

Medikamentöse Therapieoptionen bei chronischer Zystitis – Teil 1

Orale Therapie

MICHAEL ZELLNER

Allen Formen der chronischen abakteriellen Zystitiden ist neben einer vielfältigen Symptomkonstellation der hohe Leidensdruck der Patienten gemein. Aufgrund der unklaren Ätiologie gibt es bislang kein einheitliches Management, sondern verschiedene Therapieansätze: oral, intravesikal, physikalisch, operativ oder kombiniert. Im folgenden Beitrag steht die orale Applikation im Mittelpunkt.

Unter dem klinischen Bild der chronischen Zystitis werden eine Reihe verschiedener Krankheitsbilder subsumiert: chronisch rezidivierende bakterielle Zystitis ohne relevante urodynamische Pathologie, das Syndrom der überaktiven Blase, das chronische Becken- und Blasenschmerzsyndrom, die interstitielle Zystitis sowie die Chemo- und Radiozystitis. Gemeinsam ist allen Formen eine Symptomkonstellation aus blasenfüllungsabhängigen Schmerzen im Urogenitaltrakt, Pollakisurie, Nykturie und imperativem Harndrang mit und ohne Harninkontinenz. Während als Auslöser für die Chemo- und Radiozystitis eine akute, und vor allem bei der Radiozystitis auch eine mit potenziell erheblicher Verzögerung auftretende Entzündungsreaktion gesehen wird, sind die Ursachen der übrigen „chronischen Zystitiden“ noch immer nicht umfassend geklärt.

Eine Reihe von Untersuchungen untermauert zwischenzeitlich die Vorstellung, dass die Symptome einiger dieser verschiedenen Beckenerkrankungen („schmerzhaftes Blasensyndrom“, „chronischer Beckenschmerz“, interstitielle Zystitis mit und ohne Hunnersche Ulzerationen) auf entzündliche Veränderungen der Blasenwand zurückgeführt werden können [41]. Gestützt werden diese Überlegungen durch tierexperimentelle Untersuchungen an Modellen zu schmerzhaftem Blasen-syndrom und interstitieller Zystitis mit Nachweis von Blasenwandinfiltrationen durch neutrophile Granulozyten, einer gesteigerten Aktivierung diverser proentzündlicher Zytokine in der Blase und einer

vermehrten proinflammatorischen Genexpression [54, 62]. Zu den weiteren Kardinalfaktoren für chronische Zystitiden werden Zunahme und Aktivierung von Mastzellen sowie eine gestörte Impermeabilität der Urothelschutzschicht gezählt [4].

Aufgrund der weitgehend noch immer unklaren und inhomogenen Ätiologie kann bislang kein einheitliches Management oder Therapiekonzept empfohlen werden. Bislang werden zahlreiche Diäten, physikalische Interventionen, verhaltenstherapeutische, medikamentöse und operative Therapieansätze verfolgt [47]. Bewährt haben sich adjuvante Behandlungsverfahren, beispielsweise relaxieren-

de Beckenbodentherapie einschließlich apparativer Biofeedbackbehandlung zur symptomatischen Linderung von (konsekutiv) begleitenden Spasmen der Beckenbodenmuskulatur [33]. Nicht zuletzt wegen der chronischen Natur der subjektiv oft stark belastenden Symptome haben sich der Austausch in Selbsthilfegruppen sowie die Beachtung und gegebenenfalls Behandlung begleitender psychologischer Probleme als förderlich für das Therapieansprechen eingeleiteter Maßnahmen bewährt [33].

Generell ist die Datenlage in der wissenschaftlichen Literatur für alle verschiedenen Entitäten der chronischen Zystitiden überschaubar geblieben. Neben zahl-

Behandlungsverfahren bei chronischer abakterieller Zystitis

Tabelle 1

orale Behandlung	intravesikale Behandlung	physikalische Behandlung
– Analgetika	– Bacillus Calmette-Guérin	– Akupunktur
– Antihistaminika	– Botulinumtoxin A	– Blasendistension
– Antidepressiva	– Capsaicin	– Blasentraining
– Calcitonin	– Chondroitinsulfat	– transkutane elektrische Nervenstimulation
– Pentosanpolysulfat	– Dimethylsulfoxid (DMSO)	– hyperbare Sauerstofftherapie
– L-Arginin	– Heparin	– Neuromodulation
– Vinpocetin	– Hyaluronsäure	operative Behandlung
– Montelukast	– Pentosanpolysulfat	– supravasikale Harnableitung
– Naloxon	– Anticholinergika (Oxybutynin)	– Lasertherapie
– Amlodipin	– Resiniferatoxin	– transurethrale Resektion
– Prostaglandine	(ggf. in Kombination mit „electromotive drug administration“, EMDA)	– (partielle) Zystektomie
– Suplatast-Tosilat		– Blasenaugmentation
– Immunsuppressiva		

nach van Ophoven / Hertle

reichen offenen Studien und Fallberichten gibt es bislang nur wenige randomisierte, prospektive und placebokontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Medikamente bei oraler oder intravesikaler Anwendung oder für die Kombination verschiedener Applikationswege und Substanzen sowie der Anwendung apparativer oder operativer Verfahren. Grundsätzlich lassen sich die Ergebnisse wegen unterschiedlicher Messinstrumente für die Wirksamkeit (z.B. nicht einheitliche Fragebögen, Klinik, Begleiterkrankungen, Urodynamik), Dosierung, Behandlungsdauer, Follow-up etc. nur schwierig vergleichen. Möglicherweise sind die Behandlungsergebnisse auch aus diesen Gründen nicht einheitlich zu bewerten. **Tabelle 1** zeigt eine Übersicht bisher angewandter Methoden und Pharmaka zu Behandlung der chronischen abakteriellen Zystitis und chronischer urologischer Schmerzsyndrome am Beispiel der interstitiellen Zystitis. Im Folgenden soll näher auf die gängigen oralen pharmakologischen Therapieverfahren eingegangen werden, in URO-NEWS 12/2012 werden die intravesikalen Ansätze beleuchtet.

Pentosanpolysulfat

Pentosanpolysulfat (PPS) ist ein sulfatiertes, semisynthetisches, heparinähnliches Glykosaminoglykan, das chemische und strukturelle Ähnlichkeiten mit natürlich vorkommenden Glykosaminoglykanen hat [33]. Durch seine starke Fähigkeit Wasser zu binden soll es eine Veränderung der natürlichen Adhärenz des Urothels der Blase bewirken (Coating-Effekt). Indem sich eine zusätzliche Wasserschicht zwischen Urothel und Blaseninhalt bildet, soll die Adhärenz von Kristallen, Proteinen oder Bakterien reduziert und konsekutiv eine unerwünschte Wechselwirkung vermindert oder vermieden werden [54]. Die Dosierung beträgt in der Regel drei mal 100 mg täglich. Die Latenz für den Wirkeintritt wird unterschiedlich angegeben. In einer Studie berichteten 20 von 24 untersuchten Patienten vier bis acht Wochen nach Therapiebeginn über eine mindestens 80%ige Reduktion von Schmerz, Drangsymptomatik und Nykturie, zwei über einen Rückgang zwischen 50 % und 80 % [42]. In einer prospektiven Analyse von insge-

samt 147 Patienten, die entweder drei mal 100 mg PPS täglich oder Placebo erhielten, reduzierten sich die Blasen-schmerzen bei 38 % der Patienten mit PPS erst nach drei bis sechs Monaten um wenigstens 50 %, im Gegensatz zu 18 % Verbesserung unter Placebo ($p = 0,01$) [38]. Teilweise wird eine noch längere Latenz von sechs bis elf Monaten bis zu einem messbaren Behandlungserfolg angegeben [19].

In einer multizentrischen, prospektiven, placebokontrollierten Studie wurde 110 Patienten über einen Zeitraum von drei Monaten entweder PPS oder Placebo gegeben [34]. Bei 28 % der PPS-Patienten ergab sich eine Gesamtverbesserung von über 25 % im Vergleich zu 13 % bei der Placebo-Gruppe ($p = 0,03$). Die Gesamtbewertung durch alle beteiligten Autoren ergab vergleichbare Ergebnisse von 26 % für PPS beziehungsweise 11 % für Placebo ($p = 0,04$). Schmerz ($p = 0,07$) und Dysurie ($p = 0,08$) besserten sich in der PPS-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant. Nebenwirkungen traten bei 6 % in der PPS Gruppe und 13 % in der Placebogruppe auf.

In einer gepoolten Analyse von Dimitrakov et al. wurde die bis 2007 verfügbare Studienliteratur überprüft [9]. Berücksichtigt wurden randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien mit pharmakologischer Behandlung von schmerzhaftem Blasensyndrom / Interstitieller Zystitis (PBS/IC) mit Interventionsgruppen von mehr als zehn Patienten. Zudem sollten die Studien eine Ergebnisanalyse des Allgemeinbefindens oder individueller PBS/IC-Symptome oder beides beinhalten. Von 278 Studien erfüllten lediglich 21 die Einschlusskriterien. In sechs Studien [23, 34, 38, 40, 48, 51] und einer Metaanalyse [24] wurde die Behandlung mit oralem PPS untersucht. Die Gesamtansprechraten variierten zwischen 15 % und 67 % bei einer (auch von der FDA empfohlenen) Dosierung von 300 mg. In einer Industrie-gesponserten dreiarmligen Dosiseskaltationsstudie mit 300, 600 oder 900 mg konnte keine dosisabhängige Wirksamkeit nachgewiesen werden. Hierbei war die Dauer der Anwendung von größerem Einfluss als die Dosierung, obwohl die Nebenwirkungen dosisabhängig waren [35]. Die Studie mit den strengsten Kriterien konnte keine

Überlegenheit von PPS gegenüber Placebo nachweisen, allerdings war sie „underpowered“ [51]. Dimitrakov et al. berechneten den Nutzen hinsichtlich der patientenberichteten Symptomverbesserung mit einem relativen Risiko von 1,78 (95 % CI: 1,34–2,35) [9]. Das Ergebnis war nicht heterogen und ohne Anhalt für einen Publikationsbias. Unter der empfohlenen Dosis von 300–400 mg täglich werden als häufigste Nebenwirkungen Übelkeit (10%), Alopezie (ca. 2,5%) und mit zunehmender Dosierung gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben [35].

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (vor allem Amitriptylin, aber auch Imipramin und Doxepin) wurden in einigen offenen Studien als nützlich bewertet [18], es gibt jedoch nur wenig evidenzbasierte Daten. Die Rationale für den klinischen Einsatz der Trizyklika ergibt sich aus deren drei pharmakologischen Hauptwirkungen: einer zentralen und peripheren anticholinergen Wirkung, der Blockade der aktiven Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme in den präsynaptischen Nervenendigungen sowie einer sedierenden Wirkung, die vermutlich zentral bedingt ist, möglicherweise aber auch antihistaminergen Effekten geschuldet sein könnte [22]. Aufgrund seiner breiten antagonistischen Wirkungen an Muskarinrezeptoren ($M1$ und $M2$), Histaminrezeptoren ($H1 > H2$), α -Adrenorezeptoren ($\alpha1 > \alpha2$) und an Serotoninrezeptoren ($5-HT_2 > 5-HT_1$), treten häufig und regelmäßig Nebenwirkungen auf. Sie umfassen unter anderem Mundtrockenheit, Obstipation, Gewichtszunahme, Akkomodationsstörungen, Sedierung, Blutdruckschwankungen, Herzrhythmusstörungen, Muskelzittern und Gereiztheit [66].

In einer Studie gingen die suprasymphysischen Schmerzen nach einer Medikation von 25–75 mg Amitriptylin über einen Zeitraum von acht Wochen bei 90 % (27/30) der behandelten Patienten zurück [26]. Miktionsfrequenz und Nykturie reduzierten sich ausschließlich bei Patienten mit einer initialen Blasenkapazität von über 450 ml um mindestens 50 %, Bei Kapazitäten unter 450 ml waren die Änderungen nicht signifikant.

Nach frustranter Vorbehandlung mit Hydrodistension und intravesikalem Di-

methylsulfoxid erhielten 25 Patienten über einen Zeitraum von drei Wochen eine abendliche Amitriptylindosis zwischen 25 und 75 mg. Acht der 25 Behandelten waren über einen Zeitraum zwischen vier und 28 Monaten dauerhaft beschwerdefrei. 17 Patienten brachen die Behandlung wegen Erfolglosigkeit oder Nebenwirkungen (v.a. Müdigkeit und Lethargie) ab [20].

2004 wurden die Ergebnisse der ersten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit von Amitriptylin publiziert [67]. Bei 15 von 24 Patienten bildeten sich die Symptome zurück. Allerdings werden keine detaillierten Angaben zur Beschaffenheit des Placebos (aktiv oder passiv) gemacht.

In eine weitere Studie wurden 50 Patienten untersucht, die Amitriptylin nach einem Selbsttitrierungsprotokoll dosiert haben. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des „interstitial cystitis symptoms index“ (ICSI). Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen der Intensität von Schmerz und Drangsymptomatik, Miktionsfrequenz, funktioneller Blasenkapazität und subjektive Patientenzufriedenheit evaluiert. Alle Studienendpunkte hatten sich gebessert, wobei jedoch die Reduktion der Miktionsfrequenz und die Zunahme der Blasenkapazität kein Signifikanz-Niveau erreicht haben. Die Autoren bewerten die individuell dosisadaptierte Langzeittherapie mit Amitriptylin als wirksam und sicher [64].

In einer großen Studie wurden 271 von 319 Patienten (83 % Frauen, 17 % Männer) ohne Vorbehandlung wegen chronischer Blasen Schmerzen oder interstitieller Zystitis entweder mit steigenden Dosen Amitriptylin (n = 135) oder Placebo (n = 136) behandelt [14]. Beide Behandlungsgruppen erhielten begleitend ein intensives Schulungs- und Verhaltensprogramm („educational- und behavioral modification program“, EBMP). In der Verumgruppe wurde die Amitriptylindosis wöchentlich von initial 10 mg über 25 mg auf 50 mg gesteigert. Nach einer Zwischenbewertung wurde die Dosis auf 75 mg angehoben und auf der höchstmöglichen tolerablen Dosis bis zur Abschlussuntersuchung nach zwölf Wochen beibehalten. Primärer Studienendpunkt

war ein aus sieben Punkten bestehendes „global response assessment“, neben mehreren sekundären Studienendpunkten, darunter ein 24-Stunden-Miktionsprotokoll, der O’Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index und der Health Status Questionnaire for Quality of Life (SF-36). 231 der 271 randomisierten Patienten (85 %) durchliefen die Studie vollständig. Ausgeschieden sind 23 (17 %) Patienten aus der Amitriptylin- und 17 (13 %) aus der Placebo-Gruppe (p = 0,26). Entsprechend der Zielsetzung einer Intention-to-treat-Analyse wurden auch jene Patienten als „non-responder“ gewertet, für die nach zwölf Wochen keine Daten vorlagen.

Für den primären Studienendpunkt ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. 55 % (74 von 135) Patienten unter Amitriptylin-Medikation fühlten sich stark oder mäßig verbessert im Vergleich zu 45 % (61 von 136) unter Placebo (p = 0,12). Patienten die eine dauerhafte Dosis von mindestens 50 mg eingenommen hatten, profitierten von einer signifikant höheren Erfolgsrate (77 %) im Vergleich zu Placebo (53 %). 80 % der Studienteilnehmer klagten über mindestens eine Nebenwirkung, die überwiegend als mild (32 %) oder mäßig (42 %) eingestuft wurde. Mit 88 % traten die Nebenwirkungen in der Verumgruppe statistisch signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe (72 %) auf. Am häufigsten waren Fatigue, gastrointestinale Symptome, neurologische Symptome (z.B. Schwindel), renale und urogenitale Symptome.

In der aktuell verfügbaren Literatur werden meist Dosierungen von 75 mg einmal abends verwendet, mit einer Spannbreite von 25 bis 150 mg. Im Allgemeinen wird empfohlen, mit der niedrigsten möglichen Dosierung zu beginnen (10 mg) und diese bis zur optimalen Symptomreduktion bei tolerablem Nebenwirkungsprofil hochzutitrieren [33].

Antihistaminika

Antihistaminika inhibieren die Histaminausschüttung aus Mastzellen, zeigen intensive Interaktionen im Stoffwechsel der Mastzellen und werden daher seit Langem in der oralen Therapie der interstitiellen Zystitis eingesetzt. Daneben haben sie analgetische Eigenschaften [29, 58, 59].

Hydroxyzin: Hydroxyzin, ein Piperazinderivat mit inhibierender Wirkung auf Histamin-1-Rezeptoren (H1), hat im Rahmen einer nicht randomisierten Untersuchung an 40 Patientinnen mit interstitieller Zystitis, anamnestischen Hinweisen auf Allergien (75 %) und prämenstrueller Symptomzunahme (100 %) eine Symptomlinderung bewirkt. Die Frauen wurden über eine Woche initial mit 25 mg Hydroxyzin behandelt, im weiteren Verlauf wurde die Behandlung mit 25 mg tagsüber und zusätzlich 50 mg zur Nacht über mindestens drei Monate (im Mittel 4,7 Monate) fortgeführt. Bei 37 der 40 untersuchten Frauen reduzierten sich die Symptomscores für Miktionsfrequenz, Algurie, Nykturie, Blasenschmerzen und Dyspareunie. Die Verbesserung betrug im Mittel 3,5 Punkte auf einen durchschnittlichen Wert von drei auf einer zehnstufigen visuellen Analogskala (VAS) von eins (hervorragend) bis zehn (katastrophal) [57]. Bestätigt wurden die Ergebnisse bei 90 Patienten, die Hydroxyzin über drei Monate in unterschiedlichen Dosierungen erhalten haben. Insgesamt wurde in dieser Untersuchung eine Symptomlinderung um etwa 40 % beschrieben [60].

In einer Studie des National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) wurde Hydroxyzin in einer vierarmigen multizentrischen Studie als Einzelsubstanz und in Kombination mit PPS im Vergleich zu Placebo an 121 Patienten untersucht. Eine statistisch signifikante Überlegenheit konnte jedoch für keines der untersuchten Medikamente nachgewiesen werden [51]. Allerdings fehlte der Studie die Power, um signifikante Unterschiede aufzuzeigen [9].

Cimetidin: Cimetidin, ein Histamin-2-Rezeptor-Antagonist wurde erstmals 1994 in einer kleinen Pilotstudie bei Patientinnen mit konservativ frustriertem vorbehandelter interstitieller Zystitis untersucht. Neun Patientinnen erhielten einen Monat zweimal täglich 300 mg Cimetidin. Bei sechs der Frauen (66 %) konnte eine unterschiedlich stark ausgeprägte Symptomreduktion erreicht werden, die bei vier (44 %) vollständig und anhaltend war [52].

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie wurde über einen Zeitraum von drei Monaten zwei mal täglich 400 mg Cimetidin gegen Placebo

geprüft. 36 Patienten mit chronischen Blasenschmerzen wurden anhand eines Symptomfragebogens (maximaler Score = 35) und zystoskopisch mit Entnahme von Biopsien zu Beginn und am Ende der Studie untersucht. 34 der Patienten (94%) haben die Studie vollständig durchlaufen. Im Median hatte sich der Symptomscore in der mit Cimetidin behandelten Gruppe statistisch signifikant ($p < 0,01$) von 19 auf elf Punkte reduziert. Vor allem suprasymphysäre Schmerzen und Nykturie hatten sich deutlich reduziert. Im Gegensatz dazu konnten keine qualitativen histologischen Veränderungen an den Biopsien nachgewiesen werden. Insbesondere ließen sich bei keiner der beiden Behandlungsgruppen Veränderungen der GAG-Schicht, der Basalmembran, der Kollageneinlagerung in die Detrusormuskulatur oder der Angiogenese nachweisen. Trotz der relativ hohen Cimetidin-Dosis traten keine relevanten Nebenwirkungen auf [61].

Weitere Substanzen

Einige Patienten fühlen sich nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder nicht steroidalen Antiphlogistika (z.B. Diclofenac) besser. Als mögliche Ursache könnten Wechselwirkungen bei der Mastzelldegradierung mit Freisetzung von Prostaglandinen und Leukotrienen infrage kommen [50].

Aufgrund möglicher Zusammenhänge mit Autoimmunerkrankungen und Kollagenosen wurden einige Therapieversuche mit Immunmodulatoren und Immunsuppressiva (Azathioprin, Ciclosporin A, Methotrexat, Kortison, Suplatast-Tosilat, Montelukast) mit teilweise zufriedenstellenden symptomatischen Verbesserungen durchgeführt [66].

Eine Reihe von Pilotstudien gibt es unter anderem zu Nifedipin [12, 13], Oxybutynin [3], Trospiumchlorid [27], einer Kombination aus Quercetin und Chondroitinsulfat (Misoprostol), Doxepin, Gabapentin, Piroxicam und nicht steroidale Antiphlogistika [30, 65, 68] sowie Duloxetine [65]. Keine der Substanzen erreichte jedoch einen relevanten Evidenzgrad für eine Therapieempfehlung.

Als therapeutischer Standard für die Behandlung von Patienten mit überaktiver Blase gelten nach wie vor orale Anticholinergika. Allerdings kommt es trotz hohem Leidensdruck bereits nach wenigen Wochen zu einer dramatischen Reduktion der Patientencompliance bei der Einnahme. Transdermale Applikation und Rezeptorspezifität sollen zu einer Verbesserung beitragen [69]. Das aktuelle Behandlungsmanagement zielt darauf ab, die Intensität der störendsten Symptome bei möglichst wenig belastendem Nebenwirkungsprofil zu reduzieren [25].

Literatur beim Verfasser

Dr. med. Michael Zellner

Chefarzt Urologie, Johannesbad Fachklinik
Johannesstr. 2, 94072 Bad Füssing
E-Mail: michael.zellner@johannesbad.de

Vorschau

In URO-NEWS 1/2013 widmen wir uns den intravesikalen Therapieansätzen bei chronischen Zystitiden.