

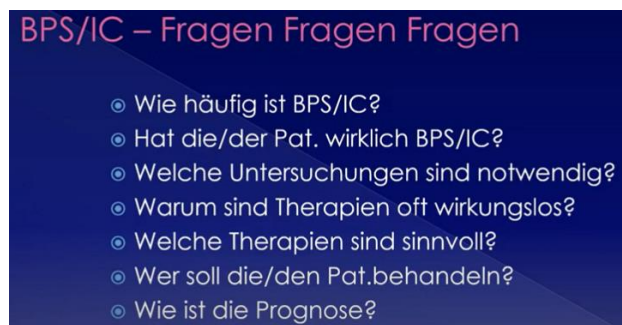
## **Bladder Pain Syndrome/ Interstitielle Cystitis – Altes, Bewährtes und Neues**

### **Prim.Univ.Doz.Dr. Claus Riedl**

Leiter der Urologie am LKH Baden, Gründungsmitglied der IC-Gruppen ESSIC (European Society for Studies in Interstitial Cystitis) und MICA (Multinational Interstitial Cystitis Association).

Der Vortrag im Webinar wendete sich vorwiegend an ÄrztInnen; die vorliegende Zusammenstellung besteht aus von Doz.Dr.Riedl im Vortrag präsentierten Folien und versucht, die behandelten Themen für betroffene Personen (PatientInnen, Angehörige) kurz darzustellen. Die schriftlichen Kommentare sind Transkriptionen aus dem Vortrag von Doz.Dr.Riedl und setzen Akzente, die in den Beratungen im Rahmen der SHG-ICA besonders häufig angesprochen werden, auch sind Anmerkungen/Klärungsversuche zu manchen Fachausdrücken enthalten, auf die man/frau als Betroffene/r in Fachartikeln und Gesprächen immer wieder stößt (Zusammenstellung, Transkriptionen und Anmerkungen: Dr.Rudolf Novak, SHG-ICA; korrigiert und freigegeben von Doz,Dr.C.Riedl).

Der Vortrag behandelt folgende Fragen



Zunächst ein paar Klärungen von Abkürzungen für Blasen (bladder)/Unterleibs- (pelvic) -schmerzen:

BPS: Bladder Pain Syndrome

PBS: Painful Bladder Syndrome

CPPS: Chronic Pelvic Pain Syndrome

PPS: Pelvic Pain Syndrome

### **Häufigkeit/ Prävalenz von IC:**

Erst ab ungefähr 2000 verbreitete sich die Erkenntnis in der Fachwelt, dass IC doch häufiger ist, als zuvor angenommen. Richtwert heute: ca. 300 – 500 Personen von 100.000 (d.h. für AT: ca 12.000 – 15.000, bei Frauen). Größere Zahlen werden berichtet, sind aber kaum als realistisch einzuschätzen. Häufigkeit bei Frauen 4 mal höher als bei Männern, aber: bei Männern zeigt chronische Prostatitis sehr ähnliche Symptome wie CPPS (IC), es gibt große Überschneidungen in der Symptomatik, daher kann chronische Prostatitis eigentlich auch als BPS bezeichnet werden! Unter diesem Blickwinkel ist CPPS bei Männern ca. gleich häufig wie bei Frauen.

### **Erkennen von BPS-IC (hat der/die PatientIn BPS-IC)?**

Die letztgültige Definition (2009): ein unangenehmes Gefühl (Schmerz, Druck, Unwohlsein), das man auf die Blase projiziert, also Blasenschmerzen und Drangsymptomatik, zystitische Beschwerden ohne Infektnachweis, die länger als 6 Wochen dauern und keine „andere Ursache“ haben, d.h., es liegt

keine der Erkrankungen vor, die im Rahmen üblicher urologischer Untersuchungen festgestellt werden können.

Aktuelle Einordnung der IC (Akiyama, 2018):

„Pelvic Pain (Unterleibs-(Beckenschmerzen)“ ist die „Überdiagnose“, ein Teil davon ist das „Bladder Pain (Blasenschmerzen) Syndrom“ und davon ist nur ein Teil wieder „Interstitielle Cystitis (IC)“, bei der ein u.a. entscheidendes Merkmal das Vorhandensein von Hunner-Läsionen ist (d.s. spezielle entzündliche Veränderungen/Verletzungen=Läsionen in der Harnblasenwand).

Wichtig: nicht alle Blasenbeschwerden haben die gleiche Ursache!

Übersicht einer noch unpublizierten „Einteilung“:

**Terminologie 2020+?**

	Urgency	Schmerzen	Inkontinenz	Morphologie
Hypersensitive Bladder (OAB dry?)	+	-	-	-
OAB (wet?)	+	-	+	-
Bladder Pain Syndrome	+	+	-	-
Interstitielle Zystitis	+	+	-	+
				(Hunner L.)
Pelvic Pain Syndrome	-	+	+/-	-

Also:

„Nur“ Harndrang<sup>1</sup> ohne Schmerzen: Hypersensitive Bladder (Overactive Bladder - OAB dry),

Overactive Bladder (OAB) wet: Harndrang ohne Schmerzen, mit Inkontinenz

Vorwiegend Schmerzen ohne Harndrang: Pelvic Pain Syndrome

**Neue Konzepte zum chronischen Schmerz:** nicht jeder Schmerz muss von Organen/Körperteilen ausgelöst werden, es kann auch sein, dass nocizeptive (schmerzberichtende) Informationen, die über Nerven an das Gehirn gemeldet werden, ohne einen schmerzauslösenden Reiz auftreten und dann nicht richtig reguliert/unterdrückt und auf ein bestimmtes Organ projiziert werden (ausgedrückt werden, zu Tage treten), d.h.es entsteht ein Schmerz ohne Organschädigung, der aber in ein Organ lokalisiert wird. Der Wunsch von Seiten der PatientInnen (aber auch Behandler), das „schmerzhafte“ Organ zu behandeln, ist verständlich, führt aber, wenn man diesen Mechanismus versteht, zu keinem Erfolg.

### Welche Untersuchungen sind notwendig?

Wichtig: BPS ist ein Syndrom, d.h., eine Kombination von verschiedenen Symptomen, keine Untersuchung bestätigt die IC exklusiv (also im Sinn von: „wenn das vorliegt, dann ist sicher BPS-IC gegeben!“ – **das gibt es nicht!**) – vor allem auch nicht die Blasenspiegelung oder Biopsie!

Für die Diagnose wichtig sind: Anamnese (Erhebung der gesundheitlichen Vorgeschichte), Miktionsprotokoll (Protokollieren von getrunkenen und ausgeschiedenen Flüssigkeitsmengen und

<sup>1</sup> gemeint ist: empfindlich (unangenehm) gesteigerter Harndrang

den Zeitabständen zwischen dem Harnlassen = Miktion), Schmerzanamnese, Symptom-Fragebogen<sup>2</sup>, mikrobiologische Abklärung mit Harnkulturen, Ultraschall (Standard), Zytologie (Zell-/Gewebsuntersuchungen) zum Ausschluss von Tumoren, UPOINT (s.u.), ggf. weitere Spezialuntersuchungen (CT, MRT ...).

Cystoskopien sind im Hinblick auf IC nur unter Narkose sinnvoll (siehe weiter unten) und ohne Narkose unnötig schmerzhaft (oft über Tage)!

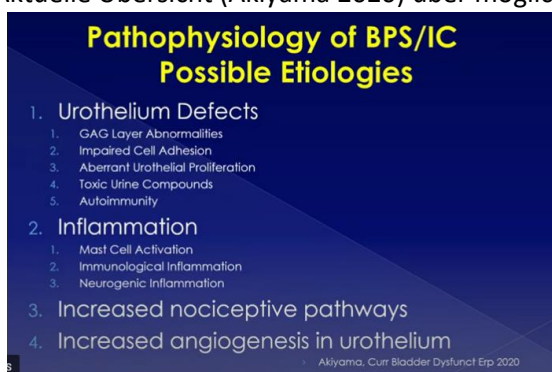
Überblick:



## Warum sind Therapien oft wirkungslos?

Von der Entstehung her ist BPS/IC ein Krankheitsbild mit unterschiedlichen Auslösern: nicht alle Blasenschmerzen haben dieselbe Ursache! Nicht jeder Schmerz ist gleich!

Aktuelle Übersicht (Akiyama 2020) über mögliche Ursachen BPS-IC.



Anmerkungen:

Urothelium Defects: Schädigungen der Blasenschleimhaut (Urothel)

GAG Layer: Glycosaminoglycan Schicht (Schutzschicht über der Blasenschleimhaut)

Inflammation: Entzündung

Nociception: Schmerzwahrnehmung

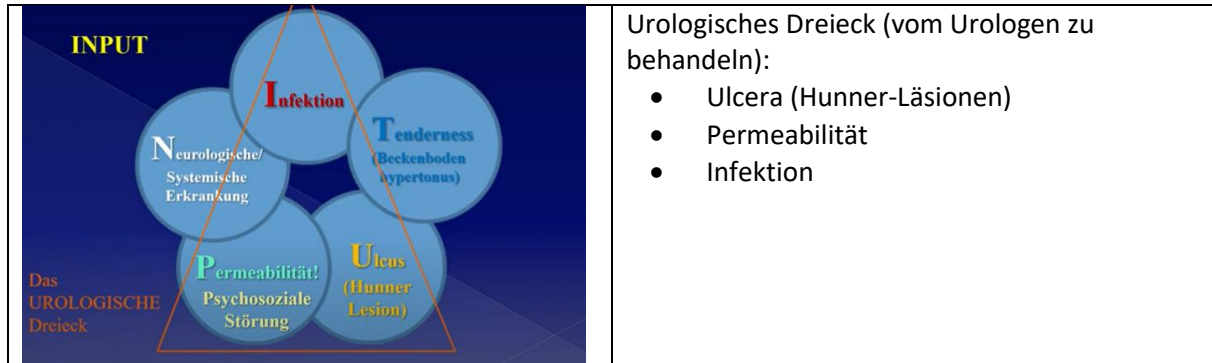
Angiogenesis: Gefäßneubildung

Ein immer wieder auftauchender, wichtiger Begriff. **Hunner-Lesions** (Hunner-Läsionen). Sie sind ein wichtiges Merkmal bei BPS-IC; es handelt sich dabei um spezielle, entzündliche Verletzungen im Urothel, bei denen eine Reihe charakteristischer Veränderungen im Gewebe festgestellt werden kann. Liegen diese Hunner-Läsionen bei Patienten mit BPS-IC nicht vor, hat das Auswirkungen auf die Therapie, deshalb ist eine Abklärung wichtig.

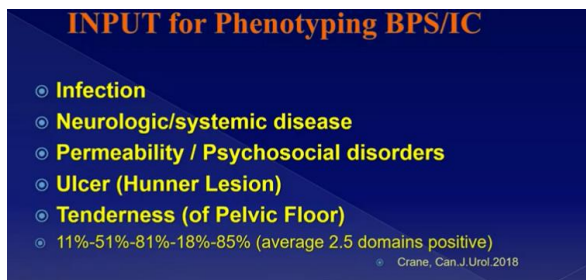
<sup>2</sup> BPIC-SS (Symptom Score) ist derzeit einer der besten Symptomfragebogen (im Internet verfügbar, Symptomprotokoll, erlaubt die Verfolgung des Krankheitsverlaufs).

Hunner-Läsionen sind nur mit Zystoskopie unter Narkose feststellbar, da sonst nur zu geringes Blasenfüllvolumen möglich ist und die Läsionen nicht sichtbar werden!

Phenotypisieren von IC-Patienten (Einschätzung, welche Ursachen hauptsächlich vorliegen), dzt. aktuell: die Input- Methode:

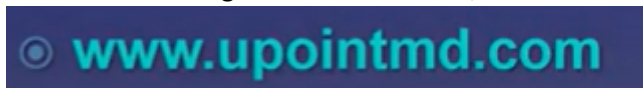


Fazit: IC PatientInnen sind oft in mehreren Problembereichen (Domänen) „positiv“, d.h., mehrere Problembereiche müssen i.d. Regel in Betracht gezogen und behandelt werden:



Anm.: Tenderness= Beckenbodenverspannung

Selbsteinschätzung durch PatientInnen, welche Domänen bei ihnen betroffen sind, ist möglich mit



Fragebogen im Netz!

Es gibt therapeutische Möglichkeiten für jede der Domänen, diese können/müssen mit verschiedenen Therapieansätzen behandelt werden (multimodale Therapie):



Ein Ausblick auf die Zukunft der IC-Phänotypisierung (Erkennung, Einteilung):

- ⊙ Biomarker
  - Harn (AFP, MIF, CXCL10, Elio-S), Serum (TLR-4)
- ⊙ Mikrobiom
- ⊙ Schmerzlokalisierung/-charakteristik
- ⊙ Begleiterkrankungen
- ⊙ Radiologie/MRT (Becken/ZNS)
- ⊙ Histopathologie
- ⊙ Therapeutisches Ansprechen

Werden laufend weiterentwickelt.

Begleiterkrankungen sind häufig und müssen miteinbezogen werden, wie:

- ⊙ Autoimmunerkrankungen/Chronische Polyarthritis
- ⊙ Hypothyreose (Hashimoto Thyreoiditis)
- ⊙ Irritable Bowel Syndrome
- ⊙ Fibromyalgie
- ⊙ Sjögren Syndrom
- ⊙ Fatigue Syndrom

## Welche Therapien sind sinnvoll?

Jedenfalls: multimodales Therapieren ist wichtig! Was ist gut für welchen Phänotyp (Erscheinungsform)?

Richtlinien der Amerikanischen Urologischen Gesellschaft (AUA):

<ul style="list-style-type: none"> <li>⊙ Primary approach: diet, physiotherapy, stress and life management</li> <li>⊙ First-line treatments include the oral medicines pentosan polysulfate, amitriptyline, hydroxyzine (?) or cimetidine (???) and bladder instillation therapy.</li> <li>⊙ Pain management is important!</li> </ul>	<p>Anmerkungen:                  Primary approach: Erstansatz                  (Ernährung, Physiotherapie, Stress- und Lebensmanagement)                  Behandlungen der „First Line“ (Ordinationen):                  orale Medikamente, Instillationen                  Pain management: Schmerzmanagement</p>
---	--

Bei neuropathischen Schmerzen sind retardierte Tramadol-Medikationen oft erfolgreich, übliche Analgetika sind da nicht wirksam!

Verschiedene orale Medikamentenempfehlungen in USA (AUA), Europa (EAU) und Asien

ORAL DRUGS	AUA	EAU	ASIA <sup>später an</sup>
PPS	+	+	+
Amitriptyline	+	+	+
Antihistaminics	+	+	
Cyclosporine		+	+
Steroids	-	-	+
Citrate			+
Cimetidine	+	-	

Amitriptylin: neurologisches Medikament, eher für neuropathische Schmerzen geeignet!

Einziges, überall empfohlenes blasenspezifisches Medikament mit guter Wirksamkeit:  
PPS (unter dem Namen „Elmiron“ am Markt)

<p><b>PENTOSANPOLYSULPHAT - PPS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das einzige von der FDA zugelassene orale Therapeutikum bei BPS/IC (seit 1996)</li> <li>Leitlinienempfehlung AUA/EAU/ASIA</li> <li>Elmiron®</li> <li>Standarddosis 3x100mg/d (bis 900)</li> </ul>	<p><b>PENTOSANPOLYSULPHAT – PPS</b> Wirkmechanismus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pflanzliches, aus Buchenrinde synthetisiertes Heparinoid (sulfatiertes Polysaccharid), strukturell ähnlich sulfatierten Proteoglykanen</li> <li>Inhibition der Histaminfreisetzung aus Mastzellen</li> <li>Reduziert intrazelluläres Calcium             <ul style="list-style-type: none"> <li>Apoptose ↓</li> <li>Muskelrelaxation</li> <li>Neurotransmitterfreisetzung ↓</li> </ul> </li> </ul>
--	---

Manchmal höhere Dosierungen notwendig!

Aktuelle Evaluierung von PPS (2019):

**PENTOSANPOLYSULPHAT - PPS**

- Systematic Review
  - 6 randomisierte placebo-kontrollierte Studien
- PPS-Therapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung von
  - Gesamtansprechen/Global Response ( $p < 0,001$ )
  - Schmerzsymptomatik ( $p = 0,009$ )
  - Drangsymptomatik ( $p = 0,005$ )

Van Ophoven, Curr.Med.Res.Opin. 2019

und 2020 von Taneja

**PENTOSANPOLYSULPHAT - PPS**

- Systematic Review
  - 7 randomisierte Studien (1987-2015), 3 Reviews, 3 Metaanalysen
- 5/7 Studien zeigten einen klaren Benefit
- 2/3 Metaanalysen zeigten Effektivität von PPS
- Open-label Studien zeigten Symptomreduktion

Taneja, Int Urogynec J 2020

Mögliche PPS-Nebenwirkung: 2018 wurde erstmals bei langfristiger, massiver Einnahme (>15 Jahre, kumulativ 2,3 kg) in sehr wenigen Fällen eine spezielle Form der Makulopathie (Veränderungen der Retina=Netzhaut) beobachtet. Symptome: Leseschwierigkeiten, verlängerte Dunkeladaptation. Das wurde bestätigt durch einen aktuellen Review (Jänner 2021). Weitere aktuelle Studien zeigen, dass die **ersten 5 Jahre einer PPS-Therapie jedenfalls unproblematisch** zu sein scheinen. Bei langfristiger PPS Einnahme wird aber regelmäßige Ophthalmologische (augenärztliche) Kontrolle empfohlen.

Verschiedene Instillationstherapien:

- Hyaluronan
- Chondroitinsulphat
- Combination HA/ChS
- Pentosanpolysulfat
- Heparin
- DMSO

Aktuelle Studie belegt die beste Wirkung von Hyaluron, evtl. in Kombination mit oraler PPS Einnahme.

**GAG-Instillationen:** „ersetzen“ die natürlich Schutzschicht über der Blasen Schleimhaut, die bei IC beeinträchtigt sein kann. Bei Fehlen dieser Schutzschicht kommt es zu einer Entzündung der Blasenwand; wenn diese im Sinne einer chronische Entzündung länger besteht, wird die Regeneration des Urothels blockiert, es kommt zu Veränderungen an den Nerven, einer zentralen Sensitivierung und einer weiteren Chronifizierung der Erkrankung. Wenn die Entzündung in der Blasenwand zu lange anhält, gibt es keine Chance mehr, sie zu heilen. Daher sind möglichst frühe Diagnose und Behandlung wichtig!

Test der Funktion der Glycosaminoglycan-Schutzschicht (Harn-Gewebsschranke): modifizierter Kaliumtest. Es erfolgt der Vergleich einer Füllung der Blase mit NaCl (Kochsalz, neutral) und KCl

(Kaliumchlorid, harnähnlich). Wenn die Harn-Gewebeschranke geschädigt ist, dann mindestens 30% weniger Blasenvolumen bei KCl-Füllung.

**Aber:**

Ein positiver modifizierter Kaliumtest ist kein Beweis für das Vorliegen von BPS/IC oder einer isolierten GAG-Störung,

sondern zeigt eine einfache oder komplexe Dysfunktion der Harn-Gewebs-Schranke an, die häufig bei BPS/IC Patienten vorliegt und durch GAG Substitution geheilt werden kann.

### Weitere Therapien:

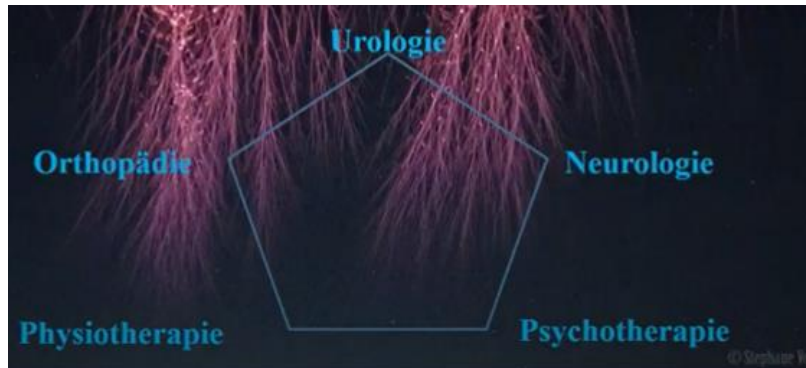
„3rd line Therapies“, für die „klassische IC“: in Urologischen Ordinationen nicht zu machen (Blasendehnungen, Resektionen von Hunner-Läsionen, etc.); es sind langfristige (Monate bis Jahre dauernde) und aufwändige Behandlungen, aber mit tw. sehr guten Erfolgen (bis 90% Symptomverbesserungen).

„4th and 5th line Therapies: Neurostimulation, bzw. Cyclosporin oder Botulinum Injektionen (tw. massive Nebenwirkungen).

Wenn die Blase ihre Funktion m.o.w. weitgehend verloren hat, ist „6th line Therapy“ als letzter Schritt angezeigt: Cystektomie (Blasenentfernung) und Bildung einer Neoblase (Ersatzblase). Schwerwiegender Eingriff, aber mittlerweile gut etabliert mit sehr guten Erfahrungen: bei Gelingen eröffnet diese Maßnahme neue, hohe Lebensqualitäten für die PatientInnen.

Wer soll behandeln? ->Multimodale Therapie = viele Fächer.

Urologe sicher 1.Adresse f-blasenspezifische Untersuchungen und Therapien, aber auch:



**Wichtig:** das Input System weist den Weg und die Schwerpunktsetzungen in der/den Therapie(n).

2 wichtige, weiterführende Bücher:



## Prognose bei BPS-IC:

Eine allgemein gültige Prognose bei BPS-IC ist nicht möglich, weil es individuell sehr unterschiedliche Formen und Verläufe gibt. Echte Heilungen sind nur dokumentiert bei erfolgreicher GAG-Substitution (allerdings sprechen 10-15% der PatientInnen auf eine GAG-Substitution leider nicht an). Ansonsten ist zumindest eine lebenslange Dauermedikation sehr wahrscheinlich notwendig.

**Aber:** es ist heute möglich, jede Situation zumindest zu verbessern.

**Es gibt also berechnigte Hoffnung auf Hilfe für jede Patientin/jeden Patienten.**

Zukunft der BPS-IC Therapie:  
Vielversprechende Ansätze  
und Entwicklungen, aber alle  
noch m.o.w. in den Anfängen

○ Metabolomics/Lipidomics	Shahid, Mol.Med.Rep.2020
○ Biomaterial-assisted drug delivery	Lin, J.Mater.Chem.2021
○ Proteomics	Ward, BMC Urol.2020
○ Stammzelltherapie	Lin, Int.Neurorol.J.2020
○ Platelet-Rich Plasma	Jiang, Clin.Trial 2020
○ Mikrobiom	Yildirim, World J.Urol.2020
○ Alternative GAG-Quellen (Meerestiere)	Lima, Mol.2017

## Kernaussagen des Vortrags:

**TAKE HOME MESSAGES**

- 1) Blasenschmerzen können verschiedene Ursachen haben, Phenotyping hilft bei der Diagnostik und Therapiewahl!**
- 2) Männer sind auch von BPS/IC betroffen, die „Diagnose“ chronische Prostatitis muss hinterfragt werden.**
- 3) Beim blasenorgandominanten Phänotyp sind orale Medikamente und Instillate effektiv.**
- 4) Eine adäquate Analgesie ist von äußerster Wichtigkeit**  
= Schmerzbehandlung, möglichst früh!
- 5) Hunner Läsionen sprechen auf endoskopische Therapien gut an**
- 6) Eine multimodale Phänotyp-adaptierte Therapie ist heute State of the Art!**