

Alloplastische Implantate: Internationale Diskussion und Regelungen

A. Niesel, B. Gabriel, R. Tunn, C. Fünfgeld

Der Einsatz von medizintechnischen Produkten wird zurzeit lebhaft diskutiert. In der Urogynäkologie stehen die vaginalen Implantate im Fokus der Kritik, in einigen angloamerikanischen Ländern auch schon die abdominal/laparoskopisch eingesetzten Implantate und Herniennetze. Klare Indikationsstellung, operative Expertise und Verbesserung der Netzqualität sind entscheidend für den Stellenwert der netzgestützten Operationen. Die Autoren möchten mit diesem Beitrag zum kritischen und objektiven Umgang mit Implantaten in der Urogynäkologie aufrufen. Damit wird kein offizielles Statement der AGUB verbunden.

Da das prinzipielle Problem der Bindegewebsschwäche bei Senkungsoperationen immer wieder zu Rezidiven führt, hat es in der Geschichte der Urogynäkologie immer wieder Versuche gegeben, durch Implantate die Defekte des Beckenbodens zu rekonstruieren und zu stabilisieren. Es wurden u. a. Silbernetze, Tantal und Nylon eingesetzt, später Polypropylen (PP) und Polyvinylidenfluorid (PVDF). Neuerdings wird versucht, Implantate aus Nanofasern verschiedener Textilien herzustellen. Die zeitlichen Intervalle zwischen den Entwicklungen waren groß.

Umso überraschender war, dass im letzten Jahrzehnt eine Vielzahl von Netzen und Bändern auf dem US-amerikanischen Markt zugelassen wurden. Das erklärte sich nicht nur durch den technischen Fortschritt, sondern auch durch das nicht unumstrittene FDA-Zulassungsverfahren „510(k) Pre-market Notification“: Ein neues Medizinprodukt benötigt nur eine substanzielle Äquivalenz zu einem bereits zugelassenen Erzeugnis. Sicherheitstests für den klinischen (vaginalen) Einsatz sind nicht erforderlich.

Protegen war das erste Implantat in den USA, das für die Behandlung der weiblichen Belastungsinkontinenz

aufgrund seiner Ähnlichkeit zum *Goretex* (Polytetrafluorethylen) und *Mersilene* (Polyester) zugelassen wurde. Das *TVT*-Band (*Johnson & Johnson*) wurde wegen der Äquivalenz zum *Protegen* zugelassen. *Sparc* und *Monarc* folgten wegen der Ähnlichkeit zum *TVT* usw. Auf diese Weise füllte sich der US-Markt auf 61 Implantate. Randomisierte klinische Studien wurden durchschnittlich erst fünf Jahre nach der Zulassung publiziert (1).

Als Folge des Sicherheitsberichts der FDA 2011 stieg die Zahl der an die FDA gemeldeten Komplikationen und Produkthaftungsklagen deutlich an. Nach einer Stichprobe einer Rechtsdatenbank richteten sich 99,4 % der Klagen gegen die Hersteller und 0,6 % gegen behandelnde Ärzte, von denen nur 12 % urogynäkologisch zertifiziert sind (2). 63,3 % der Klagen betreffen die Suburethralbänder, die weltweit als Goldstandard in der Therapie der Belastungsinkontinenz gelten. Somit besteht – paradoxerweise – eine inverse Korrelation zwischen dem Anstieg der Klagen und der niedrigen Komplikationsrate der Suburethralbänder.

Nach Brown et al. (3) erhält die überwiegende Zahl der Patientinnen in den USA ihre Informationen

durch Fernsehwerbung, insbesondere durch Anwaltskanzleien, und nur zu 23,5 % durch professionelle Mediziner. Die medizinischen Fachgesellschaften verpassten somit ihre Chance zur Patientenaufklärung. So verstehen nur 12 % der Laien den Unterschied zwischen Netzen und Bändern (4).

Wie reagierten die Anwender auf die FDA-„Notification“? Eine weltweite Umfrage unter IUGA-Mitgliedern ergab, dass 31 % der Anwender unverändert Implantate mittels vaginalem Zugang verwenden, während 45 % ihren Einsatz reduzierten. Bevorzugt werden alloplastische Netze im Rezidiv eingesetzt (5).

Inzwischen beschäftigten sich auch politische Gremien in einigen angloamerikanischen Ländern und der EU mit den Kontroversen um die Implantate. Das Spektrum der Entscheidungen reichte von eingeschränkter Indikation (SCENIHR = Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) bis Vertriebsstopp (Scottish Government Report 2017). Motor dieser Entwicklung waren Patientinnenverbände, Medien und Politiker. Allerdings kommunizierten die Medien die wissenschaftlichen Ergebnisse nicht exakt. So wurde oft nicht zwischen Prolapsnetzen und Inkontinenzschlingen unterschieden.

PROSPECT-Studie: inhomogen, aber politisch einflussreich

Im angelsächsischen Bereich wurden die politischen Entscheidungen durch die PROSPECT-Studie (PROLapse Surgery: Pragmatic Evaluation and randomised Controlled Trials) beeinflusst (6). Dabei wurden randomisiert kon-

trolliert drei Kollektive miteinander verglichen:

- Gruppe 1: konventionelle Kolporrhaphie versus Kolporrhaphie + synthetisches Netz,
- Gruppe 2: konventionelle Kolporrhaphie versus Kolporrhaphie + biologisches Netz.

Es wurden nur primäre Fälle und keine Rezidive rekrutiert. Unterschiede in Bezug auf die prolapsbedingte Lebensqualität und Nebenwirkungen (Infektion, Dyspareunie, Blasenentleerungsstörung) wurden nicht festgestellt, aber in 12 % Netzkomplikationen. Die Autoren bemerken, dass ihre Ergebnisse im Gegensatz zu den Cochrane-Daten von 2016 stehen, die weniger Prolapsgefühl und weniger Rezidive nach Netzoperation nachweisen konnten.

Einschränkend ist jedoch bei der PROSPECT-Studie festzustellen:

- Die Netze wurden in der heute eigentlich obsoleten Inlay-Technik („patch“) eingesetzt und mit peripheren Nähten gesichert. Damit verbunden ist das bekannt erhöhte Risiko des Randlinienrezidivs.
- Es wurden keine Rezidive, die ja die primäre Indikation für Netze darstellen, operiert.
- Jegliches Netzmaterial konnte verwendet werden, egal ob leicht (19 g/m²) oder schwergewichtig (44 g/m²).
- 1.348 Patientinnen, davon 803 mit Netzeinlagen, wurden in 35 Zentren operiert. Das bedeutet die viel zu geringe Anzahl von 0,5 Eingriffen mit Implantat pro Monat und Zentrum in der Rekrutierungsphase von 3 Jahren und 8 Monaten.

Kritisch bewertet, stellt sich die Studie sehr inhomogen dar, denn Netzqualität, OP-Technik und operative Expertise sind entscheidend für das OP-Ergebnis. Diese Parameter waren unverständlicherweise nicht vorgegeben und standardisiert. Die weitreichende Entscheidung zum restriktiven Einsatz der Implantate lässt sich

bei objektiver Betrachtung der PROSPECT-Studie nicht nachvollziehen.

Vor Beginn der PROSPECT-Studie wurden alle Operateure zu ihrer OP-Technik befragt (7). Die Rücklaufquote betrug 90 %. Die Netze wurden sowohl unter als auch über die vaginale Faszie implantiert, wodurch sich u. a. unterschiedliche Erosionsraten erklären. Die Expertise der Operateure ist gering. So gaben 52 % an, zuvor weniger als 10 bzw. 20 Implantate (Mesh-Kits) eingesetzt zu haben. Bezüglich der apikalen Fixierung wurden sowohl Level-1 als auch Level-2-Suspensionen akzeptiert. Zusammenfassend beurteilt, zeigen die PROSPECT-Operateure eine große Varianz in ihrer OP-Technik. Ein Bias bezüglich Sicherheit und Effektivität von vaginalen Implantaten ist somit nicht auszuschließen.

Internationale Regelungen für den Implantateinsatz

Dennoch wurden nachfolgend die Implantate in einigen angloamerikanischen Ländern restriktiv beurteilt:

■ USA

Die FDA stufte die vaginalen Netze von der mittleren Risikoklasse 2 auf die Hochrisikoklasse 3 zurück. Die Hersteller wurden zur Durchführung von Studien (522 Postmarket Surveillance Studies) aufgefordert. Die Auflagen waren jedoch so hoch, dass von den 34 Herstellern nur zwei mit Studien für fünf Produkte verblieben. Am 16.4.2019 ordnete die FDA überraschend den Vertriebsstopp der vaginalen Prolapsnetze für die USA an, obwohl die Veröffentlichung der 3-Jahres-Daten noch im Peer-Review-Verfahren geprüft wird. Als Begründung führt die FDA nicht die Risiken, sondern den fehlenden Nachweis der Überlegenheit nach 36 Monaten in Studien an. Verschiedene vom NIH (National Institutes of Health) unterstützte Studien in der finalen Phase der Publikation wurden von der FDA nicht berücksichtigt (Quelle: <http://www.augs.org/fda-announcement-on-transvaginal-mesh-for-prolapose/>).

Suburethralbänder verblieben weiterhin in der Risikoklasse 2.

■ Australien

Vaginale Netze sind zurzeit nicht verkehrsfähig (Rückstufung in Hochrisikogruppe 3). Für alle anderen Implantate (u. a. Herniennetze) gilt eine Übergangsfrist bis Dezember 2021. Inkontinenzbänder gelten weiterhin als sicher.

■ Neuseeland

Mitturethrale Schlingen sind verkehrsfähig, jedoch nicht die Prolapsnetze.

■ Großbritannien

Der Einsatz der Inkontinenzbänder und vaginalen Netze wurde vorerst gestoppt. Nur bei fehlenden Alternativen dürfen sie verwendet werden. Ein Überwachungsprogramm („high vigilance programme of restricted practice“) bleibt in Kraft, bis Operateure geschult und ein OP- sowie ein Komplikationsregister eingerichtet wurden. Jeder Eingriff wird an eine nationale Datenbank berichtet. Spezielle Kliniken werden akkreditiert zur Behandlung von Netzkomplikationen.

In Schottland fallen die abdominalen Netze ebenfalls unter das Überwachungsprogramm.

Solange Großbritannien zur EU gehört, kann der Einsatz der CE-zertifizierten Implantate zwar gestoppt, aber nicht ohne Rücksprache mit Brüssel verboten werden.

■ Irland

Der Stopp betrifft alle urogynäkologischen Implantate, bis folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Training für Operateure,
- Informationsmaterial für Patientinnen und
- Entwicklung einer Datenbank.

■ Nicht-angelsächsische Länder (z. B. Europa-Festland, Südamerika)

Es gibt keine restriktiven Anordnungen der Gesundheitsbehörden.

Einfluss der Netzkritik auf die operative Urogynäkologie in Großbritannien

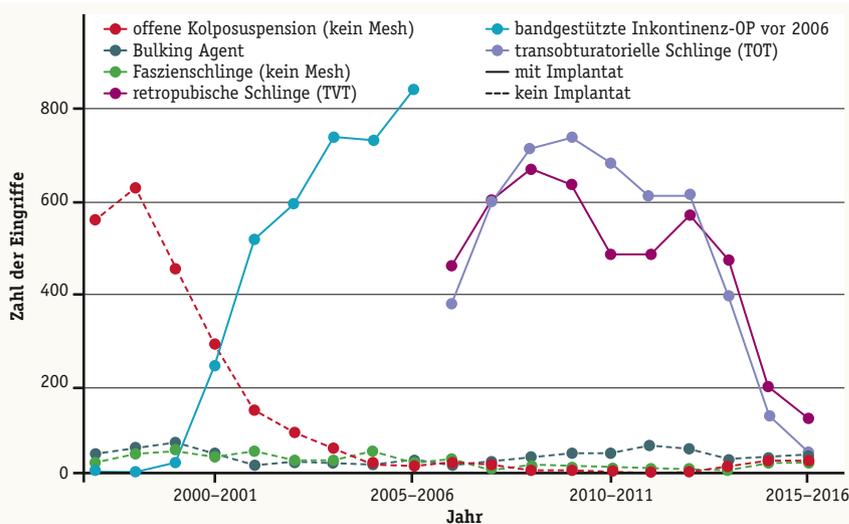
In einer retrospektiven Studie wurden die Komplikationen der operativen Therapie von Harninkontinenz und Prolaps aus dem schottischen Klinikregister über einen Zeitraum von 20 Jahren analysiert (8). Es wurden nur primäre Fälle in die Untersuchung aufgenommen. Auffallend ist, dass wegen zu geringer Fallzahl keine laparoskopischen Sakropexien, die z. B. in Deutschland und Frankreich zur täglichen Routine gehören, eingeschlossen wurden. Die Autoren stellen langfristig keine Vorteile hinsichtlich der Komplikationsrate für die suburethralen Bänder fest. Für die Netze ergeben sich sogar mehr Probleme. Der Blick auf die Fallzahl zeigt allerdings insuffiziente Daten: So wurden über 20 Jahre nur 278 vordere Kolporrhaphien mit Netzen durchgeführt (bei insgesamt 18.986 Operationen!), umgerechnet 14 Fälle pro Jahr in ganz Schottland. Bei den Scheidenstumpffixationen mit Netz sind es nur 5,6 Operationen pro Jahr in Schottland. Angesichts der FDA-Empfehlung, pro Jahr 40 netzgestützte Eingriffe pro Operateur vorzunehmen, muss auf eine ungenügende Expertise der beteiligten Urogynäkologen geschlossen werden.

Kritisch ist anzumerken, dass die Implantate von 1997 nicht mit denen von 2016 vergleichbar sind. Die mechanische Qualität und die OP-Technik hatten sich über die Jahre verbessert. Die Verwendung von Netzen ohne apikale Fixierung ist obsolet.

Nach der FDA-„Notification“ reduzierte sich die Zahl der Inkontinenzoperationen in Schottland um 86%! Der Rückgang betraf vorwiegend die suburethralen Bänder. Die Zahl der konventionellen Operationen, z. B. nach Burch, nahm kompensatorisch nicht zu (s. Abb. 1).

Dies und das aktuelle Schlingenverbot in England sind umso unver-

Harninkontinenzoperationen in Schottland 1997–2016



nach Morling et al. 2017 (8)

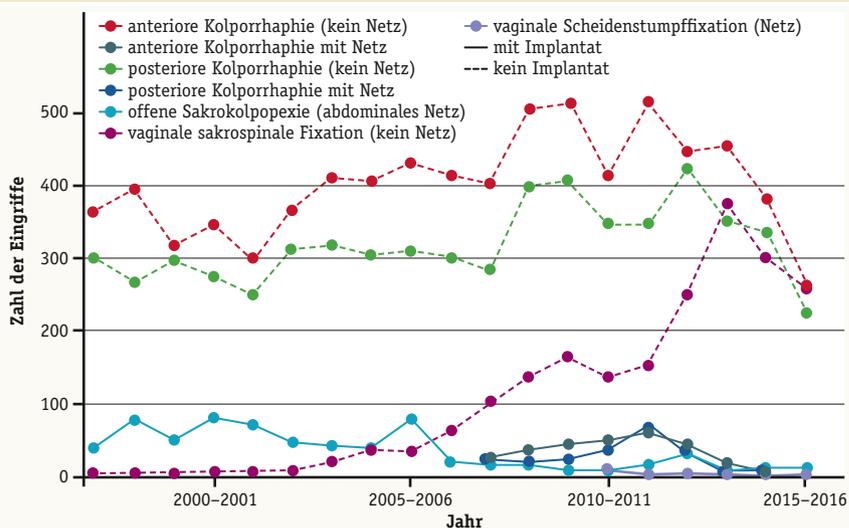
Abb. 1: Verteilung der Harninkontinenzoperationen in Schottland von 1997 bis 2016. Der spezifische OPS-Code für TVT und TOT wurde erst im April 2006 eingeführt. Reduktion der Inkontinenzoperationen, vorwiegend TVT und TOT, um 86 % nach der FDA-„Notification“.

ständlicher, wenn die Ergebnisse der vorerwähnten schottischen Studie bezüglich der Inkontinenzbehandlung analysiert werden (16.660 Inkontinenzeingriffe): Hier zeigten sich eine geringere Komplikationsrate mit alloplastischem Material im Vergleich zur konventionellen Kolposuspension (OR 0,44) und eine geringere Rate an sekundären Deszensusoperationen im

Vergleich zur Kolposuspension (OR 0,3).

Zeitgleich fand sich ein Rückgang der Prolaps-Eingriffe um 37 %, überwiegend bedingt durch seltenere Kolporrhaphien. Netzgestützte Operationen sind auch vor der FDA-„Notification“ selten vorgenommen worden (s. Abb. 2).

Prolapsoperationen in Schottland 1997–2016



nach Morling et al. 2017 (8)

Abb. 2: Verteilung der Prolapsoperationen in Schottland von 1997 bis 2016. Reduktion der Prolapsoperationen, vorwiegend Kolporrhaphien, um 37 % nach der FDA-„Notification“.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Sicherheitsbericht der FDA nicht nur zu einem Rückgang aller implantatgestützten Prolaps- und Inkontinenzoperationen, sondern auch zur Reduktion konventioneller Kolporrhaphien und einem ausbleibenden kompensatorischen Anstieg der konventionellen Inkontinenzoperationen führte.

In England zeigte sich der gleiche Trend bezüglich der Therapie der Belastungsinkontinenz. Als alternative Therapieoption wurden nun zunehmend „bulking agents“ eingesetzt (9). Dies bedeutet, dass in Großbritannien ein großer Teil der Patientinnen mit Senkung und Harninkontinenz gar nicht mehr adäquat operativ versorgt wird.

Aktuelle Situation in Deutschland

Nachdem die erste FDA-Sicherheitsmeldung 2008 die Aufmerksamkeit auf Komplikationen vaginaler Netze lenkte, führte die zweite FDA-Meldung zum reduzierten Einsatz der Netze ohne Beeinflussung der mitt-urethralen Bänder.

Dass Netze nur im Rezidivfall angewendet werden sollten, wie teils gefordert wird, klingt zunächst plausibel, jedoch fehlt hierfür jegliche Evidenz aufgrund der unzureichenden Studienlage mit Netzen in der Rezidivsituation. Vonseiten der AGUB werden daher die Netze weiterhin als fester Bestandteil der Beckenbodenchirurgie angesehen. Sie sollten jedoch nicht routinemäßig eingesetzt werden. Ein kritischer und differenzierter Umgang ist erforderlich. Ihre Verwendung ist neben der Rezidivsituation auch bei einem hohen Rezidivrisiko möglich und sollte mit der Patientin diskutiert werden (10).

Zusammenfassung

In einigen englischsprachigen Ländern hat die gesamte operative Urogynäkologie nach der FDA-„Notifi-

cation“ eine Beschädigung erfahren, nicht nur in Bezug auf den Einsatz der Implantate, sondern auch der konventionellen OP-Verfahren. Inhomogene Studien haben politische Entscheidungen beeinflusst. Zukünftige Ziele müssen der differenzierte Einsatz der OP-Verfahren mit und ohne Implantate, Verbesserung der Netzqualität und der operativen Expertise sowie Einrichtung von Registern und Zentrenbildung sein.

Fazit für die Praxis

Die spannungsfreien Bandeinlagen (Polypropylen, PVDF) stellen weiterhin den Goldstandard in der Therapie der Belastungsharninkontinenz dar und kommen entsprechend der AWMF-Leitlinie Belastungsharninkontinenz zur Anwendung (11).

Die Netzanwendungen sollten entsprechend der SCENIHR-Empfehlung und der gemeinsamen deutsch-österreichisch-schweizerische Leitlinien in der Rezidivsituation bzw. beim hohen Rezidivrisiko zum Einsatz kommen (12). In der Operationsaufklärung sollte auf die aktuelle Diskussion der Netze hingewiesen werden und Alternativen sollten aufgezeigt werden. Gibt es keine sinnvollen Alternativen, wird dies ebenfalls dokumentiert. Die Vor- und Nachteile bzw. Risiken der unterschiedlichen OP-Verfahren sollten stets in Hinblick auf den individuell vorliegenden Befund erläutert werden. Der Operateur sollte eigenverantwortlich prüfen, ob seine Expertise ausreichend ist, um netzgestützte Operationen durchzuführen. Etwa 20–40 Operationen mit Implantation von Netzen werden als sinnvoll hierzu erachtet.

Insbesondere für Revisionsoperationen bei Komplikationen nach Band- bzw. Netzoperationen sollte eine entsprechende Expertise vorliegen. Im Rahmen der präoperativen Diagnostik wird bei Revisionsoperationen immer eine bildgebende Lagekontrolle der Bänder bzw. Netze (primär Sonografie) empfohlen.

Literatur

1. Heneghan CJ, et al.: Trials of transvaginal mesh devices for pelvic organ prolapse: a systematic database review of the US FDA approval process. *BMJ Open*. 2017; 7: e017125. doi:10.1136/bmjopen-2017-017125
2. Souders C, et al.: The truth behind transvaginal mesh litigation: devices, timelines and provider characteristics. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018; 24(1): 21–5
3. Brown LK, et al.: Defining patients' knowledge and perceptions of vaginal mesh surgery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013; 19: 282–87
4. Chamberlain J, Rosoff J et al.: Patient perception of transvaginal mesh and the media. *Urology*. 2014; 84: 575–82
5. Ghoniem G, Hammett J: Female pelvic medicine and reconstructive surgery practice patterns: IUGA member survey. *Int Urogynecol J*. 2015; 26(10): 1489–94
6. Glazener C, et al.: Mesh, graft or standard repair for women having primary transvaginal anterior or posterior compartment prolapse surgery: two parallel group, multicenter, randomized, controlled trials (PROSPECT). *Lancet*. 2017; 389(10067): 381–92
7. Fairclough E, et al.: A UK questionnaire survey of current techniques used to perform pelvic organ prolapse repair. *Int Urogynecol J*. 2017; 28(9): 1367–76
8. Morling JR, et al.: Adverse events after first single, mesh and non-mesh surgical procedure for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997–2016: a population based cohort study. *Lancet*. 2017; 389(10069): 629–40
9. Zacche MM, et al.: Changing surgical trends in female stress urinary incontinence in England. *Int Urogynecol J*. 2019; 30(2): 203–9
10. Bader W, et al.: FDA-Sicherheitswarnung zum Einsatz alloplastischen Materials in der Deszensuschirurgie. *Frauenarzt*. 2011; 52(9): 865–57
11. Reisenauer C et al.: Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau. AWMF-Register Nr. 015/005 Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013; 73: 1–5
12. AWMF online: Leitlinienreport zur S2e-Leitlinie 015/006: Diagnostik und Therapie des weiblichen Deszensus genitalis. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-006m_S2e_Descensus_genitalis-Diagnostik-Therapie_2016-05.pdf



Für die Autoren

Dr. med. Achim Niesel
 Frauenklinik, Klinik Preetz
 Am Krankenhaus 5
 24211 Preetz
a.niesel@klinik-preetz.de