

FORTBILDUNG

Bandoperation, Anticholinergika, Botox

Therapie der Inkontinenz – ein Update

Grundversorger und Gynäkologin werden häufig mit Inkontinenz konfrontiert. Basisabklärung und konservative Therapien sind auch für nicht urogynäkologisch ausgerichtete ÄrztInnen problemlos möglich. In einer Übersicht werden die grossen Themenblöcke Belastungsinkontinenz und überaktive Blase besprochen und aktuelle Fragen diskutiert. Ganz viel Neues gibt es zwar nicht unter der Sonne (1) aber es lohnt sich, den aktuellen Stand des Wissens zusammenzufassen.

Les médecins de premier recours et les gynécologues sont souvent confrontés à l'incontinence. L'évaluation et les traitements conservateurs sont possibles sans problèmes aussi pour les médecins non alignés à l'urogynécologie. Dans une vue d'ensemble, les principaux sujets de l'incontinence de stress et d'hyperactivité vésicale sont discutés et des questions d'actualité sont débattues. Il n'y a pas beaucoup de nouvelles sous le soleil (1) mais il est utile de résumer l'état actuel des connaissances.

Gibt es eine medikamentöse Therapie der Belastungsinkontinenz? Seit 2004 ist in Deutschland Yentreve® (Duloxetin) für die Indikation „Belastungsinkontinenz“ zugelassen (Dosierung: 60 mg einmal täglich). Es ist ein Serotonin – Noradrenalin – Wiederaufnahmehemmer und wirkt über den im Sakralmark gelegenen Onuf'schen Kern tonisierend auf den Rhabdomyosphinkter der Urethra. In der Schweiz ist Duloxetin lediglich als Antidepressivum Cymbalta® registriert und kann bei Belastungsinkontinenz „off label“ rezeptiert werden.

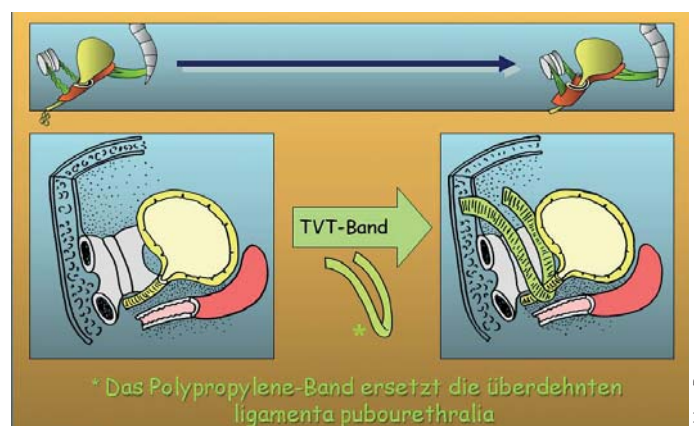
Die medikamentöse Behandlung der Belastungsinkontinenz ist nicht sehr erfolgreich (2), in ausgewählten Fällen ist man aber froh, eine Alternative zur Chirurgie zu haben.



Dr. med. Daniel Passweg
Zürich

Bänder bei Belastungsinkontinenz: Die Ausgangslage entscheidet über den Erfolg

Die Urethralinsuffizienz ist letztlich ein chirurgisches Leiden, noch viel mehr seit Ulmsten nach sorgfältiger Grundlagenforschung zum Kontinenzmechanismus (Integraltheorie nach Ulmsten) mit dem TVT (tension free vaginal tape) eine einfache, minimal invasive und äusserst effektive Operation entwickelte. Jahre später wurde der retro-pubische Zugang mit einer transobturatorischen Bandpassage durch Delorme ergänzt. Dies mit der Idee, eine kürzere Passage zu schaffen, Blasenperforationen zu vermeiden und mit einem flacheren Winkel



Integraltheorie/TVT-Band

Abb.: Passweg

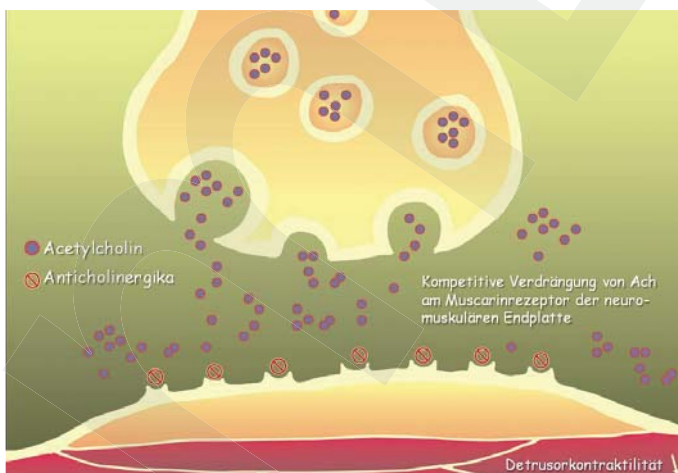
die Urethra weniger einzuengen. Heute hat man viel verschiedene Bandsysteme zur Auswahl. Retropubische wie auch transobturatorische Schlingen beheben die Belastungsinkontinenz in einer Multizenterstudie in ca. 80% (3), insofern kann man das Band frei wählen. Aber Achtung: Das verwendete Band soll aus monofilamentärem Polypropylen grobporig geflochten sein, dies garantiert, dass die Schlinge leicht einwächst und sich nicht infiziert.

Selten diktiert die medizinische Situation das Band: Ein obliteriertes cavum Retzii zwingt zum transobturatorischen Weg; ist andererseits die membrana obturatoria schon durch ein vorderes Netz „besetzt“, wird man den retropubischen Weg wählen. Wir pflegen darum in der Frauenklinik Triemli mit dem TVT exact von J&J einen retropubischen und mit Monarc von AMS einen transobturatorischen „outside in“ Zugang. Die Auswahl entspricht persönlichen Vorlieben und Erfahrungen und ist keine Empfehlung.

In der Originalmethode werden die Schlingen in Analgesedation und Lokalanästhesie eingelegt. Der intraoperative Hustentest kann den Operateur zur Überkorrektur verführen und es ist nicht falsch, darauf zu verzichten. Die Einlage ist auch in einer kurzen Masken – oder Intubationsnarkose oder in Spinalanästhesie möglich. Am Operationstag ist wegen der lokalen Schwellung Resturin normal.

Der Erfolg einer Bandoperation hängt viel weniger vom verwendeten Band als von der individuellen Ausgangssituation ab: Ist die suburethrale Region mobil (gut) oder starr (schlechter), ist die Urethra normoton (gut) oder hypoton (schlechter), handelt es sich um eine reine Belastungsinkontinenz (gut) oder um eine gemischte Inkontinenz mit zusätzlichen Drangbeschwerden (schlechter), ist es ein Ersteingriff (gut) oder eine Reoperation (schlechter) und ist der Operateur routiniert und mit dem System vertraut (gut) oder in der Lernkurve (schlechter). Selbstverständlich darf man auch bei einer ungünstigen Ausgangssituation die Indikation zur Operation stellen. Relevant ist, dass man der Patientin und sich selbst gegenüber die Erfolgchancen einer Bandoperation korrekt einschätzt.

Die Patientinnen bleiben auch Jahre nach einer Bandoperation kontinent: In einer skandinavischen Studie blieben nach 11 Jahren 90% der Patientinnen objektivierbar geheilt und lediglich 3% der Patientinnen beurteilten die Operation als Misserfolg (4).



Anticholinergika reduzieren die über den Parasympathikus vermittelte Detrusorkontraktion

Der Weg, den die Nadel nimmt, definiert die möglichen Komplikationen (4): Die retropubische Passage kann zu Blutungen (Venen im cavum Retzii), Blasenverletzungen (irrelevant da problemlos zu korrigieren) und zur Überkorrektur führen. Die transobturatorische Passage begünstigt Perforationen oder Arrosionen im seitlichen Scheidengewölbe, Dyspareunie, Muskelschmerzen in den Adduktoren (Oberschenkelinnenseite) und Irritation von Nervenästchen. Mit Letzterem ist schwierig umzugehen, da lang anhaltende Beschwerden möglich sind. Infektiöse Komplikationen sind insgesamt sehr selten, aber gerade beim transobturatorischen Band wegen des erschwerten anatomischen Zugangs mühsam.

Ob sich kürzere selbstfixierende Bänder, die keinen Durchzug mehr brauchen, etablieren und sich damit die Diskussion um den Zugangsweg erübrigt, wird sich zeigen.

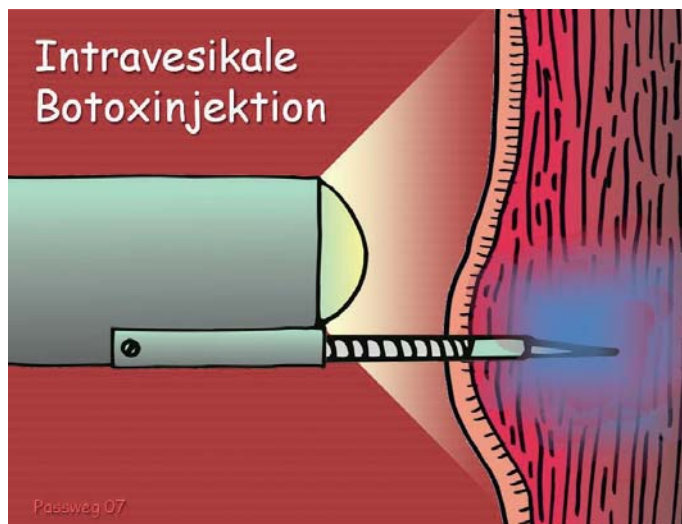
Take-Home Message

- ◆ Die beste Schlinge ist die Schlinge, mit der der Operateur Erfahrung hat. Merke für die Einlage: Alle Bänder „tension free“ einlegen! Eine schonende und minimalistische Präparation unter der kurzen weiblichen Urethra ist anzustreben.
- ◆ Was man von der Netzchirurgie lernen kann: Auch bei den Band-einlagen verhindert eine „full thickness“-Präparation Bandarrosion.

Belastungsinkontinenz: Hat die Pessartherapie noch eine Berechtigung?

Die modernen Schlingenoperationen sind minimalinvasiv und sehr effektiv, insofern ist die etwas umständliche Pessartherapie in den Hintergrund getreten. Völlig out sind die Pessare aber bei weitem nicht. Bei jungen Frauen mit offener Familienplanung ist die seriöse Gynäkologin zurückhaltend mit Operieren. Wegwerfpessare wie Contam® oder Contrelle® oder Urethralpessare aus Silikon können gezielt situativ für Belastungssituationen (Aerobic, Tennis, Joggen...) eingesetzt werden, genügen für diesen Zweck oder helfen, die Zeit bis zur definitiven chirurgischen Sanierung zu überbrücken.

TAB. 1		Anticholinergika	
Wirkstoff	Markenname	Dosierungen	Einnahmemodus
Darifenacin	Emselex®	7,5mg/15mg	1 Tbl täglich
Fesoterodin	Toviaz®	4mg/8mg	1 Tbl täglich (abends)
Oxybutynin	Lyrinel® Oros®	5mg/10mg/15mg	1 Tbl täglich
Oxybutynin	Ditropan®	5mg	3 Tbl täglich
Oxybutynin	Kentera® – Pflaster	3,9mg in 24h	2 mal wöchentlich
Solifenacin	Vesicare®	5mg/10mg	1 Tbl täglich
Tolterodin	Detrusitol®	2mg/4mg	1 Tbl täglich (abends)
Tropiumchlorid	Spasmo-Urgenin® – Neo	20mg	2 Tbl täglich



Unter cystoskopischer Kontrolle werden an 15–20 Stellen 100E Botox® in den Detrusormuskel injiziert, das Trigonum wird ausgespart

Belastungsinkontinenz: Und die Physiotherapie?

Die Zeit der Gruppenbeckenbodengymnastik ist vorbei, sie ist einer individuellen computerunterstützten physiotherapeutischen Einzelbehandlung gewichen, welche durch speziell ausgebildete und entsprechend eingerichtete Physiotherapeutinnen durchgeführt wird. Biofeedbacktechniken spielen eine wichtige Rolle. Der korrekte Einsatz und die Kontraktionskraft des Beckenbodens können von der Patientin und der Therapeutin optisch kontrolliert werden, was garantiert, dass die richtigen Muskeln zum Einsatz kommen.

Prinzipiell soll man, bevor operiert wird, konservative Therapien ausschöpfen. Obwohl nicht gleich effektiv wie die Chirurgie kann die Physiotherapie genügen. Bei leichten Inkontinenzformen, bei jungen Frauen in der Familienplanung oder bei postpartaler Inkontinenz führt kein Weg an der Physiotherapie vorbei.

Behandlung der überaktiven Blase: Welches Anticholinergikum?

Die idiopathische überaktive Blase (OAB = overactive bladder) ist ein chronisches Leiden mit besseren und schlechteren Phasen. Die Ärztin verwaltet die Krankheit, heilen kann sie kaum. Die Behandlung ist multimodal.

Anticholinergika:

Anticholinergika verdrängen kompetitiv den Neurotransmitter Acetylcholin von den Muskarinrezeptoren der neuromuskulären Endplatte des Detrusormuskels und reduzieren so dessen Kontraktionsbereitschaft.

Um es vorwegzunehmen: Das beste Anticholinergikum gibt es nicht. Wir arbeiten mit Fesoterodin (Toviaz®), einem neueren extended-release Präparat, das in 2 Dosierungen angeboten wird und halten Trosipiumchlorid (Spasmo-Urgenin® Neo) für geriatrische Patientinnen mit kognitiven Störungen in Reserve, weil es als quartäres Amin die Blut-Hirnschranke nicht passiert. Als weitere Reserve das Oxybutynin-Pflaster (Kentera®) für Patientinnen, die keine oder keine weiteren Tabletten schlucken wollen oder können. Dies sind persönliche Vorlieben und keine Empfehlungen.

Die medikamentöse anticholinerge Therapie ist ein Hauptpfeiler in der Therapie der überaktiven Blase, aber es ist ein problematischer. Bei Anticholinergika kämpfen leider alle mit den gleichen Problemen: 1.) Die parasympatischen muskarinergen Rezeptoren lassen sich mit der medikamentösen Therapie nicht isoliert an der Blase blockieren. Darum führen anticholinerge Medikamente mit steigender Dosierung unweigerlich durch Blockierung von Muskarinrezeptoren anderer Organe zu den bekannten unangenehmen parasympathikolytischen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodationsstörung, trockenen Augen, Tachykardie oder zur Verminderung kognitiver Leistung. Die obligaten Nebenwirkungen verhindern, optimal hoch zu dosieren und die Blase maximal zu lähmen. Da die verschiedenen Anticholinergika (s. Tab. 1) in ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind (5), wird in der Bewerbung der Medikamente intensiv betont, dass das eine Medikament etwas weniger der einen oder anderen Nebenwirkung aufweisen soll; Feinheiten, die im klinischen Alltag kaum zum Tragen kommen. Auch mit der gezielten pharmakologischen Ansteuerung von Subtypen anticholinergischer Rezeptoren (M3- Selektivität), erreicht man weder pharmakologisch noch klinisch eine hohe Spezifität.

Ich bin darum der Meinung, dass es sich nicht lohnt, bei einer Patientin endlos Anticholinergika durchzuprobieren; helfen ein, maximal zwei Präparate nicht, oder werden Nebenwirkungen nicht toleriert, darf die Patientin als therapierefraktär für die medikamentöse anticholinerge Therapie gelten.

2.) Die meisten Studien zu anticholinergen Medikamenten konzentrieren sich auf die Erfassung anamnestischer Daten wie zum Beispiel Anzahl Miktionen oder Anzahl Inkontinenzepisoden pro Zeiteinheit, protokollieren kurze 12 Wochen und beeindrucken durch einen faszinierend hohen Placeboeffekt in der Kontrollgruppe. Dies zeigt, dass man keine zu hohe Erwartungshaltung bezüglich des therapeutischen Effektes anticholinergischer Medikamente haben soll. Wenn Herbison in einer grossen Übersichtsarbeit zeigt, dass Anticholinergika konkret im Schnitt eine Inkontinenzepisode pro 48 Stunden verhindern (6), dann ist das zwar statistisch relevant aber ziemlich ernüchternd. Über Langzeitverläufe und Therapieabbrüche weiss man wenig.

Take-Home Message

- ◆ Bei der Primärtherapie der überaktiven Blase sind Anticholinergika wichtig, haben aber ihre Grenzen. Wählen sie ein Präparat aus und gewinnen sie damit Erfahrung. Falls ineffektiv soll nach 2 bis 4 Wochen eine höhere Dosis verschrieben werden. Die medikamentöse Therapie soll zwingend mit additiven Massnahmen wie Applikation lokaler Östrogene, Einnahme von Preiselbeerprodukten, Gewichtsreduktion (7), Verhaltenstraining (8), Beckenbodentraining mit Biofeedback (9), und Elektrostimulation ergänzt werden. Grosse Trinkmengen und exzessiver Konsum koffeinhaltiger Getränke sollen vermieden werden (10).

Reservetherapie bei der überaktiven Blase: Botoxinjektion

Die Idee ist bestechend: Anstatt den ganzen Körper mit Medikamenten zu fluten, bringt man das Medikament an den gewünschten Ort, erzielt den angestrebten anticholinergen Effekt lokal und vermeidet systemische Nebenwirkungen. Konkret führt das Nerven-

gift Botulinumtoxin (Botox®) zu einer zeitlich beschränkten, reversiblen chemischen Denervation des Detrusormuskels. Die intravesikale Botoxininjektion ist ein Schweizer Kind: Frau Prof. B. Schurch und ihr Team waren massgeblich an der Entwicklung dieser Therapie beteiligt. Während in einer ersten Phase neurologisch bedingte Blasenstörungen mit intravesikalen Botoxininjektionen behandelt wurden (11), konnte in einer zweiten Phase die Indikation erfolgreich auf die idiopathische überaktive Blase ausgeweitet werden.

Es sind nicht nur anamnestiche Parameter wie Inkontinenzepisoden oder Anzahl Miktionen pro Tag und Nacht, die sich unter der invasiven Botoxtherapie deutlich bessern, sondern es werden auch beeindruckende Veränderungen objektiver urodynamischer Parameter dokumentiert: Die Blasenkapazität wird erhöht, der erste Harndrang tritt erst bei höherer Blasenfüllung auf und der maximale Detrusordruck sinkt (12).

Intravesikal injiziertes Botox® kann etwa neun Monate wirken. Klingt die Wirkung ab, muss die Injektion wiederholt werden. Post-interventionelle Harnretention kann vorkommen und eine Selbstkatheterisierung notwendig machen. Über Langzeitverläufe weiss man wenig.

Das Medikament Botox® ist in der Schweiz für die Indikation OAB nicht registriert und wird „off label“ eingesetzt, entsprechend vergüten die Kassen die Medikamentenkosten nur in Ausnahmefällen. Darüber ist die Patientin zu informieren. Es wird erwartet, dass in den USA die FDA in absehbarer Zeit Botox® für diese Indikation zulassen wird, dann darf man auch für die Schweiz hoffen.

Take-Home Message

- ◆ Die intravesikale Botoxininjektion ist eine technisch einfache minimal invasive Therapie. Wenn first line Therapien wie anticholinerge Medikamente nicht greifen, nicht toleriert werden oder kontraindiziert sind (z.B. nicht behandeltes Engwinkelglaukom), ist Botox® Reservebehandlung erster Wahl.

Literatur:

1. Salamon, Sohn Davids, Kohelet, 1/9
2. Hunskaar S, Welle-Nilsen LK. The market lifecycle of duloxetine for urinary incontinence in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):217-22.
3. Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM et al.; Urinary Incontinence Treatment Network. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. *N Engl J Med* 2010 (3. Juni); 362: 2066-76.
4. Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, Falconer C., Eleven years prospective follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 Aug;19(8):1043-7. Epub 2008 Jun 6.
5. Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, Ward RM, McKoy JN, Jerome RN, Micucci SR, Meints L, Fisher JA, Scott TA, Slaughter JC, Blume JD. Treatment of overactive bladder in women. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009 Aug;(187):1-120, v.
6. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ.* 2003 Apr 19;326(7394):841-4.
7. Wing RR, Creasman JM, West DS, Richter HE, Myers D, Burgio KL, Franklin F, Gorin AA, Vittinghoff E, Macer J, Kusek JW, Subak LL; Improving urinary incontinence in overweight and obese women through modest weight loss. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):284-92.
8. Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD001308.
9. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD005654.
10. Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G., Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs.* 2002 Apr 25-May 8;11(8):560-5.
11. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D., Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):692-7.
12. Schmid DM, Saueremann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strelbel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):177-85.

Dr. med. Daniel Passweg

Chefarzt-Stellvertreter, Frauenklinik Stadtspital Triemli
Birmensdorferstr. 501, 8063 Zürich
daniel.passweg@triemli.stzh.ch