

Expertenbrief No 85
Kommission Qualitätssicherung

Therapie der Belastungsinkontinenz - transurethrale Injektion von Bulking Agents

Autoren: V. Viereck, S. Mohr, S. Brandner, I. Zivanovic, C. Betschart
 Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und Beckenbodenpathologie AUG

	Evidenzlevel / Empfehlung
<p>Einleitung</p> <p>Schon junge Frauen können von Harninkontinenz betroffen sein, die Inzidenz steigt aber mit zunehmendem Alter (1). Die Harninkontinenz beeinträchtigt die Lebensqualität, beeinflusst die Arbeit, das Sexualleben und die Unabhängigkeit bei verschiedenen Alltagstätigkeiten und sportlichen Aktivitäten. Ungefähr die Hälfte der Personen mit Harninkontinenz leiden an Belastungsinkontinenz (2).</p> <p>Beckenbodenmuskeltraining ist die Erstlinienbehandlung der Belastungsinkontinenz. Wenn diese nicht den gewünschten Erfolg bringt, kommen andere konservative und operative Behandlungen zum Zuge. Hierzu zählen Tampon- und Pessareinlagen oder die operative Einlage einer suburethralen Inkontinenzschlinge (TVT, Tension-free Vaginal Tape) (3,4).</p> <p>Die TVT-Operation gilt in der Schweiz und im deutschsprachigen Raum als Goldstandard zur Behandlung der Belastungsinkontinenz. Faktoren wie Polymorbidität, eine eingeschränkte Narkosefähigkeit, ein hohes Alter, Adipositas, eine Antikoagulationstherapie oder Intrinsic Sphincter Deficiency (ISD) können aber den Erfolg einer TVT-Operation vermindern (4-7). Zudem führten Warnungen der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Verwendung von vaginalen, synthetischen Netzen in der Deszensuschirurgie (2008, 2011, 2016) dazu, dass in gewissen Ländern (England, Schottland, Neuseeland) seit 2017/2018 auch die synthetischen Inkontinenzschlingen nicht mehr angeboten werden (8). In Deutschland, Österreich und der Schweiz sind die TVT-Einlagen weiterhin uneingeschränkt zulässig, aber auch hier sind andere mesh-freie Alternativen gefragt. Mit der Injektion von Bulking Agents in die Harnröhre kann den Patientinnen eine weitere, weniger invasive Therapie der Belastungsinkontinenz angeboten werden.</p> <p>Es gibt zwei Klassen von Bulking Agents: die partikulären Bulking Agents wie Macroplastique®, Durasphere®, Coaptite® und Urolastic®, die sich nach trans- oder periurethraler Injektion verfestigen, und die homogenen gelartigen Bulking Agents wie beispielsweise Bulkamid®, die nach der Injektion in Grösse und Form unverändert bleiben (9-11). Das umliegende Gewebe reagiert mit den Materialien beider Klassen, was im Idealfall zu einer stabilen und dauerhaften Integration des Bulking Agents führt. Dadurch wird die Koaptation der Harnröhre verbessert, der Harnröhrenwiderstand im Ruhezustand erhöht und Kontinenz erreicht (9).</p> <p>Anwendung von Bulking Agents</p> <p>Das in der Schweiz am häufigsten angewendete Bulking Agent ist Polyacrylamid Hydrogel (PAHG, Bulkamid®). Im Jahr 2006 erhielt Bulkamid® das CE-Kennzeichen zur Anwendung bei der Behandlung der weiblichen Belastungsinkontinenz und 2020 folgte die FDA-Zulassung für den amerikanischen Markt (12). In diesem Expertenbrief werden andere Bulking Agents nicht evaluiert. Wirkung, Langzeitdaten und Sicherheit müssten individuell analysiert werden (11).</p>	

<p>Bulkamid®, vertrieben durch die Firma Axonics Inc., ist ein homogenes Hydrogel. Es handelt sich um eine jahrelang gut untersuchte Substanz, welche an allen Schweizer Universitätskliniken, vielen Kantonsspitälern und Privatkliniken angewandt wird. Das sterile, geruchlose und transparente Hydrogel aus 2.5 % Polyacrylamid (Trockenmasse) und 97.5 % Wasser hat vielseitige Eigenschaften. Es ist biokompatibel, nicht biologisch abbaubar, nicht resorbierbar, nicht migrationsfähig, nicht toxisch und nicht allergen (9). Der kurze Eingriff kann unter Lokalanästhesie oder in leichter Analgosedation durchgeführt werden und erfordert kein Absetzen der Antikoagulation. Heute werden unter urethroskopischer Sicht vier (und nicht wie früher drei) Depots à 0.5 ml im proximalen Urethradrittel injiziert. Die Depots sollten auf gleicher Ebene zirkulär positioniert werden, um das Urethralumen zu schliessen (Koaptation) (13,14).</p>	
<p>Wenige und vorübergehende Komplikationen nach Bulking Agent Der Eingriff ist weniger invasiv als die retropubisch eingelegten Inkontinenzschlingen. Komplikationen wie revisionsbedürftige Nachblutungen, Faszitis und materialbezogene Re-Operationen treten nach der Anwendung von PAHG praktisch nie oder nur in Ausnahmefällen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind akuter Harnverhalt (0-20%), Harnwegsinfektionen (1.6-40%) und de-novo-Drangsymptome (0-10%) (15,16).</p>	Ib / A
<p>Da das Kollektiv der potentiellen PAHG-Nutzerinnen ein gewisses Alter aufweist und nicht selten polymorbid ist, kann es bei geschwächtem Blasendetrusormuskel zur Restharnbildung oder selten Harnverhalt nach PAHG-Injektion kommen. Zudem spricht eine initial postoperativ erhöhte Restharnbildung für eine länger andauernde, bessere PAHG-Wirkung (14,17). Aus diesen Gründen ist die Anwendung im kurzstationären Setting empfohlen. Zudem sprechen auch das hohe Durchschnittsalter der Patientinnen und die dadurch bedingte langsamere Erholung für einen stationären Aufenthalt. Für Patientinnen, die ihre Blase wegen Restharn durch Pressen leeren, hat die PAHG-Therapie den Vorteil, dass der angewöhnte Pressmodus auch postoperativ beibehalten werden kann. Nach einer TVT-Insertion ist dies meist nicht mehr möglich.</p>	
<p>Erfolgsraten von PAHG (Bulkamid®) PAHG wurde in zwei randomisiert kontrollierten Studien (RCT) gegen andere Behandlungen der Belastungsincontinenz getestet, einmal gegen Contigen®, ebenfalls ein homogenes gelartiges Bulking Agent (18), und einmal gegen TVT (13). Die Ergebnisse nach Bulkamid®- und Contigen®-Behandlung waren ähnlich gut und anhaltend, mit einem geringen Risiko für schwerwiegende Komplikationen (18). Ein Jahr nach der PAHG-Injektion reduzierte sich die Anzahl Inkontinenzepisoden/Tag von 4.1 auf 1.4 und der Urinverlust/Tag nahm um 62 g ab (Pad-Test); die subjektive Heilungs-/Verbesserungsrate nach PAHG war 77.1% (18). Contigen®, ein Glutaraldehyd-behandeltes Rinderkollagen, ist 2011 wegen Absorption und darauffolgender Unwirksamkeit vom Markt genommen worden (19). Die zweite RCT - PAHG vs. TVT - bei durchschnittlich 50-jährigen Patientinnen mit primärer Belastungsincontinenz zeigte, dass die TVT Einlage der PAHG-Injektion überlegen ist. Die objektive Heilungsrate 3 Jahre nach der TVT Einlage war 83.1% (= negativer Husten- und Pad-Test), nach PAHG-Injektion 33.3% (per Protokoll-Analyse). Subjektiv geheilt oder gebessert waren jedoch alle Patientinnen im TVT-Arm und 84.8% im PAHG-Arm (20). Selbst in der Intention-to-Treat-Analyse war die Patientenzufriedenheit (VAS ≥80) nach 3 Jahren in der TVT-Gruppe (94.6%) signifikant höher als in der PAHG-Gruppe (67.7%) (20). Die Komplikationen hingegen waren im TVT-Arm höher, mit 6.7% Blasenperforationen und 3.3% Vaginalbanderosionen. Die Rate der Korrekturoperationen innerhalb der ersten drei postoperativen Jahren betrug 6.5 % in der TVT-Gruppe und 2.1% in der PAHG-Gruppe (20).</p>	Ib / A
<p>In einer Review von 2021 wurden die Ergebnisse von 17 PAHG-Studien (4 retrospektive, 11 prospektive, 2 RCTs, siehe oben) mit total 1583 Patientinnen mit primärer oder sekundärer Belastungsincontinenz zusammengefasst. Die kurzzeitige Erfolgsrate betrug 30-90% und die langzeitige Erfolgsrate 42-70% (15). PAHG hatte nur wenige und geringe, vorübergehende Nebenwirkungen; Erosionen und Migration wurden keine gefunden (15).</p>	Ib / A

<p>Langzeitdaten mit Nachuntersuchungen von 7-8 Jahren zeigten eine Heilungs-/Verbesserungsrate von 65.2% (21) und eine subjektive Erfolgsrate von 53% (22). Sonographisch konnten PAHG-Depots auch nach 7 Jahren noch nachgewiesen werden (23), d. h. nach optimaler Koaptation mit richtiger Positionierung und richtigem Volumen der Depots muss PAHG nicht mehr reinjiziert werden (22).</p>	<p>Ilb / B</p>
<p>Zur Behandlung der therapierefraktären Mischharninkontinenz kann PAHG mit einer intravesikalen Botulinumtoxin-Therapie kombiniert werden: PAHG gegen die Belastungs- und Botulinumtoxin gegen die Drangkomponente (14). Die Kombinationstherapie ist wirksam, nachhaltig und sicher, selbst bei einer älteren, gebrechlichen Studienpopulation mit diversen urogynäkologischen Voroperationen. Nach 4 Monaten lagen die objektiven Heilungsraten bei 73%, 53% und 42% und die subjektiven Heilungsraten bei 71%, 52% und 50% für Belastungs-, Drang- und Mischharninkontinenz. Nach 12 Monaten lagen die Heilungsraten immer noch vergleichbar hoch. Die Patientinnen profitierten vom kurzen chirurgischen Eingriff, ohne dass eine Vollnarkose oder das Absetzen der Antikoagulation erforderlich war (14).</p>	<p>Ila / B</p>
<p>Reinjektionsraten von PAHG Top-up Injektionen von PAHG sind möglich, wenn die erste Injektionssitzung noch nicht zur vollständigen Kontinenz geführt hat (13). Die Reinjektionsraten schwanken zwischen 0 und 77% (14,15). Wenn die Patientinnen gemäss Studienprotokoll in den ersten postoperativen Monaten gefragt wurden, ob sie eine Top-up Injektion wünschten, waren die Reinjektionsraten 43% (13), 35% (24), oder 77% (18). In der Studie zur Kombinationstherapie mit PAHG und Botulinumtoxin benötigte keine der Patientinnen eine Top-up Injektion. Allerdings wurde ihnen diese auch nicht innerhalb des Studienprotokolls angeboten (14).</p>	<p>Ib / A</p>
<p>PAHG bei primärer oder sekundärer Belastungsinkontinenz Seit der FDA Warnung wegen der vaginalen Netze und dem damit verbundenen Stopp der Schlingeneinlage in England (8) haben die Bulking Agents einen neuen Aufschwung erfahren. PAHG kann bei jüngeren prä- oder perimenopausalen Frauen als Primärtherapie angeboten werden. Allerdings ist das Ergebnis weniger gut als nach einer Schlingeneinlage (20). In den drei Jahren nach der PAHG -Injektion haben sich 31% der Patientinnen für eine nachträgliche TVT-Insertion entschieden (20).</p>	<p>Ib / A</p>
<p>Für eine primäre Injektionstherapie kommen Patientinnen mit komplizierenden Zusatzkriterien infrage. Dazu gehören ausgeprägte Adipositas, Polymorbidität mit eingeschränkter Narkosefähigkeit, höheres Alter, ausgedehnte Varikosis im kleinen Becken (Pelvic Congestion), Status nach Radikaloperation eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms oder Status nach lokaler Radiotherapie (25). In diesen Fällen ist die Einlage einer retropubischen Inkontinenzschlinge mit deutlich erhöhter Morbidität assoziiert. Ursprünglich wurden Bulking Agents bei störender Belastungsinkontinenz aufgrund von ISD eingesetzt (10). Die Bulking-Therapie eignet sich auch für Patientinnen mit unbeweglicher oder starrer Harnröhre. Die PAHG-Therapie ist auch möglich bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch, mit Mischharninkontinenz oder mit Wunsch nach einem minimal invasiven, mesh-freien Vorgehen (14,26).</p>	<p>Ila / B</p>
<p>Für eine sekundäre Therapie eignen sich Frauen mit Rezidiv nach Schlingeneinlage (16,27,28), Kolposuspensionsoperation (14), oder nach primärem Bulking (29).</p>	<p>Ila / B</p>
<p>Bei Frauen mit Rezidiv-Belastungsinkontinenz nach Schlingeneinlage (Salvage-Population) erzielte die PAHG-Injektion sehr gute Ergebnisse mit Heilungs-/Verbesserungsraten von 83.6 % nach 12 Monaten (16). Eine Heilungs- und Verbesserungsrate von 80% wurde in einer systematischen Metaanalyse mit 6 PAHG-Studien (4 retrospektive, 2 prospektive) bestätigt (27). Das Re-Bulking nach primärem Bulking - hauptsächlich mit PAHG - verbesserte das mittlere 24-Stunden-Padgewicht von 90 g auf 35 g und erreichte eine Trockenheitsrate (dry rate) von 36% (29).</p>	<p>Ila / B Ilb / B</p>

Die Kontinenz wird durch die Interaktion von primärer und sekundärer Inkontinenzbehandlung erreicht, beispielsweise mit der gemeinsamen Unterstützung der Harnröhre durch die Schlinge und das Bulking-Depot. Die funktionelle Bildgebung mittels Pelvic-Floor-Sonographie ist von entscheidender Bedeutung für die Planung der operativen Strategie und für die Nachkontrolle. Position, Grösse und Anzahl der PAHG-Implantate und die Lage des TVTs können im Ultraschall kontrolliert werden.

Zur Wahl und dem Outcome der sekundären Therapie nach Schlingenmisserfolg wurde ein Studienprotokoll einer niederländischen Gruppe publiziert, welches den Stellenwert von Bulking Agents versus einer zweiten Schlingenoperationen analysiert. Die Studie rekrutiert Patientinnen seit 2021 und Resultate werden in den kommenden Jahren erwartet (30).

Kostenübernahme

Die WZW Kriterien sind aufgrund der aktuellen Datenlage geprüft und erfüllt. Eine Kostenübernahme für die Diagnose Belastungsinkontinenz (ICD-10 N39.3) ist daher gegeben sowohl im Tarmed (21.2530 endurale Harninkontinenzoperation, paraurethrale Unterpolsterung) als auch im stationären Setting (DRG L06B oder L06A bei mult morbiden Patientinnen - CHOP 59.72). Sollte dennoch eine verlangt sein kann eine Vorlage auf der Homepage der AUG (www.urogyn.ch) heruntergeladen werden.

Konsequenzen für die Praxis

- Die Injektion von Bulking Agents in die Harnröhre ist eine erfolgreiche operative Therapie der Belastungsinkontinenz.
- Die Heilungs-/ Verbesserungsraten liegen bei ca. 80%.
- Der kurze Eingriff kann unter Lokalanästhesie oder in leichter Analgosedation durchgeführt werden und erfordert kein Absetzen der Antikoagulation.
- Wichtig für den Erfolg ist die optimale Platzierung der vier Bulkamid® Depots im proximalen Urethradritzel der Harnröhre unter urethroskopischer Kontrolle der Koaptation.
- Top-up Injektionen von PAHG sind möglich, wenn die erste Injektionssitzung noch nicht zur vollständigen Kontinenz geführt hat.
- Die Therapie ist langandauernd wirksam: Korrekt positionierte Depots können auch Jahre nach der Injektion mit Pelvic-Floor-Sonographie nachgewiesen werden.
- Die Pelvic-Floor-Sonographie ist von entscheidender Bedeutung für die Planung der operativen Strategie und für die Nachkontrolle. Position, Grösse und Anzahl der PAHG-Implantate können kontrolliert werden.
- Die Komplikationsrate ist gering und die Nebenwirkungen sind meist transient.
- PAHG kann bei jüngeren prä- oder perimenopausalen Frauen als Primärtherapie angeboten werden. Allerdings ist das Ergebnis weniger gut als nach einer Schlingeneinlage.
- In der Primärtherapie ist PAHG geeignet für betagte, multimorbide oder übergewichtige Frauen mit gynäkologischen Voroperationen, eingeschränkter Narkosefähigkeit, Antikoagulation oder Intrinsic Sphincter Deficiency (ISD).
- Eine transiente Restharnbildung unmittelbar postoperativ spricht für ein besseres Outcome.
- Die Überwachung eines möglichen Harnverhalts erfordert einen stationären Aufenthalt, insbesondere bei betagten oder multimorbiden Patientinnen.
- Für eine sekundäre Therapie eignen sich insbesondere Frauen mit Rezidiv nach Schlingen- oder Kolposuspensionsoperation, oder nach primärem Bulking.
- Zur Therapie der Mischharninkontinenz mit dominanter Belastungskomponente kann PAHG auch in Kombination mit Botulinumtoxin angeboten werden.
-

Datum: 23.04.2024

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthhaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Appendix, Abkürzungen: RCT, randomized controlled trial; TVT, Tension-free Vaginal Tape; ISD, Intrinsic Sphincter Deficiency

Deklaration von Interessenkonflikten

V. Viereck: keine

S. Mohr: keine

S. Brandner: keine

I. Zivanovic: keine

C. Betschart: keine

Literatur

Bei den Autoren.

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.