

Lokale Injektionstherapie mit Bulking Agents bei fäkaler Inkontinenz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: Nr. 87
ISSN online: 1998-0469

Lokale Injektionstherapie mit Bulking Agents bei fäkaler Inkontinenz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2015

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ rer. nat. Agnes Kisser

Projektbearbeitung: Dr. phil. Roman Winkler, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Interne Begutachtung: PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Roman Winkler, roman.winkler@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Winkler R; Wild C.; Lokale Injektionstherapie mit Bulking Agents bei Stuhlinkontinenz. Decision Support Document Nr. 87; 2015. Wien: Ludwig Boltzmann Institute für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch beschrieben.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprint>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institute für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr.: 87

ISSN-online: 1998-0469

© 2015 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Technologie/Verfahren	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Beschreibung der Leistung	8
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	9
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	9
2 Literatursuche und -auswahl	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Einschlusskriterien.....	11
2.3 Literatursuche.....	12
2.4 Literatúrauswahl	13
3 Darstellung der Studienergebnisse	15
3.1 Wirksamkeit.....	21
3.2 Sicherheit	24
4 Diskussion	25
5 Empfehlung.....	27
6 Literaturverzeichnis	29
Anhang	33
Suchstrategien	33
Einzelstudienübersicht.....	35
Beurteilung der internen Validität für RCTs.....	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	13
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien.....	11
Tabelle 3-1: Wexner Score.....	16
Tabelle 3-2: Studiencharakteristika und -ergebnisse aus den randomisiert-kontrollierten Studien.....	18
Tabelle 5-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage	27
Tabelle A 1: Übersicht der in den Reviews inkludierten Einzelstudien.....	35
Tabelle A 2: Zusammenfassung von unerwünschten Ereignissen lt. Cochrane Review.....	36

Abkürzungsverzeichnis

CCFIS	Cleveland Clinic Florida Fecal Incontinence Score
CG	Control group (Kontrollgruppe)
IG.....	Intervention group (Interventionsgruppe)
J.	Jahre
k.A.	keine Angaben
LQ	Lebensqualität
MW.....	Mittelwert
NASHA Dx.....	Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid Dextranomer
Ops	Operationen
PTQ™	Polydimethylsiloxane elastomer
QoL	Quality of Life
RCT.....	Randomisiert-kontrollierte Studien (randomized-controlled trials)
rd.	rund
SD.....	Standardabweichung
SNS.....	sakrale Nervenstimulation

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Fäkale Inkontinenz (FI) ist der unfreiwillige Verlust von Darminhalt, wobei zwischen einer passiven und einer akuten Form unterschieden wird. Die FI stellt für PatientInnen umfassende körperliche Beeinträchtigungen dar und führt zu massiven Einschränkungen in der Lebensqualität. Injizierbare Bulking Agents werden als Alternativen zu konservativen Behandlungsformen (wie Diätmaßnahmen, Sphinktertraining, Biofeedback, Medikamente) eingesetzt, v. a. wenn diese zu keinen ausreichend erwünschten Ergebnissen geführt haben. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Bulking Agents im Vergleich zur Standardtherapie zu bewerten bzw. eine Gegenüberstellung von Bulking Agents zu liefern.

FI verursacht körperliche und soziale Einschränkungen

Bulking Agents bei passiver FI

Ziel ist Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit

Methoden

Eine systematische Literaturrecherche wurde in unterschiedlichen Datenbanken durchgeführt und durch eine Handsuche mittels SCOPUS ergänzt. Weiters wurde ein Hersteller von einem neueren Bulking Agent Produkt („Solesta[®]“) kontaktiert. Die Literaturlauswahl erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte durch einen Wissenschaftler und wurde von einer zweiten Wissenschaftlerin kontrolliert. In beiden Fällen wurden Differenzen durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst.

systematische Literaturrecherche in Datenbanken

Handsuche in SCOPUS

Anfrage an Hersteller

Ergebnisse

Insgesamt wurden 7 RCTs identifiziert, wobei 5 RCTs bereits vorab in einem Cochrane Review aus 2013 bewertet wurden. Zusammenfassend zeigt die Evidenzlage keine Überlegenheit von Bulking Agents gegenüber konservativen Behandlungsformen. Darüber hinaus besteht kein Konsens über die Wahl eines optimalen Bulking Agent Produkts. „Solesta[®]“ zeigte in einem RCT signifikante Verbesserungen im Follow-up nach 6 Monaten hinsichtlich reduzierter Inkontinenzepisoden gegenüber einer Scheinintervention – im Vergleich mit Biofeedback in einem weiteren RCT ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede. 5 von 7 RCTs weisen einen Dokumentationsmangel bzgl. relevanter Sicherheitsendpunkte auf. Die meisten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Bulking Agents zeigten sich in einem RCT zu „Solesta[®]“ (darunter zwei schwerwiegende Fälle von Abszessen).

7 RCTs; Cochrane Review zu 5 von 7 RCTs

kein Konsens über Wahl des optimalen Produkts

geringe Evidenz zu „Solesta[®]“

Mangel an Dokumentation zu Sicherheit

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die vorhandene (geringe) Evidenz deutet darauf hin, dass PatientInnen mit passiver FI von einer Behandlung mit Bulking Agents nicht mehr profitieren als von einer Standardtherapie. Zudem wird die PatientInnen-Relevanz eines prominenten Endpunkts (≥ 50 %ige Reduktion von Inkontinenzepisoden) in der Literatur kritisch hinterfragt. Vor dem Hintergrund der identifizierten Studien, ergibt sich ein eindeutiger Forschungsbedarf an methodisch robusten RCTs, die sich u. a. der Erhebung von Langzeit-Outcomes (z. B. zur Lebensqualität von PatientInnen) widmen. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. Aufgrund von laufenden Studien wird eine Re-Evaluierung für 2018 vorgeschlagen.

keine Überlegenheit von Bulking Agents bzgl. Standardtherapie

Bedarf an Langzeit-Outcomes

Aufnahme in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen

Executive Summary

Background and research question

FI causes physical and social consequences

bulking agents for passive FI

evaluation of efficacy and safety

Faecal incontinence (FI) is the involuntary loss of intestinal contents. There is a passive and an acute form. FI causes considerable physical impairments for patients and massive restrictions in the quality of life. Injectable bulking agents are supposed to represent an alternative to conservative therapy options (e.g., dietary, sphincter training, biofeedback, medication). The aim of this systematic review is to evaluate the efficacy and safety of bulking agents in comparison to the standard therapy and to compare different bulking agents.

Methods

systematic literature search in databases

hand search in SCOPUS

contacting of manufacturer

A systematic literature search was performed in different databases and supplemented by a manual search using SCOPUS. Furthermore, one manufacturer of a commercially available (and more recent) bulking agent product („Solesta[®]“) was contacted. Two review authors independently selected the literature. In addition, one review author extracted data from the included studies and a second review author controlled the extracted data regarding completeness and accuracy. In cases of disagreement, consensus was achieved through discussion or by involving a third person.

Results

7 RCTs; 5 out of 7 RCTs in a Cochrane review

no consensus about optimum substance

low evidence regarding „Solesta[®]“

lack of safety documentation

A total of 7 RCTs were identified. 5 out of 7 RCTs had been previously assessed in a Cochrane review from 2013. All together the evidence situation shows no superiority of bulking agents compared with conservative therapy. In addition, no consensus about the choice of an optimum bulking agent exists. „Solesta[®]“ showed in one RCT significant improvements in the 6-months follow-up concerning reduced incontinence episodes compared with a sham injection. However, no significant differences were found in an RCT comparing „Solesta[®]“ and biofeedback. 5 out of 7 RCTs lack adequate safety documentation. The most side effects were reported in an RCT dealing with „Solesta[®]“ (two severe cases of abscesses).

Conclusion and recommendation

no superiority compared to standard therapy

research need for long-term outcomes

inclusion into hospital benefit catalogue currently not recommended

The available (low) evidence points to the fact that patients with passive FI do not benefit more from bulking agents than from a standard therapy. Besides, the relevance of a prominent endpoint for patients ($\geq 50\%$ reduction of incontinence episodes) is contested. Against this backdrop, robust RCTs and further research are needed in order to gain substantial evidence about long-term outcomes (e.g., quality of life). Currently, the inclusion into the hospital benefit catalogue is not recommended. A re-evaluation is proposed in 2018.

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Unter fäkaler Inkontinenz (FI) versteht man den unfreiwilligen Verlust von Darminhalt. PatientInnen mit fäkaler Inkontinenz leiden an einem komplexen Gesundheitsproblem, das neben beträchtlichen körperlichen Beeinträchtigungen v. a. massive soziale Konsequenzen (wie etwa Isolation) nach sich zieht und zu schwerwiegenden Einschränkungen der Lebensqualität (v. a. durch Einsamkeit, Scham, soziale Ablehnung etc.) führt.

Man unterscheidet zwei grundsätzliche FI-Formen ([1], [2]):

- ❖ *Passive FI*: Inkontinenz, die von PatientInnen erst nach Stuhlabgang bemerkt wird (keine bzw. nur wenige vorausgegangene Anzeichen). In diesem Fall liegt zumeist eine Dysfunktion des inneren Schließmuskels vor.
- ❖ *Akute FI*: Inkontinenz, bei der PatientInnen zwar Anzeichen für einen baldigen Stuhlabgang bemerken, jedoch aufgrund eines plötzlichen Einsetzens keine Toilette mehr aufsuchen können. In diesem Fall liegt zumeist eine Dysfunktion des äußeren Schließmuskels vor.

Grundsätzlich ist eine FI zumeist multifaktoriell bedingt. Häufig zugrundeliegende Ursachen finden sich etwa in schwachen Schließmuskeln bzw. in schwachen Beckenbodenstrukturen. Weitere Ursachen für eine FI können etwa Verletzungen sein (z. B. im Zuge von Hämorrhoiden-Operationen oder Analfistel-Operationen), aber auch eine muskuläre Schwäche aufgrund von Geburten kann eine FI nach sich ziehen. Weitere Gründe können Medikamente, veränderte Stuhlkonsistenzen, psychische oder sensorische Störungen, Störungen oder Unterbrechungen der Impulsüberleitung etc. sein ([1], [2]).

Die Prävalenz wird in der Literatur mit einer Range von 1,6 % bis 15 % angegeben, wobei sich die Schwankungsbreite etwa durch Definitionsunterschiede des Gesundheitsproblems oder die Berücksichtigung unterschiedlicher Alterskohorten ergibt. Die Österreichische Kontinenzgesellschaft¹ nennt für die berufstätige Bevölkerung eine Prävalenzrate von 5 % und weist auf deutlich höhere Zahlen unter alten, hochbetagten Menschen (>70 J.) hin [2]. Weiters wird auf höhere FI-Prävalenzen bei Frauen (aufgrund anatomischer Gegebenheiten und im Zusammenhang mit Geburten) hingewiesen – hierzu wird ein Verhältnis Frauen zu Männern von 80:20 genannt.

Zur FI-Behandlung von PatientInnen stehen unterschiedliche Optionen zur Verfügung, wobei eine konservative Therapie immer den Behandlungsbeginn markiert. Dabei werden FI-PatientInnen Diätmaßnahmen, Sphinktertraining (Beckenbodengymnastik) und Biofeedback sowie Medikamente (wenn etwa eine Stuhleindickung anzustreben ist) vorgeschlagen. Bei den konservativen Behandlungsoptionen ist vor allem die zeitliche „Nachhaltigkeit“ der Interventionen (d. h. das zeitliche Andauern im Falle einer Symptomverbesserung) herausfordernd, da die vorgeschlagenen, konservativen Maßnahmen für PatientInnen oftmals keine (dauerhafte) Langzeitlösung darstellen [3].

FI zieht beträchtliche, körperliche und psychosoziale Konsequenzen nach sich

zwei Typen von FI

passive Form: Dysfunktion des inneren Schließmuskels

akute Form: Dysfunktion des äußeren Schließmuskels

unterschiedliche Faktoren können eine FI bewirken – zumeist Dysfunktionen der Schließmuskeln, aber auch OPs, Entbindungen

Prävalenz wird mit rd. 5 % der Berufstätigen angegeben – höhere Raten bei alten/hochbetagten Personen

konservative Behandlung steht immer am Beginn einer FI-Behandlung

jedoch oft ohne Langzeitwirkung

¹ <http://www.kontinenzgesellschaft.at>

unterschiedliche Bulking Agent Produkte bei moderater, passiver FI

Sollte mit konservativen Interventionen keine erwünschte Wirkung erzielt werden, stehen etwa für die Behandlung einer milden bzw. moderaten, passiven FI, Bulking Agents als Therapieoption zur Verfügung ([4], [2]). Hierbei soll die Kontinenzverbesserung durch die Injektion von Substanzen (z. B. unter die Haut des Analkanals) erreicht werden, die im Gewebe verbleiben. Unterschiedliche Bulking Agent Produkte stehen dabei zur Verfügung, die sich nicht nur hinsichtlich der verwendeten Inhaltsstoffe unterscheiden, sondern auch im Hinblick auf die Größe der eingesetzten Partikel.

Bedeutung von SNS bei der FI-Behandlung noch ungeklärt

Schließlich stehen auch operative Maßnahmen, wie die sakrale Nervenstimulation (SNS) zur Verfügung, wenn mit Hilfe von konservativen Therapien und Bulking Agents keine Veränderungen für PatientInnen mit einer FI erreicht werden können. Diese ist aber v. a. nur für schwerere Verlaufsformen vorgesehen. Laut einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration ist jedoch die klinische Effektivität von SNS bei der Behandlung von PatientInnen mit einer passiven FI noch nicht abschließend geklärt [1].

1.2 Beschreibung der Leistung

Erhöhung des Gewebevolumens durch Bulking Agents

Bulking agents sind Substanzen zum Aufbau von Gewebevolumen bei inkontinenten PatientInnen und werden sowohl zur Behandlung von Harn- als auch bei Stuhlinkontinenz eingesetzt. Ihre Bedeutung liegt v. a. darin, dass sie relativ einfach eingesetzt werden können und eine minimal invasive Intervention darstellen.

Bulking Agents mit verschiedenen Substanzen als Injektionen verfügbar – zeitliche „Haltbarkeit“ als Herausforderung

Bei einer passiven FI werden Bulking Agents submukös in den Analkanal injiziert, um eine gewebliche Verengung und dadurch eine Beseitigung der Inkontinenz zu bewirken. Bisher wurden in den vergangenen Jahren in und um den inneren Schließmuskel unterschiedliche Substanzen verwendet (z. B. Silikon, Kollagen, autologes Fett). Allen gemeinsam ist jedoch die zeitlich begrenzte „Haltbarkeit“ von Bulking Agents [1].

Bulking Agent mit neuem Inhaltsstoff seit 2011 zugelassen – „NASHA Dx“ ...

Seit 2011 ist ein neues injizierbares Präparat verfügbar, das in den USA sowie in Europa (darunter auch in Österreich) für die Behandlung von FI bei Erwachsenen zugelassen ist: Dabei handelt es sich um eine nicht-animale Hyaluronsäure (sog. NASHA – Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid), die hauptsächlich als Trägersubstanz für Dextranomer (Dx)-Mikropartikel fungiert, die letztlich an der Injektionsstelle verbleiben und vom umliegenden Bindegewebe eingeschlossen werden. Diese NASHA Dx-basierenden Bulking Agents unterscheiden sich von anderen Bulking Agents (abgesehen von der verwendeten Substanz per se) v. a. im Bezug auf die Größe der eingesetzten Partikel, wodurch eine Migration in umliegendes Gewebe verhindert werden soll [5].

Unterschiede v. a. hinsichtlich Größe der verwendeten Partikel – soll Migration ins Gewebe verhindern

... seit 2011 als „Solesta®“ am EU- und USA Markt zugelassen

2011 wurde „NASHA Dx“ unter dem Markennamen „Solesta®“ (Salix Pharmaceuticals, Inc. Raleigh/North Carolina) von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die FI-Behandlung von erwachsenen PatientInnen (ab 18 Jahre) zugelassen, bei denen eine konservative Behandlung nicht zielführend war.

Folgende injizierbare Bulking Agent Produkte zur Behandlung von passiver FI sind u. a. verfügbar [1]:

- ✿ NASHA Dx (Solesta®)
- ✿ Kollagen-Paste (Permacol™)
- ✿ Hydrogel aus quervernetztem Polyacrylamid und pyrogenem Wasser (Bulkamid™)
- ✿ Silikon-Biomaterial (PTQ™)
- ✿ Kohlenstoff-beschichteten Kügelchen (Durasphere®)
- ✿ Polydimethylsiloxane Elastomer (Silikon-Biomaterial)

Darüber hinaus gibt es auch Bulking Agents in Form von implantierbaren „Prothesen“. Das Produkt trägt den Markennamen „Gatekeeper®“ (ursprünglich von Medtronic, Minneapolis, USA und nun von THD, Corregio, Italien, vertrieben). Dabei handelt es sich um dünne Zylinder, die implantiert werden und nach 24 Stunden ihre Form und Größe verändern, wodurch eine Kontinenzverbesserung erreicht werden soll [6]. Diese Technologie stand jedoch nicht im Fokus der vorliegenden Übersichtsarbeit und findet daher keine weitere Erwähnung. Zudem konnten keine kontrollierten Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien (RCTs) entsprochen haben.

verfügbare Substanzen und Produkte

„Gatekeeper“ – Bulking Agent als Implantat – jedoch nicht Fokus dieses Reviews

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Bulking agents zur Behandlung von FI-PatientInnen werden bei Erwachsenen eingesetzt, die an einer passiven FI leiden und bei denen die physiologischen Voraussetzungen (schwacher, aber intakter innerer Analmuskel) gegeben sind. Es besteht kein Konsens über die Indikationen, in denen Bulking Agents zur Anwendung kommen sollen/können [1].

Das therapeutische Ziel besteht vorrangig in der Verhinderung von Stuhlinkontinenzepisoden sowie in der Verbesserung von Lebensqualität von FI-PatientInnen.

Bulking Agents sind für Erwachsene mit einer passiven FI

Ziel: weniger Inkontinenzepisoden und gesteigerte LQ

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Laut dem Vorschlag der einreichenden Krankenanstalt beläuft sich die jährlich geschätzte Häufigkeit in der Krankenanstalt auf 15 Interventionen. Zu den Einschätzungen hinsichtlich der jährlichen Häufigkeit in Österreich bzw. der Erbringung in anderen Krankenanstalten werden keine Angaben gemacht. Es wurden keine Angaben zu den Kosten für die Interventionen gemacht.

geschätzte Frequenz: 15 Interventionen/Jahr

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Diese systematische Übersichtsarbeit widmet sich der Zusammenfassung von Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Bulking Agents bei der Behandlung von erwachsenen PatientInnen, die an einer passiven FI leiden. Vor diesem Hintergrund läßt sich folgenden Forschungsfrage formulieren:

- ✳ Sind Bulking Agents zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit einer passiven FI den bisherigen Behandlungsmethoden kurz- und langfristig überlegen im Hinblick auf Anzahl an Inkontinenzepisoden, Lebensqualität und der Sicherheit der eingesetzten Interventionen?
- ✳ Gibt es signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppe der Bulking Agents im Bezug auf die definierten Endpunkte?

systematischer Review liefert Evidenz zu Bulking Agents bei passiver FI

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst:

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	Adult patients (≥ 18 yrs.) with passive FI
Intervention	Bulking Agents – injections
Control	<ul style="list-style-type: none"> ✳ conservative therapies ✳ (other) Bulking Agents
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Incontinence episodes ✳ Health related (in)continence resp. life quality scores, e.g., <ul style="list-style-type: none"> ○ CCFIS ○ FIQOL ○ St. Mark's (Incontinence) Score ○ Wexner Score ✳ Sustainability of interventions (durability of efficacy) > 6 months
Safety	Postoperative complications (e.g., bleeding, infections, injection site or anal pain or discomfort, new evacuation difficulty)
Study design	
Efficacy	Randomised-controlled trials
Safety	Randomised-controlled trials Observational studies (accor. to Cochrane Review [1])

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in 4 Datenbanken

Die systematische Literatursuche wurde am 28. und 29.12.2014 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

keine Einschränkung bei Literatursuche bis auf Sprachen (nur: Deutsch, Englisch)

Die systematische Suche wurde bis auf sprachliche Einschränkungen (ausschließlich deutsch- und englischsprachige Literatur) ohne jedwede Einschränkung (wie z. B. im Hinblick auf Zeitraum oder Studiendesigns) durchgeführt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 250 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie findet sich im Anhang.

keine Rückmeldung seitens der Produzenten von „Solesta®“

Die Produzenten von „Solesta®“ (Salix Pharmaceuticals, Inc. Raleigh, NC) wurden am 16. und 22.12.2014 per e-Mail für die Übermittlung von rezenten Studien und von Informationsmaterial angefragt – die Anfragen blieben jedoch unbeantwortet.

ergänzende Scopus-Handsuche

Zudem wurde eine Internet-Handsuche am 22.12.2014 durchgeführt sowie eine Scopus-Handsuche am 28.01.2015.

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt wurden 77 Quellen für die Literatursuche identifiziert. Die Literatur wurde von zwei Personen (RW und CW) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder durch die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.4-1 dargestellt:

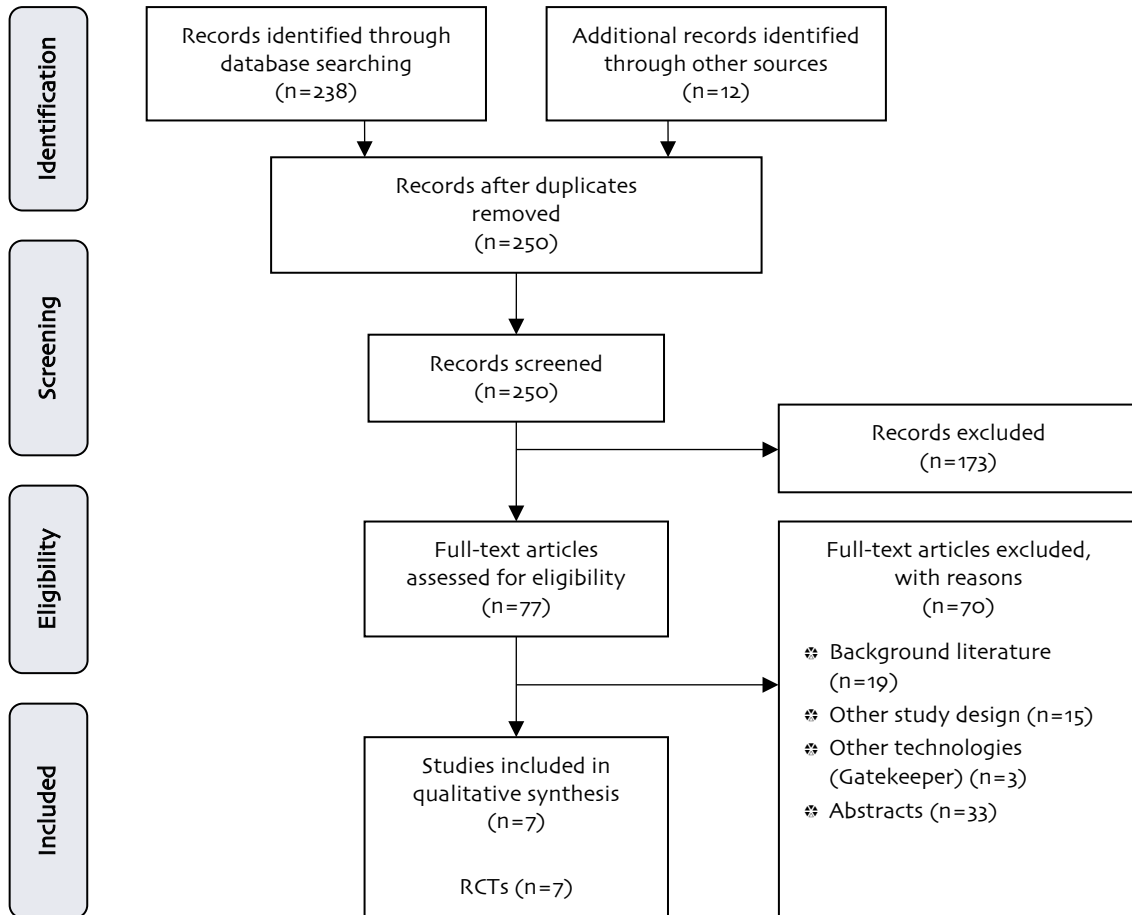


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Darstellung der Studienergebnisse

Die Datenextraktion wurde von einer Person (RW) durchgeführt. Eine zweite Person (CW) überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten. Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch einen Wissenschaftler (RW). Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [7].

Die systematische Literatursuche ergab, dass nur wenige RCTs (n = 7) publiziert wurden und von denen die meisten Studien auch wiederholt in systematischen Übersichtsarbeiten zitiert werden. Im Anhang dieses Berichts findet sich hierzu Tabelle A 1, in der die in den Reviews verwendeten Einzelstudien aufgezeigt werden. Ebenso sind in der erwähnten Tabelle die weiteren Studien (Beobachtungsstudien; eine Fallserie) enthalten, die in den jeweiligen systematischen Übersichtsarbeiten berücksichtigt wurden. Diese Studien wurden allerdings aufgrund der vordefinierten Einschlusskriterien für die vorliegende Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt.

Insgesamt umfassen die 7 RCTs ein PatientInnenkollektiv von 543 Personen. Nur ein RCT (Graf et al. 2011 [8]) scheint mit einer entsprechend großen Samplegröße an PatientInnen (n=206) auf. Ein weiterer RCT [9] umfasst eine PatientInnengruppe von > 100 Personen (n=126). Bei den restlichen 5 RCTs ([10], [11], [12], [13]), [14]) liegt die Range der eingeschlossenen PatientInnen zwischen 10 und 82 Personen.

5 der 7 eingeschlossenen RCTs ([8], [13], [1], [11], [12]) wurden in einem systematischen Review der Cochrane Collaboration 2013 einer Bewertung unterzogen [1] und bilden gemeinsam mit zwei weiteren RCTs ([9], [14]) die Basis für die nachfolgende Datenextraktion. In Tabelle 3-2 sind die RCTs, die dem Cochrane Review entnommen wurden, grau unterlegt.

Folgende Endpunkte zur Wirksamkeit von Bulking Agents bei passiver FI wurden aus den Studien extrahiert:

Wirksamkeit

❖ Reduktion von Inkontinenzepisoden

❖ **Cleveland Clinic Florida Fecal Incontinence Score (CCFIS):** Dieser Score ergibt sich aus der Summe von 5 Parametern: „Solide Stuhlentleerung“; „Flüssige Stuhlentleerung“; „Winde“; „Tragen von Einlagen“; „Einschränkungen in der Lebensführung“; Antwortmöglichkeiten: „0 = Nicht zutreffend“; „1 = Selten (weniger als einmal pro Monat)“; „2 = Gelegentlich (weniger als einmal pro Woche)“; „3 = Oft (weniger als einmal pro Tag)“; „4 = Immer (jeden Tag)“; Summenscore-Range von „0 (normale Kontinenz)“ bis „20 (völlige Inkontinenz)“. Dieser Score dient der Erhebung des FI-Schweregrades und zur Dokumentation von Veränderungen nach erfolgreicher FI-Behandlung [15].

❖ **St. Mark's (Incontinence) Score:** Dieser Score ermöglicht eine Einschätzung hinsichtlich des FI-Schweregrades während der letzten 4 Wochen. Der Score umfasst 7 Fragen. Die ersten 4 Fragen erheben Antworten auf einer Skala von 0 (keine Inkontinenzepisoden während der letzten 4 Wochen) bis 4 Punkte (mehrere Inkontinenzepisoden am Tag) sowie die Häufigkeiten von solidem Stuhl, flüssigem Stuhl, Winden und Lebensstil-Veränderungen. Die drei weiteren Fragen erfor-

Datenextraktion

geringe Anzahl an RCTs – wiederholte Verweise in mehreren Reviews

7 RCTs mit 543 PatientInnen zur Beantwortung der Fragestellung

Bewertung von 5 der 7 RCTs in einem rezenten Cochrane Review

CCFIS-Score erlaubt Einschätzungen des FI-Schweregrades

St. Mark's Score informiert über das Kontinenzverhalten während des letzten Monats

Wexner-Score lässt Kontinenz einschätzen und Beeinträchtigungen des Soziallebens

dern Ja-/Nein-Antworten und erfragen folgende Parameter: „Notwendigkeit zum Tragen von Einlagen“ (0 oder 2 Punkte); „Einnahme von konstipierend wirkenden Medikamenten“ (0 oder 2 Punkte); „fehlende Möglichkeit, um Stuhlentleerung um 15 Min. zu verzögern“ (0 oder 4 Punkte). Die Summe der Punkte ergibt einen Gesamtscore, Range 0 (intakte Kontinenz) bis 24 Punkte (maximale Inkontinenz) [9].

- ✦ **Wexner Score:** Dieser Score berücksichtigt mehrere Parameter, wie Konsistenz des verlorenen Darminhalts, Häufigkeit der Stuhlentleerung, Notwendigkeit des Tragens von Einlagen sowie soziale Einschränkungen. Die nachstehende Tabelle zeigt die unterschiedlichen Parameter des Wexner Scores [16].

Tabelle 3-1: Wexner Score

Inkontinenztyp	Häufigkeit				
	nie	sporadisch	gelegentlich	häufig	immer
Für geformten Stuhl	0	1	2	3	4
Für weichen Stuhl	0	1	2	3	4
Für Winde	0	1	2	3	4
Einlagen erforderlich	0	1	2	3	4
Sozialleben eingeschränkt	0	1	2	3	4
Punkte: _____ (0= völlig kontinent, 20= vollständig inkontinent)					

EQ-5D erfasst die Lebensqualität von PatientInnen

- ✦ **EQ-5D:** Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen zur allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der 5 Fragen und eine visuell, analoge Skala (VAS-Skala) umfasst. Die Fragen beziehen sich dabei auf folgende Parameter: Mobilität, Selbstfürsorge, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/Unbehagen, Angst/Depressionen. Die Antworten können dabei auf einer dreistufigen Skala gegeben werden. Die Summe der Antworten wird in einen Index umgerechnet. Die VAS-Skala soll den PatientInnen bei der Einschätzung des eigenen Gesundheitsstatus helfen – Range von 0 (sehr schlecht) bis 100 (ausgezeichnet) [9].

SF-36 Score ist ein generisches Instrument zur Erhebung der Lebensqualität

- ✦ **SF-36 Score:** Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von PatientInnen. Der SF-36 erfasst 8 Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ einordnen lassen: Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden [17].

weiteres Instrument zur Erhebung der Lebensqualität von FI-PatientInnen

- ✦ **Fäkale Inkontinenz QoL Scale:** Diese Skala besteht aus den Subskalen „Lebensstil“, „Krankheitsbewältigung (coping)“, „Depression“ und „Schamgefühl“, die eine Bewertung von 1 bis 4 ermöglichen, wobei 1 eine geringe Lebensqualität anzeigt [10].

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse bzw. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den untersuchten Interventionen finden sich entsprechende Angaben in Tabelle 3-2. Folgende unerwünschte Ereignisse bzw. Nebenwirkungen wurden u. a. im Cochrane Review 2013 [1] angeführt:

- ✧ Blutungen
- ✧ Infektionen
- ✧ Schmerzen an Injektionsstellen oder Unbehagen im umliegenden Analbereich
- ✧ Schwierigkeiten bei der Entleerung
- ✧ Rektale Abszesse, Prostataabszesse
- ✧ Undichter Bulking Agent
- ✧ Typ III Hypersensibilität
- ✧ Schwierigkeiten bei der Stuhlentleerung
- ✧ Proktalgie

Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Nebenwirkungen bei der Anwendung von Bulking Agents

Tabelle 3-2: Studiencharakteristika und -ergebnisse aus den randomisiert-kontrollierten Studien

Author, year, reference number	Graf 2011 [8]	Maeda 2008 [10]	Siproudhis 2007 [11]	Tjandra 2004 [12]	Tjandra 2009 [13]	Dehli 2013 [9]	Morris 2013 [14]
Country	USA and Europe	UK	France	Australia	Australia	Norway	Australia
Sponsor	Q-Med AB	Not reported	Uroplasty [®]	Not reported	Not reported	Northern Norway Regional Health Authority Trust; Norwegian Extra Foundation for Health and Rehabilitation; Oceana Therapeutics (travel grants)	Not reported
Intervention/Product	Solesta [®] injection	Bulkamid [™] injection	PTQ [™] injection	PTQ [™] injection under endoanal ultrasound guidance	PTQ [™] injection	Solesta [®] injection	PTQ [™] injection
Comparator	Sham injection	Permacol [™]	Saline injection	PTQ [™] injection digital (finger) guidance	Durasphere [®] injection	Biofeedback	Durasphere [®] injection
Study design	Randomised, double-blind, sham-controlled trial, multicentre	Randomised, single-blinded trial, single centre	Randomised, double-blind trial, single centre	Randomised, single-blinded trial, single centre	Randomised, single-blinded trial, single centre	Randomised-controlled, evaluator-blinded trial, multicentre	Randomised-controlled, single-blinded, multicentre
Number of pts, n	206 (I: 136 vs C: 70)	10 (I:5 vs C:5)	44 (I:22 vs C:22)	82 (I:42 vs C:40)	40 (I:20 vs C:20)	126 (I: 62 vs C: 64)	35 (I:17 vs C:18)
Age of patients (yrs)	Mdn I: 61.8 vs C: 60.1; range 55.5-68.3	Mdn I + C: 68; range 45-79	mean ± SD 64.3 ± 9	Mdn I + C: 66; range 34-89	n.r.*	Mdn I: 58 vs C: 57; range: 54-61	mean ± SD 66 ± 11.5
Follow-up (weeks/months)	At 3, 6 and 12 m	At 6 w; at 6 and 9 m	At 3 m	At 3, 6 and 12 m	At 6 and 12 m	At 3, 6, 12, 18 and 24 m	At 6 w; at 6 and 12 m
Outcomes							
Efficacy (I vs C)							
Reduction of incontinence episodes by 50 % or more, n	At 3 m: 4.8 vs 3.0 (p=.14); At 6 m: 6.0 vs 3.0 (p=.09)	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	n.r.
Increase in incontinence free days	At 6 m: 3.1 d vs 1.7 d (p=.0156)	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	n.r.
CCFIS at follow-up	At 3 m: 2.6 vs 2.0; At 6 m: 2.5 vs 1.7 ²	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	n.r.

² Keine p Werte angegeben [10].

Author, year, reference number	Graf 2011 [8]	Maeda 2008 [10]	Siproudhis 2007 [11]	Tjandra 2004 [12]	Tjandra 2009 [13]	Dehli 2013 [9]	Morris 2013 [14]
St. Mark's Score at follow-up	n.r.*	mdn range at 6 m: 12 (6-8) vs 15 (8-22)	n.r.*	n.r.*	n.r.*	mean (95 % CI) at 6 m: 12.9 (95 % CI: 11.8-14.0) to 8.9 (95 % CI: 7.6- 10.2) vs 12.6 (95 % CI: 11.4-13.8) to 9.2 (95 % CI: 7.9-10.5); mean (95 % CI) at 24 m: 12.9 (95 % CI: 11.6-14.1) to 8.3 (95 % CI: 6.7-9.8) (p<.001) vs 12.6 (95 % CI: 11.3-13.9) vs 7.2 (95 % CI: 5.6-8.9) (p<.001)	n.r.
Faecal incontinence quality of life scale, mean ± SD at follow-up	n.r.*	n.a. ³	n.r.*	At 6 m: 3.7 ± 0.44 vs 3.1 ± 0.83	At 6 m: 3.68 ± 0.41 vs 3.12 ± 0.93; At 12 m: 3.43 ± 0.33 vs 3.10 ± 0.86	n.r.	n.r.
Wexner's Score at follow-up	n.r.*	n.r.*	n.r.*	mdn (range) at 6 m: 5 (2-13) vs 8 (2-12); mdn (range) at 12 m: 3 (1-12) vs 11 (2-12)	n.r.*	n.r.	n.r.
	n.r.*	n.r.*	mean ± SD at 3 m: 11.7 ± 4.7 vs 11.4 ± 4.5 (p=.79)	n.r.*	mean ± SD at 6 m: 2.95 ± 1.7 vs 6.2 ± 2.69; mean ± SD at 12 m: 3.8 ± 2.76 vs 7 ± 2.77	n.r.	mean ± SD at 6 w: 4.3 ± 3.7 vs 5.3 ± 5.1 (p=.52); mean ± SD at 6 m: 4.2 ± 3.5 vs 4.1 ± 3.8 (p=.92); mean ± SD at 12 m: 1.4 ± 2.6 vs 1.8 ± 3.0 (p=.72);
EQ-5D at follow-up	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	At 24 m: 0.779 (95 % CI: 0.738-0.821) to 0.809 (95 % CI: 0.759-0.859) (p=.078) vs 0.777 (95 % CI: 0.735-0.819) to 0.867 (95 % CI: 0.813-0.921) (p<.001)	n.r.

³ Keine Daten angegeben; jedoch Hinweise, dass es zwar in beiden Gruppen zu Score-Verbesserungen gekommen ist, allerdings keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden [10].

Author, year, reference number	Graf 2011 [8]	Maeda 2008 [10]	Siproudhis 2007 [11]	Tjandra 2004 [12]	Tjandra 2009 [13]	Dehli 2013 [9]	Morris 2013 [14]
Short Form-36 health survey at follow-up, mean \pm SD	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	mean \pm SD at 6 w: 73.13 \pm 19.2 vs 67.9 \pm 22.1; mean \pm SD at 6 m: 77.9 \pm 18.5 vs 73.8 \pm 21.3; mean \pm SD at 12 m: 79.4 \pm 22.0 vs 74.0 \pm 22.5
Safety (I vs C)							
Number of adverse effects/number of participants	157/206	n.r.*	10/44	6/82	12/40	21/126	1/35
Adverse events in total, n	128 vs 29 ⁴	n.r.*	8 vs 2	2 vs 4	4 vs 8	16 vs 5	1 vs 0
Bleeding, n	7 vs 12	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	n.r.
Infection/anal inflammation, n	n.r.*	n.r.*	2 vs 0	n.r.*	n.r.*	3 vs 0	n.r.
Bruising, n	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	4 vs 4	n.r.	n.r.
Erosion of rectal mucosa, n	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	0 vs 2	n.r.	n.r.
Leakage of the injected agents	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	7 vs 0	n.r.
Injection site or anal pain or discomfort, n	n.r.*	n.r.*	6 vs 2	2 vs 4	0 vs 1	3 vs 0	n.r.
Type III hypersensitivity, n	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	0 vs 1	n.r.	n.r.
New evacuation difficulty, n	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	n.r.
Perianal/rectal abscess ⁵ , n	1 vs 0	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	n.r.
Prostate abscess ⁵ , n	1 vs 0	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	1 vs 0
Rectal haemorrhage, n	10 vs 1	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	n.r.
Proctalgia, n	19 vs 2	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.	n.r.
Other, n	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	n.r.*	0 vs 5	n.r.

Abbreviations: C=control group; CCFIS=Cleveland Clinic Florida Fecal Incontinence Score; d=days; I=intervention group, Mdn=median; m=mons; n=number; n.a.= not available; n.r.=not reported; n.r.*=not reported in the Cochrane Review [10]; pts=patients; w=weeks;

⁴ Es werden nicht alle adverse events im Detail genannt, sondern nur das jeweilige n in der IG und der KG (128 vs 29) und dazu nur die „most common events“ [10].

⁵ Serious event

3.1 Wirksamkeit

2013 wurde ein Cochrane Review zur identen Fragestellung veröffentlicht [10]. Dabei stand ebenso die Frage im Vordergrund, ob Bulking Agents zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit einer passiven FI u. a. den bisher verfügbaren Interventionen überlegen sind. 5 RCTs ([8], [10], [11], [12], [13]), die in dieser vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden, wurden zuvor in dem systematischen Review der Cochrane Collaboration analysiert und bewertet. Der Cochrane Review berücksichtigte dabei Endpunkte, die die Wirksamkeit von Bulking Agents, Nebenwirkungen und die Lebensqualität von PatientInnen erhoben. Für die Beurteilung der Wirksamkeit wurden im Cochrane Review ausschließlich randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) und quasi-RCTs (RCTs, bei denen die Randomisierung nach bestimmten Eigenschaften, wie z. B. Geschlecht, ID-Nummer etc. erfolgte) berücksichtigt. Für die Beurteilung der Sicherheit von Bulking Agents wurden auch andere Studienformate (wie z. B. Fallserien, Studien mit jeglichen Follow-up Zeiträumen und Samplegrößen etc.) eingeschlossen.

Im Cochrane Review wurden folgende Vergleiche angestellt [1]:

- ✿ Injektion von Bulking Agents vs. keine Intervention oder Placebo oder Scheininjektion (d. h. ohne einer aktiven Substanz);
- ✿ Injektion von Bulking Agents vs. einer Einzelintervention oder einer Kombinationen von Einzelinterventionen aus dem Bereich der konservativen Behandlungsmethoden von fäkaler Inkontinenz (wie z. B. Biofeedback, Diätmaßnahmen, Durchfallmedikation, Beckenbodenübungen);
- ✿ Injektion von Bulking Agents vs. einer anderen minimal-invasiven oder chirurgischen Intervention;
- ✿ Bulking Agent vs. Bulking Agent (Vergleich von Substanzen gegeneinander);
- ✿ Vergleich von Durchführungsmodi beim Injizieren von Bulking Agents;
- ✿ Größere Bulking Agent Volumina vs. kleinere Volumina.

In dem hier vorliegenden Review wurden – zusätzlich zu den 5 im Cochrane Review 2013 beurteilten RCTs – weitere 2 inzwischen veröffentlichte RCTs für eine Bewertung der Wirksamkeit von Bulking Agents bei passiver FI herangezogen (siehe [9] und [14]). Die Ergebnisse dieser beiden Studien werden, der Strukturierung des Cochrane Ergebnisse folgend, an den entsprechenden Stellen ergänzt.

Cochrane Review zu Bulking Agents bei passiver FI

Endpunkte zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und LQ

ausschließlich RCTs eingeschlossen

Vergleich Bulking Agents mit unterschiedlichen Interventionen und in ihren verschiedenen Anwendungsformen

5 RCTs aus Cochrane Review und 2 weitere RCTs für Bewertung herangezogen

<p>2 von 7 Studien zu Bulking Agents vs. Plazebo bzw. Scheinintervention</p> <p>zu kleines Vergleich Studiensample bei Vergleich PTQ™ vs. Saline-Lösung</p> <p>kurzfristige Verringerung von Inkontinenzepisoden in einem RCT zu NASHA Dx vs. Injektion mit Scheinsubstanz</p> <p>Behandlungen mussten in beiden Gruppen wiederholt werden</p>	<p>Injektion von Bulking Agent vs. Plazebo oder Scheininjektion</p> <p>Hierzu finden sich im Cochrane Review 2 Studien ([11] und [8]).</p> <p>Siproudhis et al. 2007 [11] verglichen PTQ™ mit einer Saline-Lösung, wobei jedoch das Studiensample laut Cochrane Review zu klein (n=44) war, um Outcome-Unterschiede (z. B. bzgl. der Verwendung von Einlagen oder hinsichtlich von Veränderungen des Wexner Scores) feststellen zu können [1].</p> <p>In einer weiteren Studie von Graf et al. 2011 [8] wurde bei 206 PatientInnen NASHA Dx mit einer Scheininjektion (als Kontrollintervention) verglichen: Dabei erreichten 52 % in der IG eine ≥ 50 %ige Verringerung von Inkontinenzepisoden nach 6 Monaten (31 % in der KG). Die TeilnehmerInnen in der IG hatten nach 6 Monaten zudem statistisch signifikant mehr Inkontinenzfreie Tage als jene in der KG. Jedoch zeigte sich dieser Unterschied nicht mehr nach 3 Monaten. Die CCFIS Scores nach 3 und nach 6 Monaten und die FIQOL Scores nach 12 Monaten ergaben (bis auf eine FIQOL Dimension) keine Gruppenunterschiede.</p> <p>Zusätzlich bedurften 112 von 136 PatientInnen (82 %) in der Interventionsgruppe und 61 von 70 PatientInnen in der Kontrollgruppe (87 %) auf Basis der jeweiligen CCFIS-Scores eine Wiederholung der Behandlung.</p>
--	---

<p>keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit von Biofeedback Training und NASHA Dx Injektionen</p>	<p>Injektion von Bulking Agent vs. konservative Behandlungsmethode</p> <p>In einer Studie [9] wurde untersucht, ob bei der FI-Behandlung von PatientInnen NASHA Dx Injektionen einem Biofeedback Training (Training des Schließmuskels) überlegen sind. Es zeigten sich keine Behandlungsunterschiede in den beiden Gruppen (n = 126 Pat.) nach 6 bzw. nach 24 Monaten. Jedoch gab es eine Verbesserung hinsichtlich des St. Mark's (Incontinence) Scores in beiden Gruppen bis zum Follow-Up nach 24 Monaten – es gab allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.</p>
---	--

<p>keine Evidenz verfügbar</p>	<p>Injektion von Bulking Agent vs. anderer minimal-invasiver/chirurgischer Intervention</p> <p>Es konnten keine entsprechenden Studien identifiziert werden.</p>
---------------------------------------	---

<p>3 von 7 RCTs vergleichen unterschiedliche Bulking Agents miteinander</p> <p>1 RCT mit zu kleinem Studiensample – keine reliablen Aussagen</p> <p>2 Studien zum Vergleich PTQ™ vs. Durasphere®:</p>	<p>Bulking agent vs. Bulking Agent:</p> <p>3 von 7 RCTs beschäftigten sich mit einem Vergleich Bulking Agent vs. Bulking Agent. 2 von 3 RCTs ([13] und [14]) beschäftigten sich dabei mit PTQ™ vs. Durasphere®, in einem RCT [10] wurde Bulkamid™ vs. Permacol™ miteinander verglichen.</p> <p>Letzterer Vergleich [10] umfasste allerdings lediglich 10 PatientInnen wodurch keine Effekte im Hinblick auf FI-Veränderungen, St. Mark's (Incontinence) Scores oder des fäkalen Inkontinenz QoL Scores festgestellt werden konnten [1].</p> <p>Die beiden Studien zu PTQ™ vs. Durasphere® ([13] und [14]) ergaben hingegen unterschiedliche bzw. entgegengesetzte Ergebnisse im Hinblick auf signifikante, langfristige Gruppenunterschiede beim Wexner Score und der Lebensqualität von PatientInnen mit FI.</p>
--	--

In der Studie von Tjandra et al. 2009 [13] zeigten sich in beiden Gruppen (n=40 Pat.) Verbesserungen im Wexner Score und bei der Lebensqualität über 12 Monate hinweg. PTQ™ war dabei Durasphere® sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten überlegen. Zudem erwies sich PTQ™ mit weniger schweren und weniger häufigen Nebenwirkungen als sicherer als Durasphere®.

1 RCT mit Überlegenheit von PTQ™ vs. Durasphere® bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit

In der Studie von Morris et al. 2013 [14] zeigten sich hingegen keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen PTQ™ und Durasphere® im Hinblick auf kurzfristige und längerfristige Outcomes bei der FI-Behandlung von PatientInnen (n=35 Pat.). Beide Produkte ergaben zwar kurzfristige, signifikante Verbesserungen (nach 6 Wochen und nach 6 Monaten) bei den Inkontinenz Scores, jedoch zeigte sich keine signifikante Verbesserung in keiner der beiden Gruppen für das Follow-up nach 12 Monaten. Die AutorInnen kommen zum Schluss, dass sich die beiden Produkte weder in ihrer Wirksamkeit noch in ihrer Sicherheit signifikant voneinander unterscheiden und keine Aussagen über Langzeit-Outcomes getroffen werden können [14].

Gegenteiliges Ergebnis in weiterem RCT: keine Unterschiede zwischen PTQ™ und Durasphere®, keine Aussagen zu Langzeit-Outcomes verfügbar

Morris et al. 2013 [14] verweisen auch auf die zuvor genannte Studie von Tjandra et al. 2009 [13] und die dort gegenteiligen Ergebnissen. Eine Erklärung für diese divergierenden Ergebnisse konnte von den AutorInnen nicht geliefert werden – zumal auch die Methodologie in beiden Studien sehr ähnlich ist [14].

Erklärung für unterschiedliche Studienergebnisse ausständig

Unterschiedliche Durchführungsmodi beim Setzen von Bulking Agents

Eine Studie [12], die im Cochrane Review eingeschlossen wurde, verglich bei einer Injektion von PTQ™, die Durchführung unter endoanalem Ultraschall vs. digitaler Radiologie. Es zeigte sich beim Wexner Score, dass die Ultraschalltechnik im Follow-up nach 6 Monaten besser abschnitt als unter digitaler Radiologie. Allerdings wird im Cochrane Review dazu von einer hohen Drop-out Rate und von einer unzureichenden Darstellung an Studiendaten berichtet [1].

bei Durchführungsmodi scheint Ultraschall überlegen zu sein

Unterschiedliche Volumina von Bulking Agents

Es konnten keine entsprechenden Studien identifiziert werden.

keine Evidenz verfügbar

3.2 Sicherheit

**keine ausreichende
Dokumentation in
6 von 7 RCTs**

Bei 5 von 7 RCTs wurden Sicherheitsendpunkte unzureichend dokumentiert [1]. So werden etwa potentielle Nebenwirkungen (wie Schwierigkeiten bei der Stuhlentleerung) gar nicht oder unzureichend ausgewiesen. In einer Studie von 7 RCTs finden sich gar keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen [10]. Die Anzahl der meisten unerwünschten Ereignisse fand sich in der Studie von Graf et al. 2011 [8], wo in der Interventionsgruppe (Bulking Agent mit NASHA Dx) 128 Ereignisse und in der Kontrollgruppe 29 Ereignisse berichtet wurden. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Proktalgie mit 19 Vorfällen in der Interventionsgruppe und 2 Vorfällen in der Kontrollgruppe. 2 Ereignisse werden als schwerwiegend geschildert (ein rektales Abszess und ein Prostataabszess) und beide wurden in der Interventionsgruppe verzeichnet. In einem weiteren RCT [13] wurde laut Cochrane Review im Hinblick auf die Anwendung von Durasphere® von einem schwerwiegenden Fall von Nebenwirkungen berichtet (Typ III Hypersensibilität) [1].

**weitere
Nebenwirkungen in
nicht randomisiert-
kontrollierten Studien ...**

Weiters findet sich im Cochrane Review eine Auflistung von nicht randomisiert-kontrollierten Studien, die für die Erhebung von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Bulking Agents berücksichtigt wurden (siehe dazu auch Tabelle A 2 im Appendix⁶).

**... wie etwa Abszesse
oder Blutungen bei der
Behandlung mit
NASHA Dx**

Bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen wird darin die Studie von Dodi 2010 [18] genannt. Hierbei wurden bei 70 PatientInnen bei der Behandlung mit NASHA Dx 154 Nebenwirkungen erhoben, von denen 20 als schwerwiegend eingestuft wurden. Dabei handelte es sich etwa um Abszesse oder Blutungen.

**weitere beobachtete
Nebenwirkungen von
Bulking Agents**

Hinsichtlich weiterer Nebenwirkungen werden in den nicht randomisiert-kontrollierten Studien u. a. Geschwüre im Analkanal, Perianalabszesse, Schmerzen im Analbereich etc. genannt [1].

⁶ Diese Tabelle wurde dem Cochrane Review [1] entnommen und gibt Auskunft zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Bulking Agents, die sowohl in nicht randomisiert-kontrollierten Studien als auch in den 5 eingeschlossenen RCTs (in der Tabelle grau unterlegt) berichtet wurden.

4 Diskussion

Generell läßt sich feststellen, dass für die vorliegende Evidenzübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bulking Agents bei passiver FI nur eine geringen Anzahl an randomisiert-kontrollierten Studien (n=7) identifiziert werden konnte. In einem rezenten Cochrane Review von 2013 (5 RCTs) wird die methodische Schwäche bei den meisten dieser RCTs konstatiert [1]. Dieser Mangel an methodisch hochwertigen Studien wird auch andernorts in der Literatur zu Bulking Agents wiederholt von den AutorInnen betont ([19], [3]).

Die Literatursuche für diesen vorliegenden systematischen Review bestätigte diese „Vorbefunde“ (d. h. wenige Studien, mangelnde methodische Qualität) und ergab zusätzlich zu den 5 RCTs, die in der systematischen Cochrane Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden, nur 2 weitere RCTs. Darüber hinaus zeigt sich, dass in den Übersichtsarbeiten der vergangenen Jahre (2011-2014: 5 systematische Reviews zu Bulking Agents bei FI) wiederholt immer auf dieselben Studien referenziert wird (abseits einer ungleich größeren Anzahl an Beobachtungsstudien) (siehe Tabelle A 1) ([1], [20], [21]).

Auf die mangelhafte Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bulking Agents bei passiver FI wird auch in der Policy-Empfehlung von „BlueCross BlueShield of North Carolina (BCBSNC)“ von November 2014 hingewiesen. Hierin wird ebenso festgehalten, dass die Evidenzlage zum Einsatz von Bulking Agents unzureichend sei, um einen Netto-Nutzen für PatientInnen mit einer FI belegen zu können [22].

Auch in der hier vorliegenden Übersichtsarbeit zeigt sich, dass aus keinem der eingeschlossenen RCTs eine Überlegenheit von Bulking Agents bei der Behandlung von PatientInnen mit einer passiven FI gegenüber einer konservativen Behandlung geschlossen werden kann. Nur eine Studie [9] widmete sich explizit einem solchen Vergleich und es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen PatientInnen mit einer NASHA Dx Injektionsbehandlung und PatientInnen, die an einem Biofeedback Training teilnahmen.

In 2 von 7 RCTs ([13] und [14]) wurden zwei unterschiedliche Bulking Agents (PTQ™ vs. Durasphere®) miteinander verglichen hinsichtlich verbesserter Kontinenz und Lebensqualität. Die beiden Studien, die insgesamt 75 PatientInnen umfassten, kamen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Auch in dieser Frage zeigt sich, dass die vorliegende Evidenz keine eindeutigen Schlüsse hinsichtlich einer Kontinenzverbesserung und einer gesteigerten Lebensqualität bei einer bestimmten Bulking Agent Substanz gegenüber anderen Substanzen erlaubt.

In diesem Zusammenhang verweist auch der Cochrane-Review darauf, dass es keinen Konsens über die Wahl der optimalen Bulking Agent Substanz bei der Behandlung von PatientInnen mit passiver FI gibt [1].

Geringe Evidenz aus kontrollierten Studien liegt hinsichtlich der Frage vor, ob mit dem „neueren“ Bulking Agent Produkt „Solesta“ (mit der Substanz NASHA Dx) bessere Ergebnisse für PatientInnen (hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit) erzielt werden können als im Zuge einer konservativen FI-Behandlung bzw. mit anderen Bulking Agents. „Solesta“ unterscheidet sich von anderen Bulking Agents insb. in der Größe der verwendeten Partikel, wodurch eine Migration ins umliegende Gewebe verhindert bzw. verzögert werden soll.

Mangel an methodisch robusten RCTs

wenige RCTs, auf die wiederholt in der Literatur zu Bulking Agents bei FI referenziert wird

BCBSNC-Review erachtet Bulking Agents bei FI als „investigational procedure“

keine Überlegenheit von Bulking Agents gegenüber konservativer FI-Behandlung

keine eindeutige Evidenz zur Überlegenheit eines bestimmten Bulking Agent Produkts bzgl. Wirksamkeit und LQ

kein Konsens über Wahl des optimalen Produkts

geringe Evidenz bzgl. „Solesta“ vs. konservativer Behandlung oder anderer Bulking Agents

<p>1 RCT „Solesta® vs. Scheinintervention</p>	<p>Die einzig verfügbare randomisiert-kontrollierte Studie zu NASHA Dx (mit einer entsprechenden Anzahl an PatientInnen, n = 206) [8] beruht auf einem Vergleich mit einer Scheinintervention (Injektion ohne aktive Substanz).</p>
<p>Reduktion von Inkontinenzepisoden konnte bei Hälfte der PatientInnen erreicht werden ...</p>	<p>In dem RCT zeigte sich, dass bei etwas mehr als der Hälfte der PatientInnen (52 %), die eine FI-Behandlung mit NASHA Dx Injektionen erhielten, eine (kurzfristige) Reduktion der Inkontinenzepisoden um 50 % oder mehr erreicht werden konnte (im Follow-up nach 6 Monaten). Zudem zeigte sich eine signifikante Zunahme an Inkontinenz-freien Tagen (im Zeitraum von 14 Tagen) nach 6 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe (3,1 Tage vs. 1,7 Tage).</p>
<p>... jedoch große Anzahl an wiederholten Behandlungen erforderlich und ...</p>	<p>Gleichzeitig wurden allerdings auch mehr unerwünschte Ereignisse festgestellt als in der Kontrollgruppe. Zudem musste die Behandlung bei der Mehrheit der PatientInnen in der Interventions- und in der Kontrollgruppe wiederholt werden.</p>
<p>... ökonomische Studie zu NASHA Dx</p>	<p>Generell fehlt es gegenwärtig an aussagekräftigen Daten, die eine Langzeitabschätzung hinsichtlich der Wirkung und Sicherheit von „Solesta®“ erlauben [15]. Dennoch fand eine ökonomische Evaluation aus den USA⁷, dass NASHA Dx im Vergleich zu SNS oder konservativen Behandlungsmethoden bei FI kosteneffektiver ist [23]).</p>
<p>... Definition der Endpunkte wird jedoch hinsichtlich PatientInnenrelevanz kritisch hinterfragt</p>	<p>Darüber hinaus findet sich in der Literatur zum Endpunkt „Reduktion von Inkontinenzepisoden um die Hälfte“ auch entsprechende Kritik. Bemängelt wird etwa die scheinbar willkürlich gesetzte Grenze von 50 %, die bislang noch nicht hinsichtlich ihrer Plausibilität und Bedeutung für PatientInnen mit FI überprüft wurde. Insofern stellt sich die Frage, welchen Mehrwert eine Reduktion von 50 % an Inkontinenzepisoden für PatientInnen im Alltag tatsächlich bedeutet und inwieweit nach 6 Monaten eine Zunahme von Inkontinenz-freien Tagen von 3 Tagen (im Zeitraum von 2 Wochen) für PatientInnen bedeutungsvoll ist und die Lebensqualität von PatientInnen mit einer passiven FI steigert [24].</p>
<p>keine Langzeit-Effekte von Bulking Agents nachweisbar</p>	<p>Im Hinblick auf die „Nachhaltigkeit“ von Bulking Agents ist festzuhalten, dass keine der eingeschlossenen RCTs einen Langzeit-Nutzen von Bulking Agents für PatientInnen berichtet. Kurzfristige Verbesserungen zeigten sich etwa bei reduzierten Inkontinenzepisoden und Lebensqualitätparameter. Diese Verbesserungen stellten sich jedoch unabhängig von der eingesetzten Bulking Agent Substanz ein und ergaben sich etwa auch in einer Gruppe mit einer Scheinintervention [8] und in einer Plazebo-kontrollierten Gruppe [11].</p>
<p>Beobachtungsstudie zeigt zwar Verbesserung bei der Behandlung mit „Solesta®“, jedoch keine Kontrollgruppe vorhanden</p>	<p>In einer rezenten einarmigen Beobachtungsstudie [5] (die an die Studie von Graf et al. [8] anschloss⁸, n = 136) zeigte sich, dass bei der Behandlung mit „Solesta®“ in der Interventionsgruppe ein Rückgang an Inkontinenzepisoden auch nach 36 Monaten gegeben war und Lebensqualitätsscores signifikante Verbesserungen ergaben. Aufgrund des Studiendesigns kann daraus keine Überlegenheit von „Solesta®“ gegenüber anderen Interventionen bei der Behandlung von FI-PatientInnen geschlossen werden, da zum Follow-up nach 3 Jahren keine Ergebnisse aus der Kontrollgruppe vorliegen.</p>
<p>Bedarf an RCTs mit Langzeit-Outcomes und Abbau von Bulking Agents muss noch detaillierter erforscht werden</p>	<p>Es besteht ein Mangel an randomisiert-kontrollierten Studien, die Langzeit-Outcomes erheben, um Veränderungen von Inkontinenzepisoden und Lebensqualität längerfristig einschätzen zu können. Ebenso bedarf es noch einer eingehenden Erforschung zum Substanzabbauprozess von Bulking Agents [4].</p>

⁷ In den Acknowledgments in dieser ökonomischen Studie wird auf die finanzielle Unterstützung seitens von Salix Pharmaceuticals, Inc. Raleigh/ North Carolina (Solesta® Hersteller) hingewiesen [23].

⁸ Graf ist u. a. Mitautor in der Beobachtungsstudie von Mellgren et al. [5].

5 Empfehlung

In Tabelle 5-1 sind jene Bewertungsoptionen enthalten, die zu den unterschiedlichen Empfehlungen hinsichtlich einer Aufnahme einer medizinischen Einzelleistung in den Leistungskatalog informieren. Die entsprechende Empfehlung ist mit einem „x“ gekennzeichnet.

Tabelle 5-1: Empfehlung auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen</i> .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung

Die gegenwärtig verfügbare Evidenz ergibt, dass Bulking Agents bei der Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit einer passiven FI nicht wirksamer und sicherer sind als eine konservative Behandlung. Zudem zeigt sich innerhalb der Gruppe der Bulking Agents keine Überlegenheit von Substanzen bzw. Produkten.

Eine neuerliche Evaluierung wird für 2018 empfohlen.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov sind derzeit folgende Studien registriert, die zurzeit durchgeführt werden bzw. PatientInnen rekrutieren:

- ✳ **NCT01647906:** USA; einarmige, multizentrische Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit (Langzeit-Outcomes) von Solesta®; 244 PatientInnen; Fertigstellung Dezember 2017
- ✳ **NCT01528995:** Norwegen; randomisiert-kontrollierte Studie zum Vergleich SNS und Bulking Agents bei der Behandlung von FI bei Verletzungen des Schließmuskels nach einer Geburt; 84 PatientInnen; Fertigstellung Dezember 2014.

**vergleichbare
Wirksamkeit und
Sicherheit**

**Re-Evaluierung 2018
empfohlen**

derzeit laufende Studien

6 Literaturverzeichnis

- [1] Maeda Y, Laurberg S, Norton C. Perianal injectable bulking agents as treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD007959.
- [2] Moore B. Advances in the treatment of fecal incontinence. *Journal of Managed Care Medicine.* 2013;16(3):41-5.
- [3] Wald A. New treatments for fecal incontinence: update for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(11):1783-8.
- [4] Guerra F, La Torre M, Giuliani G, Coletta D, Amore Bonapasta S, Velluti F, et al. Long-term evaluation of bulking agents for the treatment of fecal incontinence: clinical outcomes and ultrasound evidence. *Tech Coloproctol.* 2014.
- [5] Mellgren A, Matzel KE, Pollack J, Hull T, Bernstein M, Graf W, et al. Long-term efficacy of NASHA Dx injection therapy for treatment of fecal incontinence. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1087-94.
- [6] Ratto C, Parello A, Donisi L, Litta F, De Simone V, Spazzafumo L, et al. Novel bulking agent for faecal incontinence. *Br J Surg.* 2011;98(11):1644-52.
- [7] Gartlehner G, Wild C. (Internes) Manual – Abläufe und Methoden Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, 2009.
- [8] Graf W, Mellgren A, Matzel KE, Hull T, Johansson C, Bernstein M, et al. Efficacy of dextranomer in stabilised hyaluronic acid for treatment of faecal incontinence: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9770):997-1003.
- [9] Dehli T, Stordahl A, Vatten LJ, Romundstad PR, Mevik K, Sahlin Y, et al. Sphincter training or anal injections of dextranomer for treatment of anal incontinence: a randomized trial. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(3):302-10.
- [10] Maeda Y, Vaizey CJ, Kamm MA. Pilot study of two new injectable bulking agents for the treatment of faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2008;10(3):268-72.
- [11] Siproudhis L, Morcet J, Laine F. Elastomer implants in faecal incontinence: a blind, randomized placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(9):1125-32.
- [12] Tjandra JJ, Lim JF, Hiscock R, Rajendra P. Injectable silicone biomaterial for fecal incontinence caused by internal anal sphincter dysfunction is effective. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(12):2138-46.
- [13] Tjandra JJ, Chan MKY, Yeh HCH. Injectable silicone biomaterial (PTQ) is more effective than carbon-coated beads (Durasphere) in treating passive faecal incontinence--a randomized trial. *Colorectal Dis.* 2009;11(4):382-9.
- [14] Morris OJ, Smith S, Draganic B. Comparison of bulking agents in the treatment of fecal incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2013;17(5):517-23.
- [15] Paquette IM, Karram M. Current Assessment and Management of Fecal Incontinence. *Current Bladder Dysfunction Reports.* 2014;9(1):6-12.
- [16] Wunderlich M. Basisdiagnostik bei Stuhlinkontinenz. *Journal für Urologie und Urogynäkologie.* 2005;12(Sonderheft 4):12-4.
- [17] Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. In: Bengel J, Wirtz M, Zwingmann C, editors. *Diagnostische Verfahren in der Rehabilitation.* Göttingen [u. a.]: Hogrefe; 2008. p. 56-9.
- [18] Dodi G, Jongen J, de la Portilla F, Raval M, Altomare DF, Lehur P-A. An Open-Label, Noncomparative, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of NASHA/Dx Gel as a Bulking Agent for the Treatment of Fecal Incontinence. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010:467136.

- [19] Altomare DF. Comments to „perianal injectable bulking agents as treatment for faecal incontinence in adults“. *Tech Coloproctol.* 2014;18(11):1139-40.
- [20] Watson NFS, Koshy A, Sagar PM. Anal bulking agents for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2012;14 Suppl 3:29-33.
- [21] Jaeger CD, Carrasco A, Lightner DJ. Injectable bulking agents in fecal and urinary incontinence: Current agents, techniques and rationale for their use. *Expert Review of Obstetrics and Gynecology.* 2012;7(5):431-40.
- [22] Blue Cross and Blue Shield of North Carolina. *Injectable Bulking Agents for the Treatment of Urinary and Fecal Incontinence.* Durham, NC: 1985 (Last Review 2014).
- [23] Bernstein MA, Purdy CH, Becker A, Magar R. Three-year cost-effectiveness model for non-animal stabilized hyaluronic acid and dextranomer copolymer compared with sacral nerve stimulation after conservative therapy for the management of fecal incontinence. *Clin Ther.* 2014;36(6):890-905.e3.
- [24] Norton C. Treating faecal incontinence with bulking-agent injections. *Lancet.* 2011;377(9770):971-2.
- [25] Rao SSC. Current and emerging treatment options for fecal incontinence. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(9):752-64.
- [26] Kaiser AM, Orangio GR, Zutshi M, Alva S, Hull TL, Marcello PW, et al. Current status: new technologies for the treatment of patients with fecal incontinence. *Surg Endosc.* 2014;28(8):2277-301.
- [27] Hussain Z, Lim M, Stojkovic S. A systematic review of the safety and efficacy of injectable bulking agents for the treatment of faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2010;12:11.
- [28] La Torre F, de la Portilla F. Long-term efficacy of dextranomer in stabilized hyaluronic acid (NASHA/Dx) for treatment of faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2013;15(5):569-74.
- [29] Danielson J, Karlbom U, Wester T, Graf W. Efficacy and quality of life 2 years after treatment for faecal incontinence with injectable bulking agents. *Tech Coloproctol.* 2013;17(4):389-95.
- [30] Danielson J, Karlbom U, Sonesson A-C, Wester T, Graf W. Submucosal injection of stabilized nonanimal hyaluronic acid with dextranomer: a new treatment option for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(6):1101-6.
- [31] Maslekar S, Smith K, Harji D, Griffiths B, Sagar PM. Injectable collagen for the treatment of fecal incontinence: long-term results. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(3):354-9.
- [32] Schwandner O, Brunner M, Dietl O. Quality of life and functional results of submucosal injection therapy using dextranomer hyaluronic acid for fecal incontinence. *Surg Innov.* 2011;18(2):130-5.
- [33] Beggs AD, Irukulla S, Sultan AH, Ness W, Abulafi AM. A pilot study of ultrasound guided Durasphere injection in the treatment of faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2010;12(9):935-40.
- [34] Aigner F, Conrad F, Margreiter R, Oberwalder M, Coloproctology Working G. Anal submucosal carbon bead injection for treatment of idiopathic fecal incontinence: a preliminary report. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(2):293-8.
- [35] Bartlett L, Ho YH. PTQ anal implants for the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg.* 2009;96(12):1468-75.
- [36] Soerensen MM, Lundby L, Buntzen S, Laurberg S. Intersphincteric injected silicone biomaterial implants: A treatment for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2009;11(1):73-6.
- [37] Ganio E, Marino F, Giani I, Luc AR, Clerico G, Novelli E, et al. Injectable synthetic calcium hydroxylapatite ceramic microspheres (Coaptite) for passive fecal incontinence. *Tech Coloproctol.* 2008;12(2):99-102.
- [38] Altomare DF, La Torre F, Rinaldi M, Binda GA, Pescatori M. Carbon-coated microbeads anal injection in outpatient treatment of minor fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(4):432-5.

- [39] de la Portilla F, Fernandez A, Leon E, Rada R, Cisneros N, Maldonado VH, et al. Evaluation of the use of PTQ implants for the treatment of incontinent patients due to internal anal sphincter dysfunction. *Colorectal Dis.* 2008;10(1):89-94.
- [40] Tjandra J, Tan JJ, Lim F, Murray-Green C. Long-term results of injectable silicone biomaterial for passive fecal incontinence – a randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(5):730–1.
- [41] Chan MK, Tjandra JJ. Injectable silicone biomaterial (PTQ) to treat fecal incontinence after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(4):433-9.
- [42] Stojkovic SG, Lim M, Burke D, Finan PJ, Sagar PM. Intra-anal collagen injection for the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg.* 2006;93(12):1514-8.
- [43] Davis K, Kumar D, Poloniecki J. Preliminary evaluation of an injectable anal sphincter bulking agent (Durasphere) in the management of faecal incontinence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(2):237-43.
- [44] Kumar D, Benson MJ, Bland JE. Glutaraldehyde cross-linked collagen in the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg.* 1998;85(7):978-9. Epub 1998/08/06.
- [45] Shafik A. Perianal injection of autologous fat for treatment of sphincteric incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(6):583-7. Epub 1995/06/01.
- [46] Bernardi C, Favetta U, Pescatori M. Autologous fat injection for treatment of fecal incontinence: manometric and echographic assessment. *Plastic and reconstructive surgery.* 1998;102(5):1626-8. Epub 1998/10/17.
- [47] Malouf AJ, Vaizey CJ, Norton CS, Kamm MA. Internal anal sphincter augmentation for fecal incontinence using injectable silicone biomaterial. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(4):595-600. Epub 2001/05/02.
- [48] Maeda Y, Vaizey CJ, Kamm MA. Long-term results of perianal silicone injection for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2007;9(4):357-61.
- [49] Gett RM, Gyorki D, Keck J, Chen F, Johnston M. CR09 Managing Faecal Incontinence: The role of PTQ injections. *ANZ Journal of Surgery.* 2007;77:A16-A.
- [50] van Wunnik B, Driessen A, Baeten C. Local giant cell foreign body reaction after silicone injection for fecal incontinence in humans: two case reports. *Tech Coloproctol.* 2012;16(5):395-7.
- [51] Weiss E, Efron J, Nogueras J, Wexner S. Submucosal injection of carbon coated beads is a successful and safe office-based treatment for fecal incontinence. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2002;45:A46-7.
- [52] Dehli T, Lindsetmo R-O, Mevik K, Vonen B. [Anal incontinence--assessment of a new treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2007;127(22):2934-6. Anal inkontinens--utprovning av en ny behandlingsmetode.
- [53] Smart N, Aspey H, Richardson D, Plusa S, Mercer-Jones M. Submucosal injections with Permacol for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2005;7(Supplement s2):59.
- [54] Ullah S, Tayyab M, Aarsalani-Zadeh R, Duthie GS. Injectable anal bulking agent for the management of faecal incontinence. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21(4):227-9.
- [55] Shafik A. Polytetrafluoroethylene injection for the treatment of partial fecal incontinence. *International Surgery.* 1993;78(2):159-61.
- [56] Feretis C, Benakis P, Dailianas A, Dimopoulos C, Mavrantonis C, Stamou KM, et al. Implantation of microballoons in the management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(11):1605-9. Epub 2001/11/17.

Anhang

Suchstrategien

Cochrane	
29/12/2014	
#1	MeSH descriptor: [Fecal Incontinence] explode all trees
#2	faecal incontinen* (Word variations have been searched)
#3	fecal incontinen* (Word variations have been searched)
#4	MeSH descriptor: [Anal Canal] explode all trees
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	bulking agent* (Word variations have been searched)
#7	MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees
#8	hyaluron* near acid* (Word variations have been searched)
#9	NASHA* (Word variations have been searched)
#10	Solesta®* (Word variations have been searched)
#11	Gate* (Word variations have been searched)
#12	dextranomer* (Word variations have been searched)
#13	„acudex“ (Word variations have been searched)
#14	„Debrisan“ (Word variations have been searched)
#15	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #13 or #14
#16	#5 and #15
47 Hits	

CRD	
29/12/2014	
1	MeSH DESCRIPTOR Fecal Incontinence EXPLODE ALL TREES
2	(faecal incontinen*)
3	(fecal incontinen*)
4	MeSH DESCRIPTOR Anal Canal EXPLODE ALL TREES
5	5 (anal sphincter*)
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(bulking agent*)
8	MeSH DESCRIPTOR Hyaluronic Acid EXPLODE ALL TREES
9	(hyaluron* NEAR acid*)
10	(NASHA*)
11	(Solesta®*)
12	(Gate*)
13	(dextranomer*)
14	(acudex)
15	(debrisan)
16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
17	#6 AND #16
6 Hits	

Embase
28/12/2014
'feces incontinence'/mj OR 'faecal incontinence' OR 'fecal incontinence'AND ('bulking agent'/mj OR 'bulking agent' OR 'bulking agents' OR 'hyaluronic acid'/exp/dd_dt OR 'hyaluronic acid' OR 'hyaluronic acids' OR 'hyaluron acid' OR 'hyaluron acids' OR nasha* OR Solesta®* OR 'gate keeper' OR gatekeeper* OR 'dextranomer'/exp OR dextranomer* OR acudex OR debrisan) 'bulking agent'/mj OR 'bulking agent' OR 'bulking agents' OR 'hyaluronic acid'/exp/dd_dt OR 'hyaluronic acid' OR 'hyaluronic acids' OR 'hyaluron acid' OR 'hyaluron acids' OR nasha* OR Solesta®* OR 'gate keeper' OR gatekeeper* OR 'dextranomer'/exp OR dextranomer* OR acudex OR Debrisan
200 Hits

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 24, 2014>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
28/12/2014	
1	exp Fecal Incontinence/(8194)
2	faecal incontinen*.mp. (1563)
3	fecal incontinen*.mp. (9286)
4	exp Anal Canal/(14514)
5	anal sphincter*.mp. (4837)
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5 (22328)
7	bulking agent*.mp. (770)
8	exp Hyaluronic Acid/tu [Therapeutic Use] (1843)
9	hyaluron* acid*.mp. (20976)
10	NASHA*.mp. (176)
11	Solesta®*.mp. (3)
12	Gate Keeper*.mp. (215)
13	Gatekeeper*.mp. (3102)
14	dextranomer*.mp. (485)
15	acudex.mp. (1)
16	debrisan.mp. (70)
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 (25229)
18	6 and 17 (84)
19	remove duplicates from 18 (79)

Einzelstudienübersicht

Tabelle A 1: Übersicht der in den Reviews inkludierten Einzelstudien

Studie/Jahr/Referenz	Design	Systematische Reviews				
		Rao 2014 [25]	Kaiser 2014 [26]	Maeda 2013 [1]	Watson 2012 [20]	Hussain 2011 [27]
Dehli et al. 2013 [9]	P, R, M	✓	✗	✗	✗	✗
Graf et al. 2011 [8]	R, DV, M, SchK	✓	✓	✓	✓	✗
Tjandra et al. 2009 [13]	P, R	✓	✓	✓	✓	✓
Maeda et al. 2008 [10]	P, R	✓	✓	✓	✗	✓
Siproudhis et al. 2007 [11]	P, R, PK	✓	✗	✓	✓	✓
Tjandra et al. 2004 [12]	P, R	✓	✓	✓	✓	✓
La Torre and de la Portilla 2013 [28], Dodi et al. 2010 [18]	P, OL, UK, M	✓	✓	✗	✗	✗
Danielson et al. 2013 [29], Danielson et al. 2009 [30]	P, UK	✓	✓	✗	✗	✗
Maslekar et al. 2013 [31]	RF	✗	✓	✗	✗	✗
Schwandner et al. 2011 [32]	P, UK	✓	✓	✗	✗	✗
Beggs et al. 2010 [33]	P	✗	✓	✗	✗	✗
Aigner et al. 2009 [34]	P	✗	✓	✗	✗	✗
Bartlett and Ho 2009 [35]	P	✗	✓	✗	✗	✗
Soerensen et al. 2008 [36]	P	✗	✓	✗	✗	✗
Ganio et al. 2008 [37]	P	✗	✓	✗	✗	✗
Altomare et al. 2008 [38]	P	✗	✓	✗	✗	✗
De la Portilla et al. 2008 [39]	P	✗	✓	✗	✗	✗
Tjandra et al. 2006 [40]	P	✗	✗	✗	✗	✓
Chan et al. 2006 [41]	P	✗	✓	✗	✗	✗

Systematische Reviews						
Studie/Jahr/Referenz	Design	Rao 2014 [25]	Kaiser 2014 [26]	Maeda 2013 [1]	Watson 2012 [20]	Hussain 2011 [27]
Stojkovic et al. 2006 [42]	P	✗	✓	✗	✓	✗
Davis et al. 2003 [43]	P	✗	✓	✗	✗	✗
Kumar et al. 1998 [44]	P	✗	✓	✗	✗	✗

P=prospektiv; R=randomisiert; UK=unkontrolliert; M=multizentrisch; OL=open-label, PK=Plazebo-kontrolliert; SchK=Scheinkontrolle; DV=doppelt-verblindet; RF=retrospektive Fallserie

Tabelle A 2: Zusammenfassung von unerwünschten Ereignissen lt. Cochrane Review⁹

Agent	Authors, Year, Reference number	No of patients	Injection route	Total volume	Complications	Number of adverse effects/ Number of patients
Autologous fat	Shafik 1995 [45]	14	Submucosal	15-20 ml	Reports that there were no complications	0/14
	Bernardi 1998 [46]	1	Perianal	130 ml	Reports that there were no complications	0/1
Bioplastique™/PTQ™	Malouf 2001 [47]	10	Perianal	5-11.5 ml	4 canal ulcer, 1 injection site pain, 1 leakage of injected material	6/10
	Tjandra 2004 [12]	82	Perianal	10.0 ml	6 minor discomfort at injection site (4: digital guidance group; 2: ultrasound guidance group)	6/82
	Chan2006 [41]	7	Perianal	Not mentioned	Reports that there were no complications	0/7
	de la Portilla 2007 [39]	20	Perianal	7.5 ml	Not reported	Not reported
	Maeda 2007 [48]	6	Perianal	7.5 ml	1 recto-vaginal fistula	1/6
	van der Hagen 2007	24	Perianal	7.5 ml	Not reported	Not reported
	Gett 2007 [49]	37	Not mentioned	Not mentioned	4 perianal abscess required surgical drainage	4/37
	Siproudhis 2007 [11]	22	Perianal	7.5 ml	6 pain at the implant site, 2 anal inflammation	8/22
	Soerensen 2009 [36]	33	Perianal	7.5 ml	Reports that there were no complications	0/33
	Tjandra 2009 [13]	20	Perianal	10.0 ml	4 bruising	4/20
	Bartlett 2009 [35]	74	Perianal	10.0 ml	9 minor complications	9/74
van Wunnik 2012 [50]	50	Perianal	Not mentioned	2 local giant cell foreign body reaction	2/50	
Bulkamid™	Maeda 2008 [10]	5	Perianal	median 9 ml (8-9)	Reports that there were no complications	0/5

⁹ Siehe [1]

Agent	Authors, Year, Reference number	No of patients	Injection route	Total volume	Complications	Number of adverse effects/ Number of patients
Coapite®	Ganio 2008 [37]	10	Perianal	4 ml	1 leakage of Coapite®	1/10
Contingen®	Kumar 1998 [44]	17	Submucosal	2 ml	Reports that there were no complications	0/17
	Stojkovic 2006 [42]	73	Submucosal	5 ml	Not reported	Not reported
Durasphere®/ ACYST-TM	Weiss 2002 [51]	7	Submucosal	average 6.8 ml	Not reported	Not reported
	Davis 2003 [43]	18	Submucosal	mean 1.28 ml at 1-4 sites	2 anal discomfort, 1 exacerbation of pruritis ani, 2 passage of injected Durasphere® via anus	5/18
	Altomare 2008 [38]	33	Submucosal	mean 8.8 ml (2-19 ml)	2 anal pain, 1 Durasphere® leakage, 2 material migration	5/33
	Aigner 2009 [34]	11	Perianal	mean 9 ml (8-12 ml)	Local pain (most frequent, no numbers reported), 3 passage of Durasphere®	At least 3/11
	Tjandra 2009 [13]	20	Submucosal	10.0 ml	4 bruising, 2 erosion of rectal mucosa, 1 rectal pain, 1 type III hypersensitivity	8/20
Gatekeeper™ (polyacrylonitrile)	Ratto 2011 [6]	14	Perianal	1 cylinder (length 21mm, diameter 1-2 mm)×4	Reports that there were done.	0/14
NASHA Dx	Dehli 2007 [52]	4	Submucosal	5.6 ml	1 bleeding settled with compression, 1 anal pain, 1 tenesmus. All complications settled within 2-7 days after procedure	3/4
	Danielson 2009 [30]	34	Submucosal	4ml	Pain (26 % during 1st injection procedure, 55 % for second treatment), 3 suspected inflammation of anal canal, 2 sensation of obstructed defaecation)	At least 5/34
	Graf 2011 [8]	136	Submucosal	4-8 ml	128 adverse events in total. Two serious events, one prostatic abscess and one rectal abscess	128/136
	Dodi 2010 [18]	115	Submucosal	up to 4 ml	154 adverse events, including 20 serious events such as abscess and haemorrhage	154 adverse events by 70 patients
Permacol™	Smart 2005 [53]	7	Submucosal	Not mentioned	Reports that there were no complications	0/7
	Maeda 2008 [10]	5	Perianal	median 15 ml (15-17.5)	Reports that there were no complications	0/5
Saline	Siproudhis 2007 [11]	22	Perianal	7.5 ml	2 pain at the implant site	2/22
Synthetic collagen	Ullah 2011 [54]	11	Submucosal	Not specified	One death unrelated to the treatment	1/11
Teflon®	Shafik 1993 [55]	11	Submucosal	10 ml	Not reported	Not reported
Urosurge®	Feretic 2001 [56]	6	Submucosal	up to 5 balloons	1 bleeding, 1 lost ballon after 2 months (potential spontaneous burst)	2/6

Beurteilung der internen Validität für RCTs¹⁰

StudienautorInnen/Jahr/Referenz	Dehli et al. 2013 [9]			
	Ja	Nein	Nicht enthalten	Nicht anwendbar
War die Randomisierung adäquat?	✓			
War die Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuordnung adäquat (allocation concealment)?	✓			
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?	✓			
Basiert die Studiengröße auf einer adäquaten Berechnung, die Power und einen kleinsten wesentlichen Unterschied einbezieht (minimal important difference)?	✓			
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?				✓
Gab es eine hohe Drop-out Rate? (>20 %)		✓		
Gab es eine hohe differentielle Drop-out Rate? (>15 %)		✓		
Wurde eine Intention-to-Treat (ITT) Analyse adäquat durchgeführt?			✓	
Gab es Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?		✓		
Beurteilung der internen Validität	Gut	Ausreichend	Unzureichend	
		✓		
Kommentare	---			

¹⁰ Die Bewertung bezieht sich nur auf die beiden folgenden RCTs ([9], [14]). Für die Qualitätskriterien der weiteren 5 RCTs wird auf die methodischen Bewertungen im Cochrane Review [1] verwiesen, auf die auch in dieser Übersichtsarbeit mehrfach hingewiesen wurde.

StudienautorInnen/Jahr/Referenz	Morris et al. 2013 [14]			
	Ja	Nein	Nicht enthalten	Nicht anwendbar
War die Randomisierung adäquat?	✓			
War die Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuordnung adäquat (allocation concealment)?	✓			
Waren wesentliche Charakteristika der Studiengruppen ähnlich?		✓		
Basiert die Studiengröße auf einer adäquaten Berechnung, die Power und einen kleinsten wesentlichen Unterschied einbezieht (minimal important difference)?			✓	
Wurde die Verblindung adäquat durchgeführt?	✓			
Gab es eine hohe Drop-out Rate? (>20 %)		✓		
Gab es eine hohe differentielle Drop-out Rate? (>15 %)		✓		
Wurde eine Intention-to-Treat (ITT) Analyse adäquat durchgeführt?			✓	
Gab es Ausschlüsse nach der Randomisierung (post randomization exclusions)?		✓		
Beurteilung der internen Validität	Gut	Ausreichend	Unzureichend	
		✓		
Kommentare	Nur Verblindung von PatientInnen; in der PTQ TM -Gruppe waren beinahe doppelt soviele männliche Patienten als in der Durasphere [®] -Gruppe (29,4 % vs. 16,7 %); zudem war die Prävalenz von Komorbiditäten in der PTQ TM -Gruppe fast dreimal so hoch wie in der Durasphere [®] -Gruppe (33,3 % vs. 11,8 %); ebenso fanden sich in der PTQ TM -Gruppe mit 11,8 % fast doppelt soviele mehr PatientInnen mit Defekten am äußeren Schließmuskel als in der Durasphere [®] -Gruppe.			