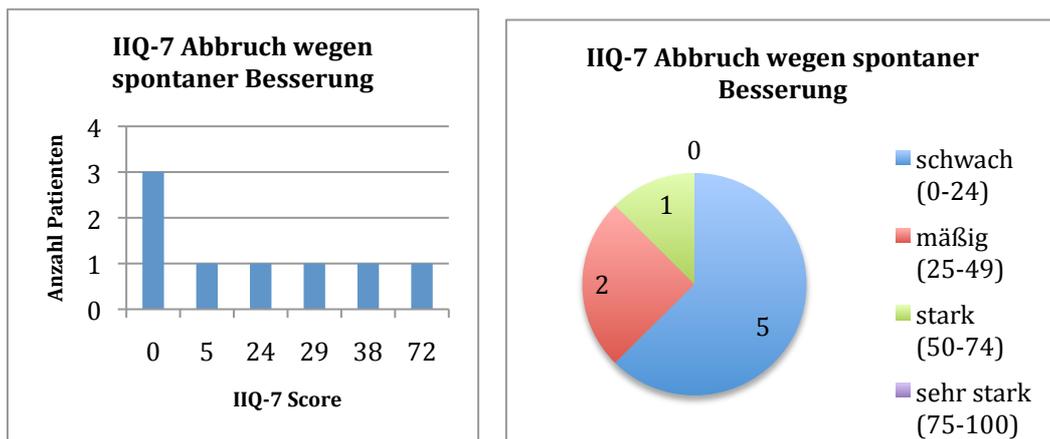


Abb. 32. IIQ-7 Score der Patienten, die als Grund für den Therapieabbruch im Hause eine spontane Besserung angegeben haben. Angabe in Anzahl der Patienten, N=8 (4 Patienten nicht auswertbar).

Es liegen keine UDI-6 und IIQ-7 Scores zum Vergleich mit der Ausgangssituation vor der Botulinumtoxin-A Therapie vor.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Leidensdruck durch die Symptomatik (UDI-6) und die Beeinflussung der Lebensqualität (IIQ-7) unter allen Gruppen ein heterogenes Bild zeigt. Unter medikamentös therapierten Patienten sind höhere Werte häufiger vertreten (größerer Anteil von hohem Leidensdruck bzw. Starkem Einfluss auf die Lebensqualität). Ebenso zeigt sich, dass ein größerer Anteil der Patienten mit einer Basistherapie oder gar keiner Folgetherapie niedrigere Werte als der Durchschnitt aufzeigen.

3.5. Ergebnisse bezüglich der Hypothesen dieser Arbeit

Die Ergebnisse bezüglich der Hypothesen dieser Arbeit zeigen folgendes auf:

In der ersten Hypothese wurde postuliert, dass der Selbstkatheterismus in Folge von hoher Restharnbildung oder Harnverhalt in max. 30 % der Fälle zum Beenden der Therapie führt. Die betreffende Frage des Fragebogens ermöglichte freie Antworten für mögliche Gründe des Therapieausstiegs, wodurch drei neue Antwortmöglichkeiten entstanden sind. Nebenwirkungen oder der daraus resultierende Selbstkatheterismus wurden interessanterweise von keinem Patienten als Grund für den Therapieausstieg genannt. Restharn und der resultierende Selbstkatheterismus wurden in 4,3 % der Fälle als Grund für Unzufriedenheit mit der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie angegeben. Harnverhalt mit der Notwendigkeit des Selbstkatheterismus wurde von 3,5 % der Befragten als Grund für die Unzufriedenheit angegeben. Sogar unter der Annahme, dass diese Unzufriedenheit zum Therapieausstieg führte, bleibt der Anteil der Betroffenen mit 7,8 % weit unter 30 %. Die erste Hypothese dieser Arbeit konnte bestätigt werden.

Die zweite Hypothese dieser Arbeit postulierte, dass in maximal 40 % der Fälle der Hauptgrund für das Beenden der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie die fehlende Wirksamkeit sei. Als Grund für den Therapieausstieg gaben insgesamt 39,1% der Befragten das Ergebnis der Behandlung an. Nach Angaben der Teilnehmer blieb in 36,5 % der Fälle der subjektive Erfolg primär aus und in 2,6 % war er nach wiederholter Anwendung aufgehoben. Die zweite Hypothese wurde durch die Ergebnisse bestätigt.

In der dritten Hypothese dieser Arbeit wurde postuliert, dass sich die Mehrzahl der Botulinumtoxin-A Therapieaussteiger anschließend weitreichenden operativen Maßnahmen unterziehen. Die Befragung zeigte auf, dass sich 15 der 115 befragten Patienten (13 %) im Verlauf ihrer anschließenden Therapie einer Operation mit unterschiedlicher Invasivität unterzogen hatten. Da 5 der Befragten (4,4 %) die Therapie in einer anderen Klinik fortführten war die ermittelte Anzahl der tatsächlichen Therapieaussteiger 110. Der Anteil aller operierten Patienten unter diesen Patienten erhöht sich daher etwas (13,6 %). Die Anzahl großer und weitreichender Operationen unter diesen 15 Eingriffen liegt jedoch bei 2. Nicht die Mehrheit, sondern

erstaunlicherweise eine Minderheit der Therapieaussteiger wurde operativ weiter behandelt. Diese Hypothese wurde widerlegt.

Die vierte aufgestellte Hypothese besagt, dass mindestens 90 % der Patienten rückblickend dem erneuten Versuch einer Botulinumtoxin-A Injektionstherapie zur Behandlung ihrer Symptome zustimmen würden. 50,4 % der Befragten bejahten die entsprechende Frage. Diese Hypothese wurde hierdurch widerlegt.

4. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden ausschließlich Patienten (weiblich und männlich) der Klinik für Urologie am St. Hedwigs-Krankenhaus in Berlin befragt. Die Befragten litten an verschiedenen Funktionsstörungen der unteren Harnwege. Sie waren zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2011 mit Botulinumtoxin-A Injektionen behandelt. Die Therapie erfolgte, entsprechend der Indikation und dem aktuellen Wissensstand, mit unterschiedlichen Präparaten, in unterschiedlichen Dosen und Techniken. Alle hatten die Injektionstherapie mit BoNT-A im Hause für mindestens 12 Monate nicht fortgesetzt. Bei diesen Patienten hatte die Therapie der ersten Wahl ihre Wirkung verfehlt. Die Botulinumtoxin-A Injektion stellte für sie einen der letzten möglichen Therapieversuche dar und blieb scheinbar ebenfalls ohne Erfolg. Ihre subjektive und retrospektive Wahrnehmung zu der BoNT-A Therapie und dem weiteren Krankenverlauf wurde durch eine Befragung untersucht.

115 Fragebogen wurden ausgewertet. Folgende Punkte konnten aufgezeigt werden:

Aus Sicht der Betroffenen gibt es viele subjektive Gründe für eine Beendigung der BoNT-A Injektionstherapie. Die fehlende oder nach Wiederholung aufgehobene Wirksamkeit ist darunter am Häufigsten genannt worden. Für eine Studie, die ausschließlich Therapieaussteiger untersucht ist die Häufigkeit dieser Antwort mit 39,1 % jedoch erstaunlich gering.

Aus Patientensicht scheinen bezüglich der Behandlung von Funktionsstörungen der unteren Harnwege mittels BoNT-A Injektionen neben der Wirksamkeit und dem

Nebenwirkungsprofil auch andere Gründe bei der Entscheidung relevant zu sein. Nahezu ein Drittel der befragten Patienten haben die Therapie nicht fortgeführt, obwohl sie nach eigenen Angaben wirksam war. (33 % hatte die Injektion subjektiv sehr geholfen, 27 % waren zufrieden mit dem Ergebnis der Injektion, 32,2 % hatten nach der Injektion eine geringe Beeinträchtigung des täglichen Lebens).

Möglicherweise könnte die Definition der Wirksamkeit, aus Sicht der Patienten, weitere Kriterien beinhalten als aus therapeutischer Sicht. So haben 14,8 % der Patienten die zu Beginn des Fragebogens von guten Therapieergebnissen berichteten anschließend angegeben, dass sie die Injektionstherapie wegen der (schlechten) Wirksamkeit abgebrochen hatten.

Unter den Gründen für eine Unzufriedenheit mit der Injektionstherapie war ebenfalls die fehlende oder nach Wiederholung aufgehobene subjektive Wirksamkeit am häufigsten vertreten (40,9 %). Weiterhin waren aufgetretene Nebenwirkungen in 26,1 % der Fälle ein Grund für die Unzufriedenheit mit der BoNT-A Injektionstherapie sowie der subjektiv kurz anhaltende Erfolg der Therapie (18,3 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Unzufriedenheit mit dem Therapieergebnis führten waren Harnwegsinfekt (15,7 % der Befragten) und Inkontinenz (11,3 % aller Befragten).

Selbstkatheterismus führte in 4,3 % der Fälle in Folge von Restharnbildung und in 3,5 % der Fälle durch Harnverhalt zu Unzufriedenheit mit der Injektionstherapie.

Bedenkt man, dass diese Studie ausschließlich die Patienten untersucht, die ihre Therapie nicht fortgeführt haben, fallen die oben genannten Häufigkeiten kleiner aus als zu erwarten.

Die Definition des Therapieerfolges scheint aus Patientensicht vielschichtig zu sein. Neben therapeutischen Parametern wie Effektivität und Nebenwirkungsprofil scheinen hier auch weitere Kriterien eine Rolle zu spielen. Sehr subjektive Kriterien wie die lokalen Gegebenheiten einer Klinik oder die Beziehung zum Therapeuten scheinen hier wichtig zu sein. Ebenso auch praktische Gründe, wie die Abrechnung mit der Krankenkasse.

Ein weiterer Fokus dieser Studie war die Folgetherapie der Patienten zu untersuchen. Was geschieht mit Patienten, die möglicherweise nur noch eine hoch invasive Operation als letzte nicht ausprobierte Therapieoption in Aussicht haben. Erstaunlicherweise hatte der Großteil von ihnen (35,6 %) keine Anschlusstherapie. 33 % kehrten zur medikamentöser Therapie zurück. Lediglich 13 % wurden operiert, wobei ein hoch invasiver Eingriff im Sinne einer Blasenaugmentation in weniger als die Hälfte aller bekannten Eingriffe (19 von 44) durchgeführt wurde.

Die Mehrheit der Patienten, die als Grund für den Therapieausstieg den Wechsel zu einer wirksameren Therapie angegeben haben kehrten zu medikamentöser Behandlung ihrer Beschwerden zurück (9 von 16).

Die überwiegende Mehrheit der Befragten leidet weiterhin unter ihren Beschwerden. 71,3 % aller Befragten gaben an, dass unter ihrer zum Zeitpunkt der Befragung aktuellen Therapie gar keine oder eine geringe Besserung der Beschwerden eingetreten war. In einer Skala von 0 für `sehr unzufrieden mit der aktuellen Situation bezüglich der Blasenbeschwerden` bis 10 für `sehr zufrieden` wurde sogar von 47,8 % der Befragten ein Skalenwert von 2 oder weniger an gekreuzt. Auch Patienten, die als Grund für das Beenden der Injektionstherapie eine spontane Besserung ihrer Beschwerden angegeben hatten, gaben einen weiterhin bestehenden Einfluss der Symptome auf die Lebensqualität (IIQ-7) sowie einen Leidensdruck (UDI-6) an.

Unter den bisher genannten Ergebnissen sind folgende Informationen und Schlussfolgerungen fest zu halten:

- Nebenwirkungen wurden in dieser Studie nie explizit als Grund für das Beenden der BoNT-A Injektionstherapie genannt.
- Obwohl bei allen Patienten zuvor die medikamentöse Therapie ihrer Beschwerden frustriert verlief, kehrte der Großteil von Ihnen zu dieser Behandlungsmethode zurück.
- In dieser Studie wurden nur Therapieaussteiger untersucht, die ihre BoNT-A Injektionstherapie, unabhängig der Gründe, nicht fortgeführt haben. Der Anteil der im Anschluss operierten Patienten fällt auffällig gering aus.
- Die Mehrheit der Patienten leidet weiterhin unter ihren Symptomen.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit ist keine vergleichbare Studie veröffentlicht, die ausschließlich Therapieaussteiger, Therapieversager oder –abbrecher der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie untersucht.

Während die meisten zuvor veröffentlichten Studien BoNT-A Einzelinjektionen auf Wirkung und Sicherheitsprofil untersuchten, nehmen nun solche mit Fokus auf wiederholte Anwendungen und Langzeitergebnisse zu. Die Anschlusstherapie bei Therapieabbruch und Therapieversagen wurde hierbei in einigen Arbeiten mit untersucht.

In drei Studien zu Langzeitergebnissen bei wiederholten BoNT-A Injektionen wurden Daten zu Folgetherapien veröffentlicht [18, 19, 20]. Wie auch in der vorliegenden Arbeit wurden in diesen Studien zunächst höhere Dosen eingesetzt und die Dosis im Verlauf der Jahre dem aktuellen Wissensstand entsprechend reduziert. Bezüglich Studiendesign und ausgewerteten Daten unterscheiden sie sich jedoch von der vorliegenden Studie.

In einer prospektiven Studie von Dowson et al. wurden 100 Patienten mit OAB und IDO durch bis zu 10 wiederholte Botox® Injektionen behandelt [19]. Hierbei wurden dazugehörige Daten erhoben, wenn Patienten sich gegen die Fortführung der Therapie entschieden. Im Verlauf haben insgesamt 41 Patienten die Fortführung der Therapie auf eigenen Wunsch beendet. 37 Patienten nach den ersten 2 Injektionen, 3 nach 5 Injektionen und ein Patient nach 10 Injektionen.

Die von den Patienten angegebenen Gründe hierfür wurden mit untersucht. 13 der 41 Therapieaussteiger gaben die geringe Wirksamkeit als Grund an (31,7 %). 9 Patienten gaben die notwendig gewordene Selbstkatheterisierung an (22 %). 2 Patienten konnten die Selbstkatheterisierung nicht durchführen (4,9 %). Die Gründe, die zu Selbstkatheterisierung führten, wurden hierbei nicht betrachtet. 2 Patienten empfanden den Eingriff als zu invasiv (4,9 %). 4 Patienten sind umgezogen (9,8 %). Die restlichen 11 Patienten konnten nicht ausgewertet werden (Loss to Follow-up, gestorben aus nicht Therapie bedingten Ursachen) [19].

Bezüglich der Anschlusstherapie wird hier beschrieben, dass „in refraktären IDO Fällen Alternativtherapien angeboten wurden“ aber „nur eine Minderheit sich für eine sakrale Neuromodulationstherapie entschied“ [19]. Von den 100 untersuchten Patienten hatte

eine Patientin nach der 10. Injektion eine dauerhafte Lösung gewünscht und bekam eine Augmentationscystoplastik [19].

Mohee et al. haben in einer retrospektiven Studie den Langzeitverlauf von Patienten mit idiopathischer und neurogener Detrusorhyperaktivität bei wiederholten Onabotulinumtoxin-A Injektionen untersucht [18]. Hierbei wurden die Daten den Patientenakten entnommen, nur Botox® kam zum Einsatz. 137 Patienten konnten länger als 3 Jahre beobachtet werden. In diesem Zeitraum haben 84 Patienten (61,3 %) die Fortführung der Therapie beendet. Der von den Patienten angegebene Hauptgrund war die Unverträglichkeit der Therapie in 47 Fällen (ca. 56 %). Unverträglichkeit wurde definiert als „jeder Grund, der die Patienten zum Therapieabbruch bewegte außer der Wirksamkeit“. 37 Patienten hatten die Therapie wegen nicht ausreichender Wirksamkeit abgebrochen (44,1 %). Bei 23 Abbrechern war sie primär aufgetreten (ca. 27,4 %), bei 14 sekundär (nach wiederholten Anwendungen, ca. 16,7 %) [18]. Unter den Patienten, die die Therapie wegen fehlgeschlagener Wirksamkeit abgebrochen hatten, gaben 16 zusätzlich die Unverträglichkeit der Injektionstherapie an.

Insgesamt 63 der 84 Abbrecher nannten Gründe für die Unverträglichkeit. Am häufigsten wurde angegeben, dass Patienten (31) die notwendige Selbstkatheterisierung bei hoher Restharnbildung nicht mochten (49,2 %). 23 Patienten klagten über rezidivierende Harnwegsinfekte bei hohem Restharn (36,5 %). 6 Patienten konnten die Selbstkatheterisierung bei hoher Restharnbildung nicht durchführen (9,5 %). 3 Patienten (4,8 %) gaben eine Zunahme der Beschwerden an [18].

Bei 64 der 84 Therapieabbrecher ist die Folgetherapie bekannt. 43 (51,2 %) kehrten zu einer konservativen Therapie (Änderung der Lebensumstände und anticholinerge Medikation) zurück. 15 (17,9 %) wechselten zu sakralen Neuromodulationstherapie. 6 Patienten (7,1 %) unterzogen sich einer großen Operationen wie einer Ileumconduit-Anlage oder Augmentationscystoplastik. Interessant ist auch, dass von den 84 Patienten nur 46 weiterhin in urologischer Betreuung waren. Eine der Ziele dieser von Mohee et al. durchgeführten Studie war, die Langzeitcompliance der Patienten zu untersuchen. Sie zeigten eine mögliche Plateaubildung in der Abbruchrate nach 3 Jahren auf. Während 61,3 % der Patienten mit mehr als 3 Jahren Follow-up die Therapie abgebrochen hatten, waren es unter den Patienten mit über 5 Jahren Nachbeobachtung 63,8 % [18].

Veeratterapillay et al. führten eine retrospektive Untersuchung der wiederholten BoNT-A Injektionen bei 125 Patienten mit IDO und NDO durch. Auch hier wurden die Daten den Klinikunterlagen entnommen und es war ausschließlich Botox® eingesetzt worden. Die Gründe für das Beenden der Therapie waren nicht Gegenstand der Untersuchung. Bei 17 Patienten mit fehlender BoNT-A Wirksamkeit wurde die Folgebehandlung beschrieben. Diese Patienten wurden zu fast gleichen Anteilen durch Dauerkatheterisierung (35,3 %), sakrale Neuromodulation (35,3 %) und große Operation (29,4 %) versorgt (Ileumconduit-Anlage und Augmentationscystoplastik [20]).

Die Kohorte der vorliegenden retrospektiven Arbeit bestand ausschließlich aus Therapieaussteigern. Aus retrospektiver und subjektiver Patientensicht ist der Hauptgrund für das Beenden der Therapie in 39,1 % die fehlende Wirkung gewesen (36,5 % primär wirkungslos, 2,6 % sekundärer Wirkungsverlust). Ähnliche Werte wurden auch von Dowson et al. (31,7 %) und Mohee et al. (44 %) beschrieben. Die weitere Aufteilung von Mohee et al. in primäre Wirkungslosigkeit (27,4 %) und sekundärem Wirkungsverlust nach mehr als 2 Anwendungen (16,7 %) fällt jedoch deutlich anders aus als in der vorliegenden Arbeit. Sie ist zugunsten der sekundären Wirkungslosigkeit verschoben. Dies könnte darauf zurück zu führen sein, dass Mohee et al. Daten aus der Klinikakte auswerteten. Hier lag die Dokumentation durch eine medizinisch-therapeutische Sicht vor und sie wurde zeitnah festgehalten. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch die retrospektive und subjektive Sicht der Patienten ausgewertet. Die Aufteilung in primäre Wirkungslosigkeit und sekundärem Wirkungsverlust wurde hier aufgrund der entsprechenden Patientenangaben vorgenommen. Möglicherweise haben wenige der Befragten diese bewusste Unterscheidung vollzogen.

Mohee et al. geben weiterhin an, dass der häufigste Grund für das Beenden der Therapie die Unverträglichkeit gewesen ist. Dieses Ergebnis erklärt sich durch die Definition der Unverträglichkeit („tolerability issues“) als „alle anderen Gründe außer der Wirksamkeit“.

Interessanterweise haben 16 Patienten eine Unverträglichkeit angegeben, jedoch als Grund für den Therapieausstieg die (fehlgeschlagene) Wirksamkeit genannt [18].

Eine ähnliche Beobachtung haben auch Dowson et al. beschrieben. 10 der Patienten, die Ihre Therapie nach der ersten Injektion nicht fortgeführt haben benötigten

Selbstkatheterismus. Nur die Hälfte hatte diesen Umstand jedoch auch als Grund für den Therapieabbruch genannt [19].

In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls ähnliches beobachtet. Die Patienten konnten durch bestehende Felder für freie Antworten sowohl ihre Gründe für eine eventuell bestehende Unzufriedenheit als auch ihre Gründe für das Beenden der Therapie selbstbestimmt angeben. Die (geringe oder kurz anhaltende) Wirksamkeit führte am Häufigsten zu Unzufriedenheit (58,3 %), wurde jedoch nur von 39,1 % als Grund für den Therapieausstieg genannt.

Der zweithäufigste Grund für Unzufriedenheit war das Auftreten von Nebenwirkungen. Hierunter wurden am häufigsten Harnwegsinfekte genannt (15,7 %) gefolgt von Inkontinenz (11,3 %). Restharnbildung und Harnverhalt führte in 4,3 % bzw. 3,5 % der Fälle zu Unzufriedenheit. Die Unterschiede zu den oben genannten Studien ergeben sich sehr wahrscheinlich durch die geringere Dosierung von BoNT-A und den zugrunde liegenden Definitionen dieser Nebenwirkungen.

Die gezielte Untersuchung der Folgetherapie der Befragten zeigte in der vorliegenden Studie, dass die Mehrheit aktuell keine Therapie ihrer Funktionsstörung erhielt (35,6 %). Mohee et al. geben an, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten konservativ behandelt wird (51,2 %) [18]. Diese Häufigkeit entspricht in der vorliegenden Studie der Summe der medikamentös behandelten Patienten und der durch Blasentraining, Elektrostimulation und alternativmedizinische Methoden behandelten Patienten (44,4 %).

Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit eruiert, dass 17 Patienten mittels einer großen Operation behandelt wurden. Insgesamt wurden 44 Operationen durchgeführt, die eine Beendigung der BoNT-A Therapie erklären. Veeratterapillay et al. berichten in 5 von 17 Fällen (29,4 %) von einer Augmentationscystoplastik bzw.

Ileumconduitanlage. Hier bezieht sich die Häufigkeitsangabe auf Patienten, bei denen die Injektionstherapie ihre Wirkung verfehlte [20]. Dowson et al. berichten von einer Augmentationscystoplastik [19].

In der vorliegenden Arbeit wurde die sakrale Neuromodulationstherapie nur in einem Fall durchgeführt. Die Häufigkeit der SNS wird in der Studie von Dowson et al. als „Minderheit“ angegeben. Hierbei wurde sie als alternative Therapie aktiv angeboten und die Daten wurden prospektiv erhoben [19]. Mohee et al. gaben die sakrale

Neuromodulation als Folgetherapie bei 17,9 % der 84 Therapieaussteigern an [18]. Veeratterapillay et al. registrierten dieses Verfahren in 6 von 17 Fällen (35,3 %). Für alle 125 Teilnehmer der Studie wurde eine theoretische Therapieausstiegsrate von 25 % in 60 Monaten berechnet (Kaplan-Meier Plot) [20]. Wenn die 6 SNS Fälle zu diesen theoretischen 20 Aussteigern in Proportion gestellt werden, entsteht die Häufigkeit von 30 %. Der große Unterschied der angegebenen Häufigkeit zu unseren Daten könnte auf unterschiedliche Kohorten, Studiendesigns oder lokalen Gegebenheiten zurückzuführen sein.

Veeratterapillay et al. beschreiben die Versorgung mit einem Dauerkatheter bei 35,3 % der 17 Patienten [20]. In der vorliegenden Arbeit gaben 2 von 142 Patienten (1,4 %) an, durch einen suprapubischen Bauchdeckenkatheter versorgt zu sein. Diese Therapie war unter den gegebenen Antwortmöglichkeiten des Fragebogens nicht vorgegeben. Sie wurde von diesen 2 Patienten als offene Antwort für die Art der durchgeführten Operation notiert. So ist es möglich, dass weitere Patienten auf diese Weise versorgt wurden, dies jedoch nicht als durchgeführte Operation wahrnahmen und angaben. In den übrigen Studien wurde eine Dauerkatheterisierung als Folgetherapie nicht aufgeführt.

Die oben aufgeführten Studien unterscheiden sich in Fragestellung, Studiendesign, Auswahl und Definitionen der Kriterien deutlich voneinander. Sowohl ihre Ergebnisse als auch die der vorliegenden Studie scheinen dennoch ähnliche Tendenzen aufzudecken.

Dass die vorangegangenen Erfahrungen der Patienten Einfluss auf den subjektiv wahrgenommenen Erfolg künftiger Behandlungen haben ist nachvollziehbar. Einen Zusammenhang dieser Art zeigten Makovey et al. in ihrer Arbeit von 2011 auf. Bei Patienten mit OAB durchgeführte BoNT-A Injektionen führten mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Erfolg, wenn die vorangegangene Anticholinergikatherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen wurde, als wenn dies wegen geringer Wirkung geschah (86 % vs. 60 %) [48].

Bei der Betrachtung des weiteren Therapieverlaufes nach Ausstieg aus einer BoNT-A Injektionstherapie sollte dieser Aspekt auch Beachtung finden. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten hatten sicherlich die Hoffnung, eine Lösung ihrer Beschwerden in Botulinumtoxin-A Injektionen zu finden. Dennoch haben viele von ihnen diese Therapie nicht fortgeführt, obwohl ihr Leiden weiterhin bestand. Sie hatten zuvor schon

viele Therapien ausprobiert und die Erfahrung gemacht, dass diese nicht hilfreich waren. Es ist anzunehmen, dass sie mit dem Bewusstsein leben, dass die Therapie ihres Leidens langwierig, unangenehm und gering erfolgreich ist. Nach jahrelangen und etlichen erfolglosen Versuchen haben sich möglicherweise ihre Prioritäten verändert. Wahrscheinlich ist auch die Erwartung an das erzielte Therapieergebnis gesunken. Dieser Umstand könnte erklären, warum viele Patienten zur medikamentöser Therapie zurückkehrten, obwohl sie zuvor erfolglos verlief.

Warum diese Patienten zuvor ihre Anticholinergikatherapie abgebrochen hatten wurde hier nicht untersucht. Ein Blick auf den Leidensdruck durch die Symptomatik (UDI-6) und den Einfluss des Leidens auf die Lebensqualität (IIQ-7) zeigt jedoch, dass Patienten mit „aktuell medikamentöser Therapie“ höhere Werte aufweisen als der Kohortendurchschnitt. Andersherum zeigt sich, dass Patienten mit einer „Basistherapie“ (Blasentraining oder auch alternativmedizinische Therapie) oder „gar keiner Therapie“ öfter niedrigere Werte haben als der Durchschnitt.

Eine genauere Untersuchung dieser möglichen Zusammenhänge könnte künftig dazu führen, Patienten in ihrem weiteren Verlauf besser zu Beraten.

Sowohl in den vorangehend zitierten Studien, als auch in der vorliegenden Arbeit wurden Patienten teilweise mit hohen Dosen BoNT-A behandelt, wie sie nicht mehr empfohlen werden. Durch die Dosisoptimierung als Folge der neuesten Studien (z.B. bei Chapple et al. 2013 und Nitti et al. 2013) verbesserten sich die Häufigkeiten auftretender Nebenwirkungen.

Die Fortschritte der Botulinumtoxin-A Injektionstherapie werden Auswirkungen auf Therapieergebnis, Patientenzufriedenheit und der Compliance der Patienten haben. Die Gründe für einen Therapieausstieg und die anschließende Therapie der Patienten könnten in prospektiven Langzeitstudien mit untersucht und genauer verifiziert werden.

Der retrospektive Charakter dieser Studie und das Fehlen von Ausgangswerten vor dem Beginn der Botulinumtoxin-A Therapie bildet Nachteile. Gleichzeitig konnte durch die Möglichkeit des telefonischen Interviews der Umfang der gewonnenen Antworten gesteigert werden. In einigen Fällen führte das Gespräch auch zu Informationsgewinn über das Beantworten der Fragen hinaus. Ein Patient erklärte hierbei den Grund seines scheinbaren Therapieabbruches genauer. Sein Leben sei so ausgelegt, dass er mit seiner Lebenspartnerin phasenweise sehr viel und lange Zeit unterwegs sei. Für diese

Zeit brauche er eine verlässliche Lösung seiner Blasensymptomatik. In der übrigen Zeit käme er mit Inkontinenz- Hilfsmittel und Medikation gut zu recht. Da ihm die Möglichkeit eines Wirkungsverlustes bei wiederholten Injektionen bewusst sei, wolle er die Injektionstherapie für diese Lebensphasen möglichst erhalten. Daher würde er die Botulinumtoxin-A Injektionstherapie gezielt und nur bei Bedarf einsetzen. Für einige Patienten bietet die Injektionstherapie außer der alleinigen Dauertherapie mit regelmäßigen Applikationen eventuell auch genau diese praktische Option.

Botulinumtoxin-A Injektionen sind in der Behandlung von Funktionsstörungen der unteren Harnwege unverzichtbar und bereichern das Spektrum der Therapiemöglichkeiten. Sie bieten Patienten eine weitere Option ihre chronischen Leiden zu lindern, welche großen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Wenn auch diese Therapie keine Besserung herbeiführt, bleiben kaum Alternativen. Nur ein kleiner Teil der Patienten in dieser Studie haben sich einer großen Operation unterzogen. Der Großteil der Patienten ist mit seiner aktuellen Situation bezüglich der Beschwerden unzufrieden und leidet sehr. Gleichzeitig hat ein Großteil der Patienten aktuell keine oder eine scheinbar nicht ausreichend wirksame Therapie.

Die Zulassung von Botulinumtoxin-A für die Therapie der idiopathischen überaktiven Blase und der neurogenen Detrusorhyperaktivität infolge von Multipler Sklerose oder eines Traumas war ein großer Erfolg zum Wohle der Betroffenen. Es ist erstrebenswert, dass weitere urologische Indikationen hinzukommen und diese Methode in der Second-Line-Behandlung eine breite Anwendung findet.

Anhang

Literaturverzeichnis

1. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CL, Giannantoni A, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Schurch B, Wyndaele JJ. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol* 2009;55:100-19.
2. Kuo YC, Kuo HC. Botulinum toxin injection for lower urinary tract dysfunction. *Int J Urol* 2013;20:40-55.
3. Schulte-Baukloh H, Weiß C, Stolze T, Herholz J, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: Objective outcome and patient satisfaction. *Eur Urol* 2005;48:984-90.
4. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum Toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004;64:871-5.
5. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C, Embark Study Group. Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189:2186-93.
6. Karsenty G, Elzayat E, Delapperent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type A injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;177:1011-4.
7. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: A pilot study. *Eur Urol* 2006;49:704-9.

8. Rapp DE, Turk KW, Bales GT, Cook SP. Botulinum toxin type A inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder. *J Urol* 2006;175:1138-42.
9. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford APDW, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;174:977-83.
10. Coelho Q, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva A, Silva J, Cruz CD, Cruz F, Avelino A. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol* 2010;57:884-90.
11. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Stürzebecher B, Weiss C, Knispel HH. Botulinum-A Toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: An objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn* 2006;25:110-5.
12. Kuo HC. Botulinum A toxin urethral injections for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2003;170:1908-12.
13. Kuo HC Liao YM. Causes of failed urethral botulinum toxin A treatment for emptying failure. *J Urol* 2007;70:763-6.
14. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002;40:599-600.
15. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 2005;174:984-9.
16. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Heine G, Pape D, Stuerzebecher B, Miller K, Knispel HH. Antibodies against Botulinum Neurotoxin Type A as a cause of treatment failure after the first detrusor injektion. *Urology* 2007;69:575.

17. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Marcchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin A: 8-Year experience of one single center. *Eur Urol* 2008;53:1013-20.
18. Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int* 2012;111:106-13.
19. Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: Medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 2012;61:834-9.
20. Veeratterapillay R, Harding C, Teo L, Vasdev N, Abroaf A, Dorkin TJ, Pickard RS, Hasan T, Thorpe AC. Discontinuation rates and inter-injection interval for repeated intravesical botulinum toxin type A injections for detrusor overactivity. *Int J Urol* 2014;21:175-8.
21. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;50:1306-14; discussion 1314-5.
22. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, Ebel-Bitoun C, Milsom I, Chapple C. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int* 2011;108:1459-71.
23. Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, Irwin DE, Milsom I, Aiyer LP, Tubaro A, Chapple CR, Wein AJ, EpiLUTS Team. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int* 2009;103:12-23.
24. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality- of- life impact of lower urinary tract symptom severity: Results from the health professionals follow-up study. *Urology* 2002;59:245-50.

25. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The Standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
26. Kirschner-Hermanns R, Klementz T, Haselhuhn A, Jakse G, Heidenreich A, Brehmer B. Drangsymptomatik nach onkologisch erfolgreicher Prostatakarzinomtherapie. *Urologe* 2011;50:1412-19.
27. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MF, Menefee SA, Schaffer J, Lowder J, Khandwala S, Sirs L, Spino C, Nolen TL, Wallace D, Meikle SF; Pelvic Floor Disorders Network. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxin A for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2012;367:1803-13.
28. Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, Siegel SW, Tate SB, Jarnagin BK, Rosenblatt PL, Feagins BA. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: Results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol* 2009;182:1055-61.
29. Van der Pal F, van Balken MR, Heesakkers JP, Debruyne FM, Bemelmans BL. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: Is maintenance treatment necessary? *BJU Int* 2006;97:547-50.
30. Robinson D, Giarenis I, Cardozo L. The management of overactive bladder refractory to medical therapy. *Maturitas* 2013;75:101-4.
31. Monga AK, Tracey MR, Subbaroyan J. A systematic review of clinical studies of electrical stimulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *Int Urogynecol J* 2012;23:993-1005.
32. Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-Year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol* 2011;186:954-9.

33. Al-zahrani AA, Elzayat EA, Gajewski JB. Long-term outcome and surgical interventions after sacral neuromodulation implant for lower urinary tract symptoms: 14-Year experience at 1 center. *J Urol* 2011;185:981-6.
34. Chapple C, Sievert KD, Mac Diarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C. Onabotulinumtoxin A 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013;64:249-56.
35. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;12.
36. Kajbafzadeh AM, Nikfarjam L, Mahboubi AH, Dianat S. Antibody formation following botulinum toxin type A (Dysport) injection in children with intractable bladder hyper-reflexia. *J Urol* 2010;76:233-7.
37. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann J, Knispel HH. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol* 2008;15:407-15.
38. Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol* 2010;58:919-26.
39. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, Brin MF, Jenkins B, Haag-Molkenteller C. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012;187:2131-9.
40. Biers SM, Venn SN, Greenwell TJ. The past, present and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int* 2012;109:1280-93.
41. Chancellor MB, Yoshimura N. Treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004;63:85-92.

42. Diokno AC, Homma Y, Sekiguchi Y, Suzuki Y. Interstitial cystitis, gynecologic pelvic pain, prostatitis, and their epidemiology. *Int J Urol* 2003;10:S3-S6.
43. Vij M, Srikrishna S, Cardozo L. Interstitial cystitis: diagnosis and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:1-7.
44. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A Toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1- year follow up. *J Urol* 2008;179:1031-4.
45. Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, McClish DK, Fantl JA. Short Forms to Assess Life Quality and Symptom Distress for Urinary Incontinence in Women: The Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Neurourol Urodyn* 1995;14:131-9.
46. Game X, Khan S, Panicker JN, Kalsi V, Dalton C, Elneil S, Hamid R, Dasgupta P, Fowler CJ. Comparison of the impact on health-related quality of life of repeated detrusor injections of botulinum toxin in patients with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity. *BJU Int* 2011;107:1786-92.
47. Black N, Griffiths J, Pope C. Development of a Symptom Severity Index and a Symptom Impact Index for stress incontinence in women. *Neurourol Urodyn* 1996;15:630-40.
48. Makovey I, Davis T, Guralnick ML, O'Connor RC. Botulinum toxin outcomes for idiopathic overactive bladder stratified by indication: lack of anticholinergic efficacy versus intolerability. *Neurourol Urodyn* 2011;30:1538-40.

Abkürzungsverzeichnis

BES	Blasentleerungsstörungen
BFS	Blasenfunktionsstörungen
BoNT	Botulinum-Neurotoxin
BoNT-A	Botulinum-Neurotoxin Typ A
BOO	Bladder Outlet Obstruction
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Bladder Pain Syndrome
DHA	Detrusor Hyperaktivität
DO	Detrusor Overactivity
DSD	Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie
EAU	European Association of Urology
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
Ext.	Externus
HI	Harninkontinenz
HWI	Harnwegsinfekte
IC	Interstitielle Cystitis
ICS	International Continence Society
IDO	Idiopathic Detrusor Overactivity
IIQ-7	Incontinence Impact Questionnaire Short Form-7
LoE	Level of Evidence
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
M.	Musculus
NDO	Neurogenic Detrusor Overactivity
OAB	Overactive Bladder
PBS	Painful Bladder Syndrome
PTNS	Perkutane Tibiale Nervenstimulationstherapie
SII	Symptom Impact Index
SNS	Sacral Nerve Stimulation
TOT	Transobturatorisches Tape
TVT	Tension free Vaginal Tape
UDI-6	Urogenital Distress Inventory-6

Erstes Anschreiben zur Erfragung der Einwilligungserklärung der Patienten



Akademisches Lehrkrankenhaus
der Charité

BEREICH:

Klinik für Urologie
Große Hamburger Str. 05-11
10115 Berlin

Chefarzt Prof. Dr. med. H. H. Knispel

TEL: (030) 2311-2509

FAX: (030) 2311-2434

E-MAIL: h.knispel@alexius.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden in unserer Klinik mit einer Botulinumtoxin-A (Botox®) Injektionstherapie behandelt. Leider haben wir keine Informationen über den weiteren Verlauf Ihrer Therapie und Ihren jetzigen Zustand bezüglich der Blasenbeschwerden. Diese Information ist für uns und für weitere Patienten, die sich dieser Therapie zu unterziehen gedenken, wichtig. Im Rahmen einer Studie möchten wir Sie zu diesem Thema befragen. Mögliche Probleme und Mängel aufdecken und reduzieren, so dass in Zukunft Patienten mit diesen Beschwerden besser versorgt werden können.

In den folgenden Tagen möchte ich Sie, sofern Sie damit einverstanden sind, hierfür postalisch und telefonisch kontaktieren.

Bitte kreuzen Sie unten an, ob Sie damit einverstanden sind und senden Sie mir dieses Schreiben mit dem beigefügten Rücksendeumschlag zurück.

Vielen Dank und mit freundlichen Grüßen

*Özge Ataman- Grehn
-Studienärztin-
Große-Hamburger.Str.05-11
10115 Berlin
Tel: 030/2311-2895
Handy: (in der Promotionsarbeit nicht gedruckt)*

Name, Nachname	
Ja, ich bin einverstanden	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin nicht einverstanden	<input type="checkbox"/>

5) Warum waren sie ggf. nicht zufrieden? (bitte im Kästchen ankreuzen)

Behandlung zu aufwendig/ umständlich					
Behandlung zu schmerzhaft					
Unzufrieden mit Behandlungsweise (Anästhesieform, Operateur, Pflegepersonal)					
Unzufrieden wegen Nebenwirkungen (ggf. bitte zutreffendes ankreuzen)		Restharnbildung	konnte nicht katheterisieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			mochte Katheterisierung nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Harnverhalt	konnte nicht katheterisieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			mochte Katheterisierung nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Harnwegsinfekte			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Inkontinenz	vorübergehend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			anhaltend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allgemeine Muskelschwäche			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Unzufrieden mit Behandlungserfolg					
		Wirkung war nicht ausreichend		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Wirkung hat nicht lange angehalten		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anderer Grund:					

Fragen zum weiteren Verlauf nach der Botulinumtoxin-A Injektion :

6) Warum sind sie nicht mehr zur weiteren Behandlung in unsere Klinik gekommen?

	Niedergelassener Arzt überwies mich in andere Klinik
	Umzug
	Spontane Besserung der Beschwerden – keine weitere Injektion notwendig
	Anderer Therapieform gefunden, die mir besser geholfen hat, nämlich: _____
	Keine Zeit gehabt, wieder zu kommen weil: _____
	Anderer Grund: _____ _____ _____ _____ _____

7) Haben Sie jemals wieder eine Botulinumtoxin-A Injektion bekommen?

Ja [...]

Nein [...]

19) Inwieweit beeinflusst Ihr Harnverlust / Genitalprobleme folgende Tätigkeiten?

		überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	erheblich
1.)	Routinetätigkeiten im Haushalt (z.B. Kochen, Säubern, Wäschewaschen)				
2.)	Körperliche Betätigungen (z.B. Gehen/ Wandern, Schwimmen, andere körperliche Übungen)				
3.)	Unterhaltungstätigkeiten (Kino, Konzerte etc.)				
4.)	Fähigkeit zu reisen (mit Auto oder Bus, weiter als 30min. von zuhause)				
5.)	Teilnahme an sozialen Aktivitäten außerhalb Ihrer Wohnung/ Ihres Hauses				
6.)	Emotionen (Nervosität, Depressionen etc.)				
7.)	Sich frustriert fühlen				

20) Nachdem was Sie heute wissen, würden Sie sich noch einmal für die Botulinumtoxin-A Injektion zur Behandlung Ihrer Blasenbeschwerden entscheiden?

Ja	Nein	Vielleicht
[...]	[...]	[...]

Falls Sie die Frage 20 mit „Nein“ beantwortet haben, begründen Sie dies bitte.

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Mithilfe.

Gesprächsleitfaden für die telefonische Befragung

(Die nachträglich hinzugekommenen Antwortmöglichkeiten wurden mit aufgelistet und sind durch kursive Schriftart in Cambria gekennzeichnet.)

Guten Tag, Mein Name ist Ataman-Grehn.

Ich rufe von der Urologischen Klinik im St. Hedwig-Krankenhaus an. Sie haben eingewilligt, an unserer Befragung teilzunehmen. Bis jetzt habe ich Ihren ausgefüllten Fragebogen nicht erhalten. Möchten Sie die Antworten telefonisch durchgeben?

Die Befragung dauert bis zu zehn Minuten. Haben Sie jetzt einen ruhigen Moment oder soll ich zu einem späteren Zeitpunkt erneut anrufen?

Frage 1 Haben sich Ihre Beschwerden durch die Botulinumtoxin-A Injektion in unserer Klinik gebessert?

Es gibt 4 Antwortmöglichkeiten: gar nicht etwas mäßig sehr

(2X)

Frage 2 Wie zufrieden waren sie mit den Therapieergebnissen / mit der Situation bzgl. der Kontinenz nach erfolgter Botulinumtoxin-A Injektion?

Bitte nennen Sie mir eine Zahl zwischen 0 und 10. Wobei 0 gar nicht zufrieden bedeutet und 10 sehr zufrieden.

Frage 3 Wie stark haben ihre Blasenbeschwerden nach der Botulinumtoxin-A Injektion ihr tägliches Leben beeinträchtigt?

Bitte nennen Sie mir eine Zahl zwischen 0 und 10. Wobei 0 gar nicht beeinträchtigt bedeutet und 10 sehr stark beeinträchtigt.

Frage 4 Wie zufrieden waren Sie mit der Behandlung in unserer Klinik?

Bitte nennen Sie mir eine Zahl zwischen 0 und 10. Wobei 0 völlig unzufrieden bedeutet 5 neutral bedeutet und 10 sehr zufrieden.

Frage 5 Warum waren Sie gegebenenfalls nicht zufrieden?
(WARTEN und NOTIEREN)

ANKREUZEN: Kann ich folgendes ankreuzen?

- Behandlung zu aufwendig/ umständlich
- Behandlung zu schmerzhaft
- Unzufrieden mit Behandlungsweise (Anästhesieform, Operateur, Pflegepersonal)
- Unzufrieden wegen Nebenwirkungen **und zwar wegen**

→ Restharnbildung **und**

- ❖ sie konnten nicht katheterisieren
- ❖ sie mochten die Katheterisierung nicht

→ Harnverhalt **und**

- ❖ sie konnten nicht katheterisieren
- ❖ sie mochten die Katheterisierung nicht

→ Harnwegsinfekte

→ vorübergehende Inkontinenz

→ anhaltende Inkontinenz

→ allgemeiner Muskelschwäche

- Unzufrieden mit Behandlungserfolg **weil**
 - Die Wirkung nicht ausreichend war
 - Die Wirkung nicht lange angehalten hat
- *Unzufrieden mit lokalen Gegebenheiten der Klinik*
- *Abrechnung über die Krankenkasse ist zu kompliziert*

ANDERER GRUND:

KANN ICH IHRE ANTWORT SO ZUSAMMENFASSEN?

.....

JETZT FOLGEN Fragen zum weiteren Verlauf **NACH** der Botulinumtoxin-A Injektion:

Frage 6 Warum sind sie nicht mehr zur weiteren Behandlung in unsere Klinik gekommen?

(WARTEN und NOTIEREN)

ANKREUZEN: Kann ich folgendes ankreuzen?

- Niedergelassener Arzt überwies mich in andere Klinik
- Umzug
- Spontane Besserung der Beschwerden / keine weitere Injektion notwendig
- Andere Therapieform gefunden, die mir besser geholfen hat, nämlich
- Keine Zeit gehabt, wieder zu kommen, weil
- *Botulinumtoxin-A Injektion hat nicht geholfen*
- *Unzufriedenheit mit der Klinik (allgemein)*
- *Injektion wirkt nach Mehrfachanwendung nicht mehr (Antikörperbildung)*

ANDERER GRUND:

KANN ICH IHRE ANTWORT SO ZUSAMMEN FASSEN?

.....

Frage 7 Haben Sie jemals wieder eine Botulinumtoxin-A Injektion bekommen?

Ja / Nein

Frage 8 Wie wurden Sie nach der Botulinumtoxin-A Injektion bei uns anschließend weiter behandelt?

- Botulinumtoxin-A Injektion woanders erhalten
 - ➔ Mit gleichem Präparat
 - ➔ Mit anderem Präparat
- wie oft haben seit der Behandlung bei uns andernorts Botulinumtoxin-A Injektionen statt gefunden
- Blasentraining
- Biofeedback
- Elektrostimulation
- Medikamentöse Behandlung mit
- Operation Wo Wann Welche
- Alternativmedizinische Heilmethode
- Gar keine weitere Behandlung

JETZT FOLGEN Fragen zu Ihrer jetzigen Situation

Frage 9 Haben sich Ihre Beschwerden jetzt gebessert?

Es gibt 4 Antwortmöglichkeiten: gar nicht etwas mäßig sehr

(2X)

Frage 10 Wie zufrieden sind sie mit der jetzigen Situation bzgl. der Kontinenz?

Bitte nennen Sie mir eine Zahl zwischen 0 und 10. Wobei 0 gar nicht zufrieden bedeutet und 10 sehr zufrieden.

Frage 11 Ich nenne Ihnen jetzt verschiedene Symptome und sie sagen mir bitte zu jedem einzelnen Symptom ob sie darunter leiden bzw. wie sehr Sie sich dadurch belästigt fühlen:

Es gibt immer 4 Antwortmöglichkeiten:

überhaupt nicht / ein wenig / mäßig / erheblich (2X)

- häufiges Wasserlassen # (wiederholen)
- Urinverlust bei starkem Harndrang # (wiederholen)
- Urinverlust bei körperlicher Aktivität # (wiederholen)
- unwillkürlicher Verlust von geringen mengen Urin (Tropfen) # (wiederholen)
- Schwierigkeiten beim Entleeren der Blase # (wiederholen)
- Schmerzen oder Missempfinden im Unterleib oder Genitalbereich # (wiederholen)

Frage 12 Wie oft kommt es bei Ihnen zu unwillkürlichem Urinverlust?

- Nie
- Einmal pro Woche oder seltener
- Zwei- bis dreimal pro Woche
- Einmal täglich
- Mehrmals täglich
- Ständig

Frage 13 Wie hoch ist der Urinverlust?

- Kein Urinverlust
- Eine geringe Menge
- Eine mittelgroße Menge
- Eine große Menge

Frage 14 Wie stark ist Ihr Leben durch den Urinverlust beeinträchtigt?
Bitte nennen Sie mir eine Zahl zwischen 0 und 10. Wobei 0 gar nicht beeinträchtigt bedeutet und 10 stark beeinträchtigt.

Frage 15 Wie oft kommt es vor, dass Sie Aktivitäten (z.B. Ausgehen, Einkaufen) jetzt noch unterlassen weil sie Angst haben Urin zu verlieren?

niemals einige Male etwa zur Hälfte meistens immer

(2X)

Frage 16 Wie oft kommt es vor, dass Sie Aktivitäten (z.B. Ausgehen, Einkaufen) jetzt noch unterlassen, weil Sie sich Sorgen machen, nicht rechtzeitig eine Toilette zu finden?

niemals einige Male etwa zur Hälfte meistens immer

(2X)

Frage 17 Wie sehr, denken Sie, hat sich Ihr Sexualleben durch die jetzige Behandlung verändert?

- Es geht besser
- Es ist unverändert
- Es hat sich verschlechtert
- Weiß nicht

(2X)

Frage 18 Ich stelle Ihnen jetzt Fragen und Sie antworten mit
nein, ja oder ich weiß nicht (nicht zutreffend = weiß nicht)

- Beeinträchtigt Ihre Blasenschwäche Ihre Ferien?
- Beeinträchtigt Ihre Blasenschwäche Ihren Familienleben?
- Beeinträchtigt Ihre Blasenschwäche Ihren Sozialleben (Ausgehen, Freunde treffen)
- Beeinträchtigt Ihre Blasenschwäche Ihre Interessen / Hobbys
- Beeinträchtigt Ihre Blasenschwäche Ihr Berufsleben

Frage 19 Ich nenne Ihnen gleich Tätigkeitsbereiche (Aktivitäten) und sie sagen mir bitte wie stark Ihr Harnverlust / Ihre Genitalprobleme diese Tätigkeitsbereiche beeinflussen. Es gibt immer 4 Antwortmöglichkeiten:

überhaupt nicht / ein wenig / mäßig / erheblich (2X)

- Routinetätigkeiten im Haushalt (z.B. Kochen, Saubermachen, Wäschewaschen) # (wiederholen)
- Körperliche Betätigungen (z.B. Gehen/ Wandern, Schwimmen, andere körperliche Übungen) # (wiederholen)
- Unterhaltungstätigkeiten (Kino, Konzerte etc.) # (wiederholen)
- Fähigkeit zu reisen (mit Auto oder Bus, weiter als 30min. von zuhause) # (wiederholen)
- Teilnahme an sozialen Aktivitäten außerhalb Ihrer Wohnung/ Ihres Hauses # (wiederholen)
- Emotionen (Nervosität, Depressionen etc.) # (wiederholen)
- Sich frustriert fühlen # (wiederholen)

Letzte Frage Nachdem was Sie heute wissen, würden Sie sich noch einmal für die Botulinumtoxin-A Injektion zur Behandlung Ihrer Blasenbeschwerden entscheiden?

Ja / Nein / Vielleicht

Falls „Nein“ -> Können Sie das bitte begründen?

Vielen Dank für Ihre Mithilfe. Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Özge Ataman-Grehn, versichere, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Botulinumtoxin-A Therapie zur Behandlung von Funktionsstörungen im unteren Harntrakt: Evaluation von Patienten deren Therapie nicht fortgeführt wurde.“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Zu dieser Dissertation habe ich keine Publikationen als Autor verfasst.

Die Bedeutung dieser Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Helmut H. Knispel. Er gab mir die Möglichkeit meine Promotionsarbeit im St. Hedwig-Krankenhaus durchzuführen und hierfür die Klinikdaten und notwendige Ressourcen der Klinik zu benutzen.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Heinrich Schulte-Baukloh. In ihm fand ich eine hervorragende wissenschaftliche Betreuung und Anleitung für meine Arbeit. Darüber hinaus fand er stets die richtigen Worte die mich motivierten.

Besonders Danke ich Frau K. Hannusch und Herrn M. Schmidt aus dem Chefarztsekretariat, die mir immer helfend und freundlich zur Seite standen.

Für die Beratung in der statistischen Auswertung und die Bereitstellung des Programms SSPS danke ich Herrn Doktor Ulrich Gauger.

Ich danke meiner Mutter, die mir das Studium der Medizin ermöglichte und den Weg zu dieser Arbeit ebnete. Ich danke meiner Schwiegermutter und meinem Mann, die mich motivierten und mir zur Seite standen.