

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Therapie der Interstitiellen

Zystitis mittels

Blaseninstillationen

van Ophoven A

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (1)

(Ausgabe für Österreich), 29-31

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 28-30

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (1)

(Ausgabe für Deutschland), 18-20

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Therapie der Interstitiellen Zystitis mittels Blaseninstillationen

A. van Ophoven

Instillationstherapien spielen bei der Behandlung der Interstitiellen Zystitis (IC) eine große Rolle, da sie direkt am erkrankten Organ ihre Wirkung entfalten. Die folgende Übersichtsarbeit präsentiert die Wirkprinzipien, die therapeutischen Möglichkeiten als auch Limitationen der wichtigsten Blaseninstillationstherapien für die IC. Darüber hinaus wird die Bedeutung und korrekte Durchführung der Hydrodistension der Blase unter Narkose erläutert.

Bladder instillations represent a major therapeutic approach to Interstitial Cystitis (IC) because they act directly upon the affected organ. This review explains the mode of action of the most relevant instillation therapies and discusses their therapeutic potential as well as their limitations for the treatment of IC. Furthermore the relevance of bladder hydrodistension under general anaesthesia and suggestions how to perform it sufficiently are discussed. J Urol Urogynäkol 2007; 14 (1): 29-31.

Der intravesikale Therapieansatz bei der Interstitiellen Zystitis (IC) verbindet eine hohe lokale Wirkkonzentration eines Medikamentes mit geringen systemischen Nebenwirkungen. Allerdings kann er mit starken Blasen- und oft auch ausgeprägten urethralen Beschwerden verbunden sein, was die Akzeptanz auch nach vorheriger Instillation von Lokalanästhetika beeinträchtigt. Lokalanästhetika können die Blasenreizung reduzieren und an sich symptomlindernd wirken. In zweiter Instanz können sie damit die Akzeptanz anderer Instillate erhöhen. Patienten mit schwerer IC ertragen nur selten eine intravesikale Verweilzeit über 30 Minuten. Atropinhaltige Suppositorien erhöhen eventuell die Akzeptanz der Instillation und verlängern somit die mögliche Therapiedauer.

Die Wirksamkeit analgetischer Blaseninstillationen läßt sich generell durch die EMDA-Methode („Electromotive Drug Administration“) steigern [1, 2]. Dabei wird es möglich, mit Hilfe eines iontophoretischen Feldes Arzneimittel in hoher Konzentration in tiefere Schichten des Blasendetrusors einzubringen, als es bei herkömmlicher Blaseninstillation infolge passiver Diffusion geschieht.

Natriumpentosanpolysulfat

Der generelle Vorteil einer hohen lokalen Wirkkonzentration scheint insbesondere beim Pentosanpolysulfat offensichtlich, da bei oraler Applikation lediglich maximal fünf Prozent der Wirksubstanz die Blase erreichen. In einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie wurde bei 20 Patientinnen 1mal pro Woche eine Instillation von Pentosanpolysulfat durchgeführt [3]. Nach drei Monaten berichteten vier Patienten der Verum-Gruppe und zwei Patienten der Placebo-Gruppe über therapeutischen Erfolg. Eine irritative Symptomatik infolge der intravesikalen Applikation trat nicht auf.

Heparin

Heparin entfaltet seine Wirkung, indem es die geschädigte Glykosaminoglykanschicht des Urothels wieder aufbaut. Damit schützt die Substanz ähnlich wie Pentosanpolysulfat die Blasenmuskulatur vor Noxen aus dem Urin. Darüber hinaus unterdrückt es die Fibroblasten- und Mastzellaktivität [4].

In einer offenen, prospektiven Studie mit 48 Patienten wurden 3mal wöchentlich 10.000 IE Heparin intravesikal appliziert, wobei das Medikament mindestens eine Stunde lang Kontakt zum Blasenurothel hatte. Nach einer Behandlungszeit von drei Monaten trat bei 56 Prozent eine subjektive Besserung ein, die Nykturiefrequenz sank von 3,9 auf 2,2 Toilettengänge. Die Wirkung zeigte sich bei vielen Patienten erst mit einer Verzögerung von bis zu sechs Monaten. Ein Jahr nach Therapiebeginn berichteten 16 Patienten über eine Besserung, verbunden mit dem Wunsch, die Therapie fortzusetzen [5].

Kuo berichtet über eine unkontrollierte Studie, in deren Rahmen 25.000 IE Heparin 2mal wöchentlich über drei Monate hinweg instilliert wurden [6]. Der Autor behandelte 40 Frauen mit einem Urgency-Frequency-Syndrom, die alle einen positiven Kaliumtest in der Technik nach Parsons aufwiesen. Nach Therapie war bei 20 Frauen der Test negativ, lediglich sieben Frauen hatten unveränderten Drang und Schmerz unter Testung. Unter den Probanden befanden sich zehn Frauen mit IC, von denen acht eine Symptomlinderung und vier einen negativen Parsons-Test nach Heparin-Instillation vorwiesen.

Dimethylsulfoxid

Das fett- und wasserlösliche Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) verursacht eine chemische Zystitis infolge der Auflösung von Kollagen. Durch diese Noxe kommt es vermutlich zur nervalen Erschöpfung nozizeptiver Afferenzen; die Symptome der IC werden dadurch unterdrückt [7]. Außerdem wird dem DMSO eine analgetische und entzündungshemmende sowie relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur zugeschrieben [8]. Die durch die chemische Zystitis hervorgerufenen Tenesmen treten bei zirka zehn Prozent der behandelten Patienten auf.

In einer randomisierten, auswerterblinden, placebokontrollierten „Cross-over“-Studie behandelten Perez-Marrero et al. insgesamt 33 Patienten mit DMSO [9]. Neben urodynamischen Untersuchungen legten die Patienten ein Miktionsprotokoll an und füllten regelmäßig Befindlichkeitsskalen aus. Subjektive Verbesserungen unter DMSO gaben 53 Prozent der Patienten an (18 Prozent in der Placebo-Gruppe). Eine objektive Besserung erfolgte bei 93 Prozent unter Verum (35 Prozent unter Placebo). Ein generelles Problem von Studien mit DMSO ist, daß die Substanz mit einem deutlichen Knoblauchgeruch über die

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Arndt van Ophoven, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Münster, D-48129 Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33, E-Mail: avo@uni-muenster.de

Lunge abgeatmet wird. 70 Prozent der Studienteilnehmer erkannten das Verum am eigenen Foetor.

Aktuelle Studiendaten weisen darauf hin, daß eine 25%ige DMSO-Lösung gleich starke Wirkung bei reduzierten Nebenwirkungen zeigt [10], der Autor kann dies bestätigen und wendet ausschließlich 25%iges DMSO an. Angesichts eines Fallberichtes über Pigmentablagerungen in der Augenlinse nach DMSO-Applikation sollten regelmäßige ophthalmologische Nachuntersuchungen erfolgen [11].

Bacillus-Calmette-Guérin

Die intravesikale Anwendung von Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) induziert eine Urozystitis und sekundär eine lokale Immunreaktion, welche nicht nur in Therapie des *carcinoma in situ* der Harnblase, sondern auch zur Therapie der Interstitiellen Zystitis genutzt wird. Auf immunologischer Ebene wird hier der Wechsel von einer T-Helfer-2-zur T-Helfer-1-Immunantwort vermutet. Infolgedessen erhöht sich die Expression von Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α) und Interferon-Gamma (IF- γ); Interleukin-1, -2 und -6 werden „downreguliert“. Dadurch schütten histaminerge Zellen weniger Histamin aus und entzündliche Prozesse werden unterdrückt [12, 13].

Die Arbeitsgruppe von Peters berichtet in ihren randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien von 1997 und 1998 positiv über die Anwendung von BCG zur Therapie der IC [14, 15].

Zu widersprüchlichen Ergebnissen kam dagegen die Arbeitsgruppe von Peeker. In keinem der untersuchten Parameter (Miktionsfrequenz, Schmerz und Blasenkapazität) konnten die Autoren eine signifikante Verbesserung erzielen [16]. 2005 konnte eine placebokontrollierte, doppelblinde Multicenter-Studie mit 265 Patienten ebenfalls keine Wirksamkeit von BCG attestieren [17], was die skeptische Einstellung des Autors zur BCG-Therapie der IC festigt.

Hyaluronsäure

Gelöstes Natriumsalz der Hyaluronsäure substituiert den bei IC-Patienten beschriebenen Hyaluronsäureverlust und führt zum Wiederaufbau der subepithelialen Glykosaminoglykanschicht [18]. Darüber hinaus verringert es die Adhärenz von Immunkomplexen, inhibiert Leukozyten und steigert die Endothelproliferation. Nebenwirkungen dieser Therapie sind nicht bekannt.

In einer prospektiven, klinischen Anwendungsbeobachtung aus dem Jahre 1996 von Morales sprachen auch nach 48 Wochen noch 50 Prozent der behandelten Patienten komplett oder partiell auf die Therapie an [19]. Nordling berichtet über 20 IC-Patienten, die über drei Monate mit Hyaluronsäure behandelt und drei Jahre lang nachbeobachtet wurden [20]. Elf Patienten wünschten die Fortführung der Therapie über das initiale Behandlungsintervall hinaus, bei zwei Dritteln konnte eine moderate Symptomlinderung beobachtet werden. Zur Zeit läuft eine internationale, placebokontrollierte Doppelblindstudie, die die Wirksamkeit von Hyaluronsäure überprüft.

Chondroitinsulfat

Immunhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß im Urothel von IC-erkrankten Blasen ein Chondroitin-Defizit vorliegt [21]. Dieser Proteoglykan-Mangel wird als

ein möglicher ätiologischer Faktor in der Pathogenese der IC diskutiert (Verlust der Barrierefunktion des Urothels). Ähnlich der Hyaluronsäure-Therapie wird versucht, durch die Chondroitin-Instillation das Chondroitin-Defizit zu substituieren und die Proteoglykanschicht des Urothels aufzubauen.

Steinhoff hat in einer offenen Studie 18 IC-Patienten mit positivem Parsons-Test 40 ml 0,2-prozentiges Chondroitinsulfat instilliert. Prüfparameter waren Lebensqualitätsbögen, IC-spezifische Symptomindizes und Miktionsprotokolle, mit deren Hilfe bei 13 Patienten eine Symptomlinderung nachweisbar war [22]. Der Autor stellt eine placebokontrollierte Studie in Aussicht. Eine endgültige Beurteilung der Wirksamkeit von Chondroitinsulfat ist zur Zeit noch schwierig – randomisierte, kontrollierte Studien sind hierfür notwendig.

Hydrodistension der Blase

Im weitesten Sinne stellt auch die Hydrodistension der Blase mit sterilem Kochsalz eine intravesikale Therapie dar. Die Methode ist zur Diagnose und Behandlung der Interstitiellen Zystitis sehr weit verbreitet. Prospektiv kontrollierte Studien zur Überprüfung ihrer Wirksamkeit liegen nicht vor, auch der Wirkmechanismus bleibt letztendlich unklar. Es gibt die Hypothese, daß infolge der Blasendistension ein unspezifischer Denervierungseffekt eintritt. An Ratten konnte mittels Blasendehnung eine kurzfristige Schädigung der cholinergen Blaseninnervation mit nachfolgender rascher Faserregeneration ausgelöst werden [23].

In Anlehnung an die auf internationalen Konsensuskonferenzen diskutierten Vorschläge zur Durchführung einer „korrekten“ diagnostischen und therapeutischen Hydrodistension empfiehlt der Autor folgendes Prozedere: Zystoskopie und Auffüllen der Blase bei 80 cm Wassersäule bis zum Tropfenstillstand, Belassen der maximalen Blasenfüllung für drei Minuten, danach Blasenentleerung und Dokumentation des Blasen Volumens durch Auffangen des Füllungsvolumens, erneute Distension wie zuvor beschrieben. Dokumentation von Ausmaß und Lokalisation der induzierten Urothelveränderungen.

Eine der ersten Studien, die Daten zur Hydrodistension präsentiert, stammt aus dem Jahre 1957 von Franksson [24]. In dieser Studie behandelte der Autor 33 Patienten mit wiederholter Blasendehnung und beobachtete eine Besserung der Symptomatik bei zwölf Patienten für einen Zeitraum von bis zu vier Wochen. Den maximalen Therapieerfolg über ein Jahr erzielte er bei lediglich sieben Patienten. Im Gegensatz dazu berichtete Badenoch 1971, daß bei 54 von 56 Patienten nach Blasendehnung keinerlei Verbesserung der Symptomatik eingetreten sei [25].

In der täglichen Praxis bestätigt sich die Feststellung, daß zirka jeder fünfte Patient eine kurzfristige Erleichterung seiner Symptome (< 3 Monate) nach Blasendistension erfährt. Rosamilia weist darauf hin, daß nach EMDA-forcierter Lokalanästhesie der Blase eine suffiziente Hydrodistension auch ohne Allgemeinanästhesie möglich ist. Blasenverletzungen infolge Hydrodistension sind selten, wurden aber in der Literatur beschrieben. Diesbezüglich ist darauf zu achten, daß eine etwaige Gewebebiopsie aus der Blasenwand strikt nach Hydrodistension erfolgen sollte, auch wenn die Biopsie durch eine distensionsinduzierte schwere Makrohämaturie schwierig sein kann.

Literatur:

1. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Stephen RL, Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration for the treatment of non-infectious chronic cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8: 134–7.
2. Rosamilia A, Dwyer PL, Gibson J. Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by cystodistension in women with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8: 142–5.
3. Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJ. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997; 79: 168–71.
4. Dragstedt CA, Wells JA, Rocha E, Silva M. Inhibitory effect of heparin upon histamine release by trypsin, antigen and protease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942; 51: 191–2.
5. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994; 73: 504–7.
6. Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 309–14.
7. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC. DMSO: effect on bladder afferent neurons and nitric oxide release. *J Urol* 1997; 158: 1989–95.
8. Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis – a practical approach. *Urology* 1997; 49 (Suppl): 105–7.
9. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988; 140: 36–9.
10. Melchior D, Packer CS, Johnson TC, Kaefer M. Dimethyl Sulfoxide: Does It Change the Functional Properties of the Bladder Wall? *J Urol* 2003; 170: 253–8.
11. Rowley S, Baer R. Lens deposits associated with RIMSO-50 (dimethylsulphoxide). *Eye* 2001; 15: 332–3.
12. Bohle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003; 170: 964–9.
13. Prescott S, Jackson AM, Hawkyard SJ, Alexandroff AB, James K. Mechanisms of action of intravesical bacille Calmette-Guerin: local immune mechanisms. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl 3): S91–3.
14. Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, Gillette B, Gonzalez J. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol* 1997; 157: 2090–4.
15. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW, Gonzalez JA. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup. *J Urol* 1998; 159: 1483–6; discussion 1486–7.
16. Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S, Fall M. Intravesical bacillus calmette-guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Urol* 2000; 164: 1912–6.
17. Mayer R, Probert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, Culkin DJ, Diokno A, Hanno P, Landis JR, Madigan R, Messing EM, Nickel JC, Sant GR, Warren J, Wein AJ, Kusek JW, Nyberg LM, Foster HE. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 173: 1186–91.
18. Erickson DR, Sheykhazari M, Ordille S, Bhavanandan VP. Increased urinary hyaluronic acid and interstitial cystitis. *J Urol* 1998; 160: 1282–4.
19. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156: 45–8.
20. Nordling J, Jorgensen S, Kallestrup E. Cystistat for the treatment of interstitial cystitis: a 3-year follow-up study. *Urology* 2001; 57 (Suppl 1): 123.
21. Hurst RE, Roy JB, Min KW, Veltri RW, Marley G, Patton K, Shackelford DL, Stein P, Parsons CL. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology* 1996; 48: 817–21.
22. Steinhoff G. The efficacy of chondroitin sulphate in treating interstitial cystitis. *Eur Urol* 2003; 2 (Suppl): 14–6.
23. Lasanen LT, Tammela TL, Kallioinen M, Waris T. Effect of acute distension on cholinergic innervation of the rat urinary bladder. *Urological Research* 1992; 20: 59–62.
24. Franksen C. Interstitial cystitis: a clinical study of fifty-nine cases. *Acta Chir Scand* 1957; 113: 51–62.
25. Badenoch AW. Chronic interstitial cystitis. *Br J Urol* 1971; 43: 718–21.

Priv.-Doz. Dr. med. Arndt van Ophoven

Geboren 1968, Oberarzt am Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Urologie.

Ausbildung: AiP und Assistent: Urol. Universitätsklinik Bochum, Prof. Dr. Th. Senge (1995–97), Chir. Jahr: Gefäß- u. Thoraxchirurgie Marl, CA Dr. H.-G. Schindler (1997–98), Fellow in Urological Oncology, Prof. A. Belldreuen, UCLA, Los Angeles (1998–99), Facharzt: Universitätsklinikum Münster, Prof. Dr. L. Hertle (ab 1999). Fellowship: Postdoctoral Fellowship in Gene and Immunotherapy for Prostate Cancer, UCLA School of Medicine, Los Angeles (1998–99). Habilitation: *Venia Legendi* Januar 2006, Habilitationsschrift: „Wirksamkeit und Sicherheit verschiedenartiger Therapieansätze zur Behandlung der Interstitiellen Zystitis.“

Persönliche klinische Interessenschwerpunkte: Neurourologie und Harninkontinenz (wöchentliche Kontinenzsprechstunde), Urologie der Frau, Therapie chronischer Schmerzzustände (chronic pelvic pain), Infektiologie, Interstitielle Zystitis (wöchentliche IC-Spezialsprechstunde)

Persönliche akademische Interessenschwerpunkte: Klinische Forschung zu og. Krankheitsbildern



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)