

Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Instillamed® bei Interstitieller Cystitis, rezidivierenden Cystitiden und Beckenschmerzsyndrom

A. Kaufmann, I. Bonn, B. Beckers, A. Foresti

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Ziel. Instillamed® ist ein Blasentherapeutikum zur Behandlung von chronischer und Interstitieller Cystitis (IC). Diese Erkrankungen können infolge ihrer quälenden Symptomatik die Lebensqualität der Betroffenen – zumeist Frauen – stark einschränken. In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung (AWB) sollte der Kenntnisstand zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Instillamed® im Behandlungsalltag dokumentiert werden.

Methode. Im Zeitraum vom 13.03.2017 bis zum 12.12.2017 wurden 15 Patienten mit Blasensymptomen, bei denen eine Behandlung mit Instillamed® indiziert war, für diese prospektive, monozentrische, offene und nichtinterventionelle Studie rekrutiert. Die Anwendung von Instillamed® erfolgte durch den behandelnden Arzt gemäß den Angaben in der Gebrauchsinformation. Die Befunddaten wurden in der ersten und weiteren drei Visiten im Abstand von jeweils ca. 50 Tagen dokumentiert, u. a. mit speziellen Patienten-Fragebögen zur IC-Symptomatik (ICSI und ICPI) und einer Schmerz-Ratingskala.

Ergebnisse. Die 15 Patienten (13 von ihnen waren Frauen) hatten ein Durchschnittsalter von 57,9 Jahren (Altersbereich 27-78 Jahre). Die Beobachtungsdauer betrug im Mittel 165 (155-199) Tage. Häufigste Indikation war das Beckenschmerzsyndrom (11/15), 8 Patienten litten unter rezidivierenden Cystitiden (durchschnittlich 10,1 Harnwegsinfekte pro Jahr), in 6 Fällen wurde die Diagnose einer IC gestellt. Die vorherrschenden Symptome zu Studienbeginn waren Pollakisurie (alle Patienten), Nykturie (14 Patienten) und Dranginkontinenz (12 Patienten); bei 2 Patienten bestand eine Mikrohämaturie. Eine Patientin zog in Visite 2 ihre Zustimmung zur Studienbeteiligung zurück; die auswertbare Studienpopulation bestand somit aus 14 Patienten.

Der Anteil der von Pollakisurie und Nykturie betroffenen Patienten blieb im Laufe der Studie zwar unverändert, doch kam es zu einem deutlichen Rückgang der Zahl von Blasenentleerungen pro 24 Stunden von durchschnittlich $16,5 \pm 10,4$ auf $10,5 \pm 8,2$ und auch zu leichten zahlenmäßigen Rückgängen von Blasenentleerungen am Tage und in der Nacht sowie von Inkontinenz-Episoden. Eine Dranginkontinenz lag bei Abschluss der Studie nur noch bei 7 von 14 auswertbaren Patienten vor. In der Selbsteinschätzung der Patienten ging die Intensität der Schmerzen auf einer 10-Punkte-Skala von $5,8 \pm 1,8$ auf $3,7 \pm 2,3$ zurück. Deutlich war auch die Besserung der in den Fragebögen ICSI (Rückgang um median 4 Punkte) und ICPI (Rückgang um median 3 Punkte) erfassten Symptome bzw. Symptombelastungen. 4 Patienten benötigten eine medikamentöse Schmerztherapie, die in drei Fällen im Laufe der Behandlung mit Instillamed® (Visiten 3 und 4) in ihrer Dosis reduziert werden konnte.

Nebenwirkungen traten unter der Therapie mit Instillamed® nicht auf. Zum Studienabschluss wurde die Wirksamkeit der Therapie durch den behandelnden Arzt bei 8/14 Patienten mit sehr gut oder gut bewertet, die Verträglichkeit bei 12/14 Patienten mit sehr gut. Bei 9/14 Patienten würde der Arzt die Behandlung fortführen und bei 12/14 Patienten wiederholen.

Schlussfolgerung. In der vorliegenden AWB verringerte Instillamed® vor allem die Häufigkeit von Dranginkontinenz, die Anzahl von Miktionen und die Intensität der Schmerzen. Nebenwirkungen traten keine auf. Entsprechend bewertete der behandelnde Arzt die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit Instillamed® in der Mehrzahl der Fälle positiv.

Schlüsselwörter:

Anwendungsbeobachtung • Instillamed® • Cystitis • Interstitielle Cystitis • IC • Beckenschmerzsyndrom • Blasen Schmerzsyndrom • Schmerztherapie • Hamblase • Chondroitinsulfat • Hyaluronsäure • Glykosaminoglykan • GAG

1. Einleitung

Die Interstitielle Cystitis (IC), auch als Blasenschmerzsyndrom bezeichnet, ist eine chronische abakterielle Entzündung der Harnblase, die sich vor allem durch starken Harndrang, häufiges Wasserlassen und starke Schmerzen in kleinem Becken und Harnblase äußert und dementsprechend zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führt.^{1,2} Häufig verläuft die IC in Schüben. In Deutschland sind schätzungsweise 25 000 Menschen von einer IC betroffen, etwa 90% davon sind Frauen.^{3,4} Damit gehört die IC zu den „seltenen Erkrankungen“.

Bis heute gibt es keine schlüssige Erklärung für die Entstehung einer IC. Pathophysiologisch wurden verschiedene Anomalien der Blase beschrieben, darunter auch eine Schädigung der schützenden, die Innenwand der Harnblase auskleidenden Schleimschicht, der sogenannten Glykosaminoglykan-(GAG-) Schicht.⁵ Diese besteht zum großen Teil aus Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure und erfüllt bei Gesunden den Zweck, tiefere Schichten der Blasenwand vor aggressiven Bestandteilen des Urins zu schützen. Entsprechend vermindern Lücken in der GAG-Schicht die Schutzfunktion gegenüber reizenden Noxen wie Kaliumionen, Mikrokristallen, Bakterien oder Proteinen; diese können dadurch tiefer ins Blasenepithel eindringen und Gewebeschädigungen hervorrufen.

Instillamed[®] ist ein Medizinprodukt, das speziell zum vorübergehenden Ersatz bzw. der Regeneration der GAG-Schutzschicht des Blasenepithels entwickelt wurde. Es enthält aufbereitetes und hochgereinigtes Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure. Instillamed[®] ist indiziert bei allen Formen der abakteriellen chronischen und chronisch rezidivierenden Cystitis, rezidivierenden Cystitiden, IC und radiogener Cystitis.^{6,7} Instillamed[®] steht als gebrauchsfertige sterile Lösung in einer Fertigspritze zur Verfügung. Der Inhalt (50 ml) wird über einen Katheter in die Blase instilliert. Der beigefügte Safety-Adapter stellt sicher, dass der Luer-Lock-Konus fest mit allen handelsüblichen Kathetermodellen verbunden werden kann. Die Lösung sollte so lange wie möglich in der Blase verbleiben, mindestens jedoch 30 Minuten. Bei Therapiebeginn werden je nach Symptomverlauf eine Instillation pro Woche für 4 Behandlungswochen empfohlen. Anschließend sollte die Behandlung bis zu 6 Monate lang in monatlichen Abständen fortgesetzt werden.⁷

2. Zielsetzung

Ziel dieser prospektiven monozentrischen Anwendungsbeobachtung war es, weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Instillamed[®] im Praxisalltag zu gewinnen. Die Studie umfasste dabei die Indikationen IC, rezidivierende Cystitiden und das Beckenschmerzsyndrom.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte als prospektive, monozentrische, offene und nichtinterventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung,

AWB) gemäß Medizinproduktegesetz (MPG). AWBs sind ein bewährtes methodisches Instrument, um im Rahmen der Arzneimittelforschung repräsentative Ergebnisse zum Einsatz unter Praxisbedingungen sowie wissenschaftliches Erkenntnismaterial zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit verkehrsfähiger Arzneimittel bzw. Medizinprodukte zu gewinnen (BfArM, 1998).

Die Studie begann am 13.03.2017 und endete am 12.12.2017. Die Datenbank wurde am 15.01.2018 geschlossen. Die Dokumentationsmappe für den Prüfarzt enthielt die Vereinbarung zur Studie, den Beobachtungsplan, eine Patienteninformation und Einverständniserklärung für jeden Patienten, die Dokumentationsbögen (CRFs) für jeden Patienten, die validierten Patientenfragebögen zum ICSI (Interstitial Cystitis Symptoms Index) und ICPI (Interstitial Cystitis Problem Index)⁸ sowie zur Dokumentation der Schmerzen mittels einer Numerischen Ratingskala (NRS) für jeden Patienten, Meldebögen über unerwünschte Medizinproduktwirkungen und die Gebrauchsinformation Instillamed[®], Stand Mai 2016.

Die Numerische Ratingskala zur Eigenbewertung der Schmerzen durch die Patienten reichte von 1 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen). Der Fragebogen ICSI bezieht sich auf die Symptome Pollakisurie, Nykturie, Harndrang sowie Schmerzen und fragt deren Häufigkeit im letzten Monat ab. Der aus den Antworten berechnete Score kann einen Wert zwischen 0 (keine Symptome) und 19 Punkten erreichen. Im ICPI-Fragebogen werden die Fragen aus dem ICSI wieder aufgegriffen. Nun sollen die Patienten bewerten, in welchem Maße die Symptome Pollakisurie, Nykturie, Harndrang und Schmerzen für sie persönlich innerhalb des letzten Monats im Alltag ein Problem darstellen. Der ICPI kann Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 16 Punkten annehmen.

Für die Dokumentation der Studienergebnisse wurden 4 Visiten angesetzt. Erfasst wurden bei der Einschlussvisite (**Visite 1**) demographische Daten (Geschlecht, Alter, Körpergröße), Diagnose, Anamnese (Krankheitsdauer, Häufigkeit von Harnwegsinfekten bei Vorliegen von rezidivierenden Cystitiden), Vorbehandlung, begleitende Schmerztherapie und vorliegende Symptome. In den **Visiten 2 und 3** wurden die Behandlungshäufigkeit (Durchführung aller geplanten Behandlungen), Symptome, begleitende Schmerztherapie und unerwünschte Wirkungen/Unverträglichkeiten des Medizinprodukts erfasst, und in der letzten Visite (**Visite 4**) nahm der Prüfarzt zusätzlich eine Abschlussbeurteilung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie vor und gab Statements ab, bei welchen Patienten er die Anwendung von Instillamed[®] fortführen bzw. wiederholen würde.

3.2 Patientenauswahl

Für die Anwendungsbeobachtung wurden Patienten beiderlei Geschlechts rekrutiert, bei denen eine Behandlung mit Instillamed[®] entsprechend den Angaben in der Gebrauchsinformation medizinisch indiziert war. Vorgesehen waren vor allem die Indikationen Interstitielle Cystitis (IC), rezidivierende Cystitiden und das

Beckenschmerzsyndrom. Bezüglich der Vor- und Begleittherapien gab es keine Vorgaben. Es war geplant, 15 Patienten in die Studie einzuschließen. Alle Entscheidungen hinsichtlich Patientenauswahl, Diagnostik und Therapie verblieben ausschließlich beim behandelnden Arzt. Die Therapie konnte somit jederzeit beendet werden, wenn der Arzt dies im Interesse des Patienten für notwendig erachtete. Die therapeutische Vorgehensweise wurde durch die Anwendungsbeobachtung in keiner Weise beeinflusst. Von der Teilnahme an der Studie waren Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Kontraindikation für die Anwendung von Instillamed® gemäß Gebrauchsinformation vorlag. Das sind Makrohämaturie, Vorliegen einer Verletzung der Harnröhre und/oder Harnblase oder einer bekannten Allergie gegen einen der Inhaltsstoffe sowie eine bekannte Fischeiweißallergie. Ausgeschlossen waren auch Kinder unter 12 Jahren und schwangere Frauen. Bei der Anwendung von Instillamed® sollten die Warnhinweise in der Gebrauchsinformation beachtet werden.

3.3 Sicherung der Datenqualität

Datenmanagement und Qualitätssicherung der Anwendungsbeobachtung erfolgten auf Basis der Standard Operating Procedures (SOPs) des mit der Durchführung und Datenauswertung beauftragten Instituts (INPADS GmbH, Bad Dürkheim) und im Einklang mit den „Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“ des BfArM und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) (BfArM / PEI, 2010). Alle während der Studie erhobenen Daten wurden durch den Prüfarzt in Erhebungsbögen (Case Report Forms, CRF) dokumentiert. Die Datenerfassung erfolgte über ein OCR-Dateneingabesystem (Optical Character Recognition), bei dem die ausgefüllten Bögen mittels eines Scanners erfasst, danach durch eine OCR-Software erkannt und anschließend durch eine Datentypistin überprüft wurden. Freitexte wurden direkt erfasst und Unklarheiten mit der medizinischen Leitung abgeklärt. Nach abgeschlossener Dateneingabe wurden Konsistenz- und Plausibilitätskontrollen durchgeführt. Inkonsistenzen der Daten wurden in den statistischen Tabellen als „implausibel“ gelistet. Fehlende Angaben wurden mit „fehlend“ aufgeführt.

3.4 Statistische und analytische Planung

Für alle statistischen Analysen wurde das Programm SAS 9.1.3 für Windows (Statistical Analysis System, SAS-Institute, Cary NC, USA) verwendet. Die Auswertung der Daten basierte auf einem statistischen Analyseplan (SAP) und erfolgte mit den Methoden der deskriptiven Statistik. Für kontinuierliche Variablen (Größe, Alter, Zeitspannen, etc.) wurden die statistischen Kennwerte (n, Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung) tabellarisch aufgeführt. Diskrete Variablen wurden kategorisiert in Form von Häufigkeitsverteilungen mit prozentualem Bezug zur Gesamtstichprobe aufgeführt. Freitextantworten wurden in geeignete Kodierschemata übertragen und als Häufigkeitsverteilung analysiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation

4.1.1 Patientendisposition

Im Beobachtungszeitraum rekrutierte das teilnehmende Zentrum 15 Patienten. Alle Patienten willigten in die Studie ein. Eine vollständige Datenerhebung über alle 4 Visiten konnte bei 14 Patienten vorgenommen werden; eine Patientin zog ihre Einwilligung in die Studie in Visite 2 zurück. Die 14 Patienten bildeten die auswertbare Studienpopulation. Sie wurden im Mittel (\pm Standardabweichung) über $165,1 \pm 12,8$ Tage beobachtet, das entsprach etwa 5,4 Monate. Die minimale Beobachtungsdauer betrug 151 Tage, die längste 199 Tage.

4.1.2 Demographische Merkmale

13 von 15 (87%) der für die Studie rekrutierten Patienten waren weiblich, 2 (13%) männlich. Dies entspricht der Geschlechterverteilung der in der Gesamtbevölkerung mit Instillamed® indikationsgemäß behandelten Patienten. Die rekrutierten Patientinnen und Patienten waren im Durchschnitt $57,9 \pm 16,8$ Jahre alt (Altersspanne 27-78 Jahre). Die durchschnittliche Körpergröße betrug $168,4 \pm 10,1$ cm.

4.1.3 Diagnosen und Vorbehandlung

Am häufigsten – Mehrfachdiagnosen waren möglich – lag bei den rekrutierten Patienten ein Beckenschmerzsyndrom vor (11/15, 73%), 8 Patienten (53%) litten unter rezidivierenden Cystitiden und 6 Patienten (40%) an einer IC (**Abbildung 1**). Die Diagnosestellung lag durchschnittlich $74,7 \pm 62,0$ Monate (6,2 Jahre) zurück (Spanne 9-196 Monate). Patienten mit rezidivierenden Cystitiden hatten pro Jahr durchschnittlich $10,1 \pm 9,7$ Harnwegsinfekte (Spanne 2-25). Die meisten Patienten waren im Laufe ihrer Erkrankung schon einmal mit Instillations-Präparaten zur GAG-Regeneration behandelt worden, 5 von ihnen in Verbindung mit einer EMDA (Electro Motive Drug Administration). Laufende Behandlungen mit diesen Präparaten wurden vor Beginn der Anwendungsbeobachtung beendet; lediglich eine orale Therapie mit Natrium-Pentosanpolysulfat (2 Patienten) wurde unverändert fortgeführt.

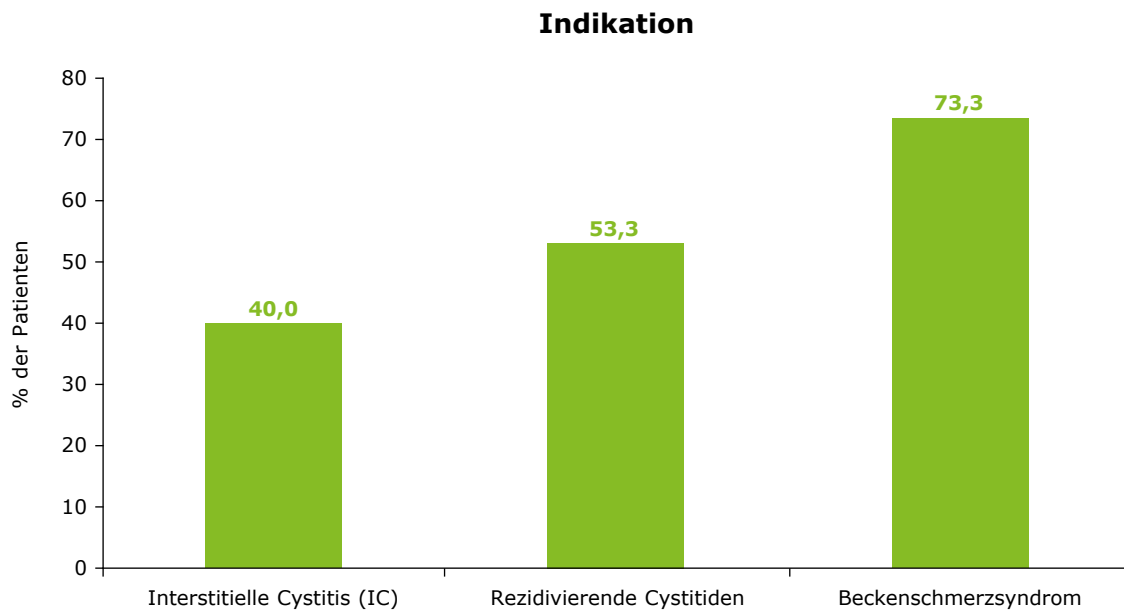


Abbildung 1. Indikationen für die Behandlung mit Instillamed® bei den 15 rekrutierten Patienten (Mehrfachnennungen möglich)

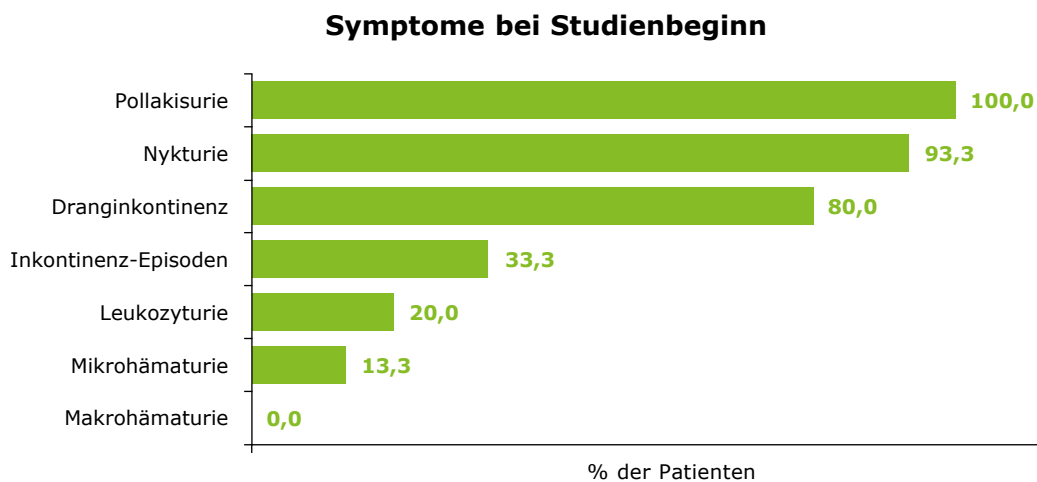


Abbildung 2. Symptomatik der 15 rekrutierten Patienten bei Studienbeginn (Mehrfachnennungen möglich)

4.1.4 Ausgangssymptomatik

Die vorliegenden Symptome zum Zeitpunkt der Einschlussvisite sind in **Abbildung 2** dargestellt. Alle rekrutierten Patienten litten zu Studienbeginn unter Pollakisurie. Bei den 14 Patienten der auswertbaren Studienpopulation betrug die Zahl der Blasenentleerungen durchschnittlich $16,5 \pm 10,4$ (Spanne 8-45) pro 24 Stunden und tagsüber – gemittelt über drei Tage – $15,5 \pm 10,8$ (Spanne 7-50). Bei 14 der 15 Patienten (93,3%) lag eine Nykturie vor, und bei den 13 Nykturie-Patienten der

auswertbaren Studienpopulation betrug die Zahl der Miktionen pro Nacht $4,3 \pm 3,9$ (Spanne 1-16). Über Dranginkontinenz berichteten 12 der 15 rekrutierten Patienten (80%). Inkontinenz-Episoden wurden hingegen nur von einem Drittel der Patienten angegeben; die Zahl solcher Episoden lag bei den 4 betroffenen Patienten der auswertbaren Studienpopulation bei durchschnittlich $9,3 \pm 4,3$ (Spanne 5-15) pro 24 Stunden. Eine Mikrohämaturie lag nur bei zwei Patientinnen (13,3%) vor, der Nachweis von (vereinzelt) Bakterien im Urin wurde

in einem Fall dokumentiert (6,7%), Leukozyten im Urin bei 3 Patienten (20%), wobei deren Zahl bei durchschnittlich $25,2 \pm 17,0$ (Spanne 5,5-35,0) pro μl lag.

Die Verwendung von Windeln wurde zu Studienbeginn von insgesamt 4 Patienten (26,7%) bzw. 3 der 4 betroffenen Patienten der auswertbaren Studienpopulation angegeben. Letztere verbrauchten im Durchschnitt 7 ± 1 (Spanne 6-8) Windeln pro 24 Stunden. 4 der 15 Patienten (26,7%) nahmen zu Studienbeginn analgetische Medikamente gegen ihre Blasenschmerzen ein. Eine Patientin wurde mit Tilidin behandelt, eine weitere erhielt Ibuprofen, eine Patientin Ibuprofen + Metamizol und eine Patientin Pregabalin.

In der Eigenbewertung der 14 bis zum Studienende verbleibenden Patienten lag die Schmerzintensität auf der 10-stufigen Numerischen Ratingskala zu Studienbeginn bei durchschnittlich $5,8 \pm 1,8$ (Spanne 2-8), ihr ICSI-Score betrug durchschnittlich $11,9 \pm 3,9$ (Spanne 6-19) und ihr ICPI-Score $10,5 \pm 3,6$ (Spanne 5-15).

4.2 Studienablauf und Therapieexposition

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die bis zur Abschlussvisite in der Studie verbliebenen Patienten (auswertbare Patientenpopulation, n=14). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer, d. h. der Zeitraum zwischen Einschlussvisite (Visite 1) und Abschlussvisite (Visite 4) betrug $165,1 \pm 12,8$ Tage bzw. ca. 5,4 Monate (Spanne 151-199 Tage). Damit lag die Beobachtungsdauer bei den meisten Patienten innerhalb der geplanten 6 Monate. Die vereinbarten Termine zu den Visiten wurden von den

Patienten ausnahmslos eingehalten. Der Abstand zwischen den Visiten lag im Durchschnitt bei etwas über 50 Tagen. Alle Patienten erhielten die vorgesehenen Anwendungen von Instillamed®.

4.3 Wirksamkeit von Instillamed® im Studienverlauf

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die 14 bis zur Abschlussvisite in der Studie verbliebenen Patienten (auswertbare Patientenpopulation).

Die relative Häufigkeit der verschiedenen Symptome im Studienverlauf ist in **Abbildung 3** dargestellt. Die zu Studienbeginn durchgängig bestehende Pollakisurie bildete sich bei keinem Patienten vollständig zurück, die Nykturie nur bei einem von 13, die Leukozyturie bei einem von 2 Betroffenen. Inkontinenz-Episoden bestanden durchgehend bei 4 Patienten, Mikrohämaturie verschwand nur vorübergehend (Visite 3) bei den 2 betroffenen Patienten. Die relative Häufigkeit einer Dranginkontinenz ging hingegen deutlich zurück; während anfangs 12 von 14 Patienten (86%) betroffen waren, waren es am Ende der Studie nur noch 7 Patienten (50%).

4.3.1 Miktionsfrequenz und Inkontinenz

Einen deutlichen Effekt hatte die Behandlung mit Instillamed® auch auf die Miktionshäufigkeit und die Zahl von Inkontinenz-Episoden. Die Zahl der Blasenentleerungen in 24 Stunden ging um mehr als ein Drittel (36%) von durchschnittlich $16,5 \pm 10,4$ auf $10,5 \pm 8,2$ zurück, und bei den Patienten mit Nykturie verringerte sich die Zahl nächtlicher Miktionen um 19% von durch-

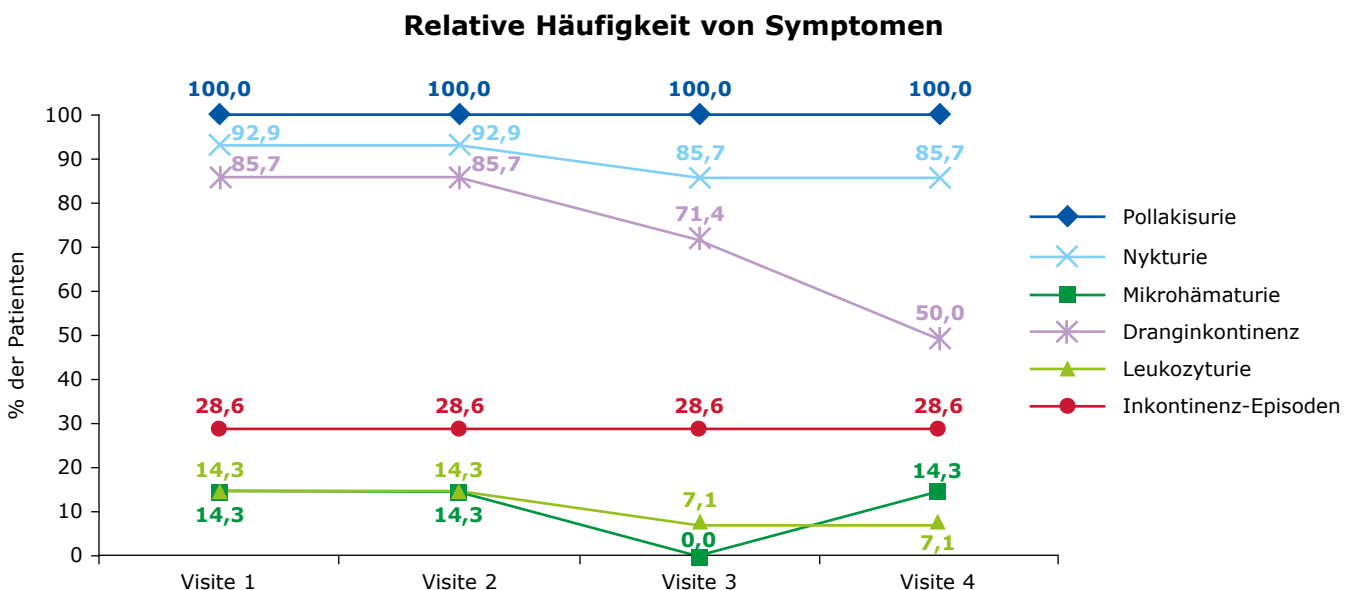


Abbildung 3. Relative Häufigkeit von Symptomen (% betroffener Patienten) im Studienverlauf in der auswertbaren Studienpopulation (n=14)

schnittlich $4,3 \pm 3,9$ auf $3,5 \pm 3,7$. Die Zahl der Inkontinenz-Episoden pro 24 Stunden verringerte sich bei den Betroffenen ebenfalls bis zum Ende der Studie um 19% von durchschnittlich $9,3 \pm 4,3$ auf $7,5 \pm 5,3$ Episoden. Die entsprechenden Medianwerte bilden die positive Entwicklung noch anschaulicher ab (**Abbildung 4**). In **Tabelle 1** ist die Zahl von Miktionen am Tage aufgeführt. Hier war im Studienverlauf ein Rückgang von median 13 auf median 10 Blasenentleerungen zu verzeichnen.

4.3.2 Windelverbrauch und Urinbefunde

Die Zahl der Patienten, die wegen ihrer Inkontinenz **Windeln** verwendeten ($n=3$, 21,4%), änderte sich im Laufe der Studie nicht, der Windelverbrauch ging leicht von durchschnittlich (und median) 7 auf 6 Windeln pro Tag zurück.

Während der Beobachtungszeit wurden bei zwei Patientinnen **Bakterien** im Urin nachgewiesen, einmal in der Einschussvisite (eine Patientin) und einmal in der Visite 3 (eine

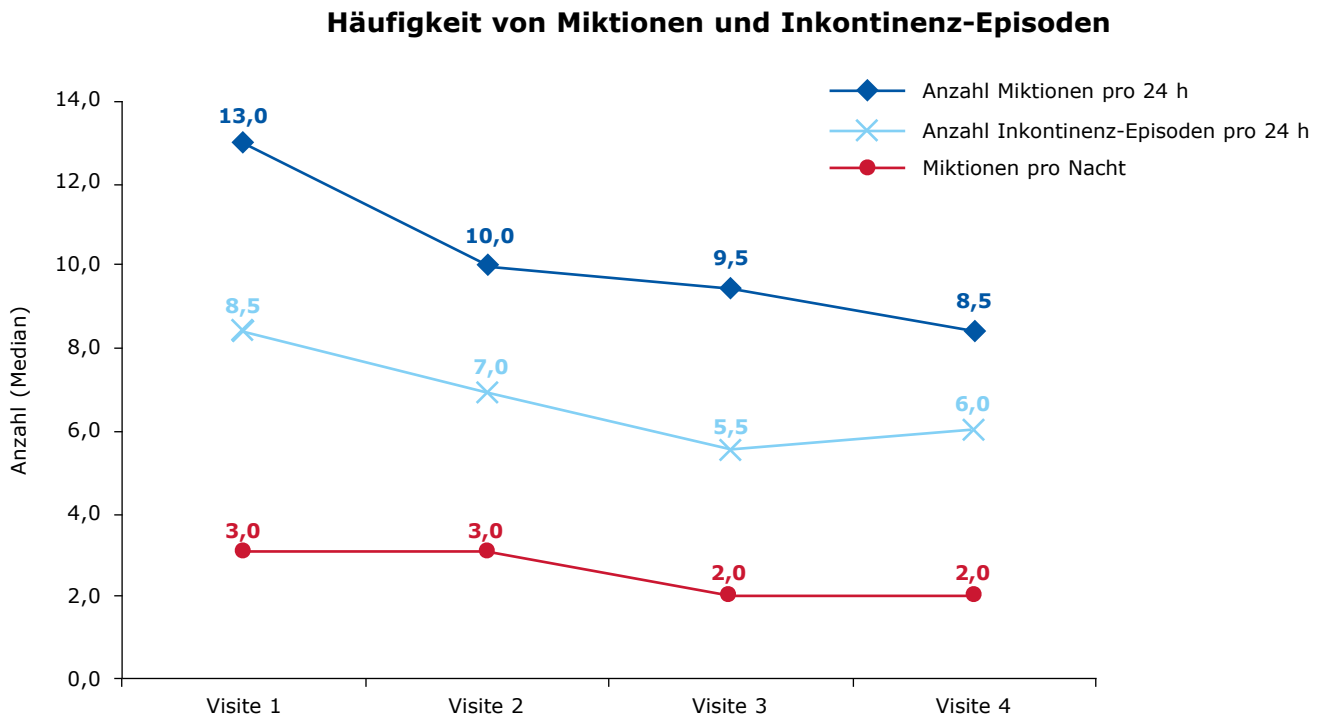


Abbildung 4. Anzahl von Miktionen und Inkontinenz-Episoden (Medianwerte) im Studienverlauf in der auswertbaren Studienpopulation ($n=14$).

Tabelle 1. Zahl von Miktionen am Tage (pro Tag im Durchschnitt von 3 Tagen) im Studienverlauf.

	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Median
Einschlussvisite (Visite 1)	15,5 (10,8)	7	50	13
Visite 2	15,1 (10,4)	6	46	11,5
Visite 3	12,1 (6,2)	6	30	10
Abschlussvisite (Visite 4)	12,4 (6,3)	7	30	10

Abkürzung. SD = Standardabweichung

Patientin). Eine genaue Bakterienzahl wurde in beiden Fällen nicht dokumentiert. **Leukozyten** im Urin wurden während der ersten drei Visiten bei jeweils 3 der 14 Patienten (21,4%) nach-

gewiesen, in der Abschlussvisite nur noch bei einer einzigen Patientin. Die dokumentierten Leukozytenzahlen variierten dabei leicht.

4.3.3 Symptome und Schmerzen in der Selbstbeurteilung der Patienten

Die Auswertung der Numerischen Ratingskala und der Patientenfragebögen ICSI und ICPI zeigte im Studienverlauf recht deutliche Besserungen der Beschwerden an (**Tabelle 2** und **Abbildung 5**). So ging der durchschnittliche NRS-Skalenwert für Schmerzen von $5,8 \pm 1,8$ zu Studienbeginn auf $3,7 \pm 2,3$ am Ende der Studie zurück. Dies entsprach einer medianen Besserung der Schmerzen um 1,5 Skaleneinheiten. Ähnliche

Ergebnisse zeigten sich bei ICSI und ICPI. Der **ICSI** sank von anfänglich $11,9 \pm 3,9$ auf $7,9 \pm 4,6$ am Studienende (Besserung des Medianwerts um 4,5 Punkte) und spiegelt damit den Behandlungserfolg bezüglich Miktionsfrequenz, Harndrang und Schmerzen gut wider. Parallel dazu besserten sich auch die durch ihre Blasenkrankung bedingten Alltagsprobleme der Patienten: Im Durchschnitt besserte sich der **ICPI**-Scorewert von $10,5 \pm 3,6$ auf $8,1 \pm 4,5$, der mediane Scorewert von 11,5 auf 8.

Tabelle 2. Veränderungen der Schmerzintensität auf der Numerischen Ratingskala (NRS) sowie des ICSI- und ICPI-Fragebogen-Scores im Studienverlauf in der auswertbaren Patientenpopulation (n=14).

	Mittelwert (SD)	Minimum	Maximum	Median
NRS [Skaleneinheiten]				
Einschlussvisite (Visite 1)	5,8 (1,8)	2	8	5
Visite 2	4,6 (1,8)	2	9	5
Visite 3	3,9 (2,3)	1	9	3
Abschlussvisite (Visite 4)	3,7 (2,3)	1	8	3,5
ICSI [Punkte]				
Einschlussvisite (Visite 1)	11,9 (3,9)	6	19	11,5
Visite 2	9,4 (3,5)	4	16	8
Visite 3	7,2 (3,7)	2	13	8
Abschlussvisite (Visite 4)	7,9 (4,6)	2	16	7
ICPI [Punkte]				
Einschlussvisite (Visite 1)	10,5 (3,6)	5	15	11,5
Visite 2	9,7 (3,0)	4	14	10
Visite 3	7,3 (2,8)	2	11	8
Abschlussvisite (Visite 4)	8,1 (4,5)	0	15	8

Abkürzung. SD = Standardabweichung

Symptomatik (NRS, ICSI, ICPI) im Studienverlauf

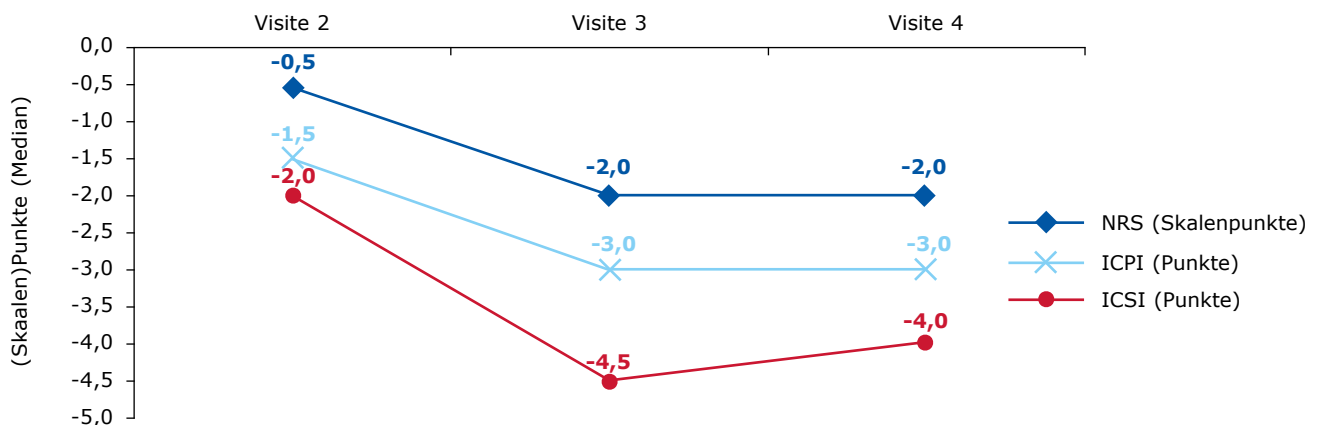


Abbildung 5. Veränderungen der Schmerzintensität auf der Numerischen Ratingskala (NRS) sowie des ICSI- und ICPI-Fragebogen-Scores im Studienverlauf in der auswertbaren Patientenpopulation (n=14). Angegeben sind die Änderungen der Medianwerte gegenüber der Ausgangsvisite (Visite 1).

4.3.4 Begleitende Schmerztherapie im Studienverlauf

Während der Studie erhielten durchgängig 4 Patienten (28,6%) wegen ihrer Blasenschmerzen eine begleitende analgetische Therapie. Während der 3. und 4. Visite konnte allerdings bei einem Patienten ein nichtsteroidales Antiphlogistikum und bei 2 weiteren Patienten eine Therapie mit Pregabalin bzw. Metamizol in ihrer Dosis reduziert werden.

4.4 Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Instillamed® durch den Arzt

Die Wirksamkeit der Therapie mit Instillamed® wurde vom behandelnden Arzt in über der Hälfte der Fälle (8/14 Patienten, 57,1%)

mit „sehr gut“ (2/14 Patienten, 14,3%) oder „gut“ (6/14 Patienten, 42,9%) bewertet, nur bei 3 Patienten (21,4%) mit „unzureichend“ (Abbildung 6). Bei der Verträglichkeit gab es ausschließlich positive Beurteilungen: In 12 von 14 Fällen (85,7%) „sehr gut“ und in 2 von 14 Fällen (14,3%) „gut“ (Abbildung 6).

Bei 64,3% der Patienten (9/14) würde der behandelnde Arzt die Therapie mit Instillamed® fortführen und bei 85,7% der Patienten (12/14) wiederholen (Abbildung 7).

4.5 Sicherheitsprofil von Instillamed®

Im gesamten Studienverlauf wurde im Zusammenhang mit der Instillamed®-Anwendung keine unerwünschte Arzneimittelwirkung dokumentiert.

Ärztliche Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit

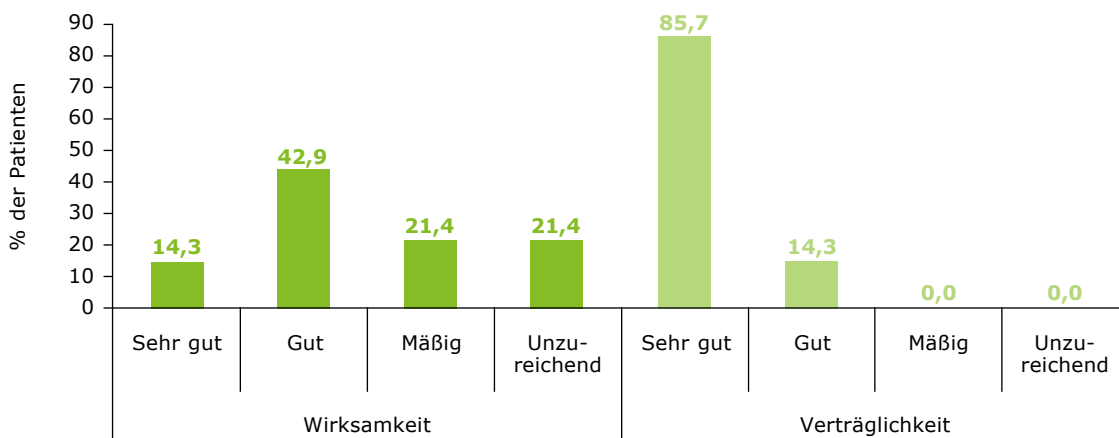


Abbildung 6. Abschließende Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Instillamed® durch den behandelnden Arzt bei den Patienten der auswertbaren Studienpopulation (n=14).

Fortführung und Wiederholung der Therapie

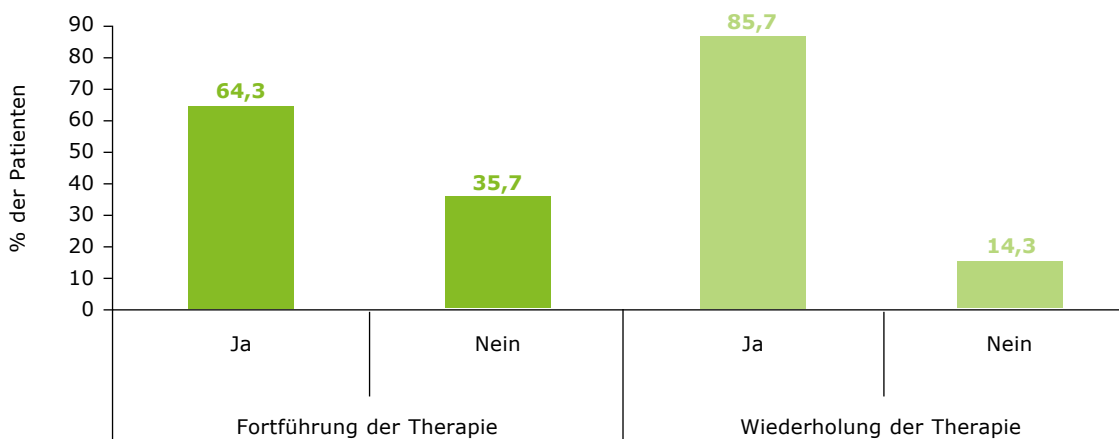


Abbildung 7. Abschließende Absichtserklärung des behandelnden Arztes zur Fortführung und Wiederholung der Therapie mit Instillamed® bei den Patienten der auswertbaren Studienpopulation (n=14).

5. Schlussfolgerung

Bei wiederholter intravesikaler Instillation können die Wirkstoffe von Instillamed® dazu beitragen, die Glykosaminoglykan-(GAG-)Schutzschicht des Blasenepithels zu regenerieren und damit die innere Blasenwand gegenüber aggressiven Noxen aus dem Urin wieder besser zu schützen. Die vorliegende Anwendungsbeobachtung über ca. 6 Monate lieferte trotz der relativ geringen Patientenzahl (n=15, durchgehend auswertbar n=14) aufschlussreiche Informationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Behandlungsansatzes bei Beckenschmerzsyndrom, rezidivierenden Cystitiden und Interstitieller Cystitis. Die Wirksamkeit der Therapie wurde u. a. anhand der Dokumentation der spezifischen Krankheitssymptome (Pollakisurie, Nykturie, Inkontinenz), der Selbstbeurteilung der Patienten (Schmerzzintensität, Belastung durch die Krankheitssymptome) sowie ein abschließendes Gesamturteil des behandelnden Arztes evaluiert.

Unter der Behandlung mit Instillamed® nahmen insbesondere die Dranginkontinenz, die Miktionshäufigkeit und die Intensität der Schmerzen ab. Die Dokumentation diverser Symptome im Studienverlauf und die Eigenbewertung dieser Symptome durch die Patienten anhand einer Numerischen Rating-Skala und validierter Fragebögen lieferten insgesamt ein konsistentes Abbild der positiven Effekte der Therapie. Unerwünschte Wirkungen der Behandlung waren während dieser Anwendungsbeobachtung nicht zu verzeichnen. In seinem abschließenden Urteil bewertete der behandelnde Arzt die Wirksamkeit von Instillamed® bei mehr als der Hälfte der Patienten mit „gut“ bis „sehr gut“. Die Anwendungsbeobachtung stützt damit die Rationale für die therapeutische Anwendung von Instillamed®, wonach die Regeneration der GAG-Schutzschicht ein wichtiger Schritt zur Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse in der Blase sein kann.

Fazit für die Praxis

- Die Interstitielle Cystitis und andere chronische Blasenschmerzsyndrome führen aufgrund ihrer äußerst belastenden Symptomatik wie Harndrang, Pollakisurie, Inkontinenz und Schmerzen zu einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität für die Betroffenen – ganz überwiegend sind es Frauen.
- Eine Schädigung der natürlichen Glykosaminoglykan-(GAG-)Schutzschicht, die das Blasenepithel überzieht und die tiefer liegenden Schichten der Blasenwand vor Noxen im Urin abschirmt, gilt als wichtiger pathophysiologischer Faktor der Blasenschmerzsyndrome.
- Die Anwendung von Instillamed® mit seinen Wirkstoffen Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure zielt darauf ab, die Schutzfunktion der GAG-Schicht wiederherzustellen. Instillamed® soll gemäß Gebrauchsinformation zu Behandlungsbeginn viermal in wöchentlichen Abständen über einen Katheter intravesikal instilliert werden, danach monatlich für die Dauer von bis zu 6 Monaten.
- In der vorliegenden prospektiven, monozentrischen Anwendungsbeobachtung wurde der Erfolg einer solchen Behandlung an 15 Patienten (auswertbar waren letztendlich 14) über eine Beobachtungsdauer von etwa einem halben Jahr dokumentiert.
- Zwar wurde durch die Behandlung kein Patient völlig beschwerdefrei, doch besserte sich die Symptomatik teilweise erheblich, vor allem die Dranginkontinenz und die Zahl von Miktionen ging zurück, die Schmerzen wurden erträglicher.
- Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Instillamed® keine auf.
- Entsprechend war der behandelnde Arzt mit der Wirksamkeit der Therapie bei 8 der 14 Patienten zufrieden bzw. sehr zufrieden und würde deshalb bei der Mehrzahl der Patienten die Behandlung fortführen oder wiederholen.
- Blaseninstillationen von Instillamed® bieten daher eine physiologisch gut begründete, wirksame und gut verträgliche Möglichkeit zur Behandlung belastender chronischer Blasenschmerzsyndrome.

Literatur

1. Patnaik SS et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Arch Gynecol Obstet 2017;295:1341-59
2. Gonsior A et al. Interstitielle Zystitis. Diagnostik, medikamentöse und operative Therapie. Urologe 2017;56:811-27
3. Ärztliche Versorgung in Deutschland: Ärzttestatistik zum 31.12.1999. Dtsch Arztebl 2000;97(Suppl.):3-11
4. Loch A, Stein U. Interstitielle Zystitis. Aktuelle Aspekte in der Diagnostik und Therapie. Urologe A 2004;43:1135-46
5. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). J Urol 1991;145:732-5
6. Initiative Versorgungsforschung Interstitielle Cystitis, <http://www.initiative-ic.de>
7. Gebrauchsinformation Instillamed®, Stand Juli 2017
8. Sirinian E, Azevedo K, Payne CK. Correlation between 2 interstitial cystitis symptom instruments. J Urol 2005;173:835-40