

Fortbildung der Frauenklinik des UniversitätsSpitals Zürich

## Urogynäkologische Beschwerden – bei Tag und bei Nacht

**Urogynäkologische Beschwerden können sowohl die Aktivität und Produktivität am Tage als auch die Nachtruhe negativ beeinflussen. Sind es am Tage die Inkontinenz und die überaktive Blase, kann Letztere bei einer zugrunde liegenden nächtlichen Polyurie auch in der Nacht belastend sein. Harnwegsinfekte, im Besonderen, wenn sie rezidivierend auftreten, stellen ebenfalls eine grosse Belastung für die Patientinnen dar. Diese Themen haben wir herausgegriffen und berichten über die vorgestellten Therapiemöglichkeiten.**

### Belastungsinkontinenz - ein Alltagsgeschäft

Die Tatsache, dass ein Viertel aller Frauen in ihrem Leben harninkontinent ist oder wird, wie der Referent **Dr. med. David Scheiner**,



**Dr. med. David Scheiner**

USZ Zürich, eingangs bemerkte, macht dieses Problem tatsächlich zu einem alltäglichen Geschäft. Etwa die Hälfte dieser Frauen leidet unter einer Belastungsinkontinenz (Stressinkontinenz).

Eine Geburt stellt für den Beckenboden einer Frau ein akutes Trauma dar; durch Dehnung kann es zu Verletzungen des Pudendusnervs mit einer Beeinträchtigung der Innervation des Schliessmuskels kommen. Nach Vaginalge-

burten ist das Risiko für eine Belastungsinkontinenz höher als nach Sectio (1). Chronische Drucksteigerungen (Husten, Übergewicht) und Alter, auch bedingt durch die Abnahme der Muskelfasern am Blasenhalshals in dieser Lebensphase sind weitere Risikofaktoren (2). Wenn durch konservative Massnahmen nach 2-3 Monaten keine Besserung eintritt, ist eine Schlingenoperation mit einer Erfolgsrate von über 70% (objektive Kontinenz nach einem Jahr) die nachhaltigste Lösung (3).

Spannungsfrei, in transobturatorischen oder retropubischen Verfahren eingelegte Schlingen (TVT; tension free vaginal tape) ermöglichen eine Neufixation und Stabilisierung der Urethra.

Der Referent zeigt Vor- und Nachteile verschiedener Schlingensysteme für individuelle Situationen auf, um anschliessend die wichtigsten Punkte zusammenzufassen (4): Die Mid-Urethral Sling (MUS) ist die am besten untersuchte Therapie mit gutem Sicherheitsprofil, transobturatorische Schlingen (TOT) sind möglicherweise kostengünstiger, bei retropubischen Schlingen ist das bottom-to-top-Verfahren (z.B. TVT) wirksamer; hinsichtlich des Langzeitoutcomes und des Nebenwirkungsprofils wären längerfristige Daten der vorhandenen Studien wünschenswert. Bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität sind alle Schlingensysteme vergleichbar (5, 6). Aufgrund von Studien am USZ hat man sich dort dafür entschieden, TVTs einzulegen, weil diese die besten Kontinenzergebnisse liefern und das Nebenwirkungsprofil günstiger ist.

### Die überaktive Blase – bei Tag und bei Nacht

Patientinnen mit einem plötzlich auftretenden, nicht zu unterdrückenden Harndrang (OAB; überaktive Blase) stellen eine Zunahme der Miktionen (>8/24h) fest und bilden ein sehr heterogenes Kollektiv. Nur etwa 1/3 weisen eine Inkontinenz, einige eine Nykturie oder reduzierte Miktionsvolumina auf.

Hypothesen zur Ursache einer OAB gehen von einer neurogenen bzw. myogenen Schädigung oder einer gestörten sensorischen Wahrnehmung der Blasenfüllung aus. Ausführlich ging der Referent, **PD Dr. med. Daniele Perucchini**, Zürich, auf mögliche infektiöse Ursachen einer OAB ein. Auf einen chronischen Entzündungsprozess weist der Nerve Growth Factor (NGF) hin, der im Harn von OAB-Patientinnen erhöht sein kann und nach Antimuskarinika- oder Antibiotika-Therapie absinkt (7). Die Wirkung der Antibiotika kann auch auf eine immunmodulatorische Wirkung zurückzuführen sein (8).



**PD Dr. med. Daniele Perucchini**

16S-rRNA-Sequenzanalysen zeigen, dass Harn nicht steril ist und sich das Harn-Mikrobiom gesunder Frauen (Lactobacillus dominiert, grosse Diversität) von jenem der OAB-Patientinnen (weniger Lactobacillus, relativ mehr Gardnerella, weniger Diversität) unterscheidet. Zum Nachweis lebender Bakterien müssen erweiterte Kulturtechniken angewendet werden, eventuell reichen auch schon längere Bebrütungszeiten.

Die Grundlage der OAB-Therapie bildet die Verhaltenstherapie, Blasentraining und Beckenbodentraining. In der zweiten Linie werden individuell angepasst Antimuskarinika oder  $\beta_3$ -Adrenorezeptor-Agonisten eingesetzt. Als phytomedizinische Alternative bietet sich der Einsatz eines Extraktes aus Bryophyllum pinnatum an, der im Tierexperiment und auch in vitro eine relaxierende Wirkung auf den Blasenmuskel gezeigt hat (9) und am USZ unterdessen auch auf die Wirkung bei Nykturie untersucht wird. Eine Kombinationstherapie mit Antimuskarinika zur Verhinderung der Anspannung der Detrusorwand bei gleichzeitiger Förderung der Relaxation durch  $\beta_3$ -Adrenorezeptor-Agonisten bewirkt eine deutliche Abnahme der Miktionen und der Inkontinenzepisoden um 1.8 (vs. -1.53 bis -1.67 mit Solifenacin allein) (10). Diese Behandlung wird bei unzureichender Wirkung konservativer Therapiemöglichkeiten in den Guidelines der European Association of Urology empfohlen, nicht jedoch bei Hypertension, wie der Referent hervorhob.

Auch der Erfolg von Botox, welches in die Blasenwand gespritzt wird, ist mit 80% hoch. Aufgrund der negativen Berichterstattung in der Presse müssen die Patientinnen häufig erst von dieser Möglichkeit überzeugt werden.

## Nykturie – wenn die Nacht zum Albtraum wird

Die Nykturie mit nächtlichem Erwachen wegen Harndrangs ist sowohl bei Männern wie bei Frauen (Prävalenz 54,5%) weit verbreitet, wie der Referent **Dr. med. Dudley Robinson**, King's College Hospital, London, hervorhob.



**Dr. med. Dudley Robinson**

Bei Polyurie (60-80% der Nykturie-Patienten) werden während der Nacht erhöhte Harnvolumina produziert. Bei nächtlicher Polyurie geht dies auf einen nur geringfügigen Anstieg der Arginin-Vasopressin (AVP) Sekretion in der Niere zurück. Nach konservativen Massnahmen stützt sich die medikamentöse Therapie

auf Diuretika, Antidiuretika und Antimuskarinika, welche jedoch bei OAB-Patientinnen häufig nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der nächtlichen Polyurie führen.

Desmopressin ist ein synthetisches Analogon von Arginin-Vasopressin (AVP), welches vorwiegend an die Arginin-Vasopressin Typ 2-Rezeptoren (AVPR2) der Niere bindet und durch Wiederaufnahme von Wasser die Harnmenge reduziert. Frauen besitzen eine höhere Anzahl von AVPR2, das entsprechende Gen liegt auf dem X-Chromosom (11).

Desmopressin wird schon seit einiger Zeit mit einer Dosis von bis zu 240 µg bei Patienten mit nächtlicher Polyurie und bei OAB-Patienten (bei unzureichender Kontrolle durch Antimuskarinika)

eingesetzt. Bei der Hälfte dieser Patienten trat bei guter Langzeitwirkung eine Reduktion der nächtlichen Miktionen um ca. 50% und eine Verlängerung der ungestörten Schlafepisoden ein. Neben Tabletten wird der Wirkstoff auch als Sublingualtablette, Injektionslösung und als Nasaltropfen oder Spray angeboten. Zu Bedenken bei der Anwendung hat jedoch das Risiko einer Hyponaträmie gerade bei älteren Patienten geführt.

Studien mit einem Desmopressin-Präparat (Nocurna®, Sublingualtablette, in der Schweiz noch nicht erhältlich), welches nur ca. 1/10 der bisher üblichen Wirkstoffmenge enthält (Frauen: 25 µg Desmopressin bzw. Männer 50 µg oder 75 µg Desmopressin) (12, 13) konnten zeigen, dass die geschlechtsangepassten Dosierungen die Anzahl der nächtlichen Miktionen und die Urinvolumina reduzieren, die Zeit bis zur ersten Miktion und auch die Schlafperioden verlängern sowie die Lebensqualität verbessern. In diesen Dosierungen ist das Risiko für eine Hyponaträmie deutlich geringer (14). Der Referent hob hervor, dass ein Natrium-Monitoring sowohl zu Beginn als auch zu verschiedenen Zeiten während der Therapie erfolgen sollte.

▼ **Dr. Ines Böhm**

Quelle: Fortbildung UniversitätsSpital Zürich: «Urogynäkologische Probleme - Tag und Nacht» am 11. Januar 2018

### Literatur:

- Leijonhufvud Å et al. Risks of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse surgery in relation to mode of childbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:70.e1-7
- Perucchini D et al. Age effects on urethral striated muscle I. changes in number and diameter of striated muscle fibers in the ventral urethra. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:351-5
- Labrie J et al. Surgery versus Physiotherapy for Stress Urinary Incontinence. *N Engl J Med* 2013;369:1124-33
- Ford AA et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD006375
- Scheiner DA et al. Twelve months effect on voiding function of retropubic compared with outside-in and inside-out transobturator midurethral slings. *Int Urogynecol J* 2012;23:197-206
- Betschart C et al. Patient satisfaction after retropubic and transobturator slings: first assessment using the Incontinence Outcome Questionnaire (IOQ). *Int Urogynecol J* 2011;22:805-12
- Vijaya C et al. Increased serum nerve growth factor levels in patients with overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy. *NeuroUrol Urodyn* 2011;30:1525-9
- Tauber SC et al. Immunomodulatory Properties of Antibiotics. *Curr Mol Pharmacol.* 2008;1:68-79
- Betschart C et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial with Bryophyllum pinatum versus placebo for the treatment of overactive bladder. *Phyto-medicine* 2013;20:351-8
- Drake MJ et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol* 2016;70:136-145
- Juul KV et al. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F931-40
- Sand PK et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol.* 2013;190:958-64
- Weiss JP et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol.* 2013;190: 965-72\$
- Juul KV et al. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. *BJU Int* 2017;119:776-784
- Bleidom J et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8:30
- www.anresis.ch
- Huttner A et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:528-537
- Langermann S et al. Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science.* 1997;276:607-11
- Kranjčec B et al. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;3:79-8