

Neue minimal-invasive Methoden bei Belastungsinkontinenz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 06
ISSN online 1998-0469

Neue minimal-invasive Methoden bei Belastungsinkontinenz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2008

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Claudia Pramesberger
Christopher Adlbrecht
Rosemarie Felder-Puig

Literaturrecherche: Beate Guba

Wien, März 2008

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



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

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

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

Decision Support Document Nr. 06
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Neue minimal-invasive Methoden bei Belastungsinkontinenz.....	5
1.1 Hintergrund	5
Belastungsinkontinenz bei Frauen	5
Belastungsinkontinenz bei Männern.....	6
1.2 Beschreibung der Methoden.....	7
1.2.1 Urocell®: Transfer autologer adulter Stammzellen (Myoblasten/Fibroblasten) bei Frauen und Männern.....	7
1.2.2 Argus™: adjustierbare Schlinge für Männer	7
1.2.3 Safyre™: adjustierbare Schlinge für Frauen.....	7
1.2.4 ProACT™ Mikroballeon für Männer	8
1.2.5 ACT™ Mikroballeon für Frauen	8
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	8
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	8
2 Literatursuche und -auswahl	9
2.1 Fragestellung	9
2.2 Einschlusskriterien.....	9
2.3 Literatursuche.....	10
2.4 Literatúrauswahl	11
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	13
4 Datenextraktion	13
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	13
4.2 Wirksamkeit.....	19
4.2.1 Urocell®(Myoblasten/Fibroblastentransfer).....	19
4.2.2 Argus™-adjustierbare Schlinge für Männer.....	19
4.2.3 Safyre™-adjustierbare Schlinge für Frauen	19
4.2.4 Pro-ACT™ adjustierbarer Mikroballeon für Männer	20
4.2.5 ACT™ adjustierbarer Mikroballeon für Frauen.....	20
4.3 Sicherheit und Mortalität	21
4.3.1 Urocell® (Myoblasten/Fibroblastentransfer).....	21
4.3.2 Argus™-adjustierbare Schlinge für Männer.....	21
4.3.3 Safyre™-adjustierbare Schlinge für Frauen	21
4.3.4 Pro-ACT™ adjustierbarer Mikroballeon für Männer	22
4.3.5 ACT™ adjustierbarer Mikroballeon für Frauen.....	22
5 Stärke der Evidenz.....	23
6 Empfehlung.....	27
6.1 Urocell® (Myoblasten/Fibroblastentransfer)	27
6.2 Argusschlinge™ für Männer	27
6.3 Safyreschlinge™ für Frauen	28
6.4 ProACT™ Mikroballeon für Männer.....	28
6.5 ACT™ Mikroballeon für Frauen.....	28
7 Literaturverzeichnis.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	9
Tabelle 4.1.1: Darstellung der Studienergebnisse zu Urocell® (Frauen und Männer)	14
Tabelle 4.1.2: Darstellung der Studienergebnisse zu Argus™-Schlinge für Männer	15
Tabelle 4.1.3: Darstellung der Studienergebnisse zur Safyre™-Schlinge für Frauen	16
Tabelle 4.1.4: Darstellung der Studienergebnisse zu ProACT™ Mikroballon für Männer.....	17
Tabelle 4.1.4: Darstellung der Studienergebnisse zu ACT™ Mikroballon für Frauen.....	18
Tabelle 5.1: Evidenzprofil zur Wirksamkeit.....	24
Tabelle 5.2: Evidenzprofil zur Sicherheit	25
Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	27

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree).....	11
--	----

1 Neue minimal-invasive Methoden bei Belastungsinkontinenz

1.1 Hintergrund

Weltweit leiden rund 30% aller Frauen sowie 15% aller Männer über 60 Jahren an den Symptomen einer Harninkontinenz, die sich in eine Belastungsinkontinenz (49%), eine Dranginkontinenz (22%) und eine Mischinkontinenz (29%) unterteilen lässt [1]. Die Belastungsinkontinenz ist durch einen insuffizienten Harnröhrenverschluss gekennzeichnet, wodurch es zu einem unwillentlichen Harnverlust bei intraabdomineller Drucksteigerung (z.B. Husten) kommt.

**Insuffizienter
Harnröhren-Verschluss**

Belastungsinkontinenz bei Frauen

Zwei Faktoren können bei Frauen zur Belastungsinkontinenz führen: einerseits eine Hypermobilität des Blasenhalses, andererseits eine Schädigung des urethralen Rhabdosphinkters. Wichtige Risikofaktoren sind mechanische Traumata durch Geburten, Alter und Übergewicht. Konservativ wird v.a. mit Beckenbodentraining behandelt. Höhergradige Inkontinenz lässt sich allerdings nur unbefriedigend konservativ behandeln, deshalb wird bei ausgeprägten Fällen eine chirurgische Therapie empfohlen.

**Blasenhals-
Hypermobilität und
Schädigung des
Rhabdosphinkters**

Chirurgischer Goldstandard war lange Zeit die retropubische Kolposuspension (Burch), bei der der Blasenhals angehoben und fixiert wird. Die Heilungsrate der Inkontinenz durch eine Kolposuspension wird mit 85-90% nach 1 Jahr und mit 70% nach 5 Jahren angegeben [2].

Burch-Kolposuspension

In den letzten Jahren hat sich aber immer mehr der Einsatz der spannungsfreien, transvaginal eingebrachten, retropubischen, midurethralen Schlinge (TVT) durchgesetzt und die Kolposuspension als Goldstandard vielerorts abgelöst, u.a. wegen der kürzeren Eingriffsdauer und des kürzeren Spitalsaufenthalts. Die midurethralen Schlingen wirken funktionell als unterstützende „Hängematten“, die eine Schwäche der Beckenbodenmuskulatur und der stützenden Bänder und Faszien ausgleichen. TVT zeigen gemäß Literatur Heilungsraten von 85-89% nach 3-5 Jahren [2].

Midurethrale Schlingen

Zwischenzeitlich entwickelten sich weitere Modifikationen der midurethralen Schlingenmethode, in Hinblick auf Zugangsweg, wie z.B. der transobturatorische Zugang (TOT), die verwendeten Instrumente und die eingesetzten Materialien. Obwohl Schlingen aus synthetischen Materialien eine höhere Rate an Erosionen und Infektionen zeigen [3], haben sie eine Reihe an Vorteilen gegenüber autologen Schlingen, u.a. durch einfach modifizierbare Größe und lange Haltbarkeit. Generell sind bei synthetischen Schlingen Fasertyp, Faserflexibilität sowie die Porengröße wichtig, weil dies mit deutlich unterschiedlichen Komplikationsraten [4] assoziiert ist. Die verschiedenen Modifikationen der Schlingenmethode dürften laut einem kanadischen HTA-Report (2006) [2] sehr ähnliche Heilungsraten wie TVT erzielen.

**Modifikationen der
TVT-Schlingen**

Bulking agents Ferner werden aufgrund der vergleichsweise niedrigeren Komplikationsraten und der minimalen Invasivität immer noch submuköse Infiltrationen mit verschiedenen bulking agents durchgeführt. Die bulking agents führen zu einem Anstieg des urethralen Widerstands, die Wirkung hält aber üblicherweise nur relativ kurz an [5,6].

Belastungsinkontinenz bei Männern

Sphinkterschädigung nach Prostata-OP bei Männern Bei Männern tritt eine Belastungsinkontinenz fast ausschließlich nach Prostata-OP, v.a. nach radikaler Prostatektomie, auf und ist Folge einer Rhabdosphinkterschädigung und/oder einer Detrusorinstabilität. Während eine Detrusorinstabilität medikamentös behandelt werden kann, muss eine ausgeprägte Rhabdosphinkterschädigung zumeist chirurgisch behandelt werden. Die Inzidenz einer Belastungsinkontinenz nach radikaler Prostatektomie beträgt zwischen 20 und 40% [7]. Wenn eine ausgeprägte Belastungsinkontinenz durch Rhabdosphinkterschädigung auch noch nach 6-12 Monaten trotz konservativer Therapie mittels Beckenboden- und Blasentraining besteht, wird eine chirurgische Therapie empfohlen.

Goldstandard artifizieller Sphinkter Goldstandard in schweren Fällen ist die Implantation eines artifiziellen Sphinkters. Die Heilungsrate liegt nach einer Langzeitstudie mit 47 Patienten von Simon et al [8] bei 87%, allerdings ist die hohe Erfolgsrate eingeschränkt durch eine hohe Komplikationsrate (u.a. mechanisches Versagen 19%, Infektionen 10,6%, Erosionen 4%, 5-Jahres-Revisionsrate 25,5%).

Bulking agents und Schlingen Submuköse Infiltrationstherapie mit bulking agents hat eine deutlich niedrigere Komplikationsrate [9] und kann problemlos wiederholt werden, zeigt aber meist nur kurzfristige Erfolge. Seit einiger Zeit werden auch bei Männern verschiedene bulbourethrale und perineale Schlingen mit autologem und Fremdmaterial eingesetzt. Sie zeigen etwas niedrigere (lt. Literatur 53-85%) [10] Heilungsraten als der artifizielle Sphinkter, und eignen sich speziell für weniger schwere Fälle von Belastungsinkontinenz. Die Eingriffe benötigen weniger Zeit, sind weniger invasiv und die implantierten Schlingen können bei Versagen zumeist einfach wieder entfernt werden. Problematisch speziell bei den Schlingen aus Fremdmaterial sind aber die potentielle Gefahr einer Überkorrektur mit Harnverhalt oder einer Unterkorrektur mit weiterem Harnverlust bei postoperativ nicht adjustierbaren Schlingen, eine hohe Rate an Patienten mit perinealen Schmerzen oder Taubheit sowie eine hohe Rate an Erosionen und Infektionen [10].

1.2 Beschreibung der Methoden

In Österreich sind von den neueren Methoden derzeit die unter 1.2.1 bis 1.2.5 beschriebenen Produkte in Erprobung bzw. bereits in klinischem Einsatz:

1.2.1 Urocell®: Transfer autologer adulter Stammzellen (Myoblasten/Fibroblasten) bei Frauen und Männern

In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass aus Skelettmuskulatur gewonnene adulte Stammzellen in der Lage sind, postmitotische, mehrkernige Myotubuli, als auch Muskelfasern zu bilden, die im Wirts-Muskel auch Anschluss an die Innervation gewinnen können [11]. Bei der Urocell®-Methode wird den PatientInnen eine Muskelbiopsie am Oberarm in Lokalanästhesie entnommen. Daraus werden in Folge über mehrere Wochen Myoblasten- und Fibroblastenkulturen gezüchtet. Bei Erreichen der gewünschten Zellzahl werden im ersten Schritt die Fibroblasten mit ca. 2ml Kollagen als Trägermaterial gemischt, um eine Migration der Fibroblasten nach Injektion zu verhindern. Im zweiten Schritt werden diese Fibroblasten (Gesamtapplikation von ca. $3,8 \times 10^7$ Zellen) an mehreren Stellen in die Submukosa der Harnröhre unter Ultraschallkontrolle injiziert, um Atrophien der Urethra Schleimhaut auszugleichen und eine Zunahme der Urethradicke zu erreichen (bulking effect). Dann werden die kultivierten Myoblasten (Gesamtapplikation von ca. $2,8 \times 10^7$ Zellen) in mehreren Portionen wiederum unter Ultraschallkontrolle in den Rhabdosphinkter appliziert, mit dem Ziel den Muskel zu rekonstruieren und funktionelle Defekte auszugleichen. Nach der Implantation müssen die PatientInnen über mehrere Wochen ein gezieltes Sphinktertraining sowie eine transrektale bzw. transvaginale Elektrostimulation durchführen, um das Einwachsen und Integrieren der injizierten Zellen zu fördern.

Einsatz bei Insuffizienz des Rhabdosphinkters

1.2.2 Argus™: adjustierbare Schlinge für Männer

Das adjustierbare Schlingen-System Argus™ besteht aus einem Silikonpolster, das über Silikonbänder nach ventral gezogen und über der Rektusfaszie mit Kunststoffplatten fixiert wird. Eine Nachadjustierung kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden und soll Über- bzw. Unterkorrektur des urethralen Widerstands verhindern.

Postoperativ adjustierbare Schlinge

1.2.3 Safyre™: adjustierbare Schlinge für Frauen

Die Safyre™-Schlinge besteht aus einem monofilamentären Polypropylenmaterial und wird zwischen zwei seitlichen, selbstverankernden Silikonpfeilern gehalten. Die Schlingenenden werden subkutan platziert, was bei Bedarf eine spätere Nachadjustierung erlaubt. Die Safyre™-Schlinge kann sowohl über einen transvaginal-retropubischen als auch einen transobturatorischen Zugang platziert werden kann.

Zwei Zugangswege bei Safyre™

1.2.4 ProACT™ Mikroballon für Männer

Füllvolumen der Ballons regulierbar

Das ProACT™-System besteht aus 2 kontrastmittelgefüllten Silikonballons, die über einen perinealen Zugang beidseits des Blasenhalses unter röntgenologischer Kontrolle platziert werden. Ein in die Harnröhre platziertes Zystoskop, über das die Blase mit Kontrastmittel gefüllt wird, ermöglicht intraoperativ die Lagebestimmung von Harnröhre und Blase. Über subkutan platzierte Titanium-Ports im Skrotum kann das Füllvolumen der Ballons und somit der urethrale Widerstand während und nach dem Eingriff reguliert werden. Die Nachjustierung ist ohne Lokalanästhesie möglich.

1.2.5 ACT™ Mikroballon für Frauen

Adjustierung erst nach mehreren Wochen

Das ACT™-System besteht aus 2 adjustierbaren, kontrastmittelgefüllten Silikonballons und je einem subkutan im Bereich der großen Schamlippen platzierten Titanium-Port. Das System wird über einen Trokar, ausgehend von einer ca. 2cm großen Inzision der großen Schamlippen, im Bereich des Blasenhals positioniert. Adjustierungen des Füllvolumens der Ballons werden erst nach einigen Wochen vorgenommen damit sich eine Pseudokapsel, zur Fixierung der Position der Mikroballeons, bilden kann.

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Wiederherstellung der Kontinenz

Alle beschriebenen Interventionen kommen bei einer ausgeprägten Belastungsinkontinenz nach Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten zum Einsatz. Therapeutisches Ziel ist eine Wiederherstellung der Kontinenz.

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Frequenz und Kosten gemäß eingereichten Vorschlägen

Gemäß dem beim BMGFJ eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag zu ProACT™ ist im Krankenhaus Weinviertel-Korneuburg/Stockerau mit 40-50 Eingriffen pro Jahr zu rechnen. Die Kosten pro Eingriff wurden im Vorschlag nicht beziffert.

Bezüglich des vom KH der Elisabethinen Linz eingereichten Vorschlags zur Inkontinenztherapie mittels autologer Myo- und Fibroblasten ist im genannten KH mit 15 Eingriffen pro Jahr zu rechnen. Die voraussichtlichen Kosten liegen bei ca. 8.100 Euro pro Aufenthalt.

Zu den anderen Methoden liegt derzeit kein Vorschlag vor.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Sind die neuen minimal-invasiven Methoden (Urocell[®], Safyre[™], Argus[™], ACT[™], ProACT[™]) bei PatientInnen mit ausgeprägter Belastungsinkontinenz und nach Ausschöpfung konservativer Behandlungsmöglichkeiten, wirksame und sichere Alternativen zu etablierten chirurgischen Therapieoptionen?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	Frauen mit Belastungsinkontinenz bzw. Männer mit Post-Prostatektomie (Belastungs)-Inkontinenz, die auf konservative Therapie nicht angesprochen haben
Interventionen	Minimal invasive Zelltherapie (Urocell [®]) Minimal invasive Schlingenmethode (Safyre [™] für Frauen, Argus [™] für Männer) , Minimal invasive Ballonmethode (ACT [™] für Frauen, ProACT [™] für Männer)
Kontrollinterventionen	Chirurgische Standardtherapie bei Belastungsinkontinenz nach erfolgloser konservativer Therapie Frauen: Kolposuspension, TVT (spannungsfreie Schlinge); ferner: submuköse Injektionstherapie (bulking agents) bei Harnröhrenhypotonie Männer: Submuköse Injektionstherapie (Bulking agents), Artifizieller Sphinkter
Outcomes (Zielvariablen)	Kontinenz/Trockenheit (subjektiv und objektiv; Vorlagenzählung, Stresstest, Urodynamik), Lebensqualität, Komplikationen während oder nach dem Eingriff, Mortalität
Studiendesign	Alle prospektiven Studien mit mindestens 1 Jahr Follow-up und mindestens 10 eingeschlossenen PatientInnen

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Die systematische Literatursuche wurde am 18.11.2007 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase via Ovid
- ✿ All EBM Reviews via Ovid
- ✿ HTA-Datenbank des CRD York
- ✿ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✿ INAHTA-Datenbank

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ WHO Health Evidence Network
(<http://www.euro.who.int/HEN>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)

Literatursuche eingeschränkt auf Zeitraum 2002-2007

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2002-2007 und in Medline auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 429 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Hersteller- informationen

An die Hersteller wurden Anfragen bzgl. Literatur und Informationen gestellt. Bis auf eine Fachinformation bezüglich Urocell® lieferten die Hersteller keine zusätzlichen Informationen.

Ingesamt 472 Arbeiten identifiziert

Durch Handsuche wurden zusätzliche 43 Arbeiten identifiziert, hauptsächlich Hintergrundliteratur sowie Kongressabstracts, was die Gesamtzahl der Treffer auf 472 erhöhte.

2.4 Literatúrauswahl

Insgesamt standen 472 Arbeiten für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatúrauswahl

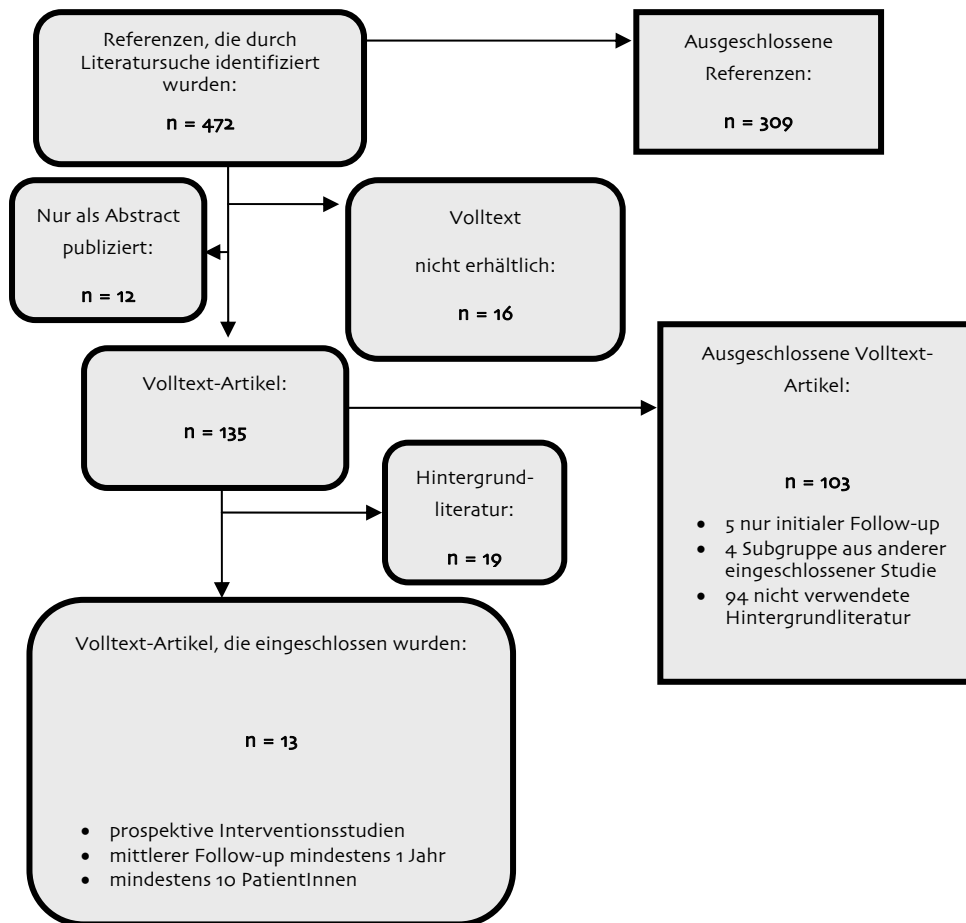


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA [12] zu finden.

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Insgesamt lagen 13 prospektive Studien zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) vor, darunter waren nur 2 kontrollierte Studien. Die Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in den Tabellen 4.1-1 bis 4.1.5 zusammengefasst.

Lediglich 2 kontrollierte Studien verfügbar

Darstellung der Studienergebnisse

Tabelle 4.1.1: Darstellung der Studienergebnisse zu Urocell® (Frauen und Männer)

Autor, Jahr, Referenznummer	Strasser et al. 2007 [13]	Mitterberger et al. 2007 [14]	Mitterberger et al. 2008 [15]
Land	Österreich		
Sponsor	Wissenschaftlicher Fonds	n.v.	n.v.
Studiendesign	RCT	Unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie	
Patientenanzahl	63 (42 Intervention und 21 submuköse Kollagen-Injektion als Kontrollintervention)	123	63
Alter	36-84 Jahre	Ø 62,8 Jahre	52-82 Jahre
Einschlusskriterium	Rhabdosphinkterinsuffizienz oder Stressinkontinenz mit nur geringer Hypermobilität der Urethra und der Harnblase	Rhabdosphinkterinsuffizienz oder Stressinkontinenz mit nur geringer Hypermobilität der Urethra und der Harnblase	Postprostatektomie-inkontinenz
Geschlecht	Frauen	Frauen	Männer
Beobachtungsdauer	1 Jahr	1 Jahr	1 Jahr
Outcome Kontinenz nach 1 Jahr	Intervention (n=42) vs. Kontrollintervention (n=21): 91% vs. 10% komplett kontinent 7% vs. 5% deutlich gebessert 2% vs. 29% nur gering verbessert 0% vs. 57% erfolglos	79% komplett kontinent 13% deutlich gebessert 8% leicht gebessert	65% komplett kontinent 27% Verbesserung 8% erfolglos
Inkontinenzscore (genaue Bezeichnung nicht genannt; basierend auf 24h Tagebuch, 24h Vorlagentest, Patientenfragebogen)	Medianer Score nach 1 Jahr: 0 (0-0) für Intervention und 6 (3,5-6) für Kontrollintervention	Veränderung medianer Score von 6 (5-6) bei Baseline auf 0 (0-4) nach 1 Jahr	Veränderung medianer Score 6 (5-6) bei Baseline auf 1 (0-5) nach 1 Jahr
Lebensqualität nach 1 Jahr (Name der LQ-Skala nicht berichtet)	von median 50 bei Baseline auf median 108 für Intervention und auf median 64 für Kontrollintervention	von median 51 bei Baseline auf median 108	von median 52 (31-69) bei Baseline auf median 101 (59-110)
Dropout Rate	0	4 (3,25%)	0
Komplikationen peri- und postoperativ	Katheter nötig am 1.Tag postoperativ (7% Interv. und 10% Kontrollinterv.)	0	1,6% Harnwegsinfekt postop. 8% Harnverhalt postop.
Komplikationen im follow-up	0	0	0
Spitalsaufenthaltsdauer	n.v.	n.v.	n.v.

n.v. = keine Information oder Daten vorhanden

Tabelle 4.1.2: Darstellung der Studienergebnisse zu Argus™-Schlinge für Männer

Autor, Jahr, Referenznummer	Romano 2006[16]
Land	Argentinien/Brasilien
Sponsor	Industrie
Studiendesign	Unkontrollierte Vorher-Nachher Studie
Patientenanzahl	48
Alter	ø 67,7 (52-77) Jahre
Einschlusskriterium	Postprostatektomieinkontinenz
Geschlecht	Männer
Beobachtungsdauer	ø 7,5 Monate (1-17,5)
Kontinenz nach ø 7,5 M.	73% komplett kontinent, 10% gebessert, 17% erfolglos
Lebensqualität	n.v.
Dropout Rate	n.v.
Komplikationen peri- und postoperativ	6% potentielle urethrale Perforation; 15% postoperativer Harnverhalt; 21% Dysurie verbunden mit Schmerzen
Komplikationen im Follow-up	6% Schlingenentfernung wegen urethraler Erosion; 4% Schlingenentfernung wegen Infektion;
Spitalsaufenthaltsdauer	n.v.

n.v. = keine Information oder Daten vorhanden

Tabelle 4.1.3: Darstellung der Studienergebnisse zur Safyre™-Schlinge für Frauen

Autor, Jahr	Palma, 2005* [17]	Palma, 2005*[17]	Palma 2003[18]	Sivaslioglu 2007 [19]	Palma 2007 [20]
Land	Brasilien			Türkei	Brasilien
Sponsor	n.v.				
Design	Unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie			RCT	Unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie
Patienten	126	100	45	100 (49 Safyre, 51 Burch)	16
Technik	Safyre (TVT)	Safyre (TOT)	Safyre (TVT)	Safyre (TOT)	Safyre t plus (TOT)
Alter (Jahre)	Ø 63 Jahre	Ø 61 Jahre	Ø 59 Jahre	Ø 45 Jahre	Ø 66 Jahre
OP-Dauer (Minuten)	Ø 25	Ø 15	Ø 20	Ø 23	n.v.
Beobachtungsdauer (Monate)	18	14	10	24	12
Kontinent nach 1 Jahr	92%	94%	90%	85,7% Safyre vs 80,3% Burch	94%
Komplikationen peri- und postop.	2,3% Blasen-/Urethraperforation 3% Harnretention	0% Blasen-/Urethraperforation 0% Harnretention	11% Blasen-/Urethraperforation 7% Harnretention	0% Blasen/Urethraperforation 1% Harnretention	6% Blasen-/Urethraperforation 0% Harnretention
Komplikationen im Follow-up:	5% Infektion Implantat 21% Dranginkontinenz	1% Infektion Implantat 10% Dranginkontinenz	9% Infektion Implantat 20% Dranginkontinenz	1% Dranginkontinenz	0% Infektion Implantat 12% Dranginkontinenz
Drop out Rate	0	0	n.v.	0	0
Spitalsaufenthaltsdauer	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Lebensqualität	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

*.= Palma 2005: 1 Arm transvaginaler und 1 Arm transoburatorischer Zugang
n.v. = keine Information oder Daten vorhanden

Tabelle 4.1.4: Darstellung der Studienergebnisse zu ProACT™ Mikroballon für Männer

Autor, Jahr	Hübner 2005 [21]	Trigo-Rocha 2006 [22]	Kozjancic 2007 [23]
Land	Österreich	Brasilien	Italien
Sponsor	Industrie	Industrie	n.v.
Design	Unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie		
Patientenanzahl	117	25	64
Alter (Jahre)	Ø 70 (50-89) Jahre	Ø 69 Jahre	Ø 65 (25-79) Jahre
OP Dauer (Minuten)	14-56	22-58	10-35
Beobachtungsdauer (Monate)	Ø 13 (3-54)	Ø 22 (6-48)	Ø 20 (12-62)
Kontinenz nach 1 Jahr:	Kontinent oder signifikant gebessert: 67% Gering gebessert/unverändert/schlechter: 33%	Kontinent oder signifikant gebessert: 65% Gebessert, aber unzufrieden: 13% Unverändert/ schlechter: 22%	Kontinent : 67% Gebessert: 15% Unverändert/ schlechter. 17%
Komplikationen peri- und postoperativ	13% Blasen- oder Urethra-perforation 6% Harnretention	9% Blasenperforation 4% Harnretention 4% Ballonleck	8% Blasenperforation
Komplikationen im Follow-up	6% Erosion der Blase oder Urethra 26% Schlingenentfernung wegen Erfolglosigkeit 7% Ballonmigration	4% Erosion eines Ports 8% Dranginkontinenz	8% Erosion der Urethra 17% Schlingenentfernung nötig 3% Ballonmigration 6% Dranginkontinenz
			3% Infektion des Implantats
Drop out Rate	46% (54)	8% (2)	0
Spitalsaufenthaltsdauer	n.v.	n.v.	n.v.

Tabelle 4.1.4: Darstellung der Studienergebnisse zu ACT™ Mikroballon für Frauen

Autor, Jahr	Stecco 2006 [24]
Land	Italien
Sponsor	n.v.
Design	Unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie
Patienten	25
Alter (Jahre)	n.v.
OP Dauer (Minuten)	n.v.
Beobachtungsdauer (Monate)	12
Kontinenz nach 1 Jahr:	64% kontinent 20% gebessert 16% unverändert/schlechter
Komplikationen	n.v.
Drop out Rate	0
Spitalsaufenthaltsdauer	n.v.

Studienpopulation Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der PatientInnen scheinen nicht in den Tabellen auf. Diese sind auch nicht in allen inkludierten Studien explizit angeführt. Prinzipiell wurden aber in allen Studien Frauen mit Belastungsinkontinenz und Männer mit Postprostatektomie-Inkontinenz eingeschlossen.

4.2 Wirksamkeit

4.2.1 Urocell® (Myoblasten/Fibroblastentransfer)

Die Urocell®-Methode besitzt ein GMP-Zertifikat, dies bedeutet die Herstellung der Myoblasten- bzw. Fibroblastenkulturen ist ausreichend standardisiert und kontrolliert. Derzeit liegen nur klinische Studien von einem einzigen Zentrum vor. Entsprechend den publizierten Studien wurden bisher 165 Frauen und 63 Männer mit dieser Methode behandelt (lt. Herstellerhomepage mittlerweile 400 Patienten). Bei einer der 3 eingeschlossenen Studien (Strasser 2007) [13] handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit 63 Frauen, bei der Kollagen als bulking agent in der Vergleichsgruppe eingesetzt wurde. In dieser Studie zeigte sich eine Heilungsrate von 91% unter Urocell® versus 10% unter Kollageninjektion nach 1 Jahr (Tabelle 4.1-4). Die Autoren haben vermutlich Kollagen als Komparator gewählt um zu zeigen, dass nicht ausschließlich das bei Urocell® mitverwendete Kollagen für den Effekt verantwortlich ist. Allerdings ist bekannt, dass Kollagen eine noch kürzere und niedrigere Erfolgsrate hat als andere bulking agents (z.B. Macroplastique) [9]. Kollagen ist daher als Komparator bezüglich 1-Jahres-Outcome nicht wirklich überzeugend. In der eingeschlossenen Studie mit Männern zeigte sich eine Heilungsrate von 65% nach 1 Jahr. Bei allen 3 Studien kam es bei den erfolgreich behandelten Patienten zu einer Zunahme der Dicke sowie der Kontraktilität des Rhabdosphinkters. In einem Review von Furuta et al 2007 [25] wird darauf hingewiesen, dass derzeit bei Urocell® noch unklar ist, welchen Anteil am Effekt jeweils Myoblasten, Fibroblasten bzw. Kollagen haben. Langzeitresultate wurden bisher noch nicht publiziert, somit ist derzeit unklar, wie lange die Wirkung anhält [26].

**Hohe 1-Jahres-
Heilungsrate bei
Frauen, unklare
Langzeitwirkung**

4.2.2 Argus™-adjustierbare Schlinge für Männer

Die einzige verfügbare Studie - unter Vorbehalt eingeschlossen wegen einer zu kurzen durchschnittlichen Beobachtungszeit von 7,5 Monaten [16] - zeigte eine Heilungsrate von 73%, bei weiteren 10% kam es zu einer Verbesserung der Symptomatik. Die eingeschlossenen Patienten hatten eine moderate bis schwere Belastungsinkontinenz nach Prostata-OP. Keiner der Patienten hatte vor dem Schlingeneingriff eine Strahlentherapie oder eine unbehandelte Urethrastranose, d.h. es wurden lediglich unkomplizierte Fälle in die Studie eingeschlossen. Wegen des zu kurzen durchschnittlichen Follow-up ist die Dauerhaftigkeit der Wirkung als auch die Möglichkeit späterer Schlingennachjustierungen unklar.

**Nur kurze
durchschnittliche
Nachbeobachtung**

4.2.3 Safyre™-adjustierbare Schlinge für Frauen

4 Studien wurden in den Review eingeschlossen. Bei einer Studie [19] handelt es sich um eine randomisierte einfach-verblindete Studie mit Safyre™ versus Burch-Kolposuspension. Die objektive Heilungsrate lag nach 1 Jahr unter Safyre™ (TOT-Zugang) bei 85,7% und unter Burch-Kolposuspension bei 80,3%. Bei einem weiteren Follow-up nach 2 Jahren

**Heilungsrate nach 1 Jahr
bei 85%**

(bei dem allerdings nur mehr 65% der Patientinnen des Safyre™ Arms und 61% des Kontrollarms zur Verfügung standen) zeigte sich eine beinahe gleich gebliebene Heilungsrate in beiden Gruppen.

Die 3 unkontrollierten Studien [17,18,20] zeigten Heilungsraten zwischen 90% und 94%. In 2 dieser Studien (Palma 2003 und 1 Arm aus Palma 2005) wurde auch der transvaginale Zugang untersucht, wobei hier nicht ausgeschlossen werden kann, dass über die gleichen Patientinnen berichtet wird. Bezüglich Wirksamkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zum transobturatorischen Zugang. Readjustierungen der Schlingen waren durchschnittlich bei ca. 5% der Patientinnen nötig.

4.2.4 Pro-ACT™adjustierbarer Mikroballon für Männer

Hohe Rate an „Lost to follow up“ Patienten

3 unkontrollierte Studien konnten eingeschlossen werden. In der Hübner-Studie [21] standen für den Follow-up nach 1 Jahr nur mehr 54% der Patienten zur Verfügung. Die berichtete Heilungsrate bezieht sich daher nur mehr auf die bis dahin in der Studie verbliebenen Patienten. Zudem berichtet die Studie von 26% Explantationen wegen Erfolglosigkeit. Ein weiterer Artikel von Hübner (2006/nicht eingeschlossen wegen Beschreibung von Subgruppen) [27] erläutert die Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der ersten 50 und der letzten 50 eingeschlossenen Patienten der obigen Studie. Es zeigte sich eine höhere Kontinenzrate und eine geringere Komplikationsrate bei den letzten 50 Patienten, bedingt durch zunehmende Erfahrung mit der Methode und durch Neuentwicklung von Instrumenten für die Ballonplatzierung.

In der Trigo-Rocha-Studie [22] mit nur 25 Patienten wird von 67% Heilungsrate bzw. signifikanter Verbesserung berichtet. Die Kocjancic Studie [23] mit 64 Patienten berichtet über eine 67% Heilungsrate beim 1-Jahres Follow-up. In dieser Studie wurden die Patienten noch weiter nachverfolgt, die Ergebnisse wurden aber nicht berichtet.

Zusammenfassend gibt es bis dato keine Studie, die die Pro-ACT Methode mit dem Goldstandard Artifizierlicher Sphinkter vergleicht. Die Studie mit der größten Zahl an eingeschlossenen Patienten (Hübner 2005) zeigte eine Drop-out Rate von 46%, die in den 1 Jahres-Resultaten nicht berücksichtigt wurde.

4.2.5 ACT™ adjustierbarer Mikroballon für Frauen

Keine initialen Resultate

Die einzige verfügbare Studie [24] zu dieser Methode wurde unter Vorbehalt eingeschlossen, da es sich eigentlich um eine prospektive, unkontrollierte Follow-up Studie mittels MRT bei 25 mit der ACT™-Methode behandelten Patientinnen handelt. Aus diesem Grund gibt es bei dieser Studie keine Informationen zu initialer Wirksamkeit oder Komplikationen. Es zeigte sich eine Heilungsrate von 64% und eine signifikante Besserung bei 20% der Patientinnen nach 1 Jahr in dieser Studie. Erfolglos war die Methode bei 4 Patientinnen (16%).

Die MRT-Auswertung zeigte, dass wesentlicher als eine symmetrische Position der Ballons, eine korrekte Lage in Bezug zum Blasenhal und der Urethra ist. Die Mikroballeons wirken somit nicht nur als bulking agent, sondern führen auch zur Stabilisierung des Blasenhalnes.

4.3 Sicherheit und Mortalität

4.3.1 Urocell® (Myoblasten/Fibroblastentransfer)

Derzeit verfügbare lokal applizierbare Bulking agents zeigen relativ häufig akute lokale Komplikationen, wie vorübergehende Hämaturie, Harnverhalt, als auch de-novo Dranginkontinenz. In den Studien von Strasser und Mitterberger wird hingegen lediglich über postoperativen Harnverhalt bei 7% der PatientInnen berichtet. Zudem wurden bisher keinerlei Komplikationen während der follow-up-Perioden beschrieben.

**Unbekanntes
Langzeitrisiko**

Kritisch zu sehen ist aber möglicherweise der Einsatz der Fibroblasten bei der Urocell®-Methode, da experimentelle Untersuchungen [28] darauf hinweisen, dass das behandelte Gewebe weniger nachgiebig wird und somit der bulking effect je nach verwendetem Zellvolumen der Fibroblasten und je nach Applikationsort auch zu Obstruktion führen kann, was bei reinem Myoblastentransfer offenbar nicht eintritt.

**Fibroblasten-
Applikation als
Sicherheitsrisiko?**

In jedem Fall sind für eine derartige tissue-engineering Methode Langzeitergebnisse über mehrere Jahre nötig, um eine ausführliche Nutzen-Risikoabschätzung durchführen zu können, u.a. auch wegen des potentiellen Risikos einer Tumorneogenese in den transferierten Zellen. Ergebnisse über das erste Jahr hinaus wurden bisher nicht publiziert, obwohl es Daten über 3-5 Jahre von den bisher behandelten Patienten geben muss.

**Langzeitergebnisse
noch nicht publiziert**

4.3.2 Argus™-adjustierbare Schlinge für Männer

In der eingeschlossenen Studie traten während des Eingriffs 6% Harnröhrenperforationen auf. Postoperativ kam es bei 15% zu einem akuten Harnverhalt und bei 21% zu einer länger anhaltenden schmerzhaften Dysurie. Im Laufe des Follow-up von 1 bis 17,5 Monaten mussten insgesamt 10% der Argusschlingen wieder entfernt werden, aufgrund urethraler Bänderosionen oder Bandinfektionen.

10% Explantationen

4.3.3 Safyre™-adjustierbare Schlinge für Frauen

Bei den 4 eingeschlossenen Studien kam es intraoperativ bei TOT-Zugang zu keinen Blasenperforationen, bei transvaginalem Zugang ist mit 2-11% Perforationen zu rechnen. Eine postoperative Harnretention trat de facto nur bei der transvaginalen Methode bei 3-7% der Patientinnen auf. Über eine Infektion des Implantats wird nur in zwei Studien berichtet, wobei in einer Studie 5% der Patientinnen mit transvaginalem und 1% mit TOT-Zugang eine Infektion entwickelten. In der zweiten Studie trat hingegen bei 9% der Patientinnen eine Infektion des Implantats auf. Eine de novo Urgeinkontinenz trat in den eingeschlossenen Studien unterschiedlich häufig auf, deutlich häufiger allerdings bei Patientinnen mit transvaginalem Zugang.

**Höheres
Komplikationsrisiko bei
transvaginalem
Zugangsweg**

**Erhöhtes generelles
Erosions- und
Infektionsrisiko durch
Studien bisher nicht
bestätigt**

Es ist bekannt, dass Komplikationen bei Schlingen häufig mehr mit dem verwendeten Material, als mit dem Zugangsweg assoziiert sind. Das Safyre™-System besteht lt. Produktinformation aus monofilamentärem Polypropylen, das als ideales Schlingenmaterial gilt. Kleinporige, multifilamentäre Materialien führen dagegen zu einer deutlich erhöhten Erosions- und Infektionsrate. Die Silikonanteile bei Safyre hingegen (seitliche Bänder) ermöglichen zwar eine leichtere Entfernung der Schlinge, sind aber, wie von anderen Schlingen mit Silikonanteilen bekannt, möglicherweise mit einer erhöhten Infektions- und Erosionsrate verbunden, was sich bisher in den Safyre-Studien allerdings kaum widerspiegelt [29,30]. Ein nicht eingeschlossenes Kongressabstract (Kuschel et al 2006) [31] betont die Notwendigkeit von Nachuntersuchungen, da in ihrem Patientenkollektiv (79 Pat. mit Safyre) bei über 11% der Patientinnen vaginale Erosionen auftraten, die von den Patientinnen selbst nicht wahrgenommen wurden.

4.3.4 Pro-ACT™adjustierbarer Mikroballon für Männer

Häufige Ballonruptur

In den eingeschlossenen Studien kam es zu 6,4%-9% Blasenperforationen und in 6%-8% der Fälle zu Dranginkontinenz. In der Hübner-Studie 2005 [21] kam es weiters zu 20,7% rupturierten Ballons, 7% migrierten Ballons sowie 6,4% Erosionen der Blase oder Urethra mit nachfolgend nötiger Ballonentfernung. In der Trigo-Rocha-Studie [22] wurde mit Ausnahme von Dranginkontinenz über keine Komplikationen während des follow-up berichtet. Die Kocjancic-Studie [23] berichtet weiters über 17% nötiger Ballonentfernungen (darunter 8% Erosionen und 3% Infektionen). In der Literatur (NHS National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006) [32] wird auch eine Rektumperforation bei einem Patienten nach Prostatektomie plus Radiatio unter ProACT™ beschrieben, weshalb eine ProACT™ Implantation nach Radiatio nicht empfohlen wird. Ein weiteres Abstract (Hampel 2006/Follow-up von 48 Pat.) [33] berichtet u.a. über eine erhöhte Ballonrupturrate aufgrund einer technisch möglicherweise zu gering ausgelegten Ballonkapazität.

4.3.5 ACT™ adjustierbarer Mikroballon für Frauen

Die Stecco-Studie berichtet nur über Wirksamkeit.

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [12]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt.

**Stärke der Evidenz nach
GRADE**

Tabelle 5.1: Evidenzprofil zur Wirksamkeit

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Safyre™ - 1-Jahres Outcome: kontinent							
1/ 49	Randomisiert, kontrolliert	gut	ja	ja	85,7% kontinent versus 80,3% nach Burch-OP	kleine sample size	mittel
3/ 287	unkontrollierte Vorher- Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	90%-94% kontinent	keine	niedrig
ProACT™ - 1-Jahres Outcome: kontinent							
3/ 206	unkontrollierte Vorher- Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	65%-67% kontinent oder signifikant gebessert	In 1 Studie (mit 117 Pat.) Drop-out Rate von 46% bis 1-Jahres follow-up (nicht einberechnet)	niedrig
Argus™ - 1-Jahres Outcome: kontinent							
1/ 48	unkontrollierte Vorher- Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	---	ja	73% kontinent	Mean follow-up nur 7,5 Monate; kleine sample size	sehr niedrig
ACT™ - 1-Jahres Outcome: kontinent							
1/ 25	unkontrollierte Vorher- Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	---	ja	64% kontinent	Sehr kleine sample size; kein initialer follow-up	sehr niedrig
Urocell® 1-Jahres Outcome: kontinent							
1/ 42	Randomisierte, kontrollierte Studie	eingeschränkt durch unpassenden Komparator	ja	ja	Rund 90% kontinent versus 10% unter Kollagen	Kleine sample size; tlw. unpräzise Daten;	niedrig
2/ 186	unkontrollierte Vorher- Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	65% (Männer) bzw. 79% (Frauen) kontinent	In 1 Studie (Frauen) Drop-outs nicht einberechnet	niedrig

*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

Tabelle 5.2: Evidenzprofil zur Sicherheit

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Safyre™ - 1-Jahres Outcome: Komplikationen							
1/49	Randomisiert, kontrolliert	gut	--	ja	0% Perforationen; 1% postop. Harnretentionen; Erosionen, Implantatinfektionen: n.v.; 1% Dranginkontinenz; vs Burch: ident, außer 3% Dranginkontinenz	Kleine sample size	niedrig
ProACT™ - 1-Jahres Outcome: Komplikationen							
3/ 287	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	ø 5% Perforationen; ø 3% postop. Harnretentionen; Erosionen: n.v.; ø 4% Implantatinfektionen; ø 16% Dranginkontinenz	keine	niedrig
ProACT™ - 1-Jahres Outcome: Komplikationen							
3/ 206	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	ø 10% Perforationen; ø 5% Harnretentionen; ø 6% Erosionen; ø 3% Implantatinfektionen; ø 7% Dranginkontinenz; 4% Ballonlecks; ø 5% Ballonmigrationen;	In 1 Studie (mit 117 Pat.) Drop-out Rate von 46% bis 1-Jahres Follow-up (nicht einberechnet)	niedrig
Argus™ - 1-Jahres Outcome: Komplikationen							
1/48	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	--	ja	6% Perforationen; 15% postop. Harnretentionen; 6% Erosionen; 4% Implantatinfektionen; 21% Dysurie;	ø Follow-up nur 7,5 Monate	sehr niedrig

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
ACT™ – 1-Jahres Outcome: Komplikationen							
1/25	unkontrollierte Vorher-Nachher Studie	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	--	ja	kein Report zu Komplikationen	sehr kleine sample size; kein initialer Follow-up	sehr niedrig
Urocell® 1-Jahres Outcome: Komplikationen							
1/42	Randomisierte, kontrollierte Studie	eingeschränkt durch nicht idealen Komparator für 1a	--	ja	7% postop. Harnverhalt vs 10% nach Kollagen-Injektion; 0% weitere Komplikationen in beiden Gruppen	Kleine sample size; tlw. unpräzise Daten	niedrig
2/186	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	ø 4% postop. Harnverhalt; 0% weitere Komplikationen	In 1 Studie (Frauen) Drop-outs nicht einberechnet	niedrig

*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

6 Empfehlung

In Tab. 6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich die Empfehlungen stützen.

Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

6.1 Urocell® (Myoblasten/Fibroblastentransfer)

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Aufgrund noch ausstehender Publikation von Mehrjahresdaten, insbesondere zur Langzeitsicherheit, kann diese tissue-engineering Methode, trotz Erfolg versprechender 1-Jahres Daten, derzeit noch nicht für einen Routineeinsatz empfohlen werden, sondern sollte idealerweise in spezialisierten Zentren im Rahmen von Studien Anwendung finden.

**derzeit keine Aufnahme
in den Leistungskatalog**

Darüber hinaus wird es, vor dem Hintergrund der 2008 in Kraft tretenden „advanced therapy“ EU-regulation für cell-based therapy, tissue-engineering und Gentherapie, zukünftig verpflichtend sein, derartige Therapieformen in einem zentralen europäischen Zulassungsverfahren zu evaluieren. Dies gilt rückwirkend auch für alle derartigen bereits im Einsatz befindlichen Therapieverfahren. Eine EMEA-Guideline bezüglich des erforderlichen Entwicklungsprogramms von human cell-based medicinal products ist seit August 2007 verfügbar.

**soll in
Zulassungsverfahren
evaluiert werden**

6.2 Argusschlinge™ für Männer

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Es liegt nur 1 Studie mit zu kurzer Nachbeobachtungszeit vor. Die vorhandene

**derzeit keine Aufnahme
in den Leistungskatalog**

Evidenz ist nicht ausreichend.

6.3 Safyreschlinge™ für Frauen

**Aufnahme in den
Leistungskatalog mit
Einschränkung
empfohlen**

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird *mit Einschränkung* empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der Safyre-Methode hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt, insbesondere zur längerfristigen Sicherheit, wird empfohlen.

6.4 ProACT™ Mikroballon für Männer

**Aufnahme in den
Leistungskatalog mit
Einschränkung
empfohlen**

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird *mit Einschränkung* empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der ProACT™-Methode hin, da derzeit für Männer in erster Linie lediglich der wesentlich invasivere artifizielle Sphinkter oder die meist wenig wirksamen Bulking agents verfügbar sind. Neue Studien werden aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.

6.5 ACT™ Mikroballon für Frauen

**derzeit keine Aufnahme
in den Leistungskatalog**

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend um den Netto-Nutzen der ACT-Methode beurteilen zu können, da bisher nur eine MRT-follow-up Studie publiziert wurde.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Hunskaar S, Epidemiology of urinary (UI) and fecal incontinence (FI) and pelvic organ prolapse (POP); In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S (eds) Incontinence; Health Publication, Plymouth, Mass, USA 2005
- [2] HTA-Report Ontario 2006: Midurethral slings for women with stress urinary incontinence
- [3] Gomelsky A et al, Biocompatibility assessment of synthetic sling materials for female stress urinary incontinence. *The Journal of Urology* 2007
- [4] Feifer A et al, The use of synthetic sub-urethral slings in the treatment of female stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. Journal* 2007; 18:1087-1095.
- [5] Primus G, Heidler H et al, Leitlinien Blasenfunktionsstörungen. *J. Uro.. Urogynäkol. Sonderheft* 4/2003
- [6] Kearney R, Surgical treatment of urinary incontinence. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2007.
- [7] Winters J.C., Male slings in the treatment of sphincteric incompetence. *Atlas of the urologic clinics* 2004; 1063-5777/04.
- [8] Simon P et al, Results of the AMS 800 artificial urinary sphincter in men, based on a series of 47 patients. *Prog. Urology* 2005; 15 (2):244-249
- [9] Klingler H.C. et Marberger M, Incontinence after radical prostatectomy: surgical treatment options. *Current Opinion in Urology* 2006; 16:60-64.
- [10] Migliari et al, Male bulbourethral sling after radical prostatectomy: intermediate outcomes at 2 to 4-year follow-up. *The Journal of Urology* 2006; Vol.176, 2114-2118.
- [11] Furuta A et al, State of the art of where we are at using stem cells for stress urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics* 2007; 26:966-971.
- [12] Methodenhandbuch für systematische Übersichtsarbeiten. Internes Manual des LBI-HTA.
- [13] Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial.[see comment]. *Lancet.* 2007 Jun 30;369(9580):2179-86.
- [14] Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Colleselli D, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: A 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1081-5.
- [15] Mitterberger M, Pinggera GM, Marksteiner R, Margreiter E, Fussenegger M, Frauscher F, et al. Adult stem cell therapy of female stress urinary incontinence. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):169-75.
- [16] Romano SV, Metrebian SE, Vaz F, Muller V, D'Ancona CA, Costa De Souza EA, et al. An adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: a phase III multicentre trial. *BJU Int.* 2006 Mar;97(3):533-9.
- [17] Palma P, Riccetto C, Herrmann V, Dambros M, Thiel M, Bandiera S, et al. Transobturator SAFYRE sling is as effective as the transvaginal procedure. *International Urogynecology Journal.* 2005 Nov-Dec;16(6):487-91.

- [18] Palma PCR, Riccetto CLZ, Dambros M, Thiel M, De Fraga R, Netto Jr NR. SAFYRE[trademark]: A readjustable minimally invasive sling for female urinary stress incontinence. *Int Braz J Urol.* 2003 Jul;29(4):353-9.
- [19] Sivaslioglu AA, Caliskan E, Dolen I, Haberal A. A randomized comparison of transobturator tape and Burch colposuspension in the treatment of female stress urinary incontinence. *International Urogynecology Journal.* 2007 Sep;18(9):1015-9.
- [20] Palma P, Riccetto C, Herrmann V, Dambros M, Fraga R, Grossi O. Transobturator crossover readjustable sling for severe female incontinence: Technique and preliminary results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007 Nov;18(11):1277-82.
- [21] Hübner WA, Schlarp OM. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. *BJU Int.* 2005 Sep;96(4):587-94.
- [22] Trigo-Rocha F, Gomes CM, Pompeo ACL, Lucon AM, Arap S. Prospective study evaluating efficacy and safety of Adjustable Continence Therapy (ProACT) for post radical prostatectomy urinary incontinence. *Urology.* 2006 May;67(5):965-9.
- [23] Kocjancic E, Crivellaro S, Ranzoni S, Bonvini D, Gontero P, Frea B. Adjustable Continence Therapy for the treatment of male stress urinary incontinence: A single-centre study. *Scand J Urol Nephrol.* 2007 01 Sep;41(4):324-8.
- [24] Stecco A, Saponaro A, Crivellaro S, Cotroneo AR, Frea B, Carriero A, et al. Can MRI predict which patients are most likely to benefit from percutaneous positioning of volume-adjustable balloon devices? *Urol Int.* 2006;76(3):240-6.
- [25] Furuta A, et al. The promise of stem cell therapy to restore urethral sphinkter function. *Current Urology Reports* 2007;8:373-378
- [26] Vilquin J.T., Myoblast transplantation: clinical trias and perspectives. *Acta myologica* 2005; XXIV:p. 119-127
- [27] Hübner WA, et al. Adjustable continence therapy (ProACT™): Evolution of the surgical technique and comparison of the original 50 patients with the most recent 50 patients at a single center. *European Urology* 2006
- [28] Kwon D, et al. Periurethral cellular injection: comparison of muscle-derived progenitor cells and fibroblasts with regard to efficacy and tissue contractility in an animal model of stress urinary incontinence. *Urology* 2006;68: 449-454
- [29] De Cuyper Eva M.J. et Maher C.F., Review on current surgical treatment of stress urinary incontinence. *Current Women´s Health Reviews* 2007; 3, 95-106
- [30] Klinge U et al, Demands and properties of alloplastic implants for the treatment of stress urinary incontinence. *Future Drugs Ltd.* 2007
- [31] Kuschel S, Sicherheit von Zwei-Kompositen-Netzen: Ein Beitrag zur Notwendigkeit klinischer Nachkontrollen nach vaginaler Schlingeneinlage. *Forum Urodynamicum* 2006
- [32] NICE Oktober 2006: Interventional procedure overview of insertion of extraurethral (non-circumferential) retropubic adjustable compression devices for stress urinary incontinence in men
- [33] Hampel C, Komplikationsmanagement und Risikofaktoren des ProACT Systems bei männlicher Belastungsinkontinenz. *Forum Urodynamicum* 2006