

KBV

KASSENÄRZTLICHE
BUNDESVEREINIGUNG

PENTOSANPOLYSULFAT-NATRIUM

CHRONISCHE BLASENSCHMERZEN

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 01/2019 > FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

INDIKATION

Das Heparinderivat Pentosanpolysulfat-Natrium (PPS) wurde ursprünglich als Injektion zur Prävention von Thrombosen oder in Form von sublingualen Tabletten zur Behandlung der Hyperlipoproteinämie eingesetzt. Seit 2017 ist es nun auch in Europa in oraler Form in der Indikation Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS) bei gleichzeitig vorliegenden Glomerulationen (petechiale Schleimhautblutungen in der Blasenwand) oder Hunner-Läsionen (Ulcerata in der Blasen-schleimhaut) bei Erwachsenen mit mittelstarken bis starken Schmerzen sowie Harndrang und Miktionshäufigkeit zugelassen. Die Zulassung erfolgte auf einen „bibliographischen Antrag“¹ hin. PPS steht in dieser Indikation bereits seit 1993 in Kanada, seit 1994 in Australien und seit 1996 in den USA zur Verfügung.

IC/BPS ist ein Krankheitsbild mit noch vielen unbekanntem Aspekten bezüglich Genese und Therapie. Die Behandlung für Arzt und Patient ist oft langwierig und unbefriedigend. Das Ziel ist die Regeneration der Glykosaminoglykanschicht der Blase, um die eigenen Schutzmechanismen wieder zu aktivieren.

Literatur: 1–2

¹ „bibliographischer Antrag“ bzw. bibliographische Zulassung: www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zulassungsarten/BibliografischeZulassung/_node.html

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

➤ Als erster Schritt in der Behandlung von Patienten mit IC/BPS sollte eine Aufklärung über das Krankheitsbild einschließlich der diagnostischen Kriterien, der Variabilität der Symptome und des chronischen Verlaufs der Erkrankung erfolgen.

➤ Da IC/BPS weitgehend eine Ausschlussdiagnose ist, sollte zuvor eine intensive urologische Abklärung erfolgen.

➤ Eine Behandlung sollte initial lebensstilverändernde, physikalische und/oder psychologische Maßnahmen beinhalten. Strategien können sein:

- Anwendung von lokaler Hitze oder Kälte über der Blase oder dem Perineum.
- Vermeidung von Speisen oder Getränken, die die Symptome verschlimmern. Dazu gehören Koffein, Alkohol, künstliche Süßstoffe, Pfeffer und Vitamin C-haltige Lebensmittel und Bereitstellung einer Liste, die Nahrungsmittel beinhaltet, die eingeschränkt aufgenommen oder vermieden werden sollten.

- Patienten sollten gebeten werden, Übungen, Freizeitaktivitäten, sexuelle Aktivitäten oder Körperpositionen, die die Symptome der Blase zu verschlimmern scheinen, zu notieren. Ein Symptom-Tagebuch kann hilfreich sein, um solche Faktoren zu identifizieren.
- Flüssigkeitsmanagement: In einem Tagebuch mit Informationen zur Zufuhr und Ausscheidung von Flüssigkeiten können Empfehlungen für ein Flüssigkeitsmanagement individuell festgelegt werden. Beispielsweise sollten Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Symptome bei konzentriertem Urin auftritt, mehr Flüssigkeit zu sich nehmen; bei Patienten, bei denen die Schmerzen mit zunehmender Blasenfüllung stärker werden, kann eine moderate Flüssigkeitsbeschränkung zur Erleichterung führen.
- Einige Patienten mit IC/BPS zeigen bei der Untersuchung eine Empfindlichkeit der Beckenbodenmuskulatur. Für diese Patienten, insbesondere wenn die Palpation der Muskeln ihre Schmerzsymptome reproduziert, kann Physiotherapie allein oder in Kombination mit anderen Behandlungen zu einer Besserung der Symptome führen. Die Beckenboden-Physiotherapie umfasst u. a. die Behandlung der Beckenmuskelnpunkte, Triggerpunkte und muskuläre Anomalien der Weichteile.
- Aufgrund des langen Krankheitsverlaufs wurden bei Patienten oft Depressionen und/oder ein Erschöpfungszustand gesehen. Eine leitliniengerechte Therapie der Depression und/oder des Erschöpfungszustands durch einen Psychotherapeuten kann hilfreich sein. Eine Unterstützung im sozialen Umfeld (IC/BPS-Patientenorganisation) ist ein unverzichtbares Therapieinstrument bei einer IC/BPS-Erkrankung. Die Benutzung des biopsychosozialen Modells kann ebenfalls erfolgreich bei der Verbesserung der Lebensqualität sein.

➤ Bei der medikamentösen Therapie werden in der Regel zunächst orale Zubereitungen (in Form von Schmerzmitteln) eingesetzt. Wenn diese zu keiner Besserung der Symptome führen oder bei schlechter Verträglichkeit werden Behandlungen eingesetzt, bei denen die Katheterisierung der Blase oder eine Zystoskopie erforderlich ist.

➤ Ein vorrangiges Ziel muss sein, den Betroffenen von seinen starken Schmerzen zu befreien, andererseits sollte aber durch den unkritischen Einsatz schlecht oder nicht wirksamer Schmerzmittel kein Schaden für den Patienten entstehen. Ein einheitliches Behandlungskonzept zur Schmerztherapie bei der IC/BPS liegt derzeit noch nicht vor. Es kann nur auf die einzelnen Wirkstoffgruppen verwiesen werden, die ggf. auch in Kombination eingesetzt werden können. Dabei können – je nach Schweregrad der Schmerzsymptomatik und dem individuellen Ansprechen der Patienten – die orale Gabe eines nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR), von Novaminsulfon oder auch von Opioiden bei nachweislich klinischem Effekt mit guter Verträglichkeit zum Einsatz kommen. Es sollte berücksichtigt werden, dass NSAR und Morphine auch Histamin freisetzen und dadurch die Beschwerdesymptomatik verstärken oder aufrechterhalten können.

➤ Als medikamentöse Therapie in oraler Form können die Patienten mit IC/BPS das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin erhalten, das durch Inhibition der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme wirkt und somit die Schmerzweiterleitung im zentralen Nervensystem blockiert und zu einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik führt. Amitriptylin hemmt zudem die Mastzellaktivierung am H1-Rezeptor. Die anticholinergen Nebenwirkungen sind zu beachten.

➤ Bei Patienten mit IC/BPS und einer allergischen Erkrankung ist die Gabe eines Antihistaminikums (z. B. Hydroxyzin) eine Therapieoption. Des Weiteren stehen in oraler Applikationsform u. a. Muskelrelaxanzien (z. B. Tizanidin), Alphablocker (z. B. Tamsulosin), Antikonvulsiva (z. B. Pregabalin in der Indikation neuropathische Schmerzen), Cimetidin (H2-Blocker), Nifedipin (Normalisierung der Interleukin-2-Inhibitor-Aktivität im Urin) oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (z. B. muskelrelaxierende Wirkung von Sildenafil) zur Verfügung. Alle Wirkstoffe haben aber keine Zulassung für die Behandlung von IC/BPS. Eine Anwendung entspricht einem Off-Label-Use und kann für den verordnenden Arzt mit leistungs- und haftungsrechtlichen Konsequenzen verbunden sein.

➤ Historisch wurde PPS unter anderem zur intravesikalen Therapie eingesetzt, steht aber für diese Anwendungsart nicht mehr zur Verfügung. Im Markt befindliche Medizinprodukte für eine Instillationsbehandlung wie Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat können nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden.

➤ Zurzeit ist PPS der einzige zugelassene oral verfügbare Wirkstoff für die Indikation IC/BPS. Bei den geringen Ansprechraten und dem nur moderaten Effekt sollte diese Option aber nur bei zystoskopischem Nachweis von Glomerulationen und/oder Hunner-Läsionen und bei nachgewiesener guter Wirksamkeit gegeben werden. Limitationen für seinen Einsatz sind:

- geringe Verbesserung der einzelnen Symptome (Schmerzen, Harndrang, Häufigkeit, Nykturie) im Vergleich zu Placebo
- begrenzte Behandlungsdauer zwischen drei und sechs Monaten
- antikoagulatorischer Effekt des Wirkstoffs (gesteigertes Blutungsrisiko)

➤ Bei den geringen Ansprechraten und dem nur moderaten Effekt sollte PPS nur bei nachgewiesener Verbesserung der Symptome gegeben und das Ansprechen auf die Behandlung alle sechs Monate überprüft werden.

➤ Tritt nach sechs Monaten keine Besserung ein, wird empfohlen, die Behandlung mit PPS zu beenden. Ein Nachweis für einen therapeutischen Nutzen von PPS in Kombination mit anderen Behandlungen liegt bisher nicht vor.

Literatur: 3–5

WIRKUNGSWEISE

PPS soll nach Ausscheidung in den Urin durch Bindung der Glykosaminoglykane an die geschädigte Schleimhaut der Blase das Anhaften von Bakterien an der Innenwand der Blase verhindern und damit das Auftreten von Infektionen reduzieren. Es wird angenommen, dass PPS anstelle der beschädigten urothelialen Schleimhaut die Barrierefunktion übernimmt und zudem entzündungshemmend wirkt. Weniger als 10 % des oral verabreichten PPS werden vom Gastrointestinaltrakt aufgenommen und liegen in unveränderter Form oder als Metaboliten vor. Die systemische Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung liegt bei < 1 %. PPS wird durch Desulfatierung in der Leber und der Milz sowie durch Depolymerisation in den Nieren metabolisiert. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt nach oraler Anwendung 24–34 Stunden. Nicht resorbiertes PPS wird überwiegend unverändert im Stuhl, ca. 6 % werden nach Desulfatierung und Depolymerisation über den Urin ausgeschieden.

Literatur: 1–2

WIRKSAMKEIT

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von PPS in der Indikation IC/BPS basiert vorwiegend auf den Ergebnissen von vier randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien, die der pharmazeutische Unternehmer für die Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) eingereicht hatte. Insgesamt wurden in die Studien 441 Patienten eingeschlossen, überwiegend Frauen im Alter zwischen 40 und 45 Jahren mit den Symptomen Pollakisurie, moderate bis starke Blasenschmerzen, Glomerulationen und/oder Hunner-Läsionen. Die Wirksamkeit wurde anhand einer von den Patienten berichteten Verbesserung um 50 % von vier typischen Symptomen chronischer Blasenschmerzen (Schmerzen, Harndrang, Häufigkeit, Nykturie) [6] oder anhand einer allgemeinen Verbesserung der Symptome um mindestens 50 % (primärer Endpunkt) beurteilt [7–9].

In der ersten Studie [6] hatten mehr Patienten in der PPS-Gruppe als in der Placebo-Gruppe eine Verbesserung der vier Symptome um mindestens 50 %. Das Ausmaß der durchschnittlichen Verbesserung für die einzelnen Symptome war für PPS im Vergleich zu Placebo zwar signifikant, aber doch gering (siehe Tabelle).

In den anderen drei Studien [7–9] lag der Anteil an Patienten, die eine moderate Gesamtverbesserung ($\geq 50\%$) auf der Gesamtskala der Verbesserung angaben, in der PPS-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe. Nach drei Monaten Behandlung war dieser Anteil:

➤ 28 % in der PPS-Gruppe gegenüber 13 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,04$ [7]

➤ 32 % in der PPS-Gruppe gegenüber 16 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,01$ [8]

VERBESSERUNG ENDPUNKTE			
	Pentosanpolysulfat-Natrium	Placebo	p-Wert
SCHMERZEN			
Anzahl Responder/gesamt (%)	19/42 (45)	7/38 (18)	0,02
durchschnittliche prozentuale Verbesserung*	33,0 ± 35	15,8 ± 26	0,01
HARNDRANG			
Anzahl Responder/gesamt (%)	21/42 (50)	9/48 (19)	0,03
durchschnittliche prozentuale Verbesserung*	27,6 ± 31	14,0 ± 24	0,01
HÄUFIGKEIT			
Anzahl Responder/gesamt (%)	33/52 (63)	16/41 (39)	0,005
durchschnittliche prozentuale Verbesserung*	-5,1	-0,4	0,002
NYKTURIE			
durchschnittliche prozentuale Verbesserung*	-1,5 ± 2,9	-0,5 ± 0,5	0,04

*Mittelwert ± Standardabweichung (SD)

➤ Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den PPS-Gruppen (PPS +/- Hydroxyzin) und der Gruppe, die kein PPS erhielt [9].

Weitere Literatur: 1–2

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

KONTRAINDIKATIONEN

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels.
- Aufgrund der schwachen gerinnungshemmenden Wirkung von PPS darf es nicht an Patienten angewendet werden, die aktiv bluten. Menstruation ist keine Gegenanzeige.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Chronische Blasenschmerzen werden per Ausschlussverfahren diagnostiziert und andere urologische Störungen wie Infektionen der Harnwege oder Blasenkrebs müssen vom verschreibenden Arzt ausgeschlossen werden.

➤ PPS ist ein schwacher Gerinnungshemmer. Patienten müssen auf hämorrhagische Ereignisse untersucht werden, wenn bei ihnen invasive Eingriffe vorgenommen werden oder die Anzeichen/Symptome einer zugrundeliegenden Koagulopathie oder andere erhöhte Blutungsrisiken (aufgrund einer Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die die Gerinnung beeinflussen, z. B. Gerinnungshemmer, Heparinderivate, thrombolytische oder antithrombozytäre Arzneimittel, einschließlich Acetylsalicylsäure, oder nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel) vorliegen. Patienten mit einer Heparin-induzierten oder PPS-induzierten Thrombozytopenie in der Vorgeschichte sollten während der Behandlung mit PPS sorgfältig überwacht werden.

WECHSELWIRKUNGEN

- Eine Studie mit gesunden Versuchspersonen zeigte keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Warfarin und PPS. Weitere Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.

NEBENWIRKUNGEN	
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Infektionen, Influenza, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Dyspepsie, Unterleibsschmerzen, Abdomenvergrößerung, rektale Blutungen, periphere Ödeme, Haarausfall, Rückenschmerzen, häufiger Harndrang, Asthenie, Beckenschmerzen
gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Anämie, Ekchymose, Hämorrhagie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lichtempfindlichkeit, Anorexie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, schwere emotionale Labilität/Depression, vermehrtes Schwitzen, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Parästhesie, Tränensekretion, Amblyopie, Tinnitus, Dyspnoe, Verdauungsstörungen, Erbrechen, Geschwüre im Mund, Blähungen, Verstopfung, Ausschlag, vergrößerte Leberflecken, Myalgie, Arthralgie
Häufigkeit nicht bekannt	Gerinnungsstörungen, allergische Reaktionen, abnormale Leberfunktion

HINWEISE ZU BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

Ältere Patienten	Nicht untersucht, keine Dosisanpassung empfohlen
Kinder und Jugendliche	Keine Anwendung
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Nicht untersucht, keine Dosisanpassung empfohlen
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Nicht untersucht, keine Dosisanpassung empfohlen
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

Literatur: 1–2

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ²	Kosten pro Tag (Euro) ³
Pentosanpolysulfat-Natrium	Elmiron® 100 mg Hartkapseln	300	300	17,81
Amitriptylinhydrochlorid	Generikum 75 mg Retardkapseln	–	75	0,26

ANALGETIKA

Ibuprofen ⁴	Generikum 400 mg Filmtabletten	–	1200	0,23
Metamizol-Natrium 1 H ₂ O	Generikum 500 mg Tabletten	3000	2000	0,99

Stand: Lauertaxe 01.04.2019

¹) nach GKV-Arzneimittelindex [10] ²) Dosierung gemäß Fachinformation ³) Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt ⁴) apothekenpflichtig, nicht erstattungsfähig in der Indikation „leichte bis mäßig starke Schmerzen“ für Wirkstärken ≤ 400 mg

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Nähere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

1. European Medicines Agency (EMA): Elmiron®: European Public Assessment Report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/elmiron-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 23. Februar 2018). Stand: 23. März 2016.
2. European Medicines Agency (EMA): Elmiron®: Productinformation: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/elmiron-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 23. Februar 2018). Stand: 4. September 2018.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S2K-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-050.html> (letzter Zugriff: 23. Februar 2019). AWMF-Register-Nr.: 043/050; aktueller Stand: 30. September 2018, gültig bis: September 2023.
4. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ et al.: AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2011; 185: 2162-2170.
5. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R et al.: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 1545-1553.
6. Parsons CL, Mulholland SG: Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol* 1987; 138: 513-516.
7. Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL et al.: Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology* 1990; 35: 552-558.
8. Parsons CL, Benson G, Childs SJ et al.: A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 1993; 150: 845-848.
9. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM et al.: A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170: 810-815.
10. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Berlin 2019.

MEHR FÜR IHRE PRAXIS

www.kbv.de



➤ PraxisWissen ➤ PraxisWissenSpezial

Themenhefte für
Ihren Praxisalltag

Abrufbar unter:
www.kbv.de/838223
Kostenfrei bestellen:
versand@kbv.de



➤ PraxisInfo ➤ PraxisInfoSpezial

Themenpapiere mit
Informationen für
Ihre Praxis

Abrufbar unter:
www.kbv.de/605808



➤ PraxisNachrichten

Der wöchentliche Newsletter
per E-Mail oder App

Abonnieren unter:
www.kbv.de/PraxisNachrichten
www.kbv.de/kbv2go

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des §73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Druck: Drescher Full-Service Versand GmbH

Stand: 23.02.2019

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de