



Onderwerp:	Onabotulinetoxine A 100 U bij idiopathische overactieve blaas
	Standpunt
Zorgvorm:	medisch specialistische zorg
Datum:	15 september 2015
Samenvatting:	<p>Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van behandeling van verzekerden met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie, met onabotulinetoxine A 100 U.</p> <p>In 2007 heeft het CVZ (Vanaf 1 april 2014 Zorginstituut Nederland) geconcludeerd dat het endoscopisch inspuiten van medicatie in de blaasspier (m. detrusor) bij de idiopathische overactieve blaas niet voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. De Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) heeft ons gevraagd nogmaals onderzoek te doen naar deze behandeling.</p> <p>Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) concludeert dat voor verzekerden met een idiopathische overactieve blaas, behandeling met onabotulinetoxine A 100 U voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.</p> <p>Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het Zorginstituut dat voor verzekerden met een idiopathische overactieve blaas, behandeling met onabotulinetoxine A 100 U behoort tot de basisverzekering.</p> <p>De aanspraakbeperking op de urologische Zorgactiviteit 36264 'endoscopisch inspuiten medicatie in blaas' kan worden verwijderd.</p> <p>Dit standpunt gaat in per 1 augustus 2013.</p>

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)20 797 85 42

0530.2015113111

Datum 15 september 2015
Betreft standpunt Onabotulinetoxine A 100 bij idiopathische overactieve blaas

Onze referentie
2015113111

Geachte mevrouw Schippers,

Hierbij zenden wij u het op 15 september 2015 vastgestelde standpunt Onabotulinetoxine A 100 bij idiopathische overactieve blaas. De medische achtergrondrapportage is ook bijgevoegd.

Op verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Urologie hebben wij onderzoek gedaan naar het endoscopisch inspuiten van medicatie in de blaasspier bij een idiopathische overactieve blaas.

We hebben e.e.a. nader onderzocht en concluderen dat voor verzekerden met een idiopathische overactieve blaas, behandeling met onabotulinetoxine A 100 U voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Bepalend voor de ingangsdatum is het moment waarop de resultaten van het voor vaststelling van het standpunt relevante wetenschappelijke onderzoek door publicatie aan de beroepsgroep is bekend gemaakt. Voor deze indicatie-interventiecombinatie is de beoordeling gebaseerd op twee studies. Daarom is de ingangsdatum gebaseerd op de *laatste* publicatiedatum van ingesloten studies. Dit betreft de studie van Chapple die is gepubliceerd in de editie van 'European urology' van augustus 2013. Dit standpunt werkt dan ook terug tot 1 augustus 2013.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



prof. dr. A. Boer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Standpunt Onabotulinetoxine A bij
idiopathische overactieve blaas

Datum 15 september 2015
Status definitief

Colofon

Volgnummer

2015089726

Zaaknummer

2015016041

Contactpersoon

mw. mr. B. Blekkenhorst

Afdeling

Sector Zorg

Uitgebracht aan

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—6

- 1.1 Aanleiding—6
- 1.2 Centrale vraag—6
- 1.3 Leeswijzer—6

2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—7

- 2.1 Wat zijn de criteria?—7
- 2.2 Hoe toetsen wij?—7

3 Voldoet de zorgnorm aan de criteria?—9

- 3.1 Om welke indicatie gaat het?—9
- 3.2 Voldoet de zorgvorm als behandeling van patiënten met idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?—9
- 3.3 Advies Wetenschappelijke Adviesraad—12
- 3.4 Conclusie criterium stand wetenschap en praktijk—12

4 Consultatie—10

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—11

6 Consequenties voor de praktijk—13

- 6.1 Zorgactiviteiten—13
- 6.2 Ingangsdatum-13
- 6.3 Zorgverzekeraars; inkoop en modelovereenkomsten-13
- 6.4 Kostenconsequentieraming - 14

Bijlage 1: Medische achtergrondrapportage

Samenvatting

Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van behandeling van verzekerden met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie, met onabotulinetoxine A 100 U.

In 2007 heeft het CVZ (Vanaf 1 april 2014 Zorginstituut Nederland) geconcludeerd dat het endoscopisch inspuiten van medicatie in de blaasspier (m. detrusor) bij de idiopathische overactieve blaas niet voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. De Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) heeft ons gevraagd nogmaals onderzoek te doen naar deze behandeling.

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) concludeert dat voor verzekerden met een idiopathische overactieve blaas, behandeling met onabotulinetoxine A 100 U voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het Zorginstituut dat voor verzekerden met een idiopathische overactieve blaas, behandeling met onabotulinetoxine A 100 U behoort tot de basisverzekering.

De aanspraakbeperking op de urologische Zorgactiviteit 36264 'endoscopisch inspuiten medicatie in blaas' kan worden verwijderd.

Dit standpunt gaat in per 1 augustus 2013.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Eén van de taken van Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) is het beoordelen of zorg onder de basisverzekering valt. Deze beoordeling heeft de vorm van een standpunt.

In 2007 concludeerde het College voor Zorgverzekeringen (vanaf 1 april 2014: Zorginstituut Nederland) dat het endoscopisch inspuiten van medicatie in de blaasspier (m. detrusor) bij de idiopathische overactieve blaas, niet voldeed aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium "stand van wetenschap en praktijk".

De Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) heeft ons gevraagd nogmaals onderzoek te doen naar deze behandeling.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of behandeling (endoscopisch inspuiten van de blaasspier) met onabotulinetoxine A 100 U bij verzekerden met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie, voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 wordt besproken dat de behoefte aan behandeling van een idiopathische overactieve blaas een te verzekeren risico is. Daarna bespreken we of behandeling met onabotulinetoxine A 100 U bij verzekerden met een idiopathische overactieve blaas voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?

2.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties (basisverzekering) wanneer deze voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de basisverzekering wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft dat het moet gaan om zorg zoals deze pleegt te worden geboden door de daar genoemde zorgaanbieders.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het laatste criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de basisverzekering wanneer de zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

2.2 Hoe toetsen wij?

Nadat we hebben vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 van de Zorgverzekeringswet dekt en door de genoemde zorgaanbieders pleegt te worden aangeboden, bepalen we of de zorgvorm voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. We onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen we het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is ons algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kunnen we beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoeg nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

Een concept standpunt, inclusief de achtergrondrapportage, leggen wij ter consultatie voor aan de betrokken patiëntenvereniging(en) en wetenschappelijke vereniging(en). We laten ons ook adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is een assessmentcommissie die ons adviseert op bijvoorbeeld het gebied van medisch-specialistische zorg, AWBZ en geneesmiddelen. De reacties naar aanleiding van de consultatie en bespreking in de WAR nemen wij op in het definitieve standpunt. De Raad van Bestuur van het Zorginstituut stelt het uiteindelijke standpunt vast.

3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?

Omdat de behandeling van een idiopathische overactieve blaas valt onder geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (artikel 10 onder a Zorgverzekeringswet en artikel 2.4, eerste lid Besluit zorgverzekering) gaat het in dit standpunt uitsluitend om de vraag of behandeling van verzekerden met een idiopathische overactieve blaas met onabotulinetoxine A 100 U, voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

3.1 Om welke indicatie gaat het?

Idiopathische overactieve blaas en urineverlies bij verzekerden die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie.

3.2 Voldoet de zorgvorm bij behandeling van een idiopathische overactieve blaas aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?

In dit standpunt gaat het om de endoscopische inspuiting van de blaasspier met onabotulinetoxine A 100 U bij patiënten met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie van de blaasspier. Het Zorginstituut heeft in januari 2015 een literatuursearch uitgevoerd. Deze literatuursearch en de uitkomsten daarvan zijn beschreven in onze medische achtergrondrapportage (bijlage 1 bij dit standpunt). Wij verwijzen voor een meer inhoudelijke behandeling naar de medische achtergrondrapportage, hieronder volgt de conclusie.

Het Zorginstituut concludeert dat voor verzekerden met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie, endoscopische inspuiting van de blaasspier met onabotulinetoxine A 100 U voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

3.3 Advies Wetenschappelijke Adviesraad

We hebben ons op 9 juni 2016 schriftelijk laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR adviseert ons te concluderen dat de behandeling met onabotulinetoxine A 100 U van een idiopathische overactieve blaas deel uitmaakt van het te verzekeren basispakket. Wij nemen dit advies over.

3.4 Conclusie stand wetenschap en praktijk

Op basis van het beschikbare bewijs concludeert het Zorginstituut dat voor verzekerden met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie, endoscopische inspuiting van de blaasspier met onabotulinetoxine, voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

4 Consultatie

Het Zorginstituut heeft op 23 februari 2015 de wetenschappelijke verenigingen geconsulteerd. Hieronder treft u de uitkomsten aan.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

De NVOG heeft op 13 april 2015 gereageerd. De NVOG laat weten dat zij – basis van de ontvangen bewijsvoering – de behandeling van de overactieve blaas met intravesicale behandeling van botox, als voldoende bewezen beschouwen.

Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)

De NVU heeft op 27 maart 2015 gereageerd. De NVU vindt dat alle relevante literatuur is betrokken in de overweging en dat zij ons advies ondersteunen om de aanspraakbeperking te verwijderen

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

Het Zorginstituut concludeert dat voor verzekerden met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie, endoscopische inspuiting van de blaasspier met onabotulinetoxine, voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en kan worden gerekend tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

6 Consequenties voor de praktijk

6.1 Zorgactiviteiten

De aanspraakbeperking op de urologische Zorgactiviteit 36264 'endoscopisch inspuiten medicatie in blaas' kan worden verwijderd. Hiertoe is reeds een verzoek ingediend bij de Nederlandse Zorgautoriteit. In de periode tussen ingangsdatum standpunt en verwerking in de DBC-systematiek, kan er gesproken worden van een medische indicatie van de indicatie/interventiebehandeling, wanneer er bij de declaratie van ZA36264 naar wordt gevraagd.

6.2 Ingangsdatum

De ingangsdatum van dit standpunt ligt in het verleden, namelijk 1 augustus 2013.

Behandeling van de idiopathische overactieve blaas met onabotulinetoxine A 100 U voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk per 1 augustus 2013. Bepalend voor de ingangsdatum is het moment waarop de resultaten van het voor vaststelling van het standpunt relevante wetenschappelijke onderzoek door publicatie aan de beroepsgroep is bekend gemaakt.

Voor deze indicatie-interventiecombinatie is de beoordeling gebaseerd op twee studies. Daarom is de ingangsdatum gebaseerd op de *laatste* publicatiedatum van ingesloten studies. Dit betreft de studie van Chapple die is gepubliceerd in de editie van 'European urology' van augustus 2013.

6.3 Zorgverzekeraars; inkoop en modelovereenkomst

Behandeling van verzekerden met een overactieve idiopathische blaas met onabotulinetoxine A 100 U voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en kan vergoed of verstrekt worden ten laste van de basisverzekering.

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken.

We adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt genoemde indicatie-interventiecombinatie als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

De behandeling kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling.

Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

6.4 **Kostenconsequentieraming**

De NVU heeft ons geïnformeerd over de totale kosten van deze behandeling bij deze indicatie op jaarbasis en schat dat circa 2100 patiënten in Nederland deze behandeling ondergaan. Bij deze 2100 patiënten wordt jaarlijks de behandeling gemiddeld 2,2 maal toegepast. De jaarkosten per behandelde patiënt voor het geneesmiddel Botox zijn circa € 450, waardoor het jaarlijkse kostenbeslag voor het geneesmiddel circa € 1 miljoen bedraagt.

De jaarlijkse kosten van een behandeling van een patiënt met overactieve blaas, *inclusief* de kosten van het geneesmiddel Botox, bedragen bij jaarlijks 2,2 behandelingen circa € 2.150 per patiënt. Bij genoemde behandelde 2.100 patiënten in Nederland bedragen de totale kosten zodoende circa € 4,5 miljoen.

Zorginstituut Nederland

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



prof. dr. A. Boer

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Onabotulinetoxine A bij de idiopathische overactieve blaas

Datum 15 september 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer 2015063663/ zaaknummer 2015016041

Contactpersoon mw. I.B. de Groot
+31 (0)20 797 86 37

Afdeling Sector Zorg,

ICD-10 code
Zorgactiviteit

Inhoud

	Colofon—3
	Samenvatting—7
1	Inleiding—9
1.1	Aanleiding—9
1.2	Achtergrond overactieve blaassyndroom—9
1.2.1	Ontstaanswijze en symptomen overactieve blaassyndroom—9
1.2.2	Prevalentie—9
1.2.3	Behandeling—9
1.2.4	Alternatief bij falen anticholinergica—9
1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—10
1.3.1	Vraagstelling—10
1.3.2	Patiëntenpopulatie—10
1.3.3	Interventie—10
1.3.4	Controlebehandeling—10
1.3.5	Relevante uitkomstmaten—10
1.3.6	Relevante follow-up duur—10
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11
2.1	Zoektermen—11
2.2	Databases & websites—11
2.3	Selectiecriteria—11
3	Resultaten—13
3.1	Resultaten literatuursearch—13
3.2	Kwaliteit en kenmerken van geïncludeerde studies—13
3.3	Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies—13
3.4	Resultaten effectiviteit en veiligheid—13
3.4.1	Cruciale uitkomsten—13
3.4.2	Belangrijke uitkomstmaten—14
3.5	Standpunten en richtlijnen—19
3.5.1	Onabotulinetoxine A wordt in Amerika vergoed bij patiënten met idiopathische overactieve blaas waarbij anticholinergica gefaald hebben. In diverse buitenlandse richtlijnen wordt deze onabotulinetoxine A aanbevolen bij patiënten met een idiopathische overactieve blaas die geen baat hebben gehad bij anticholinergica (bijlage 2).—19
3.5.2	Nederlandse richtlijn—19
4	Bespreking—20
4.1	Kostenconsequentieraming—20
5	Inhoudelijke consultatie—22
6	Standpunt stand van wetenschap & praktijk—25
6.1	Consequenties voor de praktijk—25
	Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—26
	Bijlage 2: Overzicht van standpunten en richtlijnen—31
	Bijlage 3. Kenmerken van de randomised controlled trials—33
	Bijlage 4. Beoordeling van de kwaliteit van de randomised controlled trials—35
	Bijlage 5. Literatuurlijst—36

Samenvatting

De Nederlandse Vereniging voor Urologie heeft gevraagd om een herbeoordeling van ons standpunt uit 2007 betreffende het endoscopisch inspuiten van medicatie in de blaasspier bij een idiopathische overactieve blaas.

We hebben twee studies van goede kwaliteit gevonden waarin de effecten van onabotulinetoxine A 100 U is onderzocht bij patiënten met idiopathische overactieve blaas en urineverlies die geen baat hadden bij de anticholinerge behandeling. De behandeling leidt tot een afname van urineverlies en aandrang en een verbeterde kwaliteit van leven. Het overall vertrouwen in deze cruciale uitkomsten is hoog. Dit betekent dat er veel vertrouwen is in de schatting van het gunstige effect; verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het geschatte gunstige effect niet veranderen. De ongunstige effecten waren over het algemeen mild van aard en goed te behandelen.

De behandeling met onabotulinetoxine A 100 U bij patiënten met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

De Nederlandse Vereniging voor Urologie heeft bij het Zorginstituut gevraagd om een herbeoordeling van het endoscopisch inspuiten van medicatie in de blaasspier (m. detrusor) bij de idiopathische overactieve blaas. In 2007 heeft het CVZ (sinds 1 april 2014 Zorginstituut Nederland) het standpunt ingenomen dat deze behandeling bij de idiopathische overactieve blaas niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1.2 Achtergrond overactieve blaassyndroom

1.2.1 *Ontstaanswijze en symptomen overactieve blaassyndroom*

Het overactieve blaassyndroom wordt gekenmerkt door het optreden van een plotse mictiedrang (met of zonder incontinentie), vaak in combinatie met een toegevoegde mictiefrequentie en nycturie. In het algemeen geldt dat een verkeerd gebruik van de bekkenbodempier, vooral een slechte coördinatie, aanleiding kan geven tot een 'overactieve blaas'. Bij een klein deel van de patiënten hangt het genoemde syndroom samen met hypertonie van de bekkenbodemspieren, hetgeen dan tevens gepaard kan gaan met obstipatie en dyspareunie. Urge-incontinentie maakt onderdeel uit van het overactieve blaassyndroom. Urge-incontinentie treedt op als de detrusorcontractie niet kan worden onderdrukt, meestal door een verstoring van het geconditioneerde reflexmechanisme.

1.2.2 *Prevalentie*

Urine-incontinentie komt – afhankelijk van de gehanteerde definitie – voor bij een kwart tot ruim de helft van alle volwassenen vrouwen en bij minder dan 10% van de volwassen mannen. De prevalentie bij vrouwen en mannen neemt toe met het stijgen van de leeftijd. Het relatieve aandeel van urge-incontinentie ligt waarschijnlijk tussen de 10% en 20%.ⁱ De prevalentie van overactieve blaassyndroom wordt geschat op 12-19% in zowel mannen als vrouwen.

1.2.3 *Behandeling*

Bij urge-incontinentie is blaastraining eerste keus. De training is gericht op het vergroten van de blaascapaciteit. Indien blaastraining na drie maanden niet tot verbetering heeft geleid, heeft langer doorgaan met de behandeling geen zin. Bij onvoldoende resultaat van de blaastraining kan de behandelaar overwegen om medicamenteuze behandeling met een muscarine-receptorantagonist (tolterodine, oxybutynine, solifenacine, darifenacine en fesoterodine) toe te voegen aan de behandeling (anticholinergica).^{i,ii,iii} De werkzaamheid van deze middelen berust op blokkade van de muscarine-receptoren in de blaaswand. Dit vermindert de detrusorcontractiliteit en verandert het blaasgevoel.

1.2.4 *Alternatief bij falen anticholinergica*

In oktober 2013 heeft de firma Allergan registratie verkregen voor behandeling met het geneesmiddel Botulinetoxine A (Botox® = onabotuline toxine A) van overactieve blaas (OAB) gepaard gaande met symptomen van urge incontinentie en frequente mictie in volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie. Deze behandeling kan alleen plaats vinden door middel van endoscopisch inspuiten in de blaasspier. Botuline toxine A wordt op 10-30 plaatsen in de m. detrusor geïnjecteerd. Hierna heeft

botulinetoxine A invloed op de efferente wegen van de detrusoractiviteit via remming van de afgifte van acetylcholine. Bovendien remt botulinetoxine A afferent werkende sensorische neurotransmitters.

1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.3.1 Vraagstelling

Wat is de effectiviteit van een 12 weken durende behandeling met onabotulinetoxine A (100 U) bij patiënten met een niet-neurogene idiopathische overactieve blaas en urineverlies, die onvoldoende baat hebben gehad bij een anticholinerge behandeling of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie ten opzichte van placebo?

1.3.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten (mannen en vrouwen) met een niet-neurogene idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende baat hebben gehad of gecontraïndiceerd zijn bij een anticholinerge behandeling.

1.3.3 Interventie

Onabotulinetoxine A 100 Units (geregistreerde dosis).

1.3.4 Controlebehandeling

Omdat toepassing van onabotulinetoxine A pas geïndiceerd is op het moment dat blaastraining en behandeling met anticholinergica niet tot het gewenste effect hebben geleid (of gecontraïndiceerd is), is een vergelijking met placebo aangewezen.

1.3.5 Relevante uitkomstmaten

De EMA heeft aangegeven dat de gunstige effecten van de behandeling bepaald dienen te worden met behulp van een 'objectieve' uitkomstmaat (bv. aantal episodes van incontinentie, aantal micties) én een 'subjectieve' uitkomstmaat (bv. kwaliteit van leven) of een responderanalyse (bv. op basis van het aantal incontinentie-episodes).^{iv} Daarbij geeft de EMA aan dat het van belang was om speciaal te letten op de volgende uitkomstmaten: toename van urineretentie en toename van urineweginfecties.

Cruciale uitkomstmaten:

Aantal urine incontinentie episodes

Aantal urgency periodes

Kwaliteit van leven

Belangrijke uitkomstmaten:

Aantal mictie episodes

Aantal urineweginfecties

Postmictie residue

1.3.6 Relevante follow-up duur

De EMA beveelt een studieduur van minimaal 3 maanden aan voor het bepalen van de gunstige effecten. Voor het bepalen van de ongunstige effecten raadt de EMA een studieduur van ten minste 12 maanden aan.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoektermen

Zorginstituut Nederland heeft in januari 2015 een literatuur search verricht met de zoektermen Botulinum Toxins, onabotulinumtoxinA en Urinary Bladder, Overactive. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage1.

2.2 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline (Pubmed) en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent onabotulinetoxineA bij de overactieve blaassyndroom: Aetna, Blue Cross Shield, CIGNA, IQWiG, GBA, HAS, KCE, LBI, NICE en de HTA-database (CRD).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor de genoemde indicatie: National Guideline Clearinghouse (NGC), AWMF, GIN, Diliguide, Dynamed.

2.3 Selectiecriteria

In –en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in-en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: Studies die voldeden aan de opgestelde PICOT in paragraaf 1.3 zijn geïncludeerd en studies die hier niet aan voldeden zijn geëxcludeerd.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch is uitgevoerd in januari 2015 en leverde 2 relevante fase 3 studies op. De selectie van artikelen voor deze beoordeling is beperkt tot studies met de geregistreerde dosis (100 U).

Een overzicht van de geselecteerde en niet geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. Redenen dat studies niet geselecteerd zijn oa. artikel in andere taal dan Engels, studies met andere dan geregistreerde dosis, studies alleen bij vrouwen uitgevoerd.

De gevonden richtlijnen en standpunten zijn weergegeven in bijlage 2.

3.2 Kwaliteit en kenmerken van geïncludeerde studies

Om registratie te kunnen verkrijgen zijn twee dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde, multicenter fase 3 klinische studies met een follow-up van 24 weken uitgevoerd bij patiënten met overactieve blaas.^{v,vi} Patiënten met idiopathische overactieve blaas met ≥ 3 urge-incontinentie periodes in 3 dagen en > 8 micties per dag werden gerandomiseerd. Alle patiënten hadden onvoldoende baat bij anticholinerge behandeling. In totaal werden 1105 patiënten gerandomiseerd, waarvan 557 botulinetoxine A (100 U) en 548 een placebo geïnjecteerd kregen. In de botulinetoxine A groep was 86.5% vrouw en in de placebogroep was 89% vrouw.¹ De behandelduur was 12 weken. Patiënten namen deel aan de studie voor 24 weken. Ze konden op verzoek na 12 weken een (her)behandeling krijgen met onabotulinumtoxinA 100 U indien uit hun dagboek bleek dat ze > 2 urine incontinentie episodes per dag hadden. Patiënten waren dus geblindeerd tot 12 weken behandelen (bijlage 3).

3.3 Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

Om de kwaliteit (Bijlage 4) van het bewijs te beoordelen werd gebruik gemaakt van de GRADE methode (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Na het formuleren van cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgens GRADE, werden de studies voor wat betreft hun interne validiteit beoordeeld op *risk of bias* (Bijlage 2).

Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en zijn naast risk of bias nog een aantal andere factoren van belang: inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie en publicatie bias. Wanneer een of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met 1 of 2 niveaus per factor worden verlaagd.

3.4 Resultaten effectiviteit en veiligheid

De resultaten uit de 2 RCT's zijn waar mogelijk gepoold (forestplots); de mate van kwaliteit per uitkomstmaat is weergegeven in tabel 1 en 2.

3.4.1 Cruciale uitkomsten

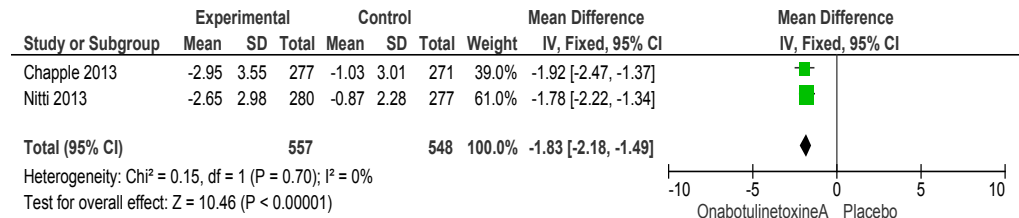
Aantal urine incontinentie episodes

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat aangeeft dat onabotulinetoxine A een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo voor het verminderen van het aantal urine incontinentie episodes per dag (MD -1.83 95%BI (-2.18;-1.49)). De interventie is klinisch relevant beter op deze uitkomstmaat (betrouwbaarheidsinterval van de

¹ De prevalentie van mannen en vrouwen binnen de studies komt niet overeen met de prevalentie in de normale patiëntenpopulatie. Vanwege het feit dat de prevalentie gelijk is tussen mannen en vrouwen binnen de normale populatie verwachten we dat geslacht geen invloed heeft op het pathofysiologisch werkingsmechanisme.

SMD in zijn geheel boven de klinische relevantiegrens van -0.5 (SMD -0.63 (95%BI -0.75;-0.51)) (2 studies).

Figuur 1. Aantal urine incontinentie episodes



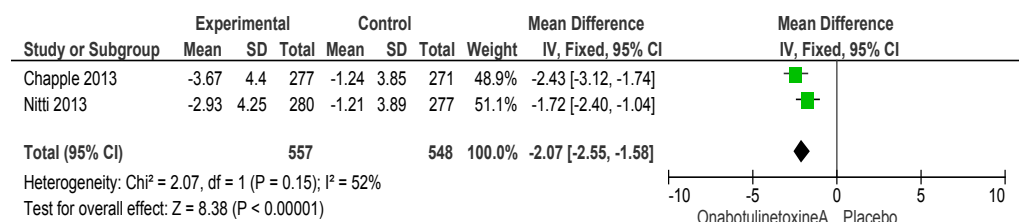
Kwaliteit van leven²

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat aangeeft dat onabotulinetoxine A een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo voor het verbeteren van de kwaliteit van leven. De vooraf bepaalde minimal important difference voor de I-QOL vragenlijst was een toename van 10 punten. Chapple et al. rapporteerde een gemiddelde toename op de I-QOL van 23.1 punten in de interventiegroep en 6.3 punten in de controlegroep. Nitti et al. rapporteerden vergelijkbare gemiddelde toenames (respectievelijk 21.9 vs. 6.8). De interventie is klinisch relevant beter op deze uitkomstmaat.

Aantal urgency episodes

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit dat aangeeft dat onabotulinetoxine A een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo voor het verbeteren van verminderen van het aantal urgency³ episodes per dag (MD -2.07 95%BI (-2.55;-1.58). Alhoewel de interventie in het algemeen leidt tot minder urgency episodes ($P < 0.01$), leidt de interventie maar voor een deel van de populatie daadwerkelijk tot een *klinisch relevante* afname (SMD -0.50, (95%BI -0.62; -0.38) (2 studies)).

Figuur 2. Aantal urgency episodes



3.4.2

Belangrijke uitkomstmaten

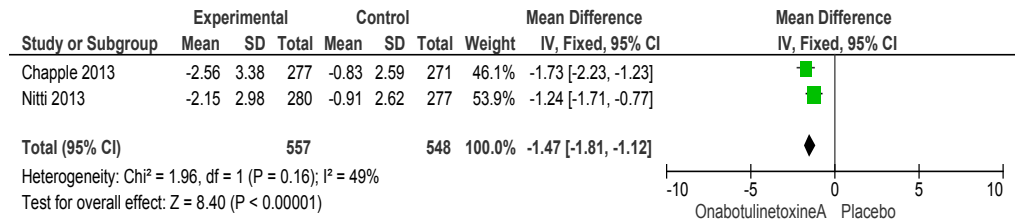
Aantal mictie episodes

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit dat aangeeft dat onabotulinetoxine A een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo voor het van verminderen van het aantal mictie episodes per dag. Alhoewel de interventie in het algemeen leidt tot minder mictie episodes ($P < 0.01$), leidt de interventie maar voor een deel van de populatie daadwerkelijk tot een *klinisch relevante* afname (SMD -0.51, (95%BI -0.63; -0.39) (2 studies)).

² Het was vanwege ontbrekende gegevens in de artikelen niet mogelijk om de resultaten op deze uitkomstmaat te poolen en daarmee was het niet mogelijk het betrouwbaarheidsinterval af te leiden.

³ Aandrang

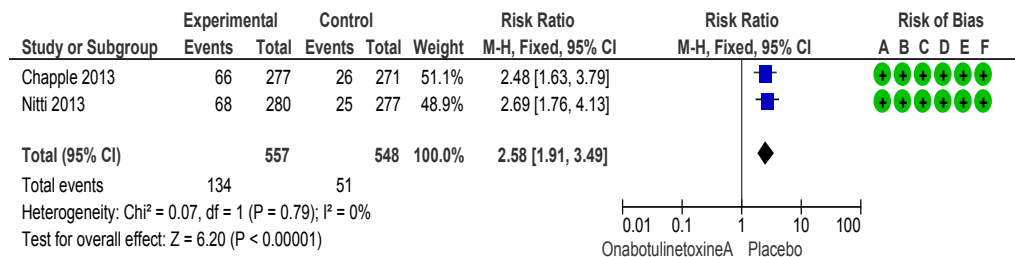
Figuur 3. Aantal mictie episodes



Aantal urineweginfecties

Er is bewijs van middelmatige kwaliteit dat aangeeft dat onabotulinetoxine A leidt tot een toename in het aantal urineweginfecties ten opzichte van placebo na 24 weken behandelen (RR 2.58 (95%BI 1.91;3.49)) (2 studies).

Figuur 4. Aantal urineweginfecties



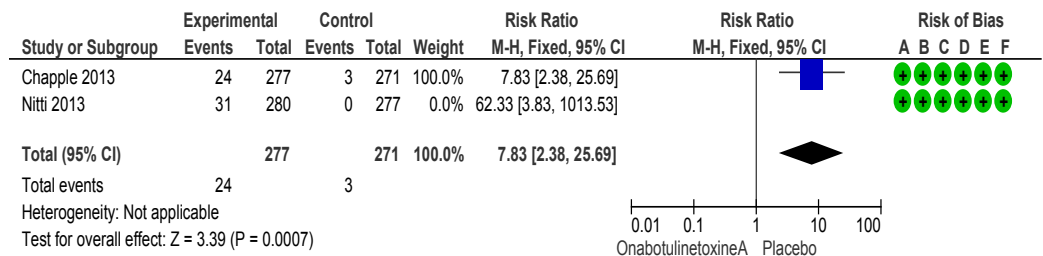
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

Post mictie residu

Er is bewijs van lage kwaliteit dat aangeeft dat onabotulinetoxine A leidt tot een toename postmictie residu ten opzichte van placebo na 24 weken behandelen (RR 7.83 (95%BI 2.38- 25.69)) (1 studie).

Figuur 5. Postmictie residu > 200 ml



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

Tabel 1. GRADE evidence tabel na 12 weken behandelen

Author(s): I.B. de Groot & M. Keizer

Date: 2015-02-03

Question: Should Onabotulinetoxine A be used for 12 weeks in patients with ideopathic OAB and urinary incontinence who were inadequately treated with prior anticholinergic therapy?

Settings:

Bibliography: Chapple 2013, Nitti 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Onabotulinetoxine A	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
UI episodes (follow-up mean 12 weeks; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹	none	557	548	-	MD 1.83 lower (2.18 to 1.49 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Kwaliteit van leven² (follow-up mean 12 weeks; measured with: I-QOL; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ³	none	0	-	- ²	not pooled ²	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Aantal urgency episodes per dag bij week 12 (follow-up mean 12 weeks; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁴	none	557	548	-	MD 2.07 lower (2.55 to 1.58 lower)	⊕⊕⊕⊙ MODERATE	CRITICAL
aantal mictie episodes per dag bij 12 weken (follow-up mean 12 weeks; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	557	548	-	MD 1.47 lower (1.81 to 1.12 lower)	⊕⊕⊕⊙ MODERATE	IMPORTANT

¹ BI omvat enkel klinisch relevant effect (SMD -0.63 95%BI -0.75;-0.51), wordt ook onderschreven door surrogaatuitkomstmaat 'aantal patiënten met 100% reductie in UI episodes': dit was 23% in de Onabotulinetoxine A groep vs. 6% in de placebogroep.

² Ontbrekende gegevens in artikelen, zodat poolen niet mogelijk was

³ De vooraf bepaalde minimal important difference was een toename van 10 punten of meer op de I-QOL. In beide studies werd dit bereikt in de interventiegroep. De resultaten op de AHQ wijzen in dezelfde richting ten gunste van de interventie, net als de resultaten op treatment benefit scale (surrogaat uitkomstmaat voor kwaliteit van leven).

⁴ BI SMD (SMD -0.50 95%BI (-0.62;-0.38) omvat zowel klinisch als niet klinisch relevant effect.

⁵ SMD -0.51 95%BI (-0.63;-0.39): BI SMD omvat zowel klinisch relevant als niet klinisch relevant effect

Tabel 2. GRADE evidence tabel na 24 weken behandelen

Author(s): I.B. de Groot & M. Keizer

Date: 2015-02-17

Question: Should Onabotulinetoxine A be used for 24 weeks in patients with ideopathic OAB and urinary incontinence who were inadequately treated with prior anticholinergic therapy?

Settings:

Bibliography: Chapple 2013, Nitti 2013

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Onabotulinetoxine A	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Urineweginfecties gedurende de studie (24 weken) (follow-up mean 24 weeks)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	134/557 (24.1%)	51/548 (9.3%)	RR 2.58 (1.91 to 3.49)	147 more per 1000 (from 85 more to 232 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
postmictie residue > 200 ml (follow-up mean 24 weeks)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	serious ²	none	24/277 (8.7%)	3/271 (1.1%)	RR 7.83 (2.38 to 25.69)	76 more per 1000 (from 15 more to 273 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ EMA beveelt voor evalueren van ongunstige effecten een follow-up duur aan van 12 maanden. De schatting van het effect is in deze beoordeling gebaseerd op een follow-up van 24 weken.

² Kleine aantallen events

3.5 Standpunten en richtlijnen

3.5.1 Onabotulinetoxine A wordt in Amerika vergoed bij patiënten met idiopathische overactieve blaas waarbij anticholinergica gefaald hebben. In diverse buitenlandse richtlijnen wordt deze onabotulinetoxine A aanbevolen bij patiënten met een idiopathische overactieve blaas die geen baat hebben gehad bij anticholinergica (bijlage 2).

3.5.2 *Nederlandse richtlijn*

In de Richtlijn urine-incontinentie voor de tweede- en derdelijnszorg (2014) opgesteld door de NVU (Nederlandse Vereniging voor Urologie) in samenwerking met de NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) wordt voor de behandeling urge urinary incontinence of urge-incontinentie (UUI) o.a. het volgende gemeld.

"Botulinetoxine A (Botox®) injecties in de blaaswand worden steeds meer gebruikt om persisterende of refractaire UUI bij volwassen vrouwen te behandelen; bij mannen wordt dit ook gedaan hoewel er eigenlijk een gebrek aan bewijs hiervoor bestaat. Bijna alle onderzoeken hebben botulinetoxine A gebruikt. Een enkelvoudige behandeling met onabotulinetoxine A injecties (100-300 E) is effectiever dan placebo m.b.t. het genezen en verbeteren van UUI na 12 maanden. Ten tijde van publicatie van deze Richtlijn zijn zowel onabotulinetoxine A als abobotulinumtoxine niet geregistreerd voor intravesicale injectie bij de behandeling van niet-neurogene UI. Zodra onabotulinetoxine (Botox®) dus) geregistreerd is voor de behandeling van niet-neurogene UI zal dit het enige middel zijn dat voor deze indicatie is toegestaan".

Onabotulinetoxine A (= botuline toxine A = Botox®) is sinds oktober 2013 geregistreerd voor deze indicatie. Dit was tijdens het schrijven van de richtlijn versie 2.0, verschenen en geaccordeerd in mei 2014 bij de opstellers van deze richtlijn nog niet bekend, aldus de NVU.

4 Bespreking

Er zijn twee studies van goede kwaliteit waarin de gunstige en ongunstige effecten van onabotulinetoxine A 100 U is onderzocht bij patiënten met idiopathische overactieve blaas en urineverlies die geen baat hadden met de anticholinerge behandeling. De behandeling leidt tot een afname van urineverlies en aandrang en een verbeterde kwaliteit van leven. De drie cruciale uitkomsten betreffen alle drie positieve (gunstige) uitkomsten. Het overall vertrouwen in deze cruciale uitkomsten is hoog. Dit betekent dat er veel vertrouwen is in de schatting van het gunstige effect; verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het geschatte gunstige effect niet veranderen.

De ongunstige effecten waren over het algemeen mild van aard en goed te behandelen,^{v,vi} wat maakt dat de balans tussen positieve en negatieve effecten goed uitvalt.

4.1 Kostenconsequentieraming

De NVU heeft ons geïnformeerd over de totale kosten van deze behandeling bij deze indicatie op jaarbasis en schat dat circa 2100 patiënten in Nederland deze behandeling ondergaan. Bij deze 2100 patiënten wordt jaarlijks de behandeling gemiddeld 2,2x toegepast. De jaarkosten per behandelde patiënt voor het geneesmiddel Botox zijn circa € 450, waardoor het jaarlijkse kostenbeslag voor het geneesmiddel circa € 1 miljoen bedraagt.

De jaarlijkse kosten van een behandeling van een patiënt met overactieve blaas, *inclusief* de kosten van het geneesmiddel Botox, bedragen bij jaarlijks 2,2 behandelingen circa € 2.150 per patiënt. Bij genoemde behandelde 2.100 patiënten in Nederland bedragen de totale kosten zodoende circa € 4,5 miljoen.

5 Inhoudelijke consultatie

Op 23 februari 2015 hebben wij de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) geconsulteerd. De NVU heeft op 27 maart laten weten dat alle relevante literatuur is betrokken in de overweging en dat zij de beslissing die wij in overleg met de NZa hebben genomen om de aanspraakbeperking te verwijderen, ondersteunen. De NVOG heeft op 13 april gereageerd. Zij hebben laten weten dat zij - op basis van de ontvangen bewijsvoering - de behandeling van overactieve blaas met intravesicale behandeling met botox, als voldoende bewezen beschouwen.

6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

De behandeling van patiënten met een idiopathische overactieve blaas en urineverlies die onvoldoende reageren op of gecontraïndiceerd zijn voor anticholinerge medicatie met onabotulinetoxine A 100 U (Botox) is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

6.1 **Consequenties voor de praktijk**

De aanspraakbeperking op de urologische Zorgactiviteit 36264 endoscopisch inspuiten medicatie in blaas kan worden verwijderd. In de periode tussen ingangsdatum standpunt en verwerking in de DBC-systematiek, kan er gesproken worden van een medische indicatie van de indicatie/interventiebehandeling, wanneer er bij de declaratie van ZA36264 naar wordt gevraagd.

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

("Botulinum Toxins, Type A"[nm] OR "onabotulinumtoxinA"[nm] OR onabotulinumtoxinA[tiab] OR "Botulinum Toxins, Type A"[mesh])
 AND ("Urinary Bladder, Overactive"[Mesh] OR "Urinary Incontinence, Urge"[Mesh] OR bladder[tiab])
 AND medline[sb]

Limit: vanaf 2007 (uitspraak CVZ), geen dierstudies

Voor nog niet geïndexeerde artikelen:

(onabotulinumtoxin*[tiab] OR abobotulinumtoxin*[tiab] OR botox[tiab])
 AND (bladder[tiab] OR urinar*[tiab] OR detrusor*[tiab]) NOT medline[sb]

Publicatie	Geïnccludeerd
Meta-analyses	
1. Cui Y, Cui Y, Zhou X, et al. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating idiopathic OAB: A systematic review and meta-analysis. <i>Neurourol Urodyn</i> 2014; aheadofprint Mar 28.	
2. Cui Y, Wang L, Liu L, et al. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. <i>Urol Int</i> 2013; 91: 429-38.	
3. Mehta S, Hill D, McIntyre A, et al. Meta-analysis of botulinum toxin A detrusor injections in the treatment of neurogenic detrusor overactivity after spinal cord injury. <i>Arch Phys Med Rehabil</i> 2013; 94: 1473-81.	
4. Soljanik I. Efficacy and safety of botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic review. <i>Drugs</i> 2013; 73: 1055-66.	
5. Rohrsted M, Nordsten CB, Bagi P. Onabotulinum toxin a (botox(R)) in the treatment of neurogenic bladder overactivity. <i>Nephrourol Mon</i> 2012; 4: 437-42.	
6. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2011; CD005493.	
7. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). <i>Eur Urol</i> 2011; 60: 784-95.	
8. Anger JT, Weinberg A, Suttrop MJ, et al. Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: a systematic review of the literature. <i>J Urol</i> 2010; 183: 2258-64.	
9. Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. <i>J Pediatr Urol</i> 2009; 5: 156-64.	
10. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, et al. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. <i>Eur Urol</i> 2008; 53: 275-87.	
RCT's	
1. Amundsen CL, Richter HE, Menefee S, et al. The Refractory Overactive Bladder: Sacral NEuromodulation vs. BoTulinum Toxin Assessment: ROSETTA trial. <i>Contemp Clin Trials</i> 2014; 37: 272-83.	

2. Chuang YC, Kaufmann JH, Chancellor DD, et al. Bladder Instillation of Liposome Encapsulated OnabotulinumtoxinA Improves Overactive Bladder Symptoms: A Prospective, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. <i>J Urol</i> 2014; 192: 1743-9.	
3. Chughtai B, Dunphy C, Lee R, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled pilot study of intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory overactive bladder persisting following surgical management of benign prostatic hyperplasia. <i>Can J Urol</i> 2014; 21: 7217-21.	
4. Apostolidis A, Thompson C, Yan X, et al. An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. <i>World J Urol</i> 2013; 31: 1469-74.	
5. Chancellor MB, Patel V, Leng WW, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. <i>Neurology</i> 2013; 81: 841-8.	
6. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Eur Urol</i> 2013; 64: 249-56.	Ja
7. Ginsberg D, Cruz F, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity [corrected] regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. <i>Adv Ther</i> 2013; 30: 819-33.	
8. Jabs C and Carleton E. Efficacy of botulinum toxin a intradetrusor injections for non-neurogenic urinary urge incontinence: a randomized double-blind controlled trial. <i>J Obstet Gynaecol Can</i> 2013; 35: 53-60.	
9. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. <i>J Urol</i> 2013; 189: 2186-93.	Ja
10. Rovner E, Dmochowski R, Chapple C, et al. OnabotulinumtoxinA improves urodynamic outcomes in patients with neurogenic detrusor overactivity. <i>Neurourol Urodyn</i> 2013; 32: 1109-15.	
11. Samal V, Mecl J, Sram J. Submucosal administration of onabotulinumtoxinA in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: pilot single-centre experience and comparison with standard injection into the detrusor. <i>Urol Int</i> 2013; 91: 423-8.	
12. Sussman D, Patel V, Del Popolo G, et al. Treatment satisfaction and improvement in health-related quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. <i>Neurourol Urodyn</i> 2013; 32: 242-9.	
13. Brubaker L, Gousse A, Sand P, et al. Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. <i>Int Urogynecol J</i> 2012; 23: 1017-25.	
14. Denys P, Le Normand L, Ghout I, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. <i>Eur Urol</i> 2012; 61: 520-9.	
15. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. <i>Eur Urol</i> 2012; 62: 148-57.	
16. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. <i>J Urol</i> 2012; 187: 2131-9.	
17. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Caruso DJ, et al. Role of botulinum toxin-A in refractory idiopathic overactive bladder patients without detrusor overactivity. <i>Int Urol Nephrol</i> 2012; 44: 91-7.	

18. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, et al. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). <i>Eur Urol</i> 2012; 62: 507-14.	
19. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic versus botulinum toxin A comparison trial for the treatment of bothersome urge urinary incontinence: ABC trial. <i>Contemp Clin Trials</i> 2012; 33: 184-96.	
20. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxicina for urgency urinary incontinence. <i>N Engl J Med</i> 2012; 367: 1803-13.	
21. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxicina in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Eur Urol</i> 2011; 60: 742-50.	
22. Dowson C, Sahai A, Watkins J, et al. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: a randomised double-blind placebo-controlled trial. <i>Int J Clin Pract</i> 2011; 65: 698-704.	
23. Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. <i>J Urol</i> 2011; 185: 2229-35.	
24. Kuo HC. Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxicina for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. <i>Neurourol Urodyn</i> 2011; 30: 1242-8.	
25. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, et al. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxicina in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. <i>Neurourol Urodyn</i> 2011; 30: 556-62.	
26. Abdel-Meguid TA. Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder--to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial. <i>J Urol</i> 2010; 184: 2423-8.	
27. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxicina for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. <i>J Urol</i> 2010; 184: 2416-22.	
28. 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. <i>Eur Urol</i> 2010; 58: 919-26.	
29. Flynn MK, Amundsen CL, Pevich M, et al. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. <i>J Urol</i> 2009; 181: 2608-15.	
30. Sahai A, Dowson C, Khan MS, et al. Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>BJU Int</i> 2009; 103: 1509-15.	
31. Brubaker L, Richter HE, Visco A, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. <i>J Urol</i> 2008; 180: 217-22.	
32. Ehren I, Volz D, Farrelly E, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. <i>Scand J Urol Nephrol</i> 2007; 41: 335-40.	
33. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. <i>J Urol</i> 2007; 177: 2231-6.	
Reviews	
1. Chung E. Botulinum toxin in urology: a review of clinical potential in the treatment of urologic and sexual conditions. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2015; 15: 95-102.	
2. Deffieux X, Fatton B, Denys P, et al. [Intra-detrusor injection of botulinum toxin for female refractory idiopathic overactive bladder syndrome] Injections intra-detrusoriennes de toxine botulinique pour l'hyperactivite vesicale idiopathique refractaire de la femme. <i>J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)</i> 2014; 43: 572-80.	

3. Sanford M. OnabotulinumtoxinA (Botox((R))): a review of its use in the treatment of urinary incontinence in patients with multiple sclerosis or subcervical spinal cord injury. <i>Drugs</i> 2014; 74: 1659-72.	
4. Jambusaria LH and Dmochowski RR. Intradetrusor onabotulinumtoxinA for overactive bladder. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2014; 14: 721-7.	
5. Andersson KE. New developments in the management of overactive bladder: focus on mirabegron and onabotulinumtoxinA. <i>Ther Clin Risk Manag</i> 2013; 9: 161-70.	
Overige	
1. Malde S, Malde S, Dowson C, et al. Patient experience and satisfaction with Onabotulinumtoxin A for refractory overactive bladder. <i>BJU Int</i> 2014; aheadofprint Dec 18.	
2. Sengoku A, Sengoku A, Okamura K, et al. Botulinum toxin A injection for the treatment of neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury: Multi-institutional experience in Japan. <i>Int J Urol</i> 2014; aheadofprint Nov 18.	
3. Sievert KD, Chapple C, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA 100U provides significant improvements in overactive bladder symptoms in patients with urinary incontinence regardless of the number of anticholinergic therapies used or reason for inadequate management of overactive bladder. <i>Int J Clin Pract</i> 2014; 68: 1246-56.	
4. Committee opinion: onabotulinumtoxinA and the bladder. <i>Female Pelvic Med Reconstr Surg</i> 2014; 20: 245-7.	
5. Cruz F and Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). <i>Neurourol Urodyn</i> 2014; 33 Suppl 3: S26-S31.	
6. Esteban M, Salinas J, Arlandis S, et al. Expert consensus on scientific evidence available on the use of botulinum toxin in overactive bladder. <i>Actas Urol Esp</i> 2014; 38: 209-16.	
7. Bothig R, Kaufmann A, Bremer J, et al. [Botulinum neurotoxin type A in neurogenic detrusor overactivity: consensus paper of the Working Group Neuro-Urology of the DMGP] Botulinumneurotoxin Typ A bei neurogener Detrusoruberaktivitat: Konsensus des Arbeitskreises Neuro-Urologie der DMGP. <i>Urologe A</i> 2014; 53: 524-30.	
8. Felicilda-Reynaldo RF and Backes K. Botox for overactive bladders: a look at the current state of evidence. <i>Medsurg Nurs</i> 2014; 23: 30-4.	
9. Cox L and Cameron AP. OnabotulinumtoxinA for the treatment of overactive bladder. <i>Res Rep Urol</i> 2014; 6: 79-89.	
10. Hermieu JF, Ballanger P, Amarenco G, et al. [Guidelines for practical usage of botulinum toxin type A (BoNTA) for refractory idiopathic overactive bladder management] Recommandations pour l'utilisation de la toxine botulinique de type A (Botox(R)) dans l'hyperactivite vesicale refractaire idiopathique. <i>Prog Urol</i> 2013; 23: 1457-63.	
11. Zeino M, Becker T, Koen M, et al. Long-term follow-up after botulinum toxin A (BTX-A) injection into the detrusor for treatment of neurogenic detrusor hyperactivity in children. <i>Cent European J Urol</i> 2012; 65: 156-61.	
12. Wefer B, Ehlken B, Bremer J, et al. Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX) therapy in Germany. <i>World J Urol</i> 2010; 28: 385-90.	
13. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. <i>Eur Urol</i> 2009; 55: 100-19.	
14. Mohanty NK, Nayak RL, Alam M, et al. Role of botulinum toxin-A in management of refractory idiopathic detrusor overactive bladder: Single center experience. <i>Indian J Urol</i> 2008; 24: 182-5.	

Bijlage 2: Overzicht van standpunten en richtlijnen

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
AETNA ⁴	Amerikaanse verzekeraar	Aetna considers onabotulinumtoxinA (Botox) medically necessary for any of the following condition: ...Overactive bladder (OAB) with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency.	2015
ANTHEM ⁵	Amerikaanse verzekeraar	The use of botulinum toxin is considered medically necessary as a treatment of neurogenic overactive bladder (also referred to as detrusor overactivity or detrusor sphincter dyssynergia) that is inadequately controlled with anticholinergic therapy. The use of botulinum toxin is considered medically necessary as a treatment of idiopathic overactive bladder in adults who are unresponsive to or intolerant of a trial of anticholinergic therapy.	2014
CIGNA ⁶	Amerikaanse verzekeraar	Cigna covers the botulinum therapies as medically necessary for the following drug specific conditions and criteria below: Treatment of overactive bladder (OAB) with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency, in adults who have an inadequate response to or are intolerant of a trial of two antimuscarinic medications for OAB (e.g., darifenacin, fesoterodine, flavoxate, oxybutynin, solifenacin, tolterodine, trospium).	2014
AUA/SUFU guideline ⁷	Richtlijn van de American Urological Association Education and Research	Clinicians may offer intradetrusor onabotulinumtoxinA (100U) as third-line treatment in the carefully-selected and thoroughly-counseled patient who has been refractory to first- and second-line OAB treatments.	2014
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ⁸	Duitse richtlijn	Die Injektion von Botulinum-A-Toxin stellt ein minimal invasives Verfahren dar. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die Anwendung von Botulinum-A-Toxin sicher und anhaltend wirksam ist, auch in der Langzeitanwendung, und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessert. Seit 1.02.2013 ist das Präparat Botox® (Onabotulinumtoxin A) der Firma Allergan bei Patienten mit nicht-neurogener, idiopathischer überaktiver Blase zugelassen, wenn diese therapierefraktär auf Anticholinergika ist oder wenn Anticholinergika nicht vertragen werden. Onabotulinumtoxin A ist bislang das einzige hierfür zugelassene Botulinumtoxin A. Im Rahmen einer Urethrozystoskopie werden 100 Allergan-E des verdünnten Toxins in 20 Areale der Blasenwand inklusive des Trigonums aber unter Aussparung der Ostien injiziert. Die Wirkung tritt innerhalb von 14 Tagen, durch Blockade der motorischen Endplatte (efferent) und der C – Fasern (afferent), ein. Sie hält 6-9 Monate an, danach ist eine Reinjektion möglich.	2014
Representación del Grupo Español para el uso de Toxina Botulínica en Urología (ALLURA)	Evidence-based consensus recommendations	The expert group considered that onabotulinumtoxinA may be used for overactive bladder syndrome with urinary urge incontinence secondary to neurogenic or idiopathic detrusor overactivity for patients for whom conservative treatment and first-line medical treatment has failed, is not tolerated or is contraindicated.	2015

⁴ Accessed in January 2015 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0113.html.

⁵ Accessed in January 2015 via http://www.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_a049843.htm.

⁶ Accessed in January 2015 via https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1106_coveragepositioncriteria_botulinum_therapy.pdf.

⁷ Accessed in January 2015 via <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Overactive-Bladder.pdf>

⁸ Accessed in January 2015 via <http://tinyurl.com/qyno8f5>.

Bijlage 3. Kenmerken van de randomised controlled trials

Eerste auteur, Jaar van publicatie, Type onderzoek	Indicatie	Interventie	Uitkomstmaat	Resultaat	Risico op bias
Chapple, 2013 Pivotal, multicenter dubbel-blind randomised placebocontrolled phase 3 study.	Patients with idiopathic OAB with ≥ 3 urgency UI episodes over 3 d and ≥ 8 micturitions per day who were inadequately managed by anticholinergics.	OnabotulinumtoxinA at a 100 U dose (n = 277) or placebo (n = 271), administered as 20 intradetrusor injections of 0.5 ml.	- change from baseline in the number of UI episodes per day and proportion of patients reporting positive treatment response on the treatment benefit scale (TBS) at week 12. - other OAB symptoms (episodes of urinary urgency incontinence, micturition, urgency, and nocturia) and HRQOL (Incontinence Quality of Life [I- QOL], King's Health Questionnaire [KHQ]). Safety assessments included adverse events (AEs), postvoid residual (PVR) urine volume, and initiation of clean intermittent catheterisation (CIC).	OnabotulinumtoxinA significantly decreased UI episodes per day at week 12 (-2.95 for onabotulinumtoxinA versus -1.03 for placebo; p < 0.001). Reductions from baseline in all other OAB symptoms were also significantly greater following onabotulinumtoxinA compared with placebo (p < 0.01). Patients perceived a significant improvement in their condition, as measured by patients with a positive treatment response on the TBS (62.8% for onabotulinumtoxinA versus 26.8% for placebo; p < 0.001). Clinically meaningful improvements from baseline in all I-QOL and KHQ multi-item domains (p < 0.001 versus placebo) indicated positive impact on HRQOL. AEs were mainly localised to the urinary tract. Mean PVR was higher	Supported by Allergan: helped design and conduct study, collect, manage, analyse and interpret the data; and prepare, review and approve the manuscript.

				in the onabotulinumtoxinA group (46.9 ml versus 10.1 ml at week 2; $p < 0.001$); 6.9% of onabotulinumtoxinA patients versus 0.7% of placebo patients initiated CIC.	
Nitti, 2013 Pivotal, multicenter randomised placebocontrolled phase 3 study.	Eligible patients with overactive bladder, 3 or more urgency urinary incontinence episodes in 3 days and 8 or more micturitions per day were randomized 1:1 to receive intradetrusor injection of onabotulinumtoxinA 100 U or placebo.	A total of 557 patients were randomized into the study, including 280 who received onabotulinumtoxinA 100 U and 277 who received placebo	change from baseline in the number of urinary incontinence episodes per day and the proportion of patients with a positive response on the treatment benefit scale at posttreatment week 12. Secondary end points included other overactive bladder symptoms and health related quality of life. Adverse events were assessed.	OnabotulinumtoxinA significantly decreased the daily frequency of urinary incontinence episodes vs placebo (-2.65 vs -0.87, $p < 0.001$) and 22.9% vs 6.5% of patients became completely continent. A larger proportion of onabotulinumtoxinA than placebo treated patients reported a positive response on the treatment benefit scale (60.8% vs 29.2%, $p < 0.001$). All other overactive bladder symptoms improved vs placebo ($p < 0.05$). OnabotulinumtoxinA improved patient health related quality of life across multiple measures ($p < 0.001$). Uncomplicated urinary tract infection was the most common adverse event. A 5.4% rate of urinary retention was observed.	Supported by Allergan

Bijlage 4. Beoordeling van de kwaliteit van de randomised controlled trials

	Chapple 2013	Nitti 2014
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Ja
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatie volgorde. Was dat hier het geval?	Ja	ja
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja	ja
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja	Ja
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja	Ja
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja	Ja
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja	Ja
8 Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja	Ja
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja	Ja
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	Supported by Allergan: helped design and conduct study, collect, manage, analyse and interpret the data; and prepare, review and approve the manuscript.	Supported by Allergan

Bijlage 5. Literatuurlijst

- ⁱ Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Incontinentie voor urine. 2006. Beschikbaar via www.nhg.org.
- ⁱⁱ Lucas MG, Bedretdinova D, Bosch JLHR et al. Guidelines on urinary incontinence. 2013. Beschikbaar via www.uroweb.org.
- ⁱⁱⁱ Nederlandse vereniging voor obstetrie & gynaecologie. Richtlijn urine-incontinentie voor de tweede- en derdelijnszorg. 2013. Beschikbaar via www.nvu.nl.
- ^{iv} European Medicine Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. London, 2013. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ^v Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, et al. 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. *European urology* 2013;64:249-56.
- ^{vi} Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *The journal of urology* 2013;189:2186-93.