

Interstitielle Zystitis (IC) ist eine chronische, schmerzhafte Entzündung der Blasenwand. Ein Heilmittel für IC gibt es derzeit nicht, jedoch stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die **Behandlungsrichtlinien der ICA** (Interstitial Cystitis Association) wurden entwickelt, um Ärzte und Patienten bei der Entwicklung eines schrittweisen Behandlungsplans zu unterstützen. Da die Symptome für IC sich von Patient zu Patient unterscheiden, muss genau überlegt werden, welche Behandlung oder Kombination von Behandlungen für den jeweiligen Patienten am besten geeignet ist. Ärzte und Patienten sollten alle in Frage kommenden Behandlungsoptionen miteinander besprechen. Für viele der folgenden Behandlungsoptionen sind bei der ICA Broschüren und Datenblätter erhältlich.

Die *Interstitial Cystitis Association* (ICA) wurde 1984 von Dr. Vicki Ratner gegründet und hat es sich zur Aufgabe gemacht, mehreren zehntausenden Menschen, die unter interstitieller Zystitis leiden, notwendige Unterstützung zu bieten. Die Mission der ICA besteht darin, Patienten zu helfen, die medizinische Gemeinde sowie die Öffentlichkeit über IC zu informieren, Geldmittel für die IC-Forschung bereitzustellen und eng mit dem US-amerikanischen Kongress und den *National Institutes of Health* (NIH) zusammenzuarbeiten, um die kontinuierliche Subventionierung der IC-Forschung auf bundesstaatlicher Ebene zu gewährleisten.

Zur Erfüllung dieser Mission veröffentlichen wir vierteljährlich zwei Newsletter: den *ICA Update*, durch den Sie und Ihre Familie über die neuesten Entwicklungen hinsichtlich IC auf dem Laufenden gehalten werden, und den *ICA Physician Perspectives*, durch den Ärzte und medizinisches Fachpersonal über die letzten IC-Entwicklungen informiert werden. Wir erweitern ständig unsere Website (www.ichelp.org) mit den aktuellsten Ressourcen, Unterstützungsmaterialien sowie Forschungs- und IC-bezogenen Neuigkeiten. Unser monatlicher Online News Digest, *Café ICA*, ist die Quelle für die aktuellsten medizinischen Erkenntnisse zu interstitieller Zystitis, Strategie zur Selbsthilfe und ICA-Neuigkeiten. Patienten, die einen freundlichen, informierten und verständnisvollen Ansprechpartner suchen, steht ein Netz von nationalen Patientensupport-Förderern der ICA zur Verfügung. Die ICA finanziert ihr eigenes Pilotforschungsprogramm, das in den letzten 10 Jahren mehr als 1 Million US-Dollar in Forschungsbeihilfe vergeben hat. Die ICA arbeitet auch eng mit dem US-amerikanischen Kongress und den *National Institutes of Health* (NIH) zusammen, um die Subventionierung der IC-Forschung zu gewährleisten.

WAS IST INTERSTITIELLE ZYSTITIS?

Interstitielle Zystitis (IC) ist eine chronische Entzündung der Blase unbekannter Ursache. Eine „gewöhnliche“ Zystitis, auch als Harnwegsinfektion bekannt, wird durch Bakterien verursacht und wird normalerweise erfolgreich mit Antibiotika behandelt. Im Gegensatz zur gewöhnlichen Zystitis wird angenommen, dass IC nicht durch Bakterien verursacht wird. IC spricht nicht auf herkömmliche Antibiotika-Therapie an. Betont werden sollte darüber hinaus, dass IC keine psychosomatische Störung ist und nicht durch Stress verursacht wird.

WER IST BETROFFEN?

IC kann Menschen jeden Alters, jeder Rasse und jeden Geschlechts betreffen. Sie ist jedoch am häufigsten bei Frauen anzutreffen. In einer neueren Studie wird geschätzt, dass es in den USA mehr als 700.000 bekannte Fälle von IC gibt. Die Zahlen liegen wahrscheinlich sogar noch höher, da IC oft nicht oder falsch diagnostiziert wird. [Curhan, et al, "Epidemiology of Interstitial Cystitis: A Population-Based Study," Journal of Urology, February 1999, pp. 549-552]

WAS SIND DIE SYMPTOME?

Einige oder alle der folgenden Symptome können vorhanden sein:

Häufigkeit: Erhöhte Häufigkeit der Miktion am Tag und/oder in der Nacht (in schweren Fällen bis zu 60 Mal am Tag). Im Frühstadium oder in leichten Fällen ist die Miktionshäufigkeit oft das einzige Symptom. Manche Patienten erleben leichte, moderate oder starke nächtliche Miktionshäufigkeit, während andere keinerlei nächtliche Miktionshäufigkeit erleben. Das Fehlen von nächtlicher Miktionshäufigkeit schließt die Diagnose von IC jedoch nicht aus.

Drang: Das Gefühl, dringend zur Toilette zu müssen, was von Schmerzen, Druck oder Spasmen begleitet sein kann.

Schmerzen: Können im Unterleib, im Harn- oder Vaginalbereich auftreten. Oft treten dabei auch noch Schmerzen beim Geschlechtsverkehr auf. Männer können unter testikulären, skrotalen und perinealen Schmerzen und schmerzhafter Ejakulation leiden. Das Fehlen von Schmerzen schließt die Diagnose von IC jedoch nicht aus.

Weitere Symptome: Manche Patienten berichten auch Muskel- und Gelenkschmerzen, Migräne, allergische Reaktionen und gastrointestinale Probleme, sowie die oben beschriebenen häufigeren Symptome von IC. IC scheint einen bisher noch unerklärten Zusammenhang mit anderen chronischen Erkrankungen und Schmerzsyndromen wie vulvuläre Vestibulitis, Fibromyalgie und Reizdarmsyndrom zu haben. [Alagiri, et al, "Interstitial Cystitis: Unexplained Associations With Other Chronic Disease and Pain Syndromes," Supplement to the journal, Urology, May 1997, pp. 52-57]. Viele IC-Patienten leiden jedoch nur unter Blasensymptomen.

WIE WIRD IC DIAGNOSTIZIERT?

Bei den meisten IC-Patienten ist eine Diagnose schwierig. Für die Diagnose von IC muss Folgendes geschehen:

Urinkulturen anlegen, um zu bestimmen, ob eine bakterielle Infektion vorliegt.

Andere Krankheiten und/oder Zustände ausschließen, bei denen ähnliche Symptome auftreten können, wie z.B. Blasenkrebs, Nierenerkrankungen, Tuberkulose der Blase, Vaginalinfektionen, Geschlechtskrankheiten, Entzündungen der Gebärmutter-schleimhaut,

Strahlenzystitis und Nerven- und Rheumaerkrankungen.

Eine Zystoskopie mit Blasendehnung unter Vollnarkose durchführen, wenn keine Infektion vorliegt und keine andere Erkrankung festzustellen ist. Die Zystoskopie während einer Routineuntersuchung wird u. U. die charakteristischen Merkmale von IC nicht erkennen lassen. Es ist erforderlich, unter Vollnarkose oder bei örtlicher Betäubung die Blase zu dehnen, um die Glomerulationen (stecknadelkopfgroße Blutungen) in der Blasenwand zu sehen, die das Merkmal der Krankheit und bei 90 Prozent aller IC-Patienten vorhanden sind. Fünf bis 10 Prozent der IC-Patienten leiden unter Blasenwandulkus, dem so genannter Hunner Ulkus. Zehn Prozent der IC-Patienten weisen keine zystoskopischen Anzeichen von stecknadelkopfgroßen Blutungen oder Geschwüren auf, leiden aber trotzdem unter Symptomen für IC. Bei der Durchführung einer Zystoskopie in der Arztpraxis unter örtlicher Betäubung kann die Diagnose von IC übersehen werden. Dieses Verfahren in der Praxis ist für einige IC-Patienten auch schmerzhaft. Eine Biopsie der Blasenwand ist u. U. erforderlich, um andere Erkrankungen wie z.B. Blasenkrebs auszuschließen und die Diagnose von IC zu unterstützen. IC ist nicht mit Blasenkrebs assoziiert.

Blasendehnung: Die Blase wird unter Vollnarkose zur Dehnung mit Wasser gefüllt. Dies gehört zum Diagnoseverfahren für IC und ist für einige Patienten auch therapeutisch.

EIN UMFASSENDE BEHANDLUNGSPLAN

Nicht-invasive Techniken wie Umstellung der Ernährungsweise und Selbsthilfe können zusammen mit anderen, aggressiveren Behandlungsmodalitäten eingesetzt werden und gelten als erster Schritt zur Linderung der Symptome von IC. Die Reaktion auf die Behandlung ist individuell verschieden.

Weitere Forschung ist erforderlich, um alle Aspekte von IC zu verstehen, einschließlich der unterschiedlichen Behandlungsreaktionen

▶ **Ernährung & Selbsthilfe:** Das Vermeiden von säurehaltigen Nahrungsmitteln sowie von Getränken wie Kaffee, Tee, kohlenensäurehaltigen und/oder alkoholischen Getränken kann eine Linderung der IC-Symptome herbeiführen. Prelief®, ein rezeptfreier Nahrungsmittelzusatz, kann die Verträglichkeit von säurehaltigen Nahrungsmitteln und Getränken erhöhen. Selbsthilfemaßnahmen umfassen Techniken zur Stresslinderung, Entspannungsübungen für den Beckenboden, Biofeedback und Blasenschulung (wenn die Schmerzen unter Kontrolle sind).

▶ **Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS):** Dieses extern getragene Gerät lindert u. U. die Blasenschmerzen.

Wenn mehr Linderung erforderlich ist, können die folgenden oralen Arzneimittel hinzugefügt werden:

▶ **Trizyklische Antidepressiva:** Werden für ihre schmerzlindernden Eigenschaften verwendet und zur Behandlung von IC in niedrigeren Dosen verordnet als für die Behandlung von Depressionen. Die Vorteile umfassen: Anticholinerge Wirkungen, die die Miktionshäufigkeit verringern; sedative Wirkungen sowie die Blockierung oder das Reuptake bestimmter Neurotransmitter, die bewirken, dass das Gehirn Schmerzimpulse falsch interpretiert oder ignoriert.

Die zur Behandlung von IC am häufigsten verwendeten Antidepressiva sind: Amitriptylin (Elavil®), Desipramin (Norpramin®), Nortriptylin (Pamelor®), Doxepin (Sinequan®) und Imipramin (Tofranil®). Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) wie Paroxetin (Paxil®) können ebenfalls hilfreich sein.

▶ **Antihistamine:** Nützlich zur Behandlung von IC, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig unter Allergien leiden. Das am häufigsten zur Behandlung von IC verordnete Antihistamin ist Hydroxyzin. Es beeinflusst die Mastzellendegranulation, die bei den Symptomen mancher IC-Patienten eine Rolle spielen soll. Es hat auch eine beruhigende Wirkung und reduziert Angstzustände. Hydroxyzin ist in zwei oralen Formen erhältlich-- Hydroxyzinpamoat (Vistaril®) und Hydroxyzinhydrochlorid (Atarax®). Vistaril hat eine geringfügig höhere Absorptionsrate. Atarax ist in flüssiger Form erhältlich für Patienten, die auf die Füll- oder Farbstoffe in Kapseln oder Tabletten allergisch sind. Cromolynnatrium (Gastrocrom®), ein Mastzelleninhibitor, kann bei einigen Patienten ebenfalls zu einer Linderung der Symptome führen.

▶ **Elmiron** (Pentosan-Polysulfat-Natrium): 1996 von der FDA zugelassen. Es ist das einzige orale Arzneimittel, das speziell zur Behandlung von IC zugelassen wurde. Seine Wirkungsweise besteht wahrscheinlich in der Reparatur einer beschädigten, dünnen oder „undichten“ Blasenwand. Lindert die Schmerzen und das Unwohlsein bei IC.

▶ **Analgetika:** Bei leichten bis moderaten IC-Schmerzen können trizyklische Antidepressiva wirksam sein. Derzeit werden auch Anticonvulsiva wie Gabapentin (Neurontin®) und Clonazepam (Klonopin®) zur Behandlung von chronischen Schmerzen verwendet, ebenso Muskelrelaxanzien wie Valium® und Baclofen®. Kurzwirkende opioide Analgetika wie Vicodin® und Percocet® können zur Behandlung von moderaten, intermittierenden IC-Schmerzen verwendet werden. OxyContin®, MS-Contin® und Duragesic® sind langwirkende Analgetika zur Behandlung von chronischen, schweren IC-Schmerzen. [Brookoff D. The Causes and Treatment of Pain in Interstitial Cystitis, p. 177-192. In Sant, GR (ed) Cystitis. Lippincott-Raven, New York, 1997. Nachdrucke dieses Artikels sind von der ICA erhältlich.]

▶ **Weitere orale Arzneimittel:** Antispasmodika (Urised®) und Anticholinergika (Detrol®, Ditropan XL®, Levsin®); H2-Blocker wie Tagamet® und Zantac®; harnalkalinisierende Mittel, Bicitra® und Polycitra-K®; adrenerge Blocker, Cardura®, Flomax® und Hytrin®; Leukotriene-Hemmer wie Singulair® (Montelukast) und Kombinationsmedikamente wie Urimax® (Antispasmodikum plus Analgetikum).

Unter Umständen ist ein Kombination dieser Behandlungsmethoden erforderlich. Ein Beispiel für einen individuellen Behandlungsplan ist die Umstellung der Ernährungsweise kombiniert mit der regelmäßigen Einnahme eines trizyklischen Antidepressivums, Elmiron, plus ein opioides Analgetikum für Durchbruchschmerzen.

Falls erforderlich können dem Behandlungsprotokoll die folgenden Blaseninstillationen hinzugefügt werden:

▶ **DMSO** (Dimethylsulfoxid), Rimso®-50: 1978 für IC zugelassen. Wird direkt in die Blase instilliert. Soll als entzündungshemmendes Mittel wirken. DMSO kann mit Steroiden, Heparin und/oder lokalen Anästhetika kombiniert werden.

▶ **Heparin:** Hat eine entzündungshemmende und oberflächenschützende Wirkung. Heparin imitiert die Aktivität der Blaseschleimhaut und „repariert“ vorübergehend die Glycosaminoglycans- (GAG) Schicht.

▶ **Weitere Blaseninstillationen umfassen:**

Clorpactin WCS-90® (Oxychlorosen-Natrium) – ist u. U. sehr schmerzhaft und erfordert Vollnarkose, wurde in der Arztpraxis jedoch auch verdünnt verwendet.

Silbernitrat -- Silbernitrat wird selten verwendet und gilt als veraltete Therapie.

▶ **Elektromotorische Medikamentenverabreichung (EMDA®)**

EMDA ist ein neu entwickeltes, kontrolliertes Medikamentenverabreichungssystem von Physion. EMDA wird bei urologischen Zuständen als Alternative zur herkömmlichen Medikamentenverabreichung empfohlen. EMDA verwendet elektrischen Strom, um einen beschleunigten, directionalen Medikamentenstrom (in einer intravesikalen Lösung) tief in das Blasengewebe zu schicken. Die Verabreichungsrate des Medikaments kann durch Änderung der Stromintensität kontrolliert werden. Die potenziellen Verwendungsmöglichkeiten der EMDA-Therapie für IC umfassen die Verabreichung lokaler Anästhetika, entzündungshemmender Mittel, Blasenbeschichtungsmittel und anderer Medikamente tief und direkt in die Blasenwand.

Operation:

▶ **Laseroperation:** Wurde erfolgreich zur Behandlung von Hunner Ulkus verwendet, der bei 5 bis 10 Prozent der Patienten vorhanden ist. Weitere Verwendungsmöglichkeiten des Lasers zur Behandlung von IC sind klinisch nicht nachgewiesen und deshalb sollte die Laserchirurgie allein auf die Ulkus-Form der IC beschränkt werden.

▶ **Operation:** Wird als letzte Möglichkeit betrachtet. Zur Behandlung von IC wurden mehrere Arten von Operationen angewendet, einschließlich Blasenaugmentation, Harnumleitung und Anlegen eines internen Beutels. Operationen führen u. U. zu ernsthaften Komplikationen und garantieren keine Schmerzlinderung (siehe ICA Datenblatt, IC & Operation).

Für IC NICHT wirksame Behandlungsmodalitäten:

- ▶ Urethraldilatation
- ▶ Urethrotomie

DERZEIT LAUFENDE
UND DEN IC-
PATIENTEN ZUR
VERFÜGUNG
STEHENDE
KLINISCHE
UNTERSUCHUNGEN

MIT VERSUCHSTHERAPIEN

WICHTIG: Die folgenden Behandlungsmethoden sind von der U.S. Food & Drug Administration noch nicht zur Behandlung von IC-Patienten zugelassen. Patienten können jedoch an den klinischen Studien zu diesen Behandlungsmethoden teilnehmen. Weitere Informationen zu aktuellen klinischen Studien, einschließlich der verschiedenen Standorte, sind im Forschungsabschnitt unter www.ichelp.org zu finden.

▶ **Bacillus Calmette-Guerin**

Die klinische Studiengruppe zu IC der *National Institutes of Health* (NIH) hat mit der Einschreibung in eine doppelblinde, plazebokontrollierte Multicenterstudie des BCG (Bacillus Calmette Guerin) begonnen. Dies ist eine intravesikale Behandlung (wird in die Blase eingebracht). Der genaue Wirkungsmechanismus bei IC ist noch nicht bekannt, es wird jedoch angenommen, dass BCG das Immunsystem stärkt.

▶ **Cystistat®**

Bioniche Life Sciences, Inc., ein kanadisches biopharmazeutisches Unternehmen, hat mit einer plazebokontrollierten Multicenterstudie zu Cystistat® (Natriumhyaluronat) für die Behandlung von interstitieller Zystitis (IC) begonnen. Die intravesikale Verabreichung von Natriumhyaluronat soll durch den direkten Kontakt mit der defekten Schleimhaut der Blase (eine weit verbreitet akzeptierte Theorie für die Ursache der IC-Symptome) und den Ersatz der defekten GAG-Schicht wirken.

▶ **InterStim®**

Das Neuromodulationsgerät von Medtronic, Inc. namens InterStim® Therapie für die Harnkontrolle gilt jetzt als eine Behandlungsmöglichkeit für IC, wenn andere konservativere Behandlungsmethoden keinen Erfolg hatten. Sie ist zwar noch nicht für die Behandlung von IC zugelassen, die vorklinischen Studien sind jedoch abgeschlossen und derzeit laufen die FDA-Studien. Das InterStim-System besteht aus einem kleinen chirurgisch implantierten Gerät, mit dem leichte elektrische Impulse zu den Nerven im Kreuzbereich des Rückens (kurz oberhalb des Steißbeins) geschickt werden. Diese Nerven beeinflussen die Blase und die umliegenden Muskeln, die die Harnfunktion lenken. Das InterStim-System wird gewöhnlich im Kreuzbereich chirurgisch unter der Haut platziert.

▶ **SI-7201(Natriumhyaluronat)**

Die Seikagaku Corporation führt eine doppelblinde, plazebokontrollierte, klinische Multicenterstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von intravesikalen Instillationen von Natriumhyaluronatlösung (SI-7201) durch. SI-7201 soll durch eine Beschichtung der Blasenwand wirken.

FÜR STUDIEN IN ERWÄGUNG GEZOGENE EXPERIMENTELLE BEHANDLUNGEN

WICHTIG Die folgenden Behandlungsmethoden sind von der U.S. Food & Drug Administration noch nicht zur Behandlung von IC-Patienten zugelassen und müssen noch klinischen Studien unterzogen werden. Sie stehen den IC-Patienten in den USA derzeit nicht

zur Verfügung.

▶ **RTX® (Resiniferatoxin)**

RTX® ist der Markenname von Resiniferatoxin, einer neue Substanz, die als potenzielle intravesikale Therapie für IC vorgeschlagen wird. Bei direkter Einbringung in die Blase wirkt RTX durch das „Abtöten“ der sensorischen Nervenfasern der Blase. Beim Einsatz zur Behandlung von IC kann RTX möglicherweise nicht nur die Dringlichkeit und Miktionshäufigkeit positiv beeinflussen, sondern auch die Blasenschmerzen lindern. RTX steht in den USA derzeit noch nicht zur Behandlung von IC zur Verfügung, klinische Studien sind jedoch geplant.

▶ **Botulinum-Toxin**

Forscher untersuchen den Gebrauch von intravesikalem Botulinum-Toxin für die Behandlung von IC. Sie hoffen, durch die Untersuchung der Nervenpfade, die vom Botulinum-Toxin beeinflusst werden, neue Ziele und Behandlungsmöglichkeiten für IC bieten zu können. Diese Behandlung steht in den USA derzeit noch nicht für IC zur Verfügung, klinische Studien sind jedoch geplant.

WICHTIGE FORTSCHRITTE IN DER FORSCHUNG

▶ **Marker:** Besonders bedeutend ist die Arbeit an Harnmarkern für IC. Im Urin von IC-Patienten wurde ein einmaliges Protein identifiziert. Dieses APF (antiproliferativer Faktor) genannte Protein verhindert bei IC-Patienten u. U. das Wachstum neuer, gesunder Blaszellen. In Harnproben von Patienten ohne urologische Symptome oder von Patienten mit akuten Harnwegsinfektionen oder anderen urologischen Krankheiten wurde APF nicht gefunden. Dieses Protein kann direkt für die verhinderte Reparatur der geschädigten Epithelialauskleidung bei IC-Patienten verantwortlich sein. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der heparin-bindende epidermale wachstumsfaktorähnliche Wachstumsfaktor (HB-EGF), der bekanntermaßen für die epitheliale Zellproliferation wichtig ist, in den Harnproben von IC-Patienten signifikant vermindert vorkommt.

In weiteren Studien wurden erhöhte Spiegel von APF, EGF, IGFBP-3 (insulinähnliches wachstumsfaktorbindendes Protein-3) und Interleukin-6 (IL-6) in Urinproben von IC-Patienten nachgewiesen, ebenso erhöhte Spiegel von HB-EGF, zyklischem GMP und Methylhistamin.

Die Ergebnisse weiterer Forschungsprojekte könnten zur Identifizierung von Substanzen zur Unterdrückung der APF-Produktion oder der Verbesserung der HB-EGF-Produktion führen, was die Bildung einer gesünderen Blasenschleimhaut zur Folge haben würde. APF könnte auch zu einem nicht-invasiven klinischen Test für IC führen, was einen großen Einfluss auf die frühzeitige Diagnose und Behandlung hätte.

▶ **Genetik:** Jüngste Studien zeigen eine höher als erwartete Prävalenz von IC unter direkten Verwandten von Index-IC-Patienten, die Konkordanz für IC bei eineiigen Zwillingen und mehrere Familien mit IC in mehreren Generationen. Diese Ergebnisse weisen auf eine vererbliche Anfälligkeit für IC hin. Der Ort des Anfälligkeitgens für IC lässt sich durch

Verknüpfungsanalysen und Positionsklonierung identifizieren. Der rasche Fortschritt in der Sequenzierung des menschlichen Genoms wird die Identifizierung solcher Gene erleichtern.

RFTG2002-4 PG-DE