

Die Wirksamkeit der intravesikalen Behandlung mit
Pentosanpolysulfat bei Katzen mit feliner idiopathischer
Zystitis

von Mareike Anika Delille

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Die Wirksamkeit der intravesikalen Behandlung mit
Pentosanpolysulfat bei Katzen mit feliner idiopathischer
Zystitis

von Mareike Anika Delille

aus Bergisch Gladbach

München 2017

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Lehrstuhl: Medizinische Kleintierklinik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Mitbetreuung durch: Dr. med. vet. Rowitha Dorsch

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Lutz S. Göhring

Tag der Promotion: 11. Februar 2017

Meinen lieben Eltern

und

Tobias

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT: MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER INTERSTITIELLEN ZYSTITIS BEIM MENSCHEN IM VERGLEICH ZUR BEHANDLUNG DER IDIOPATHISCHEN ZYSTITIS BEI DER KATZE	2
1.	Medikamentöse systemische Therapie	2
1.1.	Analgetische Therapie	3
1.1.1.	Analgetika zur Therapie der humanen interstitiellen Zystitis	4
1.1.1.1.	Opioide	4
1.1.1.2.	Nichtsteroidale Antiphlogistika	4
1.1.1.3.	Unkonventionelle Analgetika.....	5
1.1.1.3.1.	Gabapentin	6
1.1.1.3.2.	Antidepressiva	6
1.1.2.	Analgetika zur Therapie der felines idiopathischen Zystitis	8
1.1.2.1.	Opioide	8
1.1.2.2.	Nichtsteroidale Antiphlogistika	10
1.1.2.3.	Unkonventionelle Analgetika.....	11
1.2.	Spasmolytische Therapie.....	12
1.2.1.	Spasmolytika in der Therapie der humanen interstitiellen Zystitis.....	12
1.2.2.	Spasmolytika in der Therapie der felines idiopathischen Zystitis	12
1.3.	Therapie mit Glykosaminoglykanen	13
1.3.1.	Glykosaminoglykane zur Therapie der humanen interstitiellen Zystitis ...	14
1.3.1.1.	Pentosanpolysulfat	14
1.3.1.2.	Heparin	16
1.3.2.	Glykosaminoglykane zur Therapie der felines idiopathischen Zystitis.....	17
1.3.2.1.	Pentosanpolysulfat	17
1.3.2.2.	N-Acetyl-D-Glucosamin	18
1.4.	Therapie mit Kortikosteroiden	18
1.4.1.	Kortikosteroide in der Therapie der humanen interstitiellen Zystitis	18
1.4.2.	Kortikosteroide in der Therapie der felines idiopathischen Zystitis.....	19
1.5.	Weitere systemische medikamentöse Therapieansätze für die humane interstitielle Zystitis	20

1.5.1.	Cyclosporin	20
1.5.2.	Antihistaminika	21
2.	Medikamentöse intravesikale Therapie	23
2.1.	Intravesikale Therapie mit Glykosaminoglykanen	23
2.1.1.	Intravesikale Glykosaminoglykan-Applikationen zur Therapie der humanen interstitiellen Zystitis	23
2.1.1.1.	Pentosanpolysulfat	23
2.1.1.2.	Heparin	24
2.1.1.3.	Hyaluronsäure	24
2.1.1.4.	Chondroitinsulfat.....	26
2.1.2.	Glykosaminoglykane zur Therapie der felines idiopathischen Zystitis.....	27
2.2.	Therapie mit Lidocain	28
2.2.1.	Lidocain zur Therapie der humanen interstitiellen Zystitis	28
2.2.2.	Lidocain zur Therapie der felines idiopathischen Zystitis.....	29
2.3.	Weitere Medikamente zur intravesikalen Therapie der humanen interstitiellen Zystitis.....	29
2.3.1.	Dimethylsulfonamid.....	29
2.3.2.	Resiniferatoxin	30
2.3.3.	Liposome.....	31
2.3.4.	Bacille-Calmette-Guérin	33
III.	PUBLIKATION	35
IV.	DISKUSSION	45
V.	ZUSAMMENFASSUNG	56
VI.	SUMMARY.....	58
VII.	ANHANG	59
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	71
IX.	DANKSAGUNG	94

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tab. 1</i>	<i>Studien zur systemischen medikamentösen Therapie der interstitiellen Zystitis des Menschen.....</i>	<i>59</i>
<i>Tab. 2</i>	<i>Studien zur intravesikalen Therapie zur Behandlung der interstitiellen Zystitis des Menschen.....</i>	<i>61</i>
<i>Tab. 3</i>	<i>Studien zur systemischen medikamentösen Therapie der feline idiopathischen Zystitis.....</i>	<i>63</i>
<i>Tab. 4</i>	<i>Studien zur intravesikalen Therapie der feline idiopathischen Zystitis ...</i>	<i>64</i>
<i>Tab. 5</i>	<i>Studienprotokoll für diagnostische Maßnahmen.....</i>	<i>65</i>
<i>Tab. 6</i>	<i>Score zur Beurteilung der Feline Lower Urinary Tract Disease (FLUTD)</i>	<i>66</i>
<i>Tab. 7</i>	<i>Patientendaten.....</i>	<i>69</i>
<i>Tab. 8</i>	<i>Initiale Urinalysen der Patienten.....</i>	<i>70</i>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AL	Alkalisierendes Lidocain
AMT	Amitriptylin
AUA	American Urological Association (amerikanischer Verband der Urologen)
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BCG	Bacille Calmette-Guérin
Ch	Charrière (Maß für den Außendurchmesser von Kathetern)
COX	Cyclooxygenase
CS	Chondroitinsulfat
CyA	Cyclosporin A
DMSO	Dimethylsulfonamid
EKH	Europäische Kurzhaarkatze
Erys	Erythrozyten (rote Blutzellen)
FFP	Feline Facial Pheromone (Felines Gesichtsspheromon)
FIC	Feline Idiopathic Cystitis (Feline Idiopathische Zystitis)
FLUTD	Feline Lower Urinary Tract Disease (Erkrankung der unteren Harnwege der Katze)
GAG	Glykosaminoglykan
GIT	Gastrointestinaltrakt
HA	Hyaluronic Acid (Hyaluronsäure)
HPF	High Power Field (Hauptgesichtsfeld)
IC	Interstitial Cystitis (Interstitielle Zystitis)
IE	Internationale Einheit (International Unit)
i. v.	Intravenös
J	Ja
K	Karthäuserkatze
KGW	Körpergewicht
Leukos	Leukozyten (weiße Blutzellen)
m	Männlich intakt
mk	Männlich kastriert
NaCl	Natriumchlorid
NaBic	Natriumbikarbonat
NAG	N-Acetyl-D-Glucosamin
N	Nein
NS	Kein signifikanter Unterschied
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (Nichtsteroidales Antiphlogistikum)
NW	Nebenwirkungen

P	Perserkatze
<i>P</i>	p-Wert (Signifikanzwert)
PBS	Painful Bladder Syndrome (schmerzhaftes Harnblasensyndrom)
p. o.	Per os (peroral)
PPS	Pentosanpolysulfat/-e
QID	Qid in die (viermal täglich)
RTX	Resiniferatoxin
rUO	Recurrent Urethral Obstruction (rezidivierende urethrale Obstruktion)
s. c.	Subkutan
SID	Semel in die (einmal täglich)
Tab	Tabelle
TID	Ter in die (dreimal täglich)
UO	Urethral Obstruction (urethrale Obstruktion)
USG	Urinspezifisches Gewicht

I. EINLEITUNG

Feline lower urinary tract disease (FLUTD) beschreibt einen Symptomenkomplex bei Katzen, der durch unterschiedliche Erkrankungen des unteren Harntraktes ausgelöst wird. Die häufigste Ursache von FLUTD ist die feline idiopathische Zystitis (*feline idiopathic cystitis*, FIC). Sie ist bei 55–69 % der Katzen für die Symptome verantwortlich. Die Ätiologie der FIC ist unbekannt. Nach derzeitigem Wissensstand handelt es sich vermutlich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem auch eine Veränderung der Glykosaminoglykanschicht der Harnblasenmukosa eine wichtige Rolle spielt (KRUGER *et al.*, 1991; BUFFINGTON *et al.*, 1997; LEKCHAROENSUK *et al.*, 2001; GERBER *et al.*, 2005; SAEVIK *et al.*, 2011). Die FIC weist, sowohl im Hinblick auf das klinische Erscheinungsbild als auch die Histologie und die ungeklärte Ätiologie, viele Parallelen zu der humanen interstitiellen Zystitis (*interstitial cystitis*, IC) auf. Daher gibt es auch Gemeinsamkeiten in den Therapieansätzen (BUTRICK *et al.*, 2009; DASGUPTA & TINCELLO, 2009).

Bei männlichen Katzen mit FIC kommt es, bedingt durch die lange und enge Harnröhre, häufig zu einer urethralen Obstruktion (UO). Die Behinderung des Harnabflusses führt zu schweren metabolischen Komplikationen und stellt einen lebensbedrohlichen Notfall dar (SEGEV *et al.*, 2011). Nach der Behandlung von Katzen mit obstruktiver FIC mit Harnblasendauerkathetern zeigen 22–58 % der Patienten rezidivierende UO (rUO), die bevorzugt in den ersten Tagen nach Entfernung des Harnblasendauerkatheters auftritt (GERBER *et al.*, 2008; ZEZZA *et al.*, 2012; DORSCH *et al.*, 2015). Diese stellen eine Belastung für die Patienten dar und erfordern längere kostenintensive stationäre Aufenthalte. Effektive Therapiemaßnahmen zur Reduktion der Rate an rUO sind daher dringend erforderlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mithilfe einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie zu klären, ob die intravesikale Applikation des zur Gruppe der semisynthetischen Glykosaminoglykane (GAG) gehörenden Pentosanpolysulfat (PPS) bei Katzen mit obstruktiver FIC einen positiven Einfluss auf das Krankheitsgeschehen hat und ob dadurch der Anteil der Katzen mit rezidivierenden Obstruktionen gesenkt werden kann.

II. LITERATURÜBERSICHT:

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER INTERSTITIELLEN ZYSTITIS BEIM MENSCHEN IM VERGLEICH ZUR BEHANDLUNG DER IDIOPATHISCHEN ZYSTITIS BEI DER KATZE

1. Medikamentöse systemische Therapie

Die IC, auch als schmerzhaftes Harnblasensyndrom (painful bladder syndrom, PBS) bekannt, wird definiert als eine schmerzhafte Erkrankung der Harnblase, die mit vermehrter Harnabsatzfrequenz und gesteigertem Harndrang sowie Nykturie und Schmerzen beim Harnabsatz einhergeht (BUTRICK *et al.*, 2009; CAMERON & GAJEWSKI, 2009). Die sterile Entzündung betrifft vorwiegend Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 42 Jahren. Sie tritt aber auch vereinzelt bei Männern und Kindern auf (CLEMENS *et al.*, 2007). Die Prävalenz der IC bei Frauen in den Vereinigten Staaten von Amerika ergab einen prozentualen Anteil von 0,83 bis 2,71 % (CLEMENS *et al.*, 2007). Die Zahl betroffener Frauen in den USA liegt damit zwischen drei und acht Millionen, die betroffener Männer bei eins bis vier Millionen (KIM & FREEMAN, 2011). Die Prävalenz ist in Europa mit 1,1 % bei Männern und 2,4 % bei Frauen sehr ähnlich (ALTMAN *et al.*, 2011). Die IC ist eine schwerwiegende Erkrankung, die für Arzt und Patienten eine große Herausforderung darstellt. Die Ätiologie der Erkrankung ist trotz intensiver Forschung nach wie vor ungeklärt, und eine Diagnose kann nur durch Ausschluss anderer Erkrankungen gestellt werden. Gemäß den Richtlinien der European Association for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome kann eine Diagnose nur gestellt werden, wenn andere Erkrankungen, die ebenso wie die interstitielle Zystitis zu chronischen Schmerzen im Bereich der Harnblase, erhöhtem Harndrang, Schmerzen beim Urinabsatz und verringertem Residualvolumen der Harnblase führen, mit geeigneten diagnostischen Verfahren ausgeschlossen wurden. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um den Ausschluss bakterieller Infektionen der Harnblase oder assoziierter Organe, wie der Prostata oder des Uterus, tumoröse Erkrankungen der Harnblase und Zystolithen (VAN DE MERWE *et al.*, 2008).

Da die Ätiologie dieser sehr schmerzhaften Erkrankung nicht bekannt ist, steht derzeit auch keine kausale Therapie zur Verfügung, und therapeutische Maßnahmen sind in vielen Fällen nicht zufriedenstellend oder gar völlig unwirksam. Medikamentöse Therapien umfassen systemische Medikamentengaben (Analgetika, Anticholinergika, Antidepressiva, Pentosanpolysulfat) und lokale Applikationen von Medikamenten (Pentosanpolysulfat, Lidocain) sowie psychosoziale Maßnahmen zur Stressreduktion und Schmerzlinderung (NICKEL *et al.*, 2011). Es besteht auch in der Humanmedizin ein dringender Bedarf für neue Therapieansätze, da sich etwa 10 % der Patienten aufgrund eines Therapieversagens und anhaltender massiver Schmerzen sogar chirurgischen Interventionen, wie partiellen oder kompletten Zystektomien, unterziehen müssen (WEBSTER & GALLOWAY, 1987).

Zur Therapie der IC wird von der American Urological Association (AUA) ein sechsstufiges Therapieprogramm vorgeschlagen (HANNO *et al.*, 2015). Invasivität und Nebenwirkungen nehmen mit jeder Stufe zu. Die erste Stufe umfasst dabei Stressmanagement und Entspannungsübungen. Als nächste Maßnahmen (Stufe 2) werden Physiotherapie und die systemische und intravesikale medikamentöse Therapie empfohlen. Es folgen in Stufe drei bis fünf Zystoskopie und Hydrodistension, Elektromodulation und intravesikale Injektion von Botulinumneurotoxin A sowie eine immunsuppressive Therapie. Bei Patienten, die auf keine dieser Therapieformen ansprechen, ist die letzte Therapiemöglichkeit die Zystektomie. Die orale medikamentöse Therapie wird beim Menschen anfangs der intravesikalen Behandlung vorgezogen (HANNO *et al.*, 2011). Spricht der Patient nicht auf die Therapie an oder sind die Nebenwirkungen nicht tolerierbar und alle Möglichkeiten der oralen Therapie ausgeschöpft, wird auf eine intravesikale Medikation umgestellt (PARSONS, 2004).

1.1. Analgetische Therapie

Neben dem vermehrten Harndrang und der Nykturie stellen die mit der IC verbundenen Schmerzen eine große Belastung für die Patienten dar. Daher ist die analgetische Therapie eine wesentliche Komponente bei der Behandlung der IC (PHATAK & FOSTER, 2006).

Es ist davon auszugehen, dass die FIC, ähnlich wie die IC des Menschen, eine sehr schmerzhafteste Erkrankung ist, und es besteht ein Konsens darüber, dass eine

analgetische Therapie, insbesondere in akuten Episoden der FIC, unerlässlich ist (ROBERTSON & TAYLOR, 2004).

1.1.1. Analgetika zur Therapie der humanen interstitiellen Zystitis

Schmerzen, die mit IC assoziiert sind, bestehen in der Regel aus einer Kombination aus nozizeptiven (somatisch und viszeral), inflammatorischen, neuropathischen und dysfunktionalen (Beckenbodendysfunktionen) Schmerzen. Aus diesem Grund kommt es zur Anwendung von Analgetika mit verschiedenen Angriffspunkten. (NICKEL, 2006).

1.1.1.1. Opioide

Eine Opioidtherapie hilft, chronische Schmerzen zu kontrollieren (PONTARI *et al.*, 1997). Die Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem können von endogenen oder exogenen Opioiden beeinflusst werden. Die Behandlung kann bei mittel- bis hochgradigen Schmerzen mit langwirksamem Morphin, Oxycodon, Levorphanol, Methadon oder Fentanyl erfolgen (RATNER, 2001). Hierbei ist eine parenterale Therapie wirkungsvoller als eine orale Therapie (EISENBERG *et al.*, 2006; NICKEL, 2006). Besonders in hohen Dosen können Opioide die Lebensqualität positiv beeinflussen, indem sie zusätzlich die Stimmung der Betroffenen heben, deren Bewegungsfreude erhöhen und eine normale sexuelle Aktivität ermöglichen. Allerdings kann es dabei zu Nebenwirkungen kommen wie Sedierung, Nausea, milden Konfusionen und Pruritus (PONTARI *et al.*, 1997). Opioide können darüber hinaus zu einer anormalen Schmerzsensitivität führen, welche z. B. bei einer Dauertherapie mit Morphin oder Methadon beobachtet wird (ZYLICZ & TWYLCROSS, 2008). Aus diesem Grund sollten Opioide nur bei Patienten angewendet werden, bei denen andere Schmerzmedikamente nicht ausreichend Linderung bringen. Wegen einer möglichen Toleranzentwicklung muss auf Abhängigkeit und möglichen Arzneimittelmisbrauch geachtet werden (PONTARI *et al.*, 1997; HAY *et al.*, 2009).

1.1.1.2. Nichtsteroidale Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) hemmen die Prostaglandinsynthese durch reversible Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) und werden daher auch als COX-Inhibitoren bezeichnet (PHATAK & FOSTER, 2006). Cyclooxygenase-1 (COX-1) wird von vielen Organen produziert und ist u. a. für eine

Aufrechterhaltung der Magenwandintegrität sowie eine normale Funktion der Thrombozyten verantwortlich. Cyclooxygenase-2 (COX-2) wird ebenfalls von einigen Organen in geringen Mengen konstitutiv produziert, jedoch überwiegend als Antwort auf eine Entzündungsstimulation. COX 2-führt zur Bildung von großen Mengen an Prostaglandinen, die Entzündungen und Schmerzen verursachen. COX-Hemmer könne diese Entzündungen und Schmerzen unterdrücken (ROBERTSON & TAYLOR, 2004).

In einer Studie von WAMMACK und Kollegen (2002) wurde Piroxicam zusammen mit dem trizyklischen Antidepressivum Doxepin an Patienten mit IC verabreicht. Acht Wochen nach Therapiebeginn konnte bei 81 % der teilnehmenden Patientinnen eine nahezu vollständige Remission der klinischen Symptome beobachtet werden. Bei den restlichen 19 % trat zumindest eine signifikante klinische Verbesserung ein. Die gleichzeitige Gabe der beiden Medikamente erschwerte jedoch eine eindeutige Beurteilung, auf welches der beiden Medikamente die Linderung der Symptome zurückzuführen war. Die Symptome der IC kehrten nach Absetzen von Piroxicam und Doxepin wieder zurück (WAMMACK *et al.*, 2002).

Mögliche Nebenwirkungen der NSAID sind Magen-Darm-Ulzera, Blutplättchen-Dysfunktionen und eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bedingt durch eine Reduktion des renalen Blutflusses (ROBERTSON & TAYLOR, 2004). Zudem wurde im Zusammenhang mit der Gabe bestimmter NSAIDs ein Auftreten hämorrhagischer Zystitiden beobachtet. Eine retrospektive Analyse der in den Jahren 1965 bis 1992 an das Medicines Adverse Reaction Monitoring Centre in Neuseeland gemeldeten Nebenwirkungen ergab jeweils drei weitere Fälle von hämorrhagischer Zystitis nach der Gabe von Tiaprofensäure und Indomethacin und elf Meldungen von Hämaturie im Zusammenhang mit der Gabe anderer Wirkstoffe wie Diclofenac, Ketoprofen, Naproxen und Piroxicam. Es wird ein allergischer oder immunologischer Pathomechanismus vermutet (GHOSE, 1993).

1.1.1.3. Unkonventionelle Analgetika

Unkonventionelle Analgetika sind Medikamente, die sekundär schmerzlindernd wirken. Dazu zählen u. a. Gabapentin (ein Antiepileptikum) und trizyklische Antidepressiva (ROBERTSON & TAYLOR, 2004) (Tab. 1, Anhang).

1.1.1.3.1. Gabapentin

Gabapentin eignet sich gut als begleitendes Therapeutikum zur Behandlung von chronischen Schmerzen. Besonders bei der Behandlung von neurogenem Schmerz, diabetischen Neuropathien und sympathischer Reflexdystrophie wirkt es sehr effektiv (HANSEN, 2000; BACKONJA & GLANZMAN, 2003; PHATAK & FOSTER, 2006). Dabei ist sein Wirkmechanismus noch nicht genau bekannt (BERNUS *et al.*, 1997). Es wird vermutet, dass es seine Wirkung über eine Beeinflussung des *N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors entfaltet, und es so zu einem analgetischen und spasmolytischen Effekt kommt (HANSEN, 2000).

In einer randomisierten, prospektiven, nicht kontrollierten Studie wurden 38 Patienten mit IC über sechs Monate mit einer Kombination aus NSAID, Amitriptylin und Gabapentin behandelt (LEE *et al.*, 2010). Der Therapieerfolg wurde anhand von Einträgen in ein Miktionstagebuch und mit Hilfe des O'Leary-Sant-Index, eines seit 1997 eingesetzten Beurteilungsschemas für Patienten mit IC, evaluiert. Dieser umfasst das Vorhandensein und die Schwere der klinischen Symptome und den Einfluss der Erkrankung auf die allgemeine Lebensqualität (LUBECK *et al.*, 2001). Ein hoher Index spiegelt starke klinische Symptome und eine stärkere Beeinträchtigung des täglichen Lebens wieder. Nach einem Monat war ein signifikanter Rückgang im O'Leary-Sant-Index im Vergleich zum Zustand vor Therapiebeginn zu beobachten. Im weiteren Verlauf kam es bei den Patienten jedoch zu keinen signifikanten Verbesserungen mehr. Die Therapie mit diesen drei Wirkstoffen hatte somit insgesamt einen zufriedenstellenden Effekt (LEE *et al.*, 2010). In einer neueren Studie wurden 23 Patienten mit der gleichen Medikamentenkombination behandelt. Die Symptome wurden vor Therapiebeginn und nach vier und acht Wochen beurteilt (KWON *et al.*, 2013). Auch hier kam es zu einer signifikanten Besserung der klinischen Symptome. Die Tatsache, dass in beiden Studien keine Kontrollgruppe untersucht wurde und Gabapentin stets in Kombination mit zwei weiteren Medikamenten verabreicht wurde, erschwert eine Beurteilung des Effekts von Gabapentin alleine auf die klinische Symptomatik (LEE *et al.*, 2010; KWON *et al.*, 2013).

1.1.1.3.2. Antidepressiva

Amitriptylin (AMT) ist ein trizyklisches Antidepressivum. Es führt über eine Blockade der Monoaminoxidase zu einer erhöhten Konzentration von

Neurotransmittern, insbesondere Serotonin, und wirkt dadurch stimmungsaufhellend. Es wirkt sedierend und hat peripher und zentral anticholinerge Effekte (HANNO *et al.*, 1989; VAN OPHOVEN *et al.*, 2004). Der genaue analgetische Mechanismus von AMT ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass es auf neuronaler Ebene die Schmerzweiterleitung durch Hemmung der präsynaptischen Serotonin-Wiederaufnahme verändert. AMT hat durch Blockierung der H1-histaminergen Rezeptoren und Hemmung der Histaminausschüttung aus Mastzellen zudem antihistaminerge Eigenschaften (FERJAN & ERJAVEC, 1996). AMT hat einen festen Stellenwert in der Therapie von chronischen, neuropathischen Schmerzzuständen (BINDER *et al.*, 2008). Von der AUA wird es auch wegen seines Mastzell-stabilisierenden Effektes zur Therapie der IC empfohlen (HANNO *et al.*, 2011).

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurden 50 Patienten über vier Monate mit AMT oder Placebo behandelt (VAN OPHOVEN *et al.*, 2004). Der Effekt wurde anhand des O'Leary-Sant-Index beurteilt. Zusätzliche Parameter waren die funktionelle Blasenkapazität und die Schwere von Schmerz und Harndrang. Im Vergleich zu Placebo führte AMT zu einem signifikanten Absinken des O'Leary-Sant-Index und zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzhaftigkeit und des Harndranges. Zwischen den Gruppen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in der Harnblasenkapazität und Harnabsatzfrequenz. Allerdings kam es bei 92 % der mit AMT behandelten Patienten zu anticholinergen Nebeneffekten, wie Trockenheit im Mund, Obstipation und Nausea sowie Sedierung (VAN OPHOVEN *et al.*, 2004).

In einer randomisierten prospektiven Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden 271 zuvor unbehandelte Patienten mit AMT oder Placebo behandelt (FOSTER *et al.*, 2010). Die Dosis wurde in den ersten sechs Wochen von 10 mg/Tag bis zur Maximaldosis von 75 mg/Tag erhöht, sofern die Patienten dies tolerierten. Der Therapieerfolg wurde nach zwölf Wochen mit Hilfe eines Patientenfragebogens evaluiert. Eine moderate oder deutliche Besserung der Symptome zeigten 55 % der Patienten, die AMT erhalten hatten, und 45 % der Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren. Wurden die Patienten, die eine Medikamentendosis von mindestens 50 mg/Tag tolerierten, separat betrachtet, zeigten Patienten der Amitriptylingruppe signifikant häufiger eine Besserung als Patienten der Placebogruppe (66 % *versus* 47 %).

Das trizyklische Antidepressivum Doxepin wurde in Kombination mit dem COX-Hemmer Piroxicam bei 37 Patienten mit IC in einer „open-label“-Studie eingesetzt. 81 % der Patienten erfuhren eine komplette Remission der Symptome, während weitere 19 % eine signifikante Erleichterung verspürten. Nach Absetzen des Medikamentes kehrten die Symptome zurück (WAMMACK *et al.*, 2002).

1.1.2. Analgetika zur Therapie der felines idiopathischen Zystitis

Nur wenige Analgetika wurden in kontrollierten Studien bei der FIC evaluiert. Je nach Grad der Schmerzhaftigkeit wird in der aktuellen Literatur die Gabe von Morphinen oder NSAID empfohlen (WESTROPP & BUFFINGTON, 2010).

Katzen, die bereits mehrere Episoden einer FIC hatten, haben meist chronische Schmerzen, die schwieriger zu therapieren sind als akute Schmerzen. Anzeichen für Schmerzen bei Katzen sind u. a. Verhaltensveränderungen bei der Selbstreinigung und der Futteraufnahme sowie vermehrtes Verstecken und Weglaufen wie auch eine Abneigung gegen Streicheleinheiten (ROBERTSON, 2005).

1.1.2.1. Opioide

Obwohl keine kontrollierten Studien existieren, belegen Beobachtungen klinischer Patienten, dass die Gabe von Opioiden über 24 bis 72 Stunden bei den Katzen Symptome wie Pollakisurie, Strangurie und Dysurie abmildern können (KRUGER, 2008). Zur analgetischen Therapie der FIC werden Morphin, Buprenorphin, Butorphanol und Fentanyl empfohlen (ROBERTSON & TAYLOR, 2004). Diese finden insbesondere in der initialen Phase der Erkrankung Anwendung. Eine Nebenwirkung der Opioide bei Katzen ist eine Mydriasis. Diese kann das Sehen so verändern, dass die Tiere gegen Objekte laufen oder nicht bemerken, wenn sich jemand nähert. Helles Umgebungslicht sollte daher vermieden werden, solange die Pupillen dilatiert sind. Dabei ist zu beachten, dass die Mydriasis nicht mit der Dauer der Analgesie korreliert (ROBERTSON & TAYLOR, 2004). Derzeit gibt es keine prospektiven, kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit von Opioiden als analgetisches Therapeutikum bei Katzen mit FIC eindeutig belegen (DRU FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007).

Buprenorphin ist ein partieller μ -Rezeptor-Agonist und eines der am häufigsten eingesetzten Opioide in der Kleintiermedizin. Die transmukosale Absorption ist bei

Katzen effektiver als bei Menschen. Das Medikament kann auch Zuhause von Patientenbesitzern gegeben werden (ROBERTSON *et al.*, 2003; ROBERTSON, 2005). Eine Dosierung von 0,02 mg/kg Körpergewicht (KGW) i. v. oder intrabuccal liefert eine Analgesie für bis zu sechs Stunden (LASCELLES *et al.*, 2003; ROBERTSON *et al.*, 2005).

Morphin, ein μ -Rezeptor-Agonist, zeigt bei einer Dosis von 0,1–0,2 mg/kg KGW analgetische Effekte, wobei die Wirkung nach Injektion etwas verzögert eintritt (LASCELLES & WATERMAN, 1997). Morphin ist bei Katzen im Vergleich zu Hunden weniger effektiv. Dies liegt wahrscheinlich an der limitierten Fähigkeit, Morphinmetaboliten zu produzieren (TAYLOR *et al.*, 2001).

Butorphanol ist ein μ -Rezeptor-Antagonist, der durch seine Aktivität als κ -Agonist einen analgetischen Effekt erzielt. Butorphanol besitzt einen sogenannten Ceiling-Effekt (Sättigungseffekt), sodass höhere Dosen zu keiner effektiveren Analgesie führen. Butorphanol ist durch eine geringe somatische Analgesie als post-chirurgisches Analgetikum keine gute Wahl, eignet sich aber für die Therapie bei akuten viszerale Schmerzen, wie sie beispielsweise bei der FIC vorkommen (ROBERTSON & TAYLOR, 2004; ROBERTSON, 2005).

Fentanyl ist ein potenter, kurzzeitig wirkender und reiner μ -Rezeptor-Agonist. Der Einsatz von Fentanylpflastern ist vor allem bei Katzen, die sich nicht anfassen lassen und daher schwer zu behandeln sind, empfehlenswert (WESTROPP, 2008). Bei Katzen ist allerdings die genaue Plasmawirkstoffkonzentration, die zu einer Analgesie führt, nicht bekannt. Anzunehmen ist eine ähnliche analgetische Plasmakonzentration (von < 1 ng/ml), wie beim Hund (ROBERTSON & TAYLOR, 2004).

Tramadol ist nicht der Klasse der Opioide zuzuordnen. Trotzdem zeigt es, wie Opioide, eine ähnliche, jedoch schwache Bindung an μ -Rezeptoren (ROBERTSON & TAYLOR, 2004). Es wirkt bei mittelgradig akuten und chronischen Schmerzen ohne die unerwünschten Nebenwirkungen der Opioide, wie beispielsweise eine Toleranzentwicklung aufzubauen (LEE *et al.*, 1993). Eine Dosis von 1–2 mg/kg KGW i. v. werden bei der Katze empfohlen. Dieser Dosierung liegen jedoch keine wissenschaftlichen Studien zugrunde (ROBERTSON & TAYLOR, 2004).

1.1.2.2. Nichtsteroidale Antiphlogistika

NSAIDs sind die Basis der chronischen Schmerzbehandlung bei den meisten Tierarten (ROBERTSON & TAYLOR, 2004). Der Einsatz von NSAIDs bei Katzen mit FIC wird begründet mit dem histologischen Nachweis entzündlicher Prozesse im Harnblasengewebe. Dazu gehören Ulzerationen der Mukosa, Ödeme der Submukosa, Hämorrhagien, Fibrose und Infiltration mit Entzündungszellen (GUNN-MOORE, 2003; ROBERTSON, 2005; KRUGER, 2008; WESTROPP & BUFFINGTON, 2010).

Obwohl NSAIDs häufig zur Therapie der FIC eingesetzt werden, wurde ihr Effekt auf den Krankheitsverlauf bislang nur in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht (DORSCH *et al.*, 2015). In dieser Studie wurden Katzen mit obstruktiver FIC mit Meloxicam oder einem Placebo behandelt. Meloxicam ist ein COX-2-präferierendes NSAID aus der Klasse der Oxicame. Es wirkt anti-inflammatorisch, analgetisch und antipyretisch. Wegen der renalen Toxizität sollte das Medikament weder bei dehydrierten, hypovolämischen und hypotonischen Patienten, noch bei bereits bestehenden gastrointestinalen Ulzera, Nieren- und Lebererkrankungen angewendet werden (PLUMB, 2008). In die Studie eingeschlossen wurden 37 Katzen mit obstruktiver FIC, die ab dem Tag 1 (24 Stunden nach der Einlieferung) für fünf Tage Meloxicam oder das Placebo erhielten. Primärer Parameter für die Beurteilung des Therapieerfolgs war das Auftreten einer erneuten UO. Zudem wurden die Ergebnisse wiederholter klinischer Untersuchungen und Urinuntersuchungen sowie die Angaben aus einem Fragebogen, den die Besitzer in den ersten fünf Tagen nach der Entlassung aus der Klinik ausfüllten, ausgewertet. Eine erneute UO wurde bei 4/18 Katzen der Meloxicamgruppe und 5/19 Katzen der Placebogruppe festgestellt. Beide Gruppen zeigten während des stationären Aufenthaltes eine Besserung des Allgemeinbefindens und des Schmerzes bei Palpation des Abdomens. Es bestand jedoch zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied zwischen den Gruppen. Auch nach der Entlassung aus der Klinik war kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen festzustellen (DORSCH *et al.*, 2015) (Tab. 3, Anhang).

Ziel einer retrospektiven Studie von Hetrick und Davidov (2013) war es, Faktoren bei der initialen Behandlung von Katzen mit UO zu ermitteln, die das Risiko für wiederkehrende UO beeinflussen. Von den insgesamt 192 Katzen der Studie waren

46 mit Meloxicam behandelt worden. Die Rate erneuter UO betrug sowohl bei den Katzen, die mit Meloxicam behandelt worden waren, als auch bei den Katzen, die dieses nicht erhalten hatten, 11 % (HETRICK & DAVIDOW, 2013).

Im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie, die den Effekt von subkutan verabreichtem PPS bei Katzen mit nicht-obstruktiver FIC untersuchte, wurden sechs Katzen (drei Katzen jeder Gruppe) mit einem NSAID behandelt (WALLIUS & TIDHOLM, 2009). Dabei erhielten fünf Katzen Meloxicam und eine Katze Tolfenaminsäure. Zwischen den mit NSAID behandelten Tieren und Katzen, die kein NSAID bekommen hatten, wurde kein Unterschied im Harnabsatzverhalten festgestellt. Allerdings limitiert die geringe Anzahl der Katzen die Aussagekraft dieser Beobachtung (WALLIUS & TIDHOLM, 2009).

1.1.2.3. Unkonventionelle Analgetika

Auch bei Katzen mit FIC wurde der Effekt des trizyklischen Antidepressivums AMT in mehreren Studien untersucht (CHEW *et al.*, 1998; KRAIJER *et al.*, 2003; KRUGER *et al.*, 2003). In einer Studie ohne Kontroll-Gruppe wurden Katzen mit FIC über zwölf Monate mit 10 mg AMT/Katze p. o. SID behandelt. Neun von 15 Katzen, bei denen bereits mehrere FIC-Episoden aufgetreten waren, blieben während des gesamten Behandlungszeitraumes symptomfrei. Zystoskopische Anomalien blieben jedoch bei allen Katzen unverändert bestehen (CHEW *et al.*, 1998).

KRUGER und Kollegen (2003) untersuchten in einer Placebo-kontrollierten Studie bei Katzen mit nicht-obstruktiver FIC den Effekt von 5 mg AMT/Katze p. o. SID über sieben Tage. Es ergab sich weder in den klinischen Untersuchungen, noch in den Befunden der Urinuntersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach dem Absetzen der Medikation zeigten mehr Katzen der AMT-Gruppe erneut klinische Symptome als Katzen der Placebogruppe (KRUGER *et al.*, 2003).

In einer weiteren Placebo-kontrollierten klinischen Studie wurde ebenfalls der Effekt einer siebentägigen Therapie mit AMT bei Katzen mit nicht-obstruktiver FIC untersucht (KRAIJER *et al.*, 2003). In dieser Studie waren 36 Katzen eingeschlossen und erhielten AMT in einer höheren Dosis (10 mg/Katze) als in der zuvor beschriebenen Studie oder ein Placebo. Es bestand kein Unterschied in der

Schwere der klinischen Symptome zwischen den Gruppen vor Therapiebeginn, während und nach der Therapie (KRAIJER *et al.*, 2003) (Tab. 3, Anhang).

1.2. Spasmolytische Therapie

Urethrale Spasmen der Harnblase und der Urethra gehen sowohl von glatter als auch von gestreifter Muskulatur aus. Spasmen der Muskulatur äußern sich bei Menschen und Katzen in Strangurie und Pollakisurie (BUFFINGTON, 2004; COOPER *et al.*, 2010).

1.2.1. Spasmolytika in der Therapie der humanen interstitiellen Zystitis

Flavoxat ist ein Flavonderivat mit ähnlichen Eigenschaften wie Papaverin, das krampflosend auf die glatte Muskulatur wirkt (SETNIKAR *et al.*, 1960). In zwei Studien zeigte Flavoxat einen wirkungsvolleren und mit weniger Nebenwirkungen behafteten Effekt als das Parasympatholytikum Propanthelin (KOHLENER & MORALES, 1968; BRADLEY & CAZORT, 1970). In einem Vergleich von Flavoxat (200 mg/Person p. o. QID) mit Phenazopyridin (200 mg/Person p. o. TID), einem Azofarbstoff, der in der symptomatischen Therapie von Harntraktbeschwerden eingesetzt wird, erreichte Flavoxat einen schnelleren Wirkungseintritt und eine signifikant bessere Linderung der Symptome als Phenazopyridin (GOULD, 1975) (Tab. 1, Anhang).

1.2.2. Spasmolytika in der Therapie der felines idiopathischen Zystitis

Spasmolytika werden bei Katzen mit FIC eingesetzt, um den Spasmus in der Urethra zu mildern und so das Risiko eines erneuten Harnröhrenverschlusses zu reduzieren (GUNN-MOORE, 2003). Der Einsatz von Spasmolytika bei FIC basiert darüber hinaus auf einer Studie, die zeigt, dass bei elf weiblichen Katzen mit FIC im Vergleich zu sechs gesunden Katzen ein erhöhter urethraler Verschlussdruck vorlag (WU *et al.*, 2011). Zu den bei Katzen mit FIC eingesetzten Spasmolytika gehören Acepromazin, Phenoxybenzamin und Prazosin (COOPER *et al.*, 2010; HETRICK & DAVIDOW, 2013). Zu keinem der Medikamente existieren pharmakokinetische Daten für die Tiermedizin. Es ist jedoch aus der Humanmedizin bekannt, dass die Resorption von Phenoxybenzamin aus dem Gastrointestinaltrakt sehr variabel ist, die Bioverfügbarkeit bei 20–30 % liegt, und der Wirkungseintritt langsam ist (PLUMB, 2008). Während Phenoxybenzamin mehrere Tage verabreicht werden muss bis ein maximaler Effekt zu beobachten ist,

kann durch die selektiven $\alpha 1$ -Rezeptorantagonisten an der glatten Muskulatur ein schnellerer Effekt auf die Harnröhre bei weniger kardiovaskulären Nebenwirkungen erreicht werden (YAMAGUCHI *et al.*, 2005).

In einer experimentellen Studie wurde bei 20 Katzen der Effekt von Acepromazin und Phenoxybenzamin auf das intraurethrale Harnröhrendruckprofil untersucht (MARKS *et al.*, 1996). Acepromazin senkte dabei signifikant den Druck in der präprostatichen und prostatichen Region der Urethra. Phenoxybenzamin zeigte lediglich einen Effekt auf den präprostatichen Anteil (MARKS *et al.*, 1996). Auch die Effekte von Diazepam, Nifedipin und Xylazin auf das urethrale Druckprofil wurden bei gesunden männlichen Katzen untersucht und verglichen. Alle diese Medikamente führten zu einem signifikanten Druckabfall auf Höhe der Prostata. Keines der Medikamente wirkte in Zonen mit rein glatter oder rein gestreiften Muskulatur (MAWBY *et al.*, 1991).

Eine retrospektive Studie, in die Daten von 192 Katzen mit UO eingingen, ergab, dass bei der Gabe von Prazosin signifikant weniger Katzen eine erneute UO hatten als bei der Gabe von Phenoxybenzamin (HETRICK & DAVIDOW, 2013) (Tab. 3, Anhang). In einer prospektiven Studie evaluierten Cooper und Mitarbeiter (2010) ein alternatives Therapieprotokoll für Kater mit obstruktiver FLUTD und konnten den relaxierenden Effekt von Acepromazin auf die Harnröhrenmuskulatur nachweisen (COOPER *et al.*, 2010). Dabei wurden Kater mit obstruktiver FLUTD, die röntgenologisch keine Hinweise auf Harnsteine hatten und bei denen keine metabolischen Komplikationen als Folge der Obstruktion vorlagen, medikamentös mit Acepromazin und Buprenorphin behandelt. Ein Harnblasenkatheter wurde nicht gelegt, sondern die Harnblase initial und später bei Bedarf per Zystozentese entleert. Zur Stressreduktion wurden die Tiere in ruhigen und abgedunkelten Räumen gehalten. Ein selbstständiger Urinabsatz innerhalb von 72 Stunden wurde als erfolgreiche Behandlung interpretiert. Mit dieser Therapie waren acht von zwölf Studientieren innerhalb von 72 Stunden wieder in der Lage, selbstständig Urin abzusetzen (COOPER *et al.*, 2010).

1.3. Therapie mit Glykosaminoglykanen

Glykosaminoglykane (GAG), die Polysaccharidketten von Proteoglykanen, sind aus sich wiederholenden Disacchariden aufgebaut, die ein Derivat von

Aminosäuren (Glucosamin oder Galactosamin) beinhalten. Mindestens eines der Disaccharide besitzt eine negativ geladene Carboxyl- oder Sulfatgruppe (BARRINGTON & STEPHENSON, 1997; PEREIRA *et al.*, 2004). GAG sind daher hydrophil und binden ionisch Wassermoleküle (LILLY & PARSONS, 1990; PARSONS *et al.*, 1990; PARSONS *et al.*, 1991). Diese Verbindung bildet eine „Wasserschicht“ als Barriere zwischen den Übergangszellen der Harnblasenwand und dem Urin (BARRINGTON & STEPHENSON, 1997). Die Hauptbestandteile der GAG-Schicht sind Heparan- und Chondroitinsulfat (CS), gefolgt von Hyaluronsäure (*hyaluronic acid*, HA) sowie Dermatan- und Keratansulfat (HURST & ZEBROWSKI, 1994).

1.3.1. Glykosaminoglykane zur Therapie der humanen interstitiellen Zystitis

Frauen mit IC weisen im Vergleich zu gesunden Individuen sowohl quantitative, als auch qualitative Defekte der Glykosaminoglykanschicht auf (HOLMBENTZEN *et al.*, 1986; HURST *et al.*, 1996). Dadurch können reizende Substanzen im Urin (Bakterien, Mikrokristalle, Proteine, Ionen, karzinogene und toxische metabolische Abfälle) in Kontakt mit dem Urothel und der Lamina propria der Harnblase gelangen und dort Entzündungen auslösen (CHRISTMAS *et al.*, 1990; PANG *et al.*, 1995).

Grundlage der oralen Therapie mit GAG ist die Annahme, dass oral verabreichte GAGs über den Urin ausgeschieden werden und sich in der Harnblase an das defekte Urothel anlagern. Zudem werden einigen GAG analgetische sowie anti-inflammatorische Effekte zugesprochen (GUNN-MOORE, 2003) (Tab. 1, Anhang).

1.3.1.1. Pentosanpolysulfat

PPS ist ein semisynthetisches, sulfoniertes Polysaccharid, das durch seine dem Heparin ähnliche Struktur und Funktion als „heparinoid“ eingestuft wird. Es ist der einzige Wirkstoff aus der Gruppe der GAG, der sowohl zur oralen als auch zur intravesikalen Therapie der IC eingesetzt wird. Allerdings werden nur etwa 6 % der verabreichten oralen Dosis über den Urin ausgeschieden (SIMON *et al.*, 2005).

In den USA ist PPS das einzige zugelassene Medikament zur oralen Therapie der IC. In mehreren Doppelblindstudien konnte eine Wirksamkeit von oral

verabreichtem PPS nachgewiesen werden (HOLM-BENTZEN *et al.*, 1987; PARSONS & MULHOLLAND, 1987; MULHOLLAND *et al.*, 1990; PARSONS *et al.*, 1993; HANNO, 1997; NICKEL *et al.*, 2005). Es existieren allerdings auch Studien, in denen kein positiver Effekt von PPS auf das Krankheitsgeschehen feststellbar war (HOLM-BENTZEN *et al.*, 1987; NICKEL *et al.*, 2015).

In einer doppelblinden randomisierten Studie wurden 62 Patienten über mindestens vier Monate mit PPS in einer oralen Dosis von 100 mg/Patient TID therapiert. Im Vergleich zum Placebo führte die Verabreichung von PPS zu einer signifikanten Linderung der Schmerzen, des Harndrangs, der Harnabsatzfrequenz und der Nykturie (PARSONS & MULHOLLAND, 1987). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen MULHOLLAND und Mitarbeiter (1990). Eine orale Therapie mit 100 mg/Patient PPS TID über drei Monate führte bei 28 % der Patienten zu einer Verbesserung der Symptome, wohingegen nur bei 11 % der Patienten in der Placebogruppe eine Besserung zu beobachten war (MULHOLLAND *et al.*, 1990). In einer weiteren randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, in der 87 Patienten mit 200 mg/Patient PPS BID oral über sechs Monate behandelt wurden, konnte ebenfalls ein signifikanter positiver Effekt von PPS nachgewiesen werden (FRITJOFSSON *et al.*, 1987). PPS führte zu einem Rückgang der Miktionshäufigkeit und zu einer Zunahme des Harnabsatzvolumens. In den genannten Studien dauerte es vier bis zehn Wochen, bis der Effekt von PPS auf die Schmerzlinderung oder Verbesserung der Pollakisurie zu sehen war (FRITJOFSSON *et al.*, 1987; PARSONS, 1987; HANNO, 1997). Das Absetzen der Therapie nach 18 Monaten führte innerhalb von drei bis zwölf Wochen bei 80 % der Patienten zu einer Rückkehr der Symptome (PARSONS & MULHOLLAND, 1987).

In späteren Studien wurde der Effekt verschiedener Dosierungen von PPS evaluiert (NICKEL *et al.*, 2001; NICKEL *et al.*, 2005). Dabei erhielten die Patienten bis zu 900 mg/Person PPS täglich. Eine randomisierte Studie zeigte, dass höhere Dosen zu einer größeren Linderung der Symptome führen, allerdings auch zu einer signifikanten Zunahme in der Häufigkeit und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen (NICKEL *et al.*, 2001). In einer weiteren Studie wurde der Effekt von drei unterschiedlichen Dosierungen von PPS (300 mg, 600 mg, 900 mg/Mensch p. o.) pro Tag untersucht (NICKEL *et al.*, 2005). In diese nicht kontrollierte Studie wurden 380 Patienten eingeschlossen. Davon zeigten mehr als 50 % der Patienten

innerhalb von 32 Wochen eine signifikante klinische Besserung, jedoch konnte kein Einfluss der Dosis auf den Therapieerfolg identifiziert werden (NICKEL *et al.*, 2005).

In zwei weiteren Studien wurde im Gegensatz zu den anderen Studien kein positiver Effekt von PPS bei Patienten mit IC festgestellt (HOLM-BENTZEN *et al.*, 1987; NICKEL *et al.*, 2015). HOLM-BENTZEN und Kollegen (1987) setzten PPS in einer Dosis von 200 mg/Mensch PPS p. o. BID über vier Monate ein. Verglichen mit einem Placebo hatte diese Therapie keinen signifikanten Einfluss auf die klinischen Symptome und die evaluierten urodynamischen Parameter. Eine erhöhte Blasenkapazität war der einzige Parameter, bei dem es nach der Gabe von PPS zu einer signifikanten Besserung kam (HOLM-BENTZEN *et al.*, 1987). Auch in einer kürzlich veröffentlichten Studie von NICKEL und Kollegen (2015) konnte kein signifikanter Effekt von PPS auf das Krankheitsgeschehen festgestellt werden. Es handelte sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, in der 368 Patienten, die oral entweder ein Placebo, 100 mg/Patient PPS SID oder 100 mg/Patient PPS TID erhielten. In dieser Studie bestand weder zwischen Patienten, die PPS erhalten hatten und denen, die Placebo erhalten hatten, ein signifikanter Unterschied, noch zwischen den Gruppen, die mit unterschiedlichen Dosierungen von PPS behandelt wurden (NICKEL *et al.*, 2015).

1.3.1.2. Heparin

Ein weiteres GAG, dessen Effekt bei Menschen mit IC untersucht wurde, ist Heparin. In einer Studie von LOSE und Kollegen (1985) wurden acht Patienten mit IC über einen Zeitraum von einem Jahr mit 5.000 IE Heparin/Patient einmal täglich oder 2–3-mal/Woche mit subkutanen Injektionen behandelt. Das Ergebnis war ein langanhaltender positiver Effekt auf die Symptome der IC (LOSE *et al.*, 1985).

VAN OPHOVEN *et al.* (2005) untersuchten diesen Zusammenhang 20 Jahre später erneut im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie mit insgesamt 58 Patienten. In diese Studie wurden Patienten mit IC eingeschlossen, bei denen durch PPS bereits eine Besserung der Symptome erreicht worden war. Die Besserung wurde dabei als wenig, moderat oder deutlich beurteilt. Siebzehn Patienten erhielten im weiteren Verlauf weiterhin nur PPS, ohne eine ergänzende Behandlung. 41 Patienten wurden zusätzlich mit subkutan verabreichtem Heparin behandelt (5000 IE/Mensch TID an Tag 1 und 2, 5000 IE/Mensch BID an Tag 3 bis

14). Zehn der mit Heparin behandelten Patienten zeigten innerhalb von drei Monaten und weitere neun Patienten innerhalb von sechs Monaten eine signifikante Besserung der Symptome. In der Kontrollgruppe dagegen zeigte während des Beobachtungszeitraums kein Patient eine Besserung. Die Verbesserung der Symptome war vor allem bei Patienten zu sehen, die auf eine alleinige orale Therapie mit PPS nicht zufriedenstellend angesprochen hatten. Die Autoren schlossen daraus, dass eine Heparintherapie insbesondere bei Patienten, die ein ungenügendes Ansprechen auf PPS zeigen, Erfolg versprechend ist. Verstärkte Menstruationsblutung war die häufigste Nebenwirkung bei 17 Patienten (65,4 %) (VAN OPHOVEN *et al.*, 2005) (Tab. 1, Anhang).

1.3.2. Glykosaminoglykane zur Therapie der feline idiopathischen Zystitis

Wie beim Menschen mit IC sind auch bei Katzen mit FIC im Vergleich zu gesunden Individuen geringere Konzentrationen an GAG im Urin nachweisbar (PANCHAPHANPONG *et al.*, 2011). Die Ursache für diese abweichende GAG-Konzentration ist noch unbekannt. Es werden Veränderungen der GAG-Synthese, ein GAG-Verlust durch gesteigerte Permeabilität des Harnblasenepithels und GAG-Inaktivierung, beispielsweise durch Protaminsulfat, diskutiert (PARSONS *et al.*, 1990; BUFFINGTON *et al.*, 1996). Bei Katzen mit FIC wurde bislang der therapeutische Effekt von oral und subkutan verabreichtem PPS und von oral verabreichtem N-Acetyl-Glucosamin (NAG) in prospektiven Studien untersucht (GUNN-MOORE & SHENOY, 2004; CHEW *et al.*, 2009; WALLIUS & TIDHOLM, 2009) (Tab. 3, Anhang).

1.3.2.1. Pentosanpolysulfat

Der Effekt von oral verabreichtem PPS wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Langzeitstudie untersucht (CHEW *et al.*, 2009). Es wurden 107 Katzen in die Studie eingeschlossen, die innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn bereits an mindestens zwei FIC-Episoden erkrankt waren. Die Katzen wurden über einen Zeitraum von 26 Wochen entweder mit PPS (2, 8 oder 16 mg/kg KGW) oder einem Placebo BID behandelt. In beiden Gruppen lag die Rezidivrate bei 40 %. Sowohl in der Beurteilung der klinischen Symptome durch die Besitzer, als auch bei den Befunden der zystoskopischen Untersuchung vor und

nach der Behandlung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die orale Gabe von PPS führte im Vergleich zu einem Placebo somit zu keinem positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf (CHEW *et al.*, 2009).

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei Katzen mit nicht-obstruktiver FIC erhielten neun Tiere an Tag 1, 2, 5 und 10 jeweils 3 mg/kg KGW PPS subkutan injiziert, neun weitere Tiere wurden mit einem Placebo behandelt. Die Tiere wurden zwölf Monate lang beobachtet. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf die klinischen Symptome während der Behandlung und zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen nach zwei Wochen sowie nach zwei, sechs und zwölf Monaten (WALLIUS & TIDHOLM, 2009) (Tab. 3, Anhang).

1.3.2.2. N-Acetyl-D-Glucosamin

Das orale GAG NAG wurde in einer Studie von GUNN-MOORE & SHENOY (2004) evaluiert. Hier bekamen 40 Katzen mit FIC jeweils 125 mg/Katze NAG oder ein Placebo einmal täglich über sechs Monate oral verabreicht. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im klinischen Score und in der durchschnittlichen Anzahl an Tagen mit klinischen Symptomen festgestellt werden. Vier Katzen aus der NAG-Gruppe zeigten aber bei jedem Versuch, das Medikament abzusetzen, erneut klinische Symptome. Daher wird angenommen, dass manche Katzen von dieser Therapie mehr profitieren als andere (GUNN-MOORE & SHENOY, 2004) (Tab. 3, Anhang).

1.4. Therapie mit Kortikosteroiden

Sowohl bei Menschen mit IC als auch bei Katzen mit FIC wurden histologisch entzündliche Veränderungen und eine erhöhte Anzahl an Mastzelle in der Harnblasenwand festgestellt (HOLM-BENTZEN, 1989; GUNN-MOORE, 2003). Aus diesem Grund wurde der Effekt von Kortikosteroiden, die anti-inflammatorischen Effekt haben und zu einer Verringerung der Mastzellen und der Histaminsynthese führen, untersucht (PLUMB, 2008).

1.4.1. Kortikosteroide in der Therapie der humanen interstitiellen Zystitis

Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden zur Therapie der IC wurden bereits vor mehr als 60 Jahren durchgeführt. Während DEES (1953) von positiven Effekten,

wie einer Erhöhung der Harnblasenkapazität, und von einer Reduktion der Schmerzen berichtete (DEES, 1953), konnte POOL (1967) keinerlei Effekte dieses Wirkstoffes auf das Krankheitsbild der IC nachweisen (POOL, 1967).

In einer aktuelleren Studie von SOUCY & GREGOIRE (2005) wurden 14 Patienten mit ulzerativer IC, die bislang auf keine Therapie angesprochen hatten, über vier bis acht Wochen mit 25 mg Prednisolon pro Person p. o. SID behandelt. Sobald sich erste Verbesserungen gezeigt hatten, wurde Prednisolon in monatlichen Intervallen graduell um 5 mg reduziert. Auf diese Weise konnte die niedrigste effektive Dosis ermittelt werden. Bei Verschlechterung der Symptomatik wurde die Dosis wieder erhöht. Die Behandlung wurde abgebrochen, wenn sich zwei Monate nach Therapiebeginn keinerlei Verbesserungen ergeben hatten oder Nebenwirkungen auftraten. Am Studienende nahmen noch neun Patienten nach durchschnittlich 16 Monaten Prednisolon. Fünf Patienten stoppten die Medikation wegen ausbleibender Besserung oder aufgetretener Nebenwirkungen. Bei den neun Patienten, die die Studie beendeten, kam es zu einer signifikanten Besserung des O'Leary-Sant-Index um 38 % und zu einer signifikanten Besserung der Schmerzhaftigkeit (SOUCY & GREGOIRE, 2005).

Zu den möglichen unerwünschten Arzneimittelreaktionen von Kortikosteroiden zählen Diabetes, Gewichtszunahme, Bluthochdruck, Stimmungsschwankungen und Osteoporose. Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen wird daher empfohlen, andere Therapiemöglichkeiten mit weniger Nebenwirkungspotenzial dem Einsatz von Prednisolon vorzuziehen (SOUCY & GREGOIRE, 2005) (Tab. 1, Anhang).

1.4.2. Kortikosteroide in der Therapie der felines idiopathischen Zystitis

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde der Einsatz von Kortikosteroiden bei Katzen mit FIC untersucht (OSBORNE *et al.*, 1996). Elf Katzen mit nicht obstruktiver FIC wurden randomisiert der Prednisolon- oder der Placebogruppe zugeordnet. Sie bekamen 1 mg/kg KGW BID Prednisolon oder ein Placebo in identischen Kapseln über zehn Tage oral verabreicht. Alle Katzen wurden über zehn Tage stationär aufgenommen, um die Tiere täglich klinisch zu evaluieren sowie täglich Urinanalysen durchführen zu können. Es wurden keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die klinischen Symptome sowie auf die Befunde der Urinuntersuchungen beobachtet. Somit wurde der Schluss

gezogen, dass der Einsatz von Kortikosteroiden keinen förderlichen Einfluss auf die Genesung von Katzen mit FIC hat (OSBORNE *et al.*, 1996) (Tab. 3, Anhang).

1.5. Weitere systemische medikamentöse Therapieansätze für die humane interstitielle Zystitis

Basierend auf der Hypothese, dass die IC immunologischer Genese ist, werden beim Menschen Immunsuppressiva und Antihistaminika eingesetzt (PARSONS, 2004; SAIRANEN *et al.*, 2004). Der Effekt von oral verabreichtem Cyclosporin, Hydroxyzin und Cimetidin wurde dabei in klinischen Studien untersucht (Tab. 1, Anhang). Zu deren Wirksamkeit in der Behandlung der FIC existieren bislang keine Studien.

1.5.1. Cyclosporin

Die Hypothese, dass die IC auch eine autoimmune Ursache haben könnte, führte zum Einsatz von Immunsuppressiva zur Behandlung der Erkrankung. Cyclosporin A (CyA) hemmt als Calcineurin-Inhibitor selektiv die T- und B-Zellen, die adaptive spezifisch-pathogene Moleküle erkennen. Geschont werden jedoch die nicht-spezifischen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen, die für Phagozytose, Verdauung und Metabolismus von Fremdmaterialien verantwortlich sind. CyA wird vor allem nach Transplantationen von Organen und auch bei diversen Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Patienten müssen während der Behandlung gut beobachtet werden, damit eine mögliche Nierenschädigung als Nebenwirkung rechtzeitig erkannt werden kann (SAIRANEN *et al.*, 2004).

SAIRANEN *et al.* (2004) untersuchten retrospektiv den Effekt von CyA bei Patienten mit IC. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die mindestens für ein Jahr CyA erhalten hatten. Bei allen 23 in die Studie aufgenommen Patienten war es nach einem Jahr zu einer signifikanten Erhöhung der Harnblasenkapazität und zu einer Steigerung der Harnabsatzmenge gekommen. Zwanzig von 23 Patienten waren schmerzfrei. Neun von elf Patienten, die das CyA absetzten, hatten innerhalb eines Monats erneut klinische Symptome, die sich jedoch mit der erneuten Gabe von CyA wieder besserten. Sieben Patienten hatten typische Nebenwirkungen, wie Hypertension, Gingivahyperplasie und vermehrten Haarwuchs (SAIRANEN *et al.*, 2004). Aufgrund dieser positiven Ergebnisse führten SAIRANEN und Mitarbeiter (2005) im Anschluss daran eine prospektive

randomisierte Placebo-kontrollierte Therapiestudie durch. In dieser Studie wurden 64 Patienten mit IC randomisiert entweder einer CyA- oder einer PPS- Gruppe zugeordnet und über sechs Monate therapiert. Patienten der CyA-Gruppe erhielten 1,5 mg/kg KGW CyA BID, Patienten der PPS-Gruppe 100 mg/kg KGW PPS TID. Die Häufigkeit des Harnabsatzes ging in der CyA-Gruppe signifikant mehr zurück als in der PPS-Gruppe. Basierend auf der subjektiven Einschätzung aller Symptome durch die Patienten selbst kam es in der CyA-Gruppe signifikant häufiger zu einer klinischen Verbesserung als in der PPS-Gruppe (75 % *versus* 19 %). Allerdings traten in der CyA-Gruppe auch mehr Nebeneffekte, wie erhöhte Kreatininwerte und Bluthochdruck, auf (SAIRANEN *et al.*, 2005) (Tab. 1, Anhang).

1.5.2. Antihistaminika

Es wird vermutet, dass bei etwa 70 % der IC-Patienten eine allergische Komponente eine Rolle spielt. Zudem haben Patienten mit IC eine erhöhte Anzahl an Mastzellen in der Harnblasenwand. Somit können Allergien jederzeit Symptome der IC hervorrufen, und es können durch Mastzelldegranulationen epitheliale Defekte der Harnblasenmukosa provoziert werden (PARSONS, 2004). Daher sollten Antihistaminika, zusätzlich zu einer heparinoiden Therapie, bei Patienten angewendet werden, die Probleme mit Allergien in ihrer Krankengeschichte aufweisen (PARSONS, 2004).

Hydroxyzin kann als Antihistaminikum die Mastzellaktivierung der Harnblase hemmen und wird durch seine anticholinergen, anxiolytischen und analgetischen Eigenschaften bei der IC-Behandlung eingesetzt (THEOHARIDES & SANT, 1997; MINOGIANNIS *et al.*, 1998). Bereits ab einer oralen Dosis von 25 mg pro Person kann Hydroxyzin die Degranulation von Mastzellen unterdrücken (KURTH & LOWELL PARSONS, 2003). Der Effekt von Hydroxyzin und Hydroxyzin in Kombination mit PPS wurde in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie untersucht und mit dem Effekt einer Monotherapie mit PPS verglichen. In dieser Studie konnte allerdings keine signifikante Besserung durch die Gabe von Hydroxyzin nachgewiesen werden (SANT *et al.*, 2003).

SESHADRI und Kollegen (1994) untersuchten in einer Pilotstudie den Effekt des H₂-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin (300 mg/Mensch BID oral). Eine Symptomerleichterung erfuhren 6/9 Patienten, bei vier davon kam es zu einer

kompletten und anhaltenden Remission der Symptome (SESHADRI *et al.*, 1994). In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie verbesserten sich vor allem Schmerz und Nykturie bei 17/17 Patienten in der Cimetidingruppe (400 mg/Mensch BID oral). Histologische Veränderungen der Harnblasenmukosa konnten jedoch nicht festgestellt werden (THILAGARAJAH *et al.*, 2001).

2. Medikamentöse intravesikale Therapie

Wird eine orale Therapie nicht vertragen oder ist diese nicht ausreichend effektiv, stellt die intravesikale Therapie eine mögliche Alternative dar (PARSONS, 2004). Der Vorteil dieser Medikation ist die Möglichkeit, höhere Wirkstoffkonzentrationen anzuwenden und gleichzeitig systemische Nebeneffekte zu reduzieren. Nachteile sind die Invasivität der Verabreichung, das Risiko einer Infektion und der höhere Kostenrahmen (DAVIS *et al.*, 2014).

2.1. Intravesikale Therapie mit Glykosaminoglykanen

GAG wird häufig zur lokalen Therapie eingesetzt. Placebo-kontrollierte Studien beim Menschen existieren zur Therapie mit PPS, Heparin, HA und CS.

2.1.1. Intravesikale Glykosaminoglykan-Applikationen zur Therapie der humanen interstitiellen Zystitis

Am häufigsten werden GAG (Heparin und/oder Pentosanpolysulfat) zur intravesikalen Therapie eingesetzt (Tab. 2, Anhang). GAG sollen nach intravesikaler Instillation in die GAG-Schicht der Harnblase eingebaut werden und Defekte abdecken, so dass die darunterliegende Harnblasenschleimhaut die Möglichkeit hat, zu regenerieren (PARSONS, 1997).

2.1.1.1. Pentosanpolysulfat

BADE *et al.* (1997) verabreichten einer kleinen Placebo-kontrollierten Gruppe von jeweils zehn Patienten 300 mg/Person PPS gelöst in 50 ml 0,9 %iger Natriumchlorid (NaCl)-Lösung zweimal wöchentlich intravesikal über drei Monate. Acht der zehn Patienten, die kontinuierlich mit PPS therapiert wurden, zeigten nach 18 Monaten keinerlei Symptome mehr. Aber auch vier der zehn Patienten, die Placebo bekommen hatten, waren nach diesem Zeitraum symptomfrei. (BADE *et al.*, 1997).

In einer weiteren Studie wurden 41 Frauen entweder mit einer Kombination aus intravesikalem und oralem PPS (Verum-Gruppe) oder mit einer Kombination aus intravesikalem Placebo und oralem PPS (Placebogruppe) über sechs Wochen behandelt (DAVIS *et al.*, 2008). Die orale Medikation wurde über insgesamt zwölf Wochen verabreicht. Die Auswertung eines „Health Related Quality of Life Scores“, mit dem Schmerz, Harndrang, Entleerungsfrequenz und sexuelle Aktivität

sowie eine individuelle Gesamtbewertung erfasst wurden, ergab, dass bei Frauen der Verum-Gruppe nach Behandlung eine signifikante Verbesserung dieses Scores zu beobachten war (DAVIS *et al.*, 2008).

2.1.1.2. Heparin

Heparin soll, ebenso wie PPS und andere GAG, das beschädigte Übergangsepithel der Harnblase bedecken (PARSONS, 1997). In einer nicht-kontrollierten Studie von PARSONS und Kollegen (1994) kam es durch die intravesikale Therapie mit 10.000 IE/Mensch Heparin SID bei 27/48 behandelten IC-Patienten nach drei Monaten zu einer Verbesserung von Schmerz, Harndrang und Nykturie. Bei 20 Patienten wurde die Therapie über weitere drei Monate fortgeführt. Bei 17/20 Patienten blieb es bei einer anhaltenden Remission. Sechzehn der Patienten in Remission entschieden sich für eine Fortführung der Therapie für weitere sechs Monate, wobei bei 16/17 die Remission anhielt. Insgesamt konnte bei mehr als 50 % der Patienten mit dieser Therapie initial eine Remission erreicht werden, und durch die Weiterführung der Therapie konnte die Remission bei vielen Patienten aufrechterhalten werden (PARSONS *et al.*, 1994).

In einer weiteren Studie wurden 20.000 IE Heparin mit 4 %igen Lidocainlösung und Natriumbikarbonat (NaBic) einmal pro Woche über zwölf Wochen intravesikal gegeben (NOMIYA *et al.*, 2013). 33 % der Patienten zeigten nach der ersten, 60 % nach der vierten, 78 % nach der zwölften Instillation und 90 % einen Monat nach der letzten Anwendung eine Verbesserung der Symptome. Der therapeutische Effekt hielt bis zu vier Monate nach der letzten Instillation an. Um den Genesungsprozess der GAG-Schicht zu unterstützen, empfahlen die Autoren eine intravesikale Erhaltungstherapie mit Heparin und Lidocain alle ein bis vier Monate (NOMIYA *et al.*, 2013).

2.1.1.3. Hyaluronsäure

HA ist eine der wichtigsten Komponenten in der Extrazellulärmatrix der meisten Bindegewebe und auch eine wichtige Komponente der GAG-Schicht in der Harnblase. HA reguliert die Fibroblasten- und Endothelzellproliferation und beschleunigt die Heilung von Bindegewebe (ABATANGELO *et al.*, 1983; GOLDBERG & TOOLE, 1987). Mehrere Studien zeigten nach intravesikaler Verabreichung von HA eine Langzeitverbesserung der Symptome der IC

(MORALES *et al.*, 1996; RIEDL *et al.*, 2008; ENGELHARDT *et al.*, 2011).

In einer nicht-Placebo-kontrollierten Pilotstudie führte die intravesikale Instillation bei 25 IC-Patientinnen von 40 mg/Mensch HA in 50 ml NaCl einmal pro Woche über einen Zeitraum von vier Wochen bei 56 % der Studienteilnehmerinnen nach vier Wochen und bei 71 % nach zwölf Wochen zu einer Verbesserung der klinischen Symptome. Evaluiert wurden in dieser Studie Urinabsatzhäufigkeit, Schmerz und Pollakisurie sowohl vor als auch nach der Behandlung (MORALES *et al.*, 1996).

In einer weiteren Studie wurden 121 Patienten solange einmal wöchentlich intravesikal mit 40 mg HA in 50 ml gepufferter NaCl-Lösung behandelt, bis sie symptomfrei waren oder eine signifikante Linderung der Symptome verspürten. Nach durchschnittlich zwölf HA-Instillationen war bei 84 % der Patientinnen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität feststellbar (RIEDL *et al.*, 2008).

Auch ENGELHARDT und Kollegen (2011) überprüften den Langzeiteffekt von intravesikal verabreichter HA und kamen zu dem Ergebnis, dass 69 % der Patienten (teilweise mit Langzeitmedikation) auf die Therapie ansprachen (ENGELHARDT *et al.*, 2011). In allen genannten Studien zeigten die Patienten frühestens vier Wochen nach Therapiestart eine Besserung der Symptome.

In einer neueren Studie wurde der Effekt von intravesikal applizierter HA in Kombination mit alkalisiertem Lidocain (AL) untersucht. Achtundvierzig Frauen, die bislang nicht auf eine orale Therapie angesprochen hatten, wurden in eine Versuchs- und in zwei Vergleichs-Gruppen aufgeteilt. Patientinnen der Versuchs-Gruppe (HA+AL-Gruppe) wurden je mit einer Lösung von 40 mg HA, 10 ml 2 %igem Lidocain und 5 ml 8,4 %igem NaBic einmal pro Woche über acht Wochen und danach einmal pro Monat über einen Zeitraum von insgesamt vier Monaten intravesikal behandelt. Die Frauen der Vergleichs-Gruppen bekamen nach dem gleichen Behandlungsschema jeweils pro Instillation entweder nur 40 mg HA (HA-Gruppe) oder ein Gemisch aus 2 %igem Lidocain und 5 ml 8,4 %igem NaBic (AL-Gruppe) intravesikal appliziert. Bereits in der zweiten Woche zeigten sich sowohl in der HA+AL-Gruppe, aber auch in der AL-Gruppe, signifikante Verbesserungen. In der Patientengruppe, die ausschließlich mit HA behandelt wurde, waren erst in der vierten Woche Verbesserungen zu beobachten. Ab der 24. Woche zeigte die AL-Gruppe keine Verbesserungen mehr, während sich sowohl die HA+AL-Gruppe als auch die HA-Gruppe weiterhin verbesserten, ohne dass weitere Unterschiede

zwischen den Gruppen deutlich wurden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die intravesikale Instillation von HA in Kombination mit Lidocain eine direkte und langanhaltende Verbesserung der Symptome hervorrufen kann (LV *et al.*, 2012) (Tab. 2, Anhang).

2.1.1.4. Chondroitinsulfat

CS scheint eine besonders wichtige Rolle in der Harnblasenwandintegrität zu spielen (HURST *et al.*, 1996). Es wurde in diversen Studien ein Defizit an CS bei Patienten mit verschiedenen Formen der chronischen Zystitis festgestellt (PARSONS *et al.*, 1980; HURST *et al.*, 1987; HURST *et al.*, 1993). Die erste klinische Studie zur intravesikalen Verabreichung von CS wurde von STEINHOFF *et al.* (2002) durchgeführt. Achtzehn Patienten bekamen 40 ml 0,2 %iges CS wöchentlich über einen Monat und dann monatlich über zwölf Monate intravesikal instilliert. Zwei Drittel der Patienten dieser nicht-Placebo-kontrollierten „open-label“-Studie erfuhren eine Verbesserung der Symptome (STEINHOFF *et al.*, 2002).

In einer weiteren nicht-kontrollierten Studie verbesserten sich die Miktion, die Harnabsatzfrequenz, die Pollakisurie und der Schmerz nach intravesikaler Medikation mit 0,2 %igem CS wöchentlich über 4–6 Wochen und dann monatlich über 3 Monate (NORDLING & VAN OPHOVEN, 2008). Dies bekräftigte die Vermutung, dass die intravesikale Anreicherung von CS zu einer beträchtlichen Verbesserung der klinischen Symptome führen kann (NORDLING & VAN OPHOVEN, 2008).

In einer nicht kontrollierten Multicenter-Studie wurde bei 53 Patienten mit IC einmal wöchentlich über sechs Wochen und anschließend einmal monatlich über insgesamt 16 Wochen eine 2 %igen CS-Lösung intravesikal verabreicht. Das Ansprechen auf die Therapie wurde nach zehn und nach 24 Wochen beurteilt. Ein Erfolg auf die Therapie wurde bei 47 % der Patienten nach zehn Wochen und bei 60 % der Patienten nach 24 Wochen festgestellt. Im Vergleich zum Zustand vor Therapiebeginn kam es nach 10 und nach 24 Wochen zu einem signifikanten Rückgang des Symptomen-Scores (NICKEL *et al.*, 2009a).

Zwei spätere Placebo-kontrollierten Studien konnten jedoch keinen signifikanten Effekt auf den Krankheitsverlauf feststellen (NICKEL *et al.*, 2010; NICKEL *et al.*, 2012). In einer dieser Studien wurden 65 Frauen einmal wöchentlich über sechs

Wochen mit 20 ml einer 2 %igen CS-Lösung oder mit 20 ml eines Placebos (Phosphat-gepufferte NaCl-Lösung) intravesikal therapiert. Nach sieben Wochen zeigten 40 % der Patienten der CS-Gruppe ein Ansprechen auf die Therapie im Vergleich zu 23 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings nicht statistisch signifikant (NICKEL *et al.*, 2010).

In einer weiteren Studie von NICKEL und Kollegen (2012) wurden 98 Frauen einmal wöchentlich über sieben Wochen (insgesamt achtmal) entweder mit 20 ml einer 2 %igen CS-Lösung oder 20 ml einer Placebo-Lösung (Phosphat-gepufferte NaCl-Lösung) pro Patient intravesikal behandelt. In dieser Studie zeigten 38 % der Patienten der CS-Gruppe und 31 % der Patienten der Placebo-Gruppe eine zufriedenstellende Besserung auf die Therapie. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (NICKEL *et al.*, 2012). Die Behandlung mit CS führte also insgesamt zu geringen Verbesserungen bezüglich der mit der IC verbundenen Symptome und der Schmerzhaftigkeit, resultierte jedoch in keinem signifikanten Unterschied im Vergleich zu dem verabreichten Placebo (NICKEL *et al.*, 2010; NICKEL *et al.*, 2012) (Tab. 2, Anhang).

2.1.2. Glykosaminoglykane zur Therapie der felines idiopathischen Zystitis

Da auch bei Katzen nur ein geringer Teil der oral aufgenommen GAGs über den Urin ausgeschieden werden (PANCHAPHANPONG *et al.*, 2011), wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine intravesikale Therapie effektiver sein könnte als die orale Verabreichung (BRADLEY & LAPPIN, 2013). In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Pilotstudie wurde der Effekt einer kommerziellen pharmazeutischen Zubereitung von CS, HA und NAG zur intravesikalen Verabreichung bei Katzen mit obstruktiver FIC untersucht. Jeweils sieben Katzen in der Verum- und in der Placebo-Gruppe wurden zum Zeitpunkt 0 sowie nach 12 und nach 24 Stunden intravesikal behandelt. Die Tiere wurden insgesamt über sieben Tage beobachtet. Drei Tiere der Placebogruppe zeigten im Beobachtungszeitraum eine erneute Obstruktion der Urethra. Zwei dieser Katzen wechselten deshalb in die Verum-Gruppe. Keine der neun Katzen der Verum-Gruppe zeigte weitere urethrale Obstruktionen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant. Dennoch gehen die Autoren davon aus, dass das GAG-Produkt wirken könnte und an einer größeren Studienpopulation weiter

evaluiert werden sollte (BRADLEY & LAPPIN, 2013) (Tab. 4, Anhang).

2.2. Therapie mit Lidocain

Lidocain, ein Lokalanästhetikum, kann im Rahmen einer intravesikalen Applikation eingesetzt werden. Durch einen Zusatz von NaBic zur Lidocainlösung wird im Urin ein pH-Wert von mehr als 8,0 erreicht. Durch die Alkalisierung wird Lidocain in einen lipidlöslichen Zustand gebracht und kann gut von Lipidmembranen aufgenommen werden (HENRY *et al.*, 2001; PARSONS, 2005). In dieser Form hat Lidocain die Möglichkeit, die Erregbarkeit der sensorischen Nervenendigungen zu reduzieren. Dadurch kann es direkt die Symptome der IC lindern und minimiert dadurch Schmerzen und senkt die Urinabsatzfrequenz (NICKEL *et al.*, 2009b).

2.2.1. Lidocain zur Therapie der humanen interstitiellen Zystitis

Der Effekt von gepuffertem Lidocain in Kombination mit einer heparinoiden Therapie wurde in mehreren klinischen Studien untersucht (PARSONS, 2005; WELK & TEICHMAN, 2008). In einer Studie von PARSONS und Kollegen (2005) zeigte sich, dass eine einmalige intravesikale Instillation einer Lösung von 40.000 IE/Patienten Heparin und gepuffertem 1 %igem oder 2 %igem Lidocain (je 15 ml/Person) bei 75 % bzw. 94 % der Patienten umgehend Erleichterung bezüglich Schmerz und Pollakisurie verschaffte. Bei einmaliger Applikation hielt die Wirkung vier Stunden bis zwei Wochen an. In einem zweiten Durchlauf wurde eine 2 %ige Lidocainlösung pro Patient sechsmal innerhalb von drei Wochen intravesikal instilliert. 80 % der Patientinnen berichteten daraufhin von einer anhaltenden Symptomfreiheit über 48 Stunden, die teilweise bis zu zwei Wochen anhielt (PARSONS, 2005). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen WELK & TEICHMAN (2008), die eine Kombination aus denselben Wirkstoffen dreimal pro Woche über drei Wochen intravesikal applizierten (WELK & TEICHMAN, 2008). In einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie wurden 102 Patienten täglich über fünf Tage intravesikal mit gepuffertem Lidocain oder Placebo therapiert und über vier Wochen beobachtet. Die Evaluation erfolgte anhand einer von den Patienten ausgefüllten Visual Analogue Scale und anhand des O'Leary-Sant-Index. Nach fünf Tagen zeigten signifikant mehr Patienten der Verumgruppe ein zufriedenstellendes Ansprechen auf die Therapie als Patienten der Placebogruppe (30 % *versus* 10 %).

Auch nach Ende der Therapie blieb dieser Effekt vorhanden. Die Studie zeigte daher einen signifikanten Effekt von Lidocain auf das Krankheitsbild, der über die Phase der Behandlung hinaus andauerte (NICKEL *et al.*, 2009b) (Tab. 2, Anhang).

2.2.2. Lidocain zur Therapie der feline idiopathischen Zystitis

Bei Katzen wurde die Kombination von intravesikalem Lidocain mit NaBic in einer prospektiven Studie bei 26 Tieren mit obstruktiver FIC untersucht (ZEZZA *et al.*, 2012). Die intravesikale Applikation von gepuffertem Lidocain oder Placebo über einen Harnblasendauerkatheter erfolgte an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Tab. 4, Anhang). Bei 7/12 (58 %) Katzen der Verumgruppe und bei 8/14 (57 %) Katzen der Placebogruppe kam es zu erneuten UO. Bei Katzen ohne erneute UO bestand kein Unterschied in der Besserung der klinischen Symptome zwischen den Gruppen. Auch ein über die Therapiedauer hinausgehender Effekt des Lidocain, wie dieser bei Patienten mit IC zu beobachten ist, konnte bei Katzen mit obstruktiver FIC nicht festgestellt werden (ZEZZA *et al.*, 2012) (Tab. 4, Anhang).

2.3. Weitere Medikamente zur intravesikalen Therapie der humanen interstitiellen Zystitis

Verschiedene Medikamente werden in der Humanmedizin als Möglichkeit zur intravesikalen Therapie der IC eingesetzt. In der Tiermedizin gibt es zu deren Wirksamkeit in der Behandlung der FIC bislang keine Studien.

2.3.1. Dimethylsulfonamid

Dimethylsulfonamid (DMSO) ist ein Derivat von Lignin und wurde ursprünglich in der Holzindustrie eingesetzt. Es hat außerordentliche Lösungseigenschaften und ist sowohl mit Wasser als auch mit Lipiden und mit organischen Substanzen mischbar (SANT, 1987). DMSO gehört zu der Gruppe der Antiphlogistika. Sein genauer Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt. DMSO penetriert schnell durch Membranen und kann die Absorption von anderen Medikamenten beschleunigen (SANT, 1987). Weiterhin soll es anti-inflammatorische, analgetische und muskelrelaxierende Eigenschaften haben (SAMS, 1967; JACOB & HERSCHLER, 1986; EVANS *et al.*, 1993; BIRDER *et al.*, 1997). Es ist kostengünstig zu erwerben und gefahrlos mehrmalig anwendbar. Daher ist es wahrscheinlich das meist verschriebene Medikament zur intravesikalen Behandlung der IC in den USA. 1978 wurde es dort, basierend auf Daten von unkontrollierten Studien, zur Behandlung

der IC zugelassen (SANT, 1987; PARKIN *et al.*, 1997).

SHIRLEY und Kollegen (1978) gaben in einer klinischen Studie 50ml einer 50 %igen DMSO-Lösung intravesikal ein. Sie beobachteten gute bis exzellente klinische Ergebnisse mit einer Rückfallrate der Symptome bei lediglich 20 % der Patienten nach ein bis drei Jahren (SHIRLEY *et al.*, 1978).

Bei einer Gruppe von 33 Patienten kehrten nach einmaliger Behandlung mit DMSO die Symptome nur bei neun Patienten zurück. Nach einer weiteren Instillation mit DMSO erfuhren 93 % dieser Patienten eine anhaltende Linderung (SANT, 1987).

In einer kontrollierten Studie von PEREZ-MARRERO und Kollegen (1988) zeigten 93 % der Patienten nach viermaliger Behandlung mit DMSO klinische Verbesserungen. In der Placebogruppe verbesserten sich bei 35 % der Patienten die Symptome der IC. Zwölf Monate nach der letzten Instillation kam es bei 59 % der mit DMSO behandelten Patienten zu einem Rezidiv der Symptome (PEREZ-MARRERO *et al.*, 1988). Diese Rezidivrate konnte durch eine monatliche intravesikale Supplementierung von 10.000 IE/Patient Heparin gesenkt werden (PEREZ-MARRERO *et al.*, 1993). PARKIN *et al.* (1997) kamen zu dem Schluss, dass DMSO als Mono- oder in Kombinationstherapie mit Heparin oder mit Steroiden ein effektives Medikament zur Behandlung von IC-Symptomen ist. Meist ist dabei eine dauerhafte Therapie mit DMSO notwendig. Bei 10–15 % der Patienten trat nach Beginn der Behandlung zunächst eine Verschlimmerung der Symptome auf (PARKIN *et al.*, 1997). Zu möglichen Nebenwirkungen zählen u. a. allergische Hauterscheinungen, Kopfschmerzen, Nausea und nach Knoblauch riechender Foetor ex ore (PARKIN *et al.*, 1997) (Tab. 2, Anhang).

2.3.2. Resiniferatoxin

Resiniferatoxin (RTX) ist eine Substanz, die zur Klasse der Vanilloide gehört und aus kaktusähnlichen Pflanzen gewonnen wird (APPENDINO & SZALLASI, 1997). Es ist ein potentes Analogon zu Capsaicin. Letzteres sowie auch RTX gehören zu den Neurotoxinen (SZALLASI & BLUMBERG, 1990). Durch intravesikal instilliertes RTX soll eine Desensibilisierung der afferenten C-Fasern im Subendothelium sowie in den urothelialen Zellen verlängert werden. C-Fasern senden Schmerzinformationen von der Harnblase an das Rückenmark (AVELINO & CRUZ, 2006; DASGUPTA & TINCELLO, 2009). Daher wird bei der intravesikalen Instillation von RTX in erster Linie von einer schmerzlindernden

Wirkung ausgegangen (MARCH *et al.*, 2001). Es gibt jedoch noch keine Daten, die die Wirksamkeit von Capsaicin bei der IC-Behandlung überzeugend belegen. In einer kleinen „open-label“-Studie mit mehrfacher RTX-Instillation und in einer Placebo-kontrollierten Studie mit einmaliger Applikation von RTX zeigten die Patienten eine Verbesserung von Pollakisurie, Nykturie und Schmerzhaftigkeit (LAZZERI *et al.*, 2000; PENG & KUO, 2007). Eine weitere Placebo-kontrollierte Studie mit 163 Probanden konnte hingegen nicht zeigen, dass RTX bei der Behandlung der IC erfolgreich ist (PAYNE *et al.*, 2005). Laut einer Metaanalyse kann RTX signifikant die Schmerzhaftigkeit lindern, beeinflusst jedoch nicht Pollakisurie, Nykturie und Inkontinenz (GUO *et al.*, 2013) (Tab. 2, Anhang).

2.3.3. Liposome

Liposome sind Nanosphären aus konzentrisch angeordneten Lipiddoppelschichten, die durch Wasserkompartimente getrennt sind. Da Liposome natürliche Zellwände imitieren, verbinden sie sich mit Zelloberflächen und fusionieren mit Zellen. Liposome können kleine hydrophile Moleküle in ihrem Inneren einkapseln und diese vor der Umgebung schützen (LANDER & SEE, 2014). Während der Fusion von Liposomen mit einer Zelle wird der eingekapselte Stoff in die Zelle importiert und freigelassen. Daher eignen sich Liposome hervorragend zum Medikamententransport (REIMER *et al.*, 1997). Durch ihren hydrophilen Charakter binden sie Wasser und bilden Molekularfilme auf Zelloberflächen (GIANNANTONI *et al.*, 2006). Liposom-basierte Medikamente sorgen auf diese Weise für einen feuchten Film auf Wunden und fördern somit die Wundheilung (REIMER *et al.*, 1997; GIANNANTONI *et al.*, 2006). Als topische Medikamententräger sind Liposome weit verbreitet (REIMER *et al.*, 1997; FRASER *et al.*, 2003; TYAGI *et al.*, 2006; LANDER & SEE, 2014). Bei der Behandlung der IC sollen Liposome das dysfunktionale Urothel schützen, indem sie wie eine Salbe die undichte oder verletzte Mukosa bedecken (TYAGI *et al.*, 2006). Der Einsatz von Liposomen beruht auf der Hypothese, dass neben einer geschädigten GAG-Schicht auch Mängel in der Lipidstruktur des Urothels bestehen (LEE *et al.*, 2011). Intravesikal appliziert zeigen sich Liposome bei chemisch induzierter Harnblasenentzündung sowie bei direkter Beschädigung der urothelialen Barriere als harnblasenwandschützendes Therapeutikum (FRASER *et al.*, 2003).

An Harnblasen von Ratten mit chemisch induzierter Hyperaktivität wurde der Einsatz von Liposomen mit einerseits DMSO und andererseits PPS verglichen. Jeweils sechs Ratten wurden randomisiert einer der drei Gruppen zugeordnet. Liposome zeigten einen signifikanten, direkt lindernden Effekt. Bei PPS war der Effekt nur mittelgradig und bei DMSO gar nicht zu verzeichnen (TYAGI *et al.*, 2009).

In einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie von CHUANG und Kollegen (2009) wurde bei Patienten mit IC der Effekt von intravesikal verabreichten Liposomen (80 mg/Patient, gelöst in 40 ml destilliertem Wasser, einmal wöchentlich) und oralem PPS (100 mg/Patient TID) über vier Wochen verglichen. In beiden Gruppen waren nach vier und acht Wochen eine signifikante Besserung der Schmerzen und des Harndrangs zu verzeichnen. Es ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zu der oral therapierten PPS-Gruppe. Im zystoskopischen Vergleich milderte die intravesikale Applikation von Liposomen die Entzündung der Harnblase ab. Fünfzig Prozent aller behandelten Patienten zeigten eine Regression der Symptome von einer Dauer bis zu acht Wochen (CHUANG *et al.*, 2009).

In einer nicht-Placebo-kontrollierten Studie wurden 17 Patienten jeweils über vier Wochen intravesikal mit 80 mg/Patient Liposome, gelöst in 40 ml destilliertem Wasser, ein- oder zweimal pro Woche behandelt. Lediglich die Patienten, die zweimal pro Woche therapiert wurden, wiesen in der vierten Woche eine signifikante Verbesserung von Schmerz, Harnabsatzfrequenz und Urinvolumen auf. Die Autoren dieser Studie empfehlen daher eine häufigere Instillation bei Patienten mit akuten oder erneut aufflammenden Symptomen (LEE *et al.*, 2011).

In einer 2014 veröffentlichten „open-label“-Studie wurden Patienten einmal pro Woche über vier Wochen mit 80 mg/Patient Liposome, gelöst in 40 ml sterilem Wasser, intravesikal therapiert. Alle Patienten zeigten nach vier Wochen eine signifikante Reduktion der Schmerzhaftigkeit um 80 %. Eine Verbesserung des Harndrangs stellte sich nach vier bis acht Wochen ein. Im zystoskopischen Vergleich ergab sich vor und nach der Behandlung mit Liposomen kein Unterschied (PETERS *et al.*, 2014).

In einer weiteren nicht-Placebo-kontrollierten Pilotstudie wurde der Effekt von in Liposome eingekapseltem PPS untersucht (LANDER & SEE, 2014). Die Probanden bekamen jeweils über drei Monate alle zwei Wochen 400 mg/Patient

PPS SID eingekapselt in Liposome in die Harnblase instilliert. Fast alle Patienten zeigten einen Rückgang der Symptome um mindestens 50 %. Einige Patienten konnten schmerztherapierende Narkotika absetzen. Andere berichteten von einer anhaltenden Wirkung über 15 Monate (LANDER & SEE, 2014) (Tab. 3, Anhang).

2.3.4. Bacille-Calmette-Guérin

Bacille Calmette-Guérin (BCG) ist ein attenuierter Stamm des humanpathogenen Tuberkuloseerregers *Mykobacterium bovis*. Seit Beginn der 1980er Jahre zeigte sich, dass eine Harnblaseninstillation von BCG bei oberflächlichen Harnblasentumoren eine effektive Form der Tumorummuntherapie darstellt (LAMM *et al.*, 1980). Obwohl die exakten Mechanismen, die dem therapeutischen Effekt zugrunde liegen, noch nicht bekannt sind, weiß man, dass BCG zu einer Aktivierung des Immunsystems und zu einer lokale Immunreaktion gegen den Tumor führt (REDELMAN-SIDI *et al.*, 2014; DONIN *et al.*, 2016).

Der Effekt von BCG zur Behandlung der IC wurde in mehreren Studien untersucht. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurden 30 Patienten über sechs Wochen mit wöchentlichen Instillationen von BCG oder Placebo therapiert (PETERS *et al.*, 1997). Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden Antworten von Fragebögen und die Befunde der Zystometrogramme herangezogen. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug neun Monate. Bei 60 % der Patienten der BCG-Gruppe *versus* 27 % der Patienten der Placebogruppe waren zufriedenstellende Verbesserungen der IC-Symptome festzustellen. Die Langzeitbeobachtung dieser Patienten zeigt, dass bei 89 % der Studienteilnehmer, die BCG erhalten hatten, auch nach 24–33 Monaten noch ein Effekt zu beobachten war (PETERS *et al.*, 1998). Bei keinem Patienten kam es nach der Verabreichung von BCG zu einer Verschlechterung der Symptome (PETERS *et al.*, 1997; PETERS *et al.*, 1998).

Im Gegensatz dazu wurde in einer aktuelleren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, die 265 Patienten einschloss, in der BCG-Gruppe nur eine Response-Rate von 21 % im Vergleich zu 12 % in der Placebogruppe festgestellt. Es wurden bei der Behandlung mit BCG keine signifikanten Nebenwirkungen festgestellt (MAYER *et al.*, 2005). Somit konnte bislang nicht gezeigt werden, dass BCG im Vergleich zu einem Placebo einen signifikanten Effekt bei der Therapie

II. Literaturübersicht:

Medikamentöse Therapie der Interstitiellen Zystitis beim Menschen im Vergleich zur Behandlung der Idiopathischen Zystitis bei der Katze

34

der IC hat. (Tab. 2, Anhang).

III. PUBLIKATION

Efficacy of intravesical pentosanpolysulfate sodium in cats with obstructive feline idiopathic cystitis

Mareike Delille¹

Laura Fröhlich¹

Ralf S. Müller, Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVD, Dipl. ACVD¹

Katrin Hartmann, Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA¹

Roswitha Dorsch, Dr. med. vet., Dipl. ECVIM-CA¹

¹ Clinic of Small Animal Medicine, LMU Munich, München, Germany

Journal of Feline Medicine and Surgery. 2016; 18 (6): 492-500.



Efficacy of intravesical pentosan polysulfate sodium in cats with obstructive feline idiopathic cystitis

Journal of Feline Medicine and Surgery
1–9
© ISFM and AAFP 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1098612X15588934
jfms.com


Mareike Delille, Laura Fröhlich, Ralf S Müller,
Katrin Hartmann and Roswitha Dorsch

Abstract

Objectives Obstructive feline idiopathic cystitis is a common emergency in small animal practice. There is evidence for a defective glycosaminoglycan layer in the urinary bladder of affected cats. The aim of this study was to investigate the effect of intravesical pentosan polysulfate sodium (PPS) in cats with obstructive feline idiopathic cystitis in a randomised, placebo-controlled, blinded clinical study.

Methods Thirty-five cats with obstructive feline idiopathic cystitis were enrolled into the study. On day 0, cats were randomised to receive either 30mg PPS in saline (18 cats) or saline alone as placebo (17 cats) at the time of indwelling urinary catheter placement and then after 24 and 48 h. The catheter was clamped for 30 mins after administration before connecting it to a sterile urine collection system. The procedure was repeated after 24 and 48 h, and then the indwelling catheter was removed. Treatment success was assessed via the incidence of recurrent urethral obstruction, results of a scoring system for physical examination and daily urinalysis from day 0 to 5.

Results Recurrent urethral obstruction occurred in 3/18 cats of the verum group and 3/17 of the placebo group ($P=1.000$). The verum group showed a significantly lower degree of microscopic haematuria between day 5 and day 0 ($P\leq 0.05$). The placebo group showed a significantly lower degree of dipstick haematuria between day 5 and day 0 ($P\leq 0.05$). There was no difference in the clinical score between the groups in the investigated time period.

Conclusions and relevance Intravesical instillation of PPS three times within 48 h in the chosen dose had no influence on the incidence of recurrent urethral obstruction and clinical signs in cats with obstructive feline idiopathic cystitis.

Accepted: 6 May 2015

Introduction

Feline idiopathic cystitis (FIC) is a common condition in cats presented at small animal clinics, and is characterised as sterile inflammation of the bladder in absence of a known cause.¹ The aetiology of FIC is most likely multifactorial.² Supporting a defect in the natural glycosaminoglycan (GAG) layer of the urothelium as a contributing factor are the significantly decreased urine GAG/creatinine ratios in cats with FIC compared with normal cats.³ The surface of the bladder mucosa is lined by GAGs⁴ and proteoglycans.^{5,6} GAGs are mucopolysaccharide chains built of unbranched polysaccharide molecules.⁷ Their major function is to prevent the adhesion of noxious substances (microbes, microcrystals, protein, ions, carcinogens and toxic waste products of metabolism) to the bladder wall.^{4,8,9} Therefore, a defect GAG layer leads to increased exposure of the urothelium to noxious substances. In addition, epithelial defects and decreased

transepithelial resistance have been identified in cats with FIC.¹⁰ These alterations can allow potentially harmful substances of the urine access to the lamina propria, resulting in chronic immune-mediated or neurogenic inflammation, mast cell activation and C-fibre stimulation in the submucosa.¹¹ A defective GAG layer in the urinary bladder has been associated with interstitial cystitis (IC) in humans as well.^{12–14}

Clinic for Small Animal Internal Medicine, LMU University of Munich, Germany

Corresponding author:

Roswitha Dorsch Dr med vet, DECVIM-CA (Internal Medicine), Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Kleintierklinik, Veterinärstr. 13, 80539 München, Deutschland, Germany
Email: roswitha.dorsch@lmu.de

The most common clinical signs of FIC are a combination of haematuria, pollakiuria and periuria, as well as stranguria and dysuria.^{4,12} Urethral obstruction (UO) in FIC can occur due to inflammation and spasms, or formation of a matrix-crystalline plug, which is mostly seen in male cats because of their long and narrow urethra.^{11,15,16} UO is a life-threatening emergency¹⁷ and expensive to manage. Recurrent urethral obstruction (rUO) is a major problem in affected cats. The proportion of cats with rUO varies from 22% to 58% of affected cats^{18–20} within an observation period of up to 6 months. The high recurrence rate often leads to frustration and even euthanasia. Long-term follow-up of male cats with obstructive lower urinary tract disease (LUTD) revealed that 21% of the patients were euthanized because of rUO.¹⁸ It is therefore essential to find treatments that reduce the high rate of rUO, ease the pain and accelerate the healing process.

Pentosan polysulfate sodium (PPS) is a semi-synthetic sulfated proteoglycan similar in function and structure to heparin and GAG.²¹ PPS is supposed to replace damaged or missing parts in the endogenous GAG layer of the bladder wall.^{21,22} In humans, PPS has been proven to be safe, and intravesical instillation induced significant improvement of clinical signs in a placebo-controlled clinical study in women with IC.^{22,23} In cats, neither adverse nor beneficial effects were seen after oral²⁴ and subcutaneous²⁵ administration of PPS. In a recently performed pilot study in which cats were treated intravesically with a high dose of a solution containing hyaluronic acid (HA), chondroitin sulfate (CS) and N-acetyl-D glucosamine, statistically significant differences were not observed between the groups regarding rUO and pain score.²⁶

The hypothesis of the present study was that repeated intravesical instillation of PPS would help to reduce inflammation in the urinary bladder and accelerate regeneration and restitution of the urothelium. This should also lead to a more rapid healing process and lower rates of rUOs by inflammatory products, leukocytes and erythrocytes.

Material and methods

Study design

The study had a prospective randomised, placebo-controlled, double-blind design. All cats were treated at the Clinic of Small Animal Medicine, LMU, Munich, from June 2011 to June 2014. The study was approved by the Government of Upper Bavaria (reference number 55.2-1-54-2532-8-12). Written informed consent was obtained from all owners before including their cats in the study.

Patients

All of the cats presenting with obstructive LUTD during this time period were screened for study eligibility. FIC

was diagnosed by exclusion of other diseases of the lower urinary tract. Initial diagnostic investigations included a complete urinalysis (urine specific gravity [Reichert Vet 360]), urine dipstick (Combur 9 Test, Roche Diagnostics GmbH), urine sediment, aerobic urine culture, as well as abdominal radiographs visualising the complete urethra and abdominal ultrasound. A complete blood count, serum chemistry profile and venous blood gas were performed on admission day (day 0) and repeated on day 1 and 2 if changes were observed on day 0 or 1, respectively. Total thyroxine was measured in all cats older than 8 years of age, and all cats were tested for feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukaemia virus (FeLV), if the status was unknown. Cats were excluded if urolithiasis or severe crystalluria were identified, if structural abnormalities were observed on ultrasound, or if neurological deficits were noticed on physical examination. Cats were also excluded if other diseases, such as chronic kidney disease, diabetes mellitus or hyperthyroidism, were identified, or if they had been treated with steroids, antimicrobial drugs or GAGs within the past 14 days. Any bacterial growth on urine samples obtained by cystocentesis on admission led to retrospective exclusion of affected cats (Figure 1).

Randomisation and study medication

A total of 52 cats were initially screened for enrolment into the study. Eight cats were excluded before randomisation. The remaining 44 cats were randomly assigned to either the verum group (22 cats) or the placebo group (22 cats; Figure 1). Randomisation was conducted by rolling a dice. Numbers 1, 3 and 5 were assigned to group A, and numbers 2, 4 and 6 to group B. Study medications were drawn up by the clinical pharmacist. Verum and placebo were not distinguishable and were instilled by the treating veterinarian. Neither the veterinarian nor the owner was aware to which group the cat had been assigned. After the study was completed, all of the patients were decoded and data entered for statistical evaluation.

All of the cats received intravenous fluids and buprenorphine, and as soon as they were clinically stable, an indwelling urinary catheter (silicon feeding tube, CH 4.5, 1.0 mm × 1.5 mm, Braun) was placed aseptically under anaesthesia. The urinary bladder was completely drained and flushed with warm sterile solution of sodium chloride until the urine appeared macroscopically clear. The study medication (30 mg PPS=0.3 ml [Pentosanpolysulfat SP 54 100 mg] Injektionslösung, bene Arzneimittel GmbH) in 10 ml sterile solution of sodium chloride (verum) or placebo (10 ml sterile solution of sodium chloride, 0.9%) was instilled into the urinary bladder via the urinary catheter. After administration, the catheter was clamped for 30 mins before connection to a sterile urine collection system.

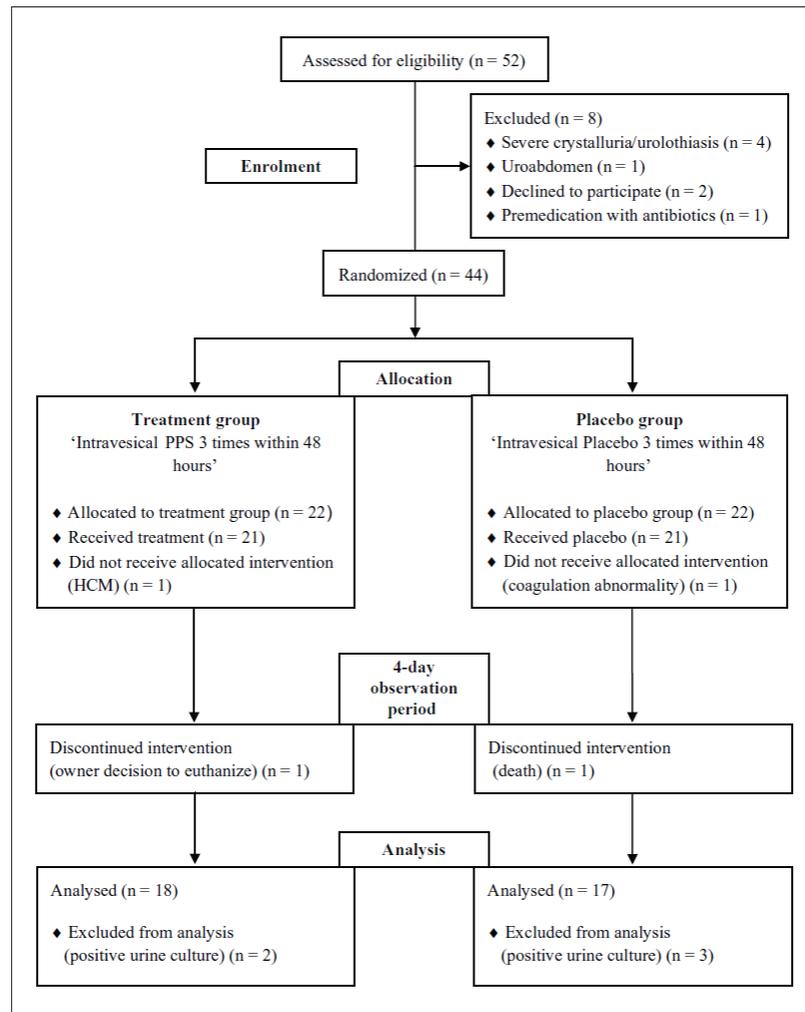


Figure 1 Flow chart of progress through phases of trial

The assigned drug was repeatedly administered after 24 and 48 h. The urine collection bag was placed well below the cat to avoid reflux of urine. The urinary catheter was removed after 48 h. A new catheter was placed for another 24 h if cats did not urinate within 8 h after removing the first urinary catheter despite showing voiding attempts.

In addition to intravenous fluids, a treatment protocol used by Cooper et al²⁷ was adapted and applied during the hospitalisation period (Table 1).

During hospitalisation, all cats were offered a canned urinary diet in addition to what they were used to eating at home. A definitive diet change, measures to increase

water intake and multimodal environmental modification were planned as long-term therapy at home.

Urinalysis

Urine samples were collected by transcutaneous cystocentesis on day 0, and catheter-derived on days 1 and 2. Urine samples were submitted for aerobic culture on days 0 and 2. Voided urine samples – collected by Katkor (Non Absorb Cat Litter) – were used for analysis on days 3, 4 and 5 in cats without rUO (n=29), and catheter derived samples were used if cats suffered from rUO (n=6). Urinalysis (dipstick, USG, sediment) was always performed within 30 mins after sampling. Urine was centrifuged at 2000 revolutions per

Table 1 Supportive therapy used in the study in cats in both groups

Drug	Dosage	Day of treatment
Buprenorphine*	0.01 mg/kg IV q8h	0–5
Phenoxybenzamin†	0.5 mg/kg PO q24h	3–14
Acepromazine‡	0.05 mg/kg IV q8h–q12h	1–2

*Vetergesic, Ecuphar GmbH

†Dibenzyran 5, Aristo Pharma GmbH

‡Vetranquil 1%, Albrecht GmbH

min (rpm) for 5 mins. Twenty high-power fields (hpf; 400-fold amplification) of the unstained urine sediment were investigated microscopically (Table 2).

Evaluation of treatment success

The main parameter for treatment success was the recurrence of UO and need for repeated catheterisation. The results of daily physical examinations and urinalyses were compared within the groups (day 0 with day 1, 2, 3, 4 and 5) and between groups on each day (0–5). In addition, a clinical score including parameters of urinalysis and the physical examination was developed (Table 2 and 3) and calculated daily. Each of the included parameters was graded according to severity from 0 to 4 for urinalysis results and from 0 to 3 for physical examination findings (Tables 2 and 3). Comparison of scores within treatment groups between individual days and comparison of scores between treatment groups on each day were performed. The highest score possible was 29 points per day.

Statistical analysis

GraphPad Prism 5 (v5.04 for Windows, 2010) was used for statistical analysis. Data were investigated for normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov test and D’Agostino and Pearson omnibus normality test. The Kruskal–Wallis test and Dunn’s multiple comparisons test were used for comparisons of continuous variables within groups and between groups at different time points. The Mann–Whitney U-test was used for comparison of continuous variables between groups at entry into the study. For evaluation of categorical data, the χ^2 test was performed. Values of $P \leq 0.05$ were considered significant.

Results

There was no significant difference between cats of the PPS and the placebo group regarding signalment (Table 4), physical examination findings (Table 5) and laboratory parameters (Table 6) evaluated on admission.

UO recurred within the 4-day observation period after removal of the urinary catheter in three cats of the PPS group (16.7%) on days 3, 4 and 5, and in three

placebo-treated cats (17.6%) on days 2, 3 and 4 ($P = 1.000$). Both groups showed a general amelioration in general demeanour, pain on abdominal palpation and appetite, with the greatest improvement from day 0 to day 1. Differences between the two groups were not observed at any time point (Table 7).

Within both treatment groups, results of urinalysis improved over time. However, differences between groups were not observed on any day. The degree of microscopic haematuria was significantly lower in the verum group on day 5 compared with day 0 ($P \leq 0.05$; Table 7). Proteinuria was significantly lower in the verum group on day 4 compared with day 0 ($P \leq 0.05$). Dipstick haematuria was significantly lower in the placebo group on day 5 compared with day 0 ($P \leq 0.05$). Proteinuria was significantly lower in the placebo group on day 2 ($P \leq 0.05$) and 3 ($P \leq 0.01$) compared with day 0 (Table 7).

The clinical score decreased throughout the investigation period in both treatment groups without significant differences between groups at any time point.

Discussion

In this study, the effect of intravesically administered PPS in cats with obstructive FIC was investigated. PPS is a heparin-like semi-synthetic sulfated polysaccharide that resembles endogenous GAGs.²⁸ The exact mechanism of PPS is not yet known. One widely accepted hypothesis is that PPS repairs missing parts in the damaged GAG layer.²¹ PPS is a common oral medication in the management of IC in humans,²⁹ and oral treatment with PPS over a 32-week period induced clinical improvement that paralleled improvement of intravesical potassium sensitivity tests, indicating decreased permeability of the bladder epithelium after treatment with PPS.³⁰ In addition, PPS has anticoagulatory and fibrinolytic properties.^{28,31} In vitro, PPS has been shown to inhibit nuclear factor- κ B (activated by chronic inflammatory diseases) and consequently to reduce inflammation of the bladder mucosa.³² Two additional in vitro studies reported an inhibition of mast cell stimulation by PPS that resulted in a reduction of histamine secretion.^{33,34} Long-term oral supplementation of PPS (6–8 months) in women with IC appears to reduce pain (42–62%) and urgency (35–56%) successfully.^{29,35,36} Various studies demonstrated that PPS is more efficacious than placebo in the treatment of IC associated pain, urgency and frequency.^{21,37,38} However, there are still patients with unsatisfactory responses to treatment. A possible reason for this might be that no more than 6% of the orally administered dose is excreted via urine.³⁹ Therefore, intravesical administration in addition to oral PPS was investigated in IC patients. The addition of intravesically administered PPS resulted in a significant improvement in the severity of clinical signs compared with the

Table 2 Scoring system for urine parameters according to severity

Parameter	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Haematuria, dipstick	Negative	1+	2+	3+	4+
Proteinuria, dipstick	Negative	1+	2+	3+	4+
Erythrocytes/hpf	0–4	5–15	16–50	51–100	>100
Leukocytes/hpf	Negative	0–5	6–12	13–19	>20
Macroscopic haematuria	Negative		Positive		
Urine cloudy/flakes	Negative	Positive			

hpf = high-power field

Table 3 Scoring system for clinical parameters according to severity

Parameter	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
General demeanour	Normal	Mildly depressed	Moderately depressed	Severely depressed
Appetite	Normal	Mildly decreased	Moderately decreased	Severely decreased
Size of bladder	Normal	Mildly enlarged	Moderately enlarged	Severely enlarged
Abdominal pain on palpation	None	Slightly painful	Moderately painful	Severely painful

Table 4 Signalment of cats in the pentosan polysulfate sodium group and placebo group on admission

Parameter	PPS (n = 18)	Placebo (n = 17)	P value
Sex, male	Intact (n = 3) Neutered (n = 15)	Intact (n = 3) Neutered (n = 14)	0.939*
Breed	DSH (n = 12) Purebred (n = 6) (3 Persian, 3 Carthusian)	DSH (n = 14) Purebred (n = 3) (1 Persian, 2 Carthusian)	0.515*
Episodes	1st (n = 12) 2nd (n = 6)	1st (n = 12) 2nd (n = 6)	0.521*
Age in years, median (range)	6.4 (2–10.5)	5 (1–15)	0.582†
Body weight in kg, median (range)	5.85 (4.5–8.3)	5.8 (3.8–7.1)	0.438†
Body condition score, median (range)	6/9 (4/9–9/9)	6/9 (5/9–8/9)	0.107*

* χ^2 test

†Mann–Whitney U-test

DSH = domestic shorthair

control group that were only treated orally.²² Adverse effects were uncommon in humans but can consist of diarrhoea, nausea, alopecia and headache.^{28,35,36,40,41}

In cats, PPS administered subcutaneously²⁵ for 5 days or orally for 6 months⁴² did not result in significant differences in clinical signs and recurrence rates compared with the control groups. Oral administration of N-acetyl-D-glucosamine for a period of 6 months did not show any effect in cats with FIC either.²⁴ The present study investigated the hypothesis that intravesical instillation of PPS in cats might provide a beneficial approach in treating cats with obstructive FIC. However, in this study, the response

of the cats to intravesically administered PPS was not of any clinical benefit. Possible reasons for the lack of efficacy could be the dose, the dosage and the residence time of PPS in the urinary bladder in this study. The dose used in the present study (30 mg per cat) was extrapolated from human medicine, as women receive an instillation of 200–300 mg per session.^{22,23} This dose might not have been adequate for instillation in cats, and a higher concentration in the urinary bladder could produce greater effects. In addition, all of the cats enrolled in the present study were obstructed, whereas UO is only a rare feature in women with IC.^{37,38} Post-obstructive diuresis is a common

Table 5 Initial physical examination of the cats in the pentosan polysulfate sodium (PPS) group and placebo group

Parameter		PPS (n = 18)	Placebo (n = 17)	P value
General condition	NAD	0	3	0.068*
	Minor	11	4	
	Moderate	6	4	
	Profound	1	6	
Temperature	°C, mean ± SD	38.07 ± 1.18	38.03 ± 0.99	0.999†
Heart rate	Per minute, mean ± SD	186.17 ± 33.75	172.06 ± 30.13	0.289†
Respiratory rate	Per minute, mean ± SD	37.62 ± 26.17	47.93 ± 31.60	0.311†
Abdominal pain on palpation	NAD	0	0	0.089*
	Minor	2	2	
	Moderate	6	6	
	Profound	10	9	

* χ^2 test

†Mann–Whitney U-test

NAD = no abnormalities detected

Table 6 Concentration of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CREA) and potassium of the pentosan polysulfate sodium (PPS) group and placebo group on admission

Parameter	PPS (n = 18)	Placebo (n = 17)	Reference interval	P value
BUN mmol/l, mean ± SD	34.83 ± 29.51	31.08 ± 36.53	5–11.3	0.228*
CREA μ mol/l, mean ± SD	585.81 ± 652.39	550.23 ± 686.03	0–169	0.563*
Potassium mmol/l, mean ± SD*	5.24 ± 2.13	4.95 ± 2.21	3.5–5.6	0.775*

*Mann–Whitney U-test

feature after relief of UO.⁴³ Thus, diuresis could have led to a dilution of the medication in the urinary bladder and inadequate PPS concentrations in the urine. Potentially higher doses of PPS compensating for the dilution in post-obstructive diuresis might be beneficial. Another approach could be to increase the frequency of PPS instillation (eg, q12h within 2 days) or a longer duration of catheterisation with more frequent instillations of the medication. This may result in a more continuous supplementation of exogenous GAGs to the bladder wall. One disadvantage of such an approach is the higher incidence of catheter-associated bacterial infection accompanying extended treatment with indwelling urinary catheters.⁴⁴

In IC, women are advised to hold the instilled medication for 30 mins.²² Therefore, the indwelling urinary catheter was clamped for the same amount of time. Extending the residence time of PPS may permit the instilled drug additional time to take an effect. However, this prolonged iatrogenic obstruction might increase pressure in the urinary bladder which may cause more discomfort for the cat.

The urothelial GAG layer is a combination of mainly heparan sulfate and CS and minor components, such as HA, dermatan sulfate and keratan sulfate. A combination

of different GAGs (CS, HA and N-acetyl-glucosamine) in high concentrations was administered intravesically to cats with obstructive FIC in a recently published placebo-controlled pilot study. In this study, the main parameter assessed to determine treatment success was the occurrence of rUO. None of the seven cats in the treatment group and three of nine cats (3/9, 33.3%) in the placebo group showed rUO. Although the results were not statistically significant, the need is noted for further investigation with a larger study group.²⁶

In the present study, the rates of rUO in the PPS and placebo group (16.7% and 17.6%, respectively) were lower than previously reported with recurrence rates of 58% within 3 days and 36% within 17 days,^{18,20} whereas other studies observed a recurrence rate of 15% (observation period of 2 months) in cats with UO of any cause and 22% (observation period of 6 months) in cats with obstructive FIC.^{19,45} Variable inclusion criteria (FIC and UO of any cause), study designs (prospective and retrospective), as well as a different medical management (eg, use of α -sympatholytic drugs or no α -sympatholytic drugs) and follow-up periods could have influenced the different rates of rUO. The generally low recurrence rate of the present study population might have obscured the beneficial

Table 7 Score for clinical and laboratory parameters in cats receiving pentosan polysulfate sodium (PPS) and placebo treatments, including the mean values, standard deviations and *P* values of the changes over time within each group (day 0 vs 1, day 0 vs 2, day 0 vs 3, day 0 vs 4, day 0 vs 5) and comparisons of groups on days 0, 1, 2, 3, 4 and 5

Variable	Day	Number of collected data		Mean \pm SD PPS	Mean \pm SD placebo	<i>P</i> value* PPS vs placebo	<i>P</i> value* day 0 vs 1, 2, 3, 4, 5 PPS	<i>P</i> value* day 0 vs 1, 2, 3, 4, 5 placebo
		PPS	Placebo					
General condition (grade 0–3)	0	18	17	1.23 \pm 0.77	1.76 \pm 1.15	ns		
	1	17	17	0.75 \pm 0.44	0.58 \pm 0.71	ns	ns	≤ 0.05
	2	15	16	0.53 \pm 0.52	0.50 \pm 0.82	ns	≤ 0.05	≤ 0.01
	3	15	16	0.40 \pm 0.51	0.56 \pm 0.63	ns	≤ 0.01	≤ 0.05
	4	12	13	0.33 \pm 0.49	0.54 \pm 0.66	ns	≤ 0.001	≤ 0.05
	5	12	10	0.16 \pm 0.39	0.20 \pm 0.42	ns	≤ 0.001	≤ 0.001
Appetite (grade 0–3)	0	17	17	1.81 \pm 1.32	1.58 \pm 1.33	ns		
	1	16	14	1.80 \pm 1.45	1.50 \pm 1.45	ns	ns	ns
	2	15	15	1.20 \pm 1.26	1.33 \pm 1.05	ns	ns	ns
	3	15	16	0.60 \pm 0.98	1.06 \pm 1.06	ns	≤ 0.05	ns
	4	12	12	1.16 \pm 1.40	0.58 \pm 0.99	ns	ns	ns
	5	12	10	0.16 \pm 0.39	0.40 \pm 0.84	ns	≤ 0.01	ns
Size of bladder (grade 0–3)	0	16	17	2.40 \pm 0.63	2.47 \pm 0.62	ns		
	3	12	15	1.25 \pm 0.87	1.13 \pm 0.74	ns	≤ 0.01	≤ 0.001
	4	11	13	1.35 \pm 1.21	1.00 \pm 1.00	ns	≤ 0.05	≤ 0.001
	5	11	10	0.73 \pm 0.79	1.00 \pm 0.94	ns	≤ 0.001	≤ 0.001
Pain on abdominal palpation (grade 0–3)	0	17	17	2.44 \pm 0.72	2.41 \pm 0.71	ns		
	1	15	17	1.27 \pm 0.70	1.18 \pm 0.88	ns	≤ 0.01	≤ 0.01
	2	14	16	0.86 \pm 0.77	0.88 \pm 0.71	ns	≤ 0.001	≤ 0.001
	3	14	16	1.14 \pm 0.77	0.94 \pm 0.77	ns	≤ 0.01	≤ 0.001
	4	11	13	1.00 \pm 1.00	0.77 \pm 0.73	ns	≤ 0.001	≤ 0.001
	5	11	10	0.64 \pm 0.50	0.80 \pm 0.63	ns	≤ 0.001	≤ 0.001
Haematuria, dipstick (grade 1–4)	0	17	16	3.88 \pm 0.49	3.94 \pm 0.25	ns		
	1	17	16	3.38 \pm 0.94	3.81 \pm 0.54	ns	ns	ns
	2	16	14	3.47 \pm 1.10	3.64 \pm 0.93	ns	ns	ns
	3	16	13	3.33 \pm 1.03	3.54 \pm 0.88	ns	ns	ns
	4	9	12	2.88 \pm 1.32	2.83 \pm 1.47	ns	ns	ns
	5	11	10	3.30 \pm 1.21	2.90 \pm 1.29	ns	ns	≤ 0.05
Proteinuria, dipstick (grade 1–4)	0	18	17	2.71 \pm 0.84	2.41 \pm 0.71	ns		
	1	15	16	2.64 \pm 0.99	2.38 \pm 0.72	ns	ns	ns
	2	13	15	2.25 \pm 1.07	1.47 \pm 0.74	ns	ns	≤ 0.05
	3	11	12	2.20 \pm 0.87	1.33 \pm 0.65	ns	ns	≤ 0.01
	4	9	11	1.87 \pm 0.83	1.91 \pm 1.04	ns	≤ 0.05	ns
	5	13	12	1.83 \pm 0.93	2.00 \pm 0.95	ns	ns	ns
Erythrocytes/ hpf (grade 1–4)	0	17	17	2.53 \pm 0.81	2.47 \pm 0.79	ns		
	1	17	17	2.25 \pm 1.10	2.47 \pm 0.63	ns	ns	ns
	2	18	15	2.06 \pm 1.09	2.07 \pm 1.09	ns	ns	ns
	3	17	15	1.71 \pm 0.96	2.47 \pm 0.83	ns	ns	ns
	4	13	11	1.60 \pm 1.12	1.91 \pm 1.30	ns	ns	ns
	5	13	10	1.50 \pm 0.97	1.60 \pm 1.07	ns	≤ 0.05	ns
Leukocytes/hpf (grade 1–4)	0	16	16	1.13 \pm 0.54	1.31 \pm 0.87	ns		
	1	16	17	1.40 \pm 0.73	1.24 \pm 0.83	ns	ns	ns
	2	16	15	1.33 \pm 0.60	1.47 \pm 0.92	ns	ns	ns
	3	15	15	1.29 \pm 0.82	1.20 \pm 0.94	ns	ns	ns
	4	11	12	1.50 \pm 1.04	1.33 \pm 0.89	ns	ns	ns
	5	13	10	1.33 \pm 0.77	1.20 \pm 1.03	ns	ns	ns

(Continued)

Table 7 (Continued)

Variable	Day	Number of collected data		Mean \pm SD PPS	Mean \pm SD placebo	P value* PPS vs placebo	P value* day 0 vs 1, 2, 3, 4, 5 PPS	P value* day 0 vs 1, 2, 3, 4, 5 placebo
		PPS	Placebo					
Score (highest possible points: 29)	0	18	17	18.94 \pm 5.26	19.00 \pm 4.47	ns		
	1	18	17	13.94 \pm 5.39	14.94 \pm 3.94	ns	ns	ns
	2	17	16	12.06 \pm 3.78	12.44 \pm 4.18	ns	\leq 0.01	\leq 0.01
	3	16	16	11.31 \pm 3.48	11.63 \pm 4.75	ns	\leq 0.01	\leq 0.01
	4	13	13	9.85 \pm 5.13	10.38 \pm 5.95	ns	\leq 0.001	\leq 0.001
	5	13	12	9.31 \pm 4.11	9.25 \pm 5.36	ns	\leq 0.001	\leq 0.001

*Kruskal–Wallis test and Dunn's multiple comparisons test
ns = not significant; hpf = high-power field

effects of PPS, with rUO being the main parameter used to assess treatment success. The risk of mechanical injury to the urinary tract and incidence of bacterial infection have been reported to increase with the duration of catheterisation. Catheterisation in the current study was limited to 2 days (48 h).⁴⁴ A retrospective study showed that a duration of catheterisation >26 h may be associated with a lower probability of short-term rUO,⁴⁵ which may have caused the relatively low rate of rUO in the present study.

In all of the cats included in the present study, haematuria and proteinuria decreased significantly, which is expected with bladder irrigation and drainage. The improvement in haematuria in the placebo group was only observed in the dipstick evaluation, whereas in the PPS group, there was a significant improvement of microscopic haematuria. Counting cells in microscopic analysis is more sensitive than dipstick evaluation, which can show colour changes in the presence of not just intact erythrocytes, but also haemoglobin and myoglobin. In this study, there was only a small difference with regard to absolute numbers of haematuria and proteinuria of the PPS and the placebo group between days. Although statistically significant, these results probably are not clinically relevant.

The limitations of this study include the small sample size and inability to collect samples from all of cats at all time points. Consequently, comparisons between the groups suffered from a low statistical power and were prone to type II errors. Secondly, retrograde urethrography or urethroscopy was not performed in these patients. Therefore, strictures of the urethra and radiolucent urethroliths may have been missed.

Conclusions

This study was not able to show that repeated intravesical instillation of PPS three times within 48 h into the urinary bladder has any apparent beneficial effect on decreasing the recurrence rate of UO, as well as clinical signs in cats with obstructive FIC. No adverse effects of intravesical PPS administration were observed.

Acknowledgements We wish to thank Norbert Klaus for his support in preparing the study medications of this study.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Conflict of interest The authors do not have any potential conflicts of interest to declare.

References

- Westropp JL and Tony Buffington CA. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1043–1055.
- Buffington CA. Idiopathic cystitis in domestic cats – beyond the lower urinary tract. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 784–796.
- Panchaphanpong J, Asawakarn T and Pusoonthornthum R. Effects of oral administration of N-acetyl-D-glucosamine on plasma and urine concentrations of glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res* 2011; 72: 843–850.
- Hostutler RA, Chew DJ and DiBartola SP. Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 147–170.
- Hurst RE and Zebrowski R. Identification of proteoglycans present at high density on bovine and human bladder luminal surface. *J Urol* 1994; 152: 1641–1645.
- Hurst RE. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994; 12: 3–10.
- Pereira DA, Aguiar JA, Hagiwara MK, et al. Changes in cat urinary glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1672: 1–11.
- Parsons CL, Boychuk D, Jones S, et al. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol* 1990; 143: 139–142.
- Parsons CL, Greenspan C, Moore SW, et al. Role of surface mucin in primary antibacterial defense of bladder. *Urology* 1977; 9: 48–52.
- Lavelle JP, Meyers SA, Ruiz WG, et al. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F540–553.

- 11 Kruger JM, Osborne CA and Lulich JP. Changing paradigms of feline idiopathic cystitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009; 39: 15–40.
- 12 Buffington CA, Chew DJ and DiBartola SP. Interstitial cystitis in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 317–326.
- 13 Hurst RE, Roy JB, Min KW, et al. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology* 1996; 48: 817–821.
- 14 Parsons CL, Lilly JD and Stein P. Epithelial dysfunction in non-bacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol* 1991; 145: 732–735.
- 15 Defauw PA, Van de Maele I, Duchateau L, et al. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 967–975.
- 16 Willeberg P. Epidemiology of naturally occurring feline urologic syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 455–469.
- 17 Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, et al. Medical management of feline urethral obstruction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 483–498.
- 18 Gerber B, Eichenberger S and Reusch CE. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 16–23.
- 19 Segev G, Livne H, Ranen E, et al. Urethral obstruction in cats: predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 101–108.
- 20 Zezza L, Reusch CE and Gerber B. Intravesical application of lidocaine and sodium bicarbonate in the treatment of obstructive idiopathic lower urinary tract disease in cats. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 526–531.
- 21 Anderson VR and Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs* 2006; 66: 821–835.
- 22 Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, et al. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 2008; 179: 177–185.
- 23 Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, et al. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997; 79: 168–171.
- 24 Gunn-Moore DA and Shenoy CM. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 219–225.
- 25 Wallius BM and Tidholm AE. Use of pentosan polysulphate in cats with idiopathic, non-obstructive lower urinary tract disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 409–412.
- 26 Bradley AM and Lappin MR. Intravesical glycosaminoglycans for obstructive feline idiopathic cystitis: a pilot study. *J Feline Med Surg* 2013; 16: 504–506.
- 27 Cooper ES, Owens TJ, Chew DJ, et al. A protocol for managing urethral obstruction in male cats without urethral catheterization. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 237: 1261–1266.
- 28 Janssen Pharmaceuticals. Elmiron (pentosan polysulfate sodium) 100mg capsules. <http://www.orthoelmiron.com/> (2012, accessed February 25, 2015).
- 29 Nickel JC, Barkin J, Forrest J, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology* 2005; 65: 654–658.
- 30 Parsons CL, Forrest J, Nickel JC, et al. Effect of pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002; 59: 329–333.
- 31 Volpi N. Therapeutic applications of glycosaminoglycans. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1799–1810.
- 32 Sadhukhan PC, Tchetgen MB, Rackley RR, et al. Sodium pentosan polysulfate reduces urothelial responses to inflammatory stimuli via an indirect mechanism. *J Urol* 2002; 168: 289–292.
- 33 Chiang G, Patra P, Letourneau R, et al. Pentosanpolysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 164: 2119–2125.
- 34 Chiang G, Patra P, Letourneau R, et al. Pentosanpolysulfate (Elmiron) is a potent inhibitor of mast cell histamine secretion. *Adv Exp Med Biol* 2003; 539: 713–729.
- 35 Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1997; 49: 93–99.
- 36 Jepsen JV, Sall M, Rhodes PR, et al. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis. *Urology* 1998; 51: 381–387.
- 37 Hwang P, Auclair B, Beechinor D, et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urol Clin North Am* 1997; 50: 39–43.
- 38 Parsons CL. Current strategies for managing interstitial cystitis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 287–293.
- 39 Simon M, McClanahan RH, Shah JF, et al. Metabolism of [³H]pentosan polysulfate sodium (PPS) in healthy human volunteers. *Xenobiotica* 2005; 35: 775–784.
- 40 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.
- 41 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.
- 42 Chew D, Bartges J, Adams L, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of pentosan polysulfate sodium for treatment of feline interstitial (idiopathic) cystitis. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 690.
- 43 Francis BJ, Wells RJ, Rao S, et al. Retrospective study to characterize post-obstructive diuresis in cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 606–608.
- 44 Hugonnard M, Chalvet-Monfray K, Dermis J, et al. Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 843–848.
- 45 Eisenberg BW, Waldrop JE, Allen SE, et al. Evaluation of risk factors associated with recurrent obstruction in cats treated medically for urethral obstruction. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243: 1140–1146.

IV. DISKUSSION

In der Tiermedizin existieren bislang nur wenige Placebo-kontrollierte Studien zur systemischen medikamentösen Therapie der FIC. Diese untersuchten den Effekt von oral verabreichtem Prednisolon (OSBORNE *et al.*, 1996), Amitriptylin (KRAIJER *et al.*, 2003), N-Acetyl-Glucosamin (GUNN-MOORE & SHENOY, 2004), felinem fazialem Pheromon Typ 3 (FFP) (GUNN-MOORE & CAMERON, 2004), Meloxicam (DORSCH *et al.*, 2015) und Pentosanpolysulfat (CHEW *et al.*, 2009) sowie von subkutan verabreichtem PPS (WALLIUS & TIDHOLM, 2009). Mit keinem dieser systemisch verabreichten Medikamente konnte ein signifikanter Einfluss auf den Krankheitsverlauf festgestellt werden. Von den Wirkstoffen, die für die intravesikale Therapie eingesetzt werden können, wurden bislang nur gepuffertes Lidocain in einer Placebo-kontrollierten Studie und eine Kombination unterschiedlicher GAG (CS, HA, NAG) in einer Pilotstudie mit 17 Katzen evaluiert (ZEZZA *et al.*, 2012; BRADLEY & LAPPIN, 2013). Auch die Verabreichung dieser Medikamente führte nicht zu signifikant besseren Ergebnissen als das Placebo. Somit existiert für die FIC bislang keine medikamentöse systemische oder intravesikale Therapie, für die ein positiver Effekt nachgewiesen ist.

Ein wesentlicher Unterschied des Krankheitsbildes bei der Katze im Vergleich zur IC des Menschen ist das Auftreten von UO. Diese werden fast ausschließlich bei männlichen Katzen beobachtet, die eine deutlich längere und engere Urethra haben als weibliche (GERBER *et al.*, 2005; SAEVIK *et al.*, 2011) und können je nach Dauer und Vollständigkeit der UO zu schweren metabolischen Komplikationen führen (SEGEV *et al.*, 2011). Für die UO verantwortlich sind Urethritis, Spasmen der urethralen Muskulatur und die Bildung von sogenannten Entzündungspfropfen, auch „urethral matrix crystalline plugs“ genannt, oder eine Kombination dieser Faktoren (WILLEBERG, 1984; KRUGER *et al.*, 2009; DEFAUW *et al.*, 2011). Häufig kommt es nach der Behebung einer initialen UO zu einer erneuten UO nachdem der Harnblasendauerkatheter entfernt ist. In einer prospektiven Studie betrug der Anteil der Katzen mit erneuten UO mit wiederholter Notwendigkeit zur Katheterisierung sogar 58 % (ZEZZA *et al.*, 2012). Dies ist sehr unangenehm für die Katzen und stellt eine große finanzielle Belastung für den Tierbesitzer dar, und kann im schlimmsten Fall die Euthanasie erkrankter Katzen zur Folge haben. Aus diesem Grund sind Studien zur Identifikation von Therapiemöglichkeiten, die der Entzündung entgegenwirken, den Heilungsprozess beschleunigen, den Schmerz

lindern und damit die hohe Rate erneuter UO reduzieren, dringend erforderlich. Die Ätiologie der FIC ist bislang ungeklärt. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem lokale Veränderungen in der Harnblasenwand (Veränderung der GAG-Schicht, epitheliale Defekte, erhöhte Anzahl an nozizeptiven Fasern, Ödeme), ein verändertes Stress-Antwort-System und Stress-auslösende Umweltbedingungen eine Rolle spielen (BUFFINGTON, 2011). Sowohl bei der FIC der Katze als auch bei der IC des Menschen werden Veränderungen in der Quantität und der Qualität von GAG im Urin als auslösende Ursache des Krankheitsbildes diskutiert (PARSONS *et al.*, 1990; BUFFINGTON *et al.*, 1996; HURST *et al.*, 1996; WEI *et al.*, 2000; PANCHAPHANPONG *et al.*, 2011). Unterstützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass an FIC erkrankte Katzen signifikant niedrigere GAG/Kreatinin-Quotienten haben als gesunde Katzen (PANCHAPHANPONG *et al.*, 2011). Die Hauptaufgabe der GAG ist es, die Anheftung schädigender Substanzen, wie Mikroben, Mikrokristalle, Proteine, Ionen, Karzinogene und toxische Abfallprodukte aus dem Metabolismus, an die Harnblasenwand zu verhindern (PARSONS *et al.*, 1977; PARSONS *et al.*, 1990; HOSTUTLER *et al.*, 2005). Defekte der GAG-Schicht führen dazu, dass potentiell reizende Substanzen mit dem Urothel und auch tieferen Schichten der Harnblase in Kontakt kommen und Entzündungsreaktionen auslösen. Ziel der systemischen Verabreichung von GAG ist es, über deren Ausscheidung im Urin eine hohe Konzentration in der Harnblase zu erreichen, so dass es zur Restitution von Defekten der urothelialen GAG-Schicht kommt und das Urothel wieder besser vor den reizenden Komponenten des Urins geschützt ist (GUNN-MOORE, 2003).

PPS ist ein halbsynthetisches sulfatiertes Proteoglykan, das in seiner Struktur dem Heparin und den endogenen GAG ähnelt (ANDERSON & PERRY, 2006). PPS hat neben einem analgetischen Effekt auch antikoagulatorische und fibrinolytische Wirkung (HANNO, 1997; NICKEL *et al.*, 2005). Zwei *in vitro* Studien zeigten, dass PPS zu einer Hemmung der Mastzellstimulation und einer reduzierten Histaminsekretion führt (CHIANG *et al.*, 2000, 2003). In der Humanmedizin führte die orale Verabreichung von PPS in mehreren Placebo-kontrollierten Studien zur signifikanten Besserung der klinischen Symptome (NICKEL *et al.*, 2008; CHUANG *et al.*, 2009), so dass PPS aktuell das Medikament der Wahl für die Behandlung der IC ist (HANNO *et al.*, 2015). Der Einsatz von PPS beim Menschen ist unbedenklich und eine orale Behandlung über einen Zeitraum von 32 Wochen

fürte zu einer deutlichen klinischen Verbesserung (NICKEL *et al.*, 2005). Der Kalium-Sensitivitäts-Test basiert auf der Annahme, dass Kalium-Ionen durch eine erhöhte Permeabilität des Urothels bei IC-Patienten sensorische Nervenendigungen depolarisieren. Dies führt zu Harndrang und Schmerzen. Patienten vergleichen während des Testes die intravesikale Instillation einer Kaliumchlorid-Lösung mit der intravesikalen Instillation einer NaCl-Lösung (PARSONS, 1996, 2009). Die Heilung des Urothels und der Nerven braucht jedoch Zeit. Dies geschieht allmählich, sobald die heparinoid-basierende Therapie indirekt die vermehrte Absorption von Kalium (als reizenden Stimulus) über das Urothel reduziert (PARSONS *et al.*, 2005). Patienten, die also gut auf eine PPS-Therapie ansprechen, hatten gleichzeitig auch bessere Ergebnisse im Kalium-Sensitivitäts-Test. Dies bedeutet, dass es nach Therapie mit PPS zu einer Verbesserung der Durchlässigkeit des Harnblasenepithels kommt (PARSONS *et al.*, 2002). Die Langzeit-Supplementation von PPS über sechs bis acht Monate bei Frauen mit IC führte bei bis zu 62 % der Patienten zu einer ausreichenden Schmerzlinderung und reduzierte bei bis zu 56 % der Frauen den Harndrang (HANNO, 1997; JEPSEN *et al.*, 1998). Mehrere Metaanalysen kamen zu dem Schluss, dass die Behandlung der IC mit PPS effektiv ist (HWANG *et al.*, 1997; PARSONS, 2004; ANDERSON & PERRY, 2006). Noch deutlich effektiver als die orale Applikation alleine erwies sich in der Humanmedizin kombinierte Verabreichung von oralem und intravesikalem PPS (BADE *et al.*, 1997; DAVIS *et al.*, 2008).

Bei Katzen führte leider weder die orale, noch die subkutane Applikation von PPS zum schnelleren Sistieren der klinischen Symptome oder zu einer geringeren Häufigkeit klinischer Rezidive als die Gabe eines Placebos (CHEW *et al.*, 2009; WALLIUS & TIDHOLM, 2009). Ein möglicher Grund für die fehlende Wirksamkeit bei oraler Einnahme ist vermutlich, dass nur ein geringer Teil des oral aufgenommenen PPS über den Urin ausgeschieden wird (PANCHAPHANPONG *et al.*, 2011). Die der vorliegenden Studie zugrunde liegende Hypothese war daher, dass über die intravesikale Applikation von PPS höhere Wirkstoffkonzentrationen in der Harnblase erreicht werden können und es so zur schnelleren Regeneration und Heilung des Epithels und damit zu einer geringeren Rate erneuter Obstruktionen kommen könnte. In diese prospektive randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie wurden 35 männliche Katzen mit obstruktiver FIC eingeschlossen. PPS in physiologischer Kochsalzlösung oder Placebo (physiologische Kochsalzlösung) wurden zum Zeitpunkt der Vorstellung sowie

nach 24 und 48 Stunden in die Harnblase instilliert und für 30 Minuten dort belassen. Der Hauptbeurteilungsparameter für einen Behandlungserfolg war das Auftreten einer rUO nach Katheterentfernung. Zusätzlich wurden zur Beurteilung des Therapieerfolges die Ergebnisse der in dem Untersuchungszeitraum täglich durchgeführten Allgemeinuntersuchungen und Urinuntersuchungen herangezogen sowie ein speziell für diese Patienten entwickelter FLUTD-Score für die Beurteilung jeder Katze (Tab. 6, Anhang).

Das mediane Alter der Katzen der vorliegenden Studie betrug 6,4 Jahre in der PPS-Gruppe und 5,0 Jahre in der Placebogruppe und ist damit vergleichbar mit den Ergebnissen anderer prospektiver Studien, in denen die Katzen mit FIC im Durchschnitt zwischen 5,5 und 6,6 Jahre alt waren (GERBER *et al.*, 2005; SAEVIK *et al.*, 2011; DORSCH *et al.*, 2015). In mehreren Studien wurde Übergewicht als Risikofaktor, an FIC zu erkranken, identifiziert (CAMERON *et al.*, 2004; DEFAUW *et al.*, 2011). Das mediane Gewicht von 5,8 kg in beiden Gruppen der vorliegenden Studie und der mediane Body Condition Score von 6/9 belegen, dass dieser Risikofaktor auch bei vielen Katzen der vorliegenden Studie vorhanden war. Bei der obstruktiven FIC führen die Entzündung der Harnblase und die massive Dehnung der Harnblase zu starken Schmerzen. Aufgrund der Läsionen in der Harnblasenwand besteht auch nach der Beseitigung der UO noch eine deutliche Schmerzhaftigkeit, die eine gute analgetische Therapie erfordert (HOSTUTLER *et al.*, 2005; RIESER, 2005). In der vorliegenden Studie wurde in der klinischen Untersuchung bei Vorstellung festgestellt, dass 54 % der Katzen ein hochgradig schmerzhaftes Abdomen und 30 % der Patienten ein mittelgradig schmerzhaftes Abdomen hatten. Nur wenige Katzen hatten ein nur geringgradig schmerzhaftes Abdomen. Sowohl in der PPS- als auch in der Placebogruppe konnte über den Beobachtungszeitraum eine signifikante Verbesserung der Schmerzhaftigkeit festgestellt werden. Dies ist vermutlich sowohl auf das Lösen der Obstruktion (durch das Legen eines Harnblasenkatheters) als auch auf die Therapie mit Buprenorphin, einem potenten Opioid, über den gesamten Beobachtungszeitraum zurückzuführen. Buprenorphin wurde bei allen Katzen in einer Dosierung von 0,01 mg/kg KGW i. v. (oder intrabuccal) TID angewendet. Am Tag 5 hatte keine Katze mehr ein hochgradig schmerzhaftes Abdomen, zwei Katzen aus jeder Gruppe ein mittelgradig schmerzhaftes Abdomen und vier Katzen der PPS Gruppe und fünf Katzen der Placebogruppe ein geringgradig schmerzhaftes Abdomen. Alle anderen Katzen wurden am Tag 5 als schmerzfrei beurteilt. Allerdings bestand zwischen

den Gruppen kein signifikanter Unterschied, obwohl ein additiver analgetischer Effekt von PPS zu erwarten gewesen wäre. Einschränkend ist dabei zu vermerken, dass die abdominale Schmerzhaftigkeit im Rahmen dieser Studie zwar in Grade eingeteilt wurde, jedoch kein standardisiertes Pain-Scoring-System verwendet wurde. Es ist denkbar, dass eine akkuratere Methode zur Evaluation der Schmerzhaftigkeit notwendig ist, um einen möglichen additiven analgetischen Effekt des intravesikal verabreichten PPS nachzuweisen.

In der vorliegenden Studie zeigten sowohl in der PPS- als auch in der Placebo-Gruppe jeweils nur drei Katzen eine rUO. Somit war die Rate der rUO sowohl in der PPS-Gruppe (17 %) als auch in der Placebogruppe (18 %) niedriger als in zwei anderen prospektiven Studien. In diesen Studien kam es zu Reobstruktionsraten von 58 % innerhalb von drei Tagen sowie 24 % innerhalb von sieben Tagen (GERBER *et al.*, 2008; ZEZZA *et al.*, 2012; DORSCH *et al.*, 2015). In weiteren retrospektiven Studien wurde über einen Zeitraum von zwei Monaten eine Reobstruktionsrate von 15 % der Katzen oder über eine Periode von sechs Monaten eine rUO-Rate von 22 % der Katzen beobachtet (SEGEV *et al.*, 2011; EISENBERG *et al.*, 2013). Verschiedene Einschlusskriterien (FIC und UO aus unterschiedlicher Genese), Studiendesigns (prospektiv und retrospektiv), Begleittherapien (z. B. Anwendung von α -sympatholytischen Medikamenten) und Nachverfolgungszeiträume können die unterschiedlichen Reobstruktionsraten beeinflusst haben. Die Vermutung, dass Spasmen des Urethrasphinkters eine entscheidende Rolle bei der Obstruktion spielen, wird dadurch gestützt, dass Katzen mit FIC einen signifikant höheren Verschlussdruck der Urethra aufweisen als gesunde Tiere (STRAETER-KNOWLEN *et al.*, 1995; WU *et al.*, 2011). Der Einsatz spasmolytischer Medikamente sowie ausreichender Analgesie ist daher bei der Therapie der FIC angezeigt. Die Begleitmedikation in der vorliegenden Studie umfasste neben der Gabe von Buprenorphin über sechs Tage die Gabe von Acepromazin (0,05 mg/kg KGW BID bis TID) an Tag 1 und Tag 2 und die Gabe von Phenoxybenzamin (0,5 mg/kg KGW SID) von Tag 3 bis Tag 14. Eine Behandlung mit α -sympatholytischen Medikamenten erhielten auch 84 % und 97 % der Katzen zweier retrospektiver Studien mit Rezidivraten von 16 % bzw. 24 % (EISENBERG *et al.*, 2013; HETRICK & DAVIDOW, 2013). Auch die Katzen einer prospektiven Studie zur Evaluation des Effektes einer intravesikal verabreichten GAG-Kombination (Rezidivrate 19 %) erhielten begleitend zur intravesikalen Therapie und zur Schmerztherapie mit Buprenorphin das α -Sympatholytikum Phenoxybenzamin

(BRADLEY & LAPPIN, 2013). Im Gegensatz dazu waren α -Sympatholytika nicht Teil der Begleitmedikation in prospektiven Studien zur Evaluierung des Effekts von intravesikal verabreichtem gepuffertem Lidocain (Rate an rUO 58 %) (ZEZZA *et al.*, 2012) und von Meloxicam (Rate an rUO 23 %) (DORSCH *et al.*, 2015). Eine retrospektive Studie gibt Anhaltspunkte dafür, dass auch die Art des eingesetzten α -Sympatholytikums von Bedeutung zu sein scheint (HETRICK & DAVIDOW, 2013). In der Studie von HETRICK und DAVIDOW (2013) resultierte die Behandlung mit Prazosin bei Katzen mit UO in einer signifikant niedrigeren Reobstruktionsrate als bei der Behandlung mit Phenoxybenzamin. In der vorliegenden Studie wurde Phenoxybenzamin ab dem dritten Studientag in einer Dosis von 0,5 mg/kg KGW SID über 14 Tage oral eingegeben. Phenoxybenzamin ist ein nicht-selektiver, α -adrenerger Rezeptorantagonist und reduziert den Tonus glatter Muskulatur der Urethra (MAWBY *et al.*, 1991). Prazosin gehört zur gleichen Arzneimittelklasse wie Phenoxybenzamin, hat jedoch eine höhere α -adrenerge Rezeptoraffinität, einen schnelleren Wirkungseintritt und kann die Kontraktilität glatter Muskulatur spezifischer reduzieren (MAWBY *et al.*, 1991; LEFEVRE-BORG *et al.*, 1993; YAMAGUCHI *et al.*, 2005; HETRICK & DAVIDOW, 2013). Beide wirken entspannend auf die Urethra und reduziert auf diese Weise Spasmen des inneren urethralen Sphinkters (RIESER, 2005; PLUMB, 2008). Der Einsatz des Spasmolytikums Phenoxybenzamin kann demnach Ursache der niedrigen Reobstruktionsrate in den beiden Gruppen (Verum- und Placebo) sein. Es kann andererseits mehrere Tage dauern bis die volle Wirkung von Phenoxybenzamin einsetzt (PLUMB, 2008). In der vorliegenden Studie wurde der Harnblasendauerkatheter 48 Stunden nach Platzierung wieder gezogen. Phenoxybenzamin ist erst an Tag 3 (Tag der Katheterentfernung) eingesetzt worden. Somit wurde der Sphinktertonus und die Rate der rUO in den ersten 24 Stunden nach Katheterentfernung wahrscheinlich nicht wesentlich durch Phenoxybenzamin beeinflusst. Rezidivierende UO traten in dieser Studie zwischen Tag 2 und Tag 5 auf. Daher ist es möglich, dass die Rate der rUO an Tag 4 und Tag 5 und somit der Krankheitsverlauf positiv durch die Medikation mit Phenoxybenzamin beeinflusst wurde. Beide, Verum- und Placebogruppe, wiesen über den Beobachtungszeitraum eine niedrige Reobstruktionsrate auf, was auf einen Effekt des verabreichten Acepromazins und Phenoxybenzamins zurückzuführen sein könnte. Da das Auftreten rUO der Hauptparameter war, mit dem der Therapieeffekt beurteilt wurde, könnte die generell niedrige Rate an rUO

der vorliegenden Studienpopulation die vorteilhaften Effekte von PPS verschleiert haben. Prazosin oder andere α 1-selektive Sympatholytika fanden bislang in keiner prospektiven Studie Einsatz. Möglicherweise hätte der Einsatz eines selektiven α -Rezeptoragonisten anstelle von Phenoxybenzamin den Therapie-Erfolg zusätzlich positiv beeinflussen können.

Während in einer retrospektiven Studie von Hetrick und Davidow (2013) die Dauer der Katheterisierung keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von rUO hatte (HETRICK & DAVIDOW, 2013), zeigte eine andere retrospektive Studie, dass eine Katheterisierungsdauer von mehr als 26 Stunden das Risiko für das Auftreten von rUO innerhalb der ersten 60 Stunden nach Katheterentfernung signifikant senkt (EISENBERG *et al.*, 2013). Mit der Dauer des Belassens steigt hingegen das Risiko mechanischer Verletzungen des Harntraktes und das Auftreten bakterieller Infektionen (HUGONNARD *et al.*, 2013). Weiterhin betrug in einer Studie, in der die Katheter für drei Tage belassen wurden, die Rate an rUO 58 % (ZEZZA *et al.*, 2012). Dies ist im Vergleich zu der vorliegenden Studie (rUO 16-17 %) ziemlich hoch und unterstützt, dass die hier gewählte Katheterisierungsdauer von 48 Stunden besser geeignet ist. Die ideale Dauer für das Belassen des Harnblasendauerkatheters ist nicht bekannt. Die gewählte Zeitdauer liegt in den meisten Studien bei 24 Stunden bis zu drei Tagen (ZEZZA *et al.*, 2012; EISENBERG *et al.*, 2013; HETRICK & DAVIDOW, 2013). Somit könnte in der vorliegenden Studie ein Belassen des Katheters über 48 Stunden ebenfalls die Rate an rUO gesenkt und sich positiv auf den Krankheitsverlauf ausgewirkt haben.

Des Weiteren scheint die Wahl der Größe des Harnblasenkatheters einen Einfluss auf die rUO zu haben. Einer retrospektiven Studie zufolge erhöht die Wahl größerer Harnblasenkatheter (5 Charrière (Ch) im Vergleich zu 3,5 Ch) das Risiko einer erneuten UO. So hatten Patienten, die mit der Kathetergröße von 5 Ch katheterisiert wurden 24 Stunden nach Katheterentfernung eine signifikant höhere Rate an rUOs (18,9 %) als jene, bei denen die Kathetergröße 3,5 Ch (6,6 %) verwendet wurde (HETRICK & DAVIDOW, 2013). Die Größen entsprechen einem Katheterdurchmesser von 1,16 mm (3,5 Ch) und 1,66 mm (5 Ch). In der vorliegenden Studie wurde eine Kathetergröße von 1,5 mm (4,5 Ch) gewählt. Obwohl ein Unterschied von 0,16 mm auf den ersten Blick gering erscheint, könnte dieser in Anbetracht des Durchmessers der Urethra bei Katzen dennoch eine Rolle spielen. Eine Ausmessung von Harnröhren bei Katzen ergab Werte von 1,47 bis 1,65 mm (SMITH *et al.*, 1981). Somit ist der Durchmesser der Harnröhre teilweise

geringer als die gewählte Kathetergröße in der vorliegenden Studie. Durch Katheterisierung mit zu großen Harnblasenkathetern kann es zu Reizungen sowie Traumen der Urethra kommen. Dies kann wiederum zu Entzündungen und somit einem erneuten Verschießen der Urethra führen und so die Rate der rUO erhöhen. Es ist möglich, dass in der vorliegenden Studie die Verwendung kleinerer Harnblasendauerkatheter die Rate an rUO weiter reduziert hätte.

Neben der Dauer der Katheterisierung und der Größe des Katheters hat auch die Beschaffenheit des Kathetermaterials Einfluss auf die Gewebefreundlichkeit. Eine Studie zeigte, dass die Katheterisierung mit einem Harnblasendauerkatheter aus Polyvinyl mit weniger Läsionen und einem geringeren Aufkommen einer Hämaturie einhergeht als die Verwendung von Harnblasendauerkathetern aus Polypropylen (LEES *et al.*, 1980). Dies liegt vermutlich an einer höheren, materialbedingten Flexibilität der Polyvinylkatheter (LEES *et al.*, 1980). In der vorliegenden Studie sowie in der Studie von HETRICK & DAVIDOW (2013) wurden Ernährungssonden aus Polyvinylchlorid als Harnblasenkatheter eingesetzt und könnten die Rate an rUO positiv beeinflusst haben (HETRICK & DAVIDOW, 2013).

In der vorliegenden Studie konnten keine Unterschiede in der Rate erneuter UO zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden. Auch im FLUTD-Score war kein Unterschied feststellbar. Im Vergleich zur Erstuntersuchung kam es ab Tag 2 in beiden Gruppen gleichermaßen zu einer signifikanten Verbesserung. Ursachen dafür, dass in der vorliegenden Studie bei Katzen im Gegensatz zu Studienergebnissen in der Humanmedizin kein positiver Effekt des intravesikal verabreichten PPS gezeigt werden konnte, könnten auch die gewählte Dosis von PPS, die Anzahl der verabreichten Instillationen und die Dauer der Einwirkzeit des PPS auf das Harnblasenepithel sein.

Die in dieser Studie gewählte Dosierung von 30 mg/Katze pro intravesikaler Instillation wurde aus der Humanmedizin extrapoliert. Bei Frauen mit IC werden pro Behandlung 200–300 mg/Patient PPS in die Harnblase instilliert (BADE *et al.*, 1997; DAVIS *et al.*, 2008). Möglicherweise ist für die Behandlung von Katzen mit FIC eine höhere Dosis erforderlich, um einen positiven Effekt hervorzurufen.

Eine urethrale Obstruktion ist bei Frauen mit IC eine nur selten auftretende Komplikation. Alle in diese Studie eingeschlossenen Katzen wiesen jedoch eine UO auf. Dies ist, wie bereits erwähnt, ein wesentlicher Unterschied zu dem humanen Krankheitsbild (HWANG *et al.*, 1997; PARSONS, 2004; CAMERON &

GAJEWSKI, 2009). Nach der Behebung der UO und der Wiederherstellung des Harnabflusses kommt es bei vielen Katzen zu einer postobstruktiven Diurese (BUFFINGTON *et al.*, 1997; HOSTUTLER *et al.*, 2005; FRANCIS *et al.*, 2010; FRÖHLICH *et al.*, 2015). Durch die erhöhte Urinproduktion könnte es bei den Katzen der vorliegenden Studie zu einer Verdünnung des in die Harnblase instillierten Medikamentes und somit zu einer inadäquaten PPS-Konzentration gekommen sein. Eine Administration einer höheren PPS-Dosis, die den Verdünnungseffekt der postobstruktiven Diurese kompensieren würde, könnte einen positiveren Effekt auf den Krankheitsverlauf der FIC haben.

In der Humanmedizin werden intravesikale Instillationen wöchentlich oder zweimal wöchentlich über mehrere Monate durchgeführt (BADE *et al.*, 1997; DAVIS *et al.*, 2008). Im Gegensatz dazu wurde PPS in der vorliegenden Studie nur an drei aufeinanderfolgenden Tagen eingesetzt. Eine erhöhte Anzahl der PPS-Instillationen (beispielsweise alle zwölf Stunden anstelle von alle 24 Stunden) oder eine Verlängerung der Katheterverweildauer und die damit verbundene Möglichkeit, über einen längeren Zeitraum intravesikale Instillationen vornehmen zu können, könnte in Betracht gezogen werden. Auf diese Weise könnte der Harnblasenwand durch eine Art Dauersupplementation länger exogene GAG zur Verfügung gestellt werden. Einer der Nachteile bei einem solchen Vorgehen wäre allerdings ein erhöhtes Risiko einer Katheter-assoziierten, bakterielle Infektion, das mit zunehmender Verweildauer des Katheters ansteigt (HUGONNARD *et al.*, 2013).

Bei intravesikalen Behandlungen werden Frauen mit IC angewiesen, das instillierte Medikament für 30 Minuten in der Blase einzuhalten (DAVIS *et al.*, 2008). In Bezug auf dieses Vorgehen wurde der Harnkatheter der Katzen für den gleichen Zeitraum verschlossen. Eine Verlängerung der Einwirkzeit, d. h. ein Verschließen des Harnblasendauerkatheters für mehr als 30 Minuten, könnte dem PPS ermöglichen, einen größeren Effekt zu erzielen. Hier liegt der Nachteil darin, dass sich durch diese verlängerte iatrogene Obstruktion erneut ein erhöhter Druck in der Harnblase aufbaut. Dies würde für die Katzen abermals Unbehagen und Schmerzen bedeuten.

Im Zuge der FIC kommt es zu Glomerulationen und petechialen Blutungen, so dass eine Hämaturie ein typischer Befund bei Katzen mit FIC ist (WESTROPP *et al.*, 2006; DEFAUW *et al.*, 2011). Des Weiteren führt die UO zu einer mechanischen Überdehnung der Harnblasenwand und folglich zu Schleimhautläsionen sowie zu

Blutungen durch Rupturen kleiner Gefäße (POLZIN *et al.*, 1996; CUNHA *et al.*, 2010). Mehrere prospektive Studien zeigen, dass es bei einer klinischen Episode von FIC typischerweise innerhalb der ersten vier bis fünf Tage wieder zu einer signifikanten Besserung der Hämaturie kommt (OSBORNE *et al.*, 1996; KRUGER *et al.*, 2003; DORSCH *et al.*, 2015). In der vorliegenden Studie wurde der Urin über sechs Tage täglich untersucht (Tab. 8, Anhang). In der PPS-Gruppe zeigte sich eine signifikante Besserung der Hämaturie basierend auf der mikroskopischen Urinuntersuchung im Vergleich von Tag 0 zu Tag 5, jedoch nicht bei der Untersuchung mit dem Teststreifen. In der Placebogruppe hingegen war nur eine signifikante Veränderung der Hämaturie basierend auf der Untersuchung mittels Teststreifen feststellbar und nicht mittels mikroskopischer Untersuchung des Urinsediments. Dabei ist die Zellzählung bei der mikroskopischen Untersuchung bezüglich der Teststreifen-Untersuchung überlegen, da der Teststreifen nicht nur auf intakte Erythrozyten reagiert, sondern auch auf Hämoglobin und Myoglobin. In der vorliegenden Studie bestanden nur geringe Unterschiede in der absoluten Anzahl der Erythrozyten im mikroskopisch untersuchten Urinsediment. Daher haben diese Veränderungen in der Hämaturie trotz statistischer Signifikanz wahrscheinlich keine klinische Relevanz.

Für die vorliegende Studie wurde für die globale Beurteilung der einzelnen Patienten ein FLUTD-Score entwickelt und eingesetzt (Tab. 6, Anhang). Klinische Parameter, wie Allgemeinbefinden, Appetit, Blasengröße und Schmerzhaftigkeit, wurden, je nach Schweregrad, mit 0 bis 3 bewertet. Hämaturie, Pyurie sowie Proteinurie wurden, je nach Ausprägung, mit 0 bis 4 beurteilt (Tab. 6, Anhang). Allerdings befanden sich in der Studie auch einige Patienten, die von Anfang an keine oder nur einen geringen Schweregrad dieser Beurteilungsparameter auswiesen und damit die durchschnittliche Punktezahl aller untersuchten Individuen reduzierten. Durch Mangel an deutlichen Verbesserungen ist ein Behandlungserfolg, mit Hilfe des FLUTD-Scores, bei den Patienten mit gleichbleibend niedrigen Bewertungspunkten schwierig zu beurteilen. Katzen, die beispielsweise schon an Tag 0 ein ungestörtes Allgemeinbefinden gezeigt hatten, erhielten während des gesamten Verlaufes der Studie eine niedrige Punktezahl. Diesen Tieren konnte somit auch keine signifikante Veränderung dieses Parameters nachgewiesen werden. Es ist daher wahrscheinlich, dass ein Ausschluss von Patienten mit geringgradigen Veränderungen in den Hauptparametern von Vorteil gewesen wäre, um Unterschiede zwischen der PPS- und der Placebogruppe zu

identifizieren.

Eine Limitation der Studie ist, dass klinische Symptome, wie Pollakisurie und Strangurie nicht in die Beurteilung einbezogen wurden. Um die Stressexposition der in diese Studie eingesetzten Katzen so gering wie möglich zu halten, wurden diese nach Entfernung des Harnblasendauerkatheters in einem ruhigen, wenig frequentiertem Raum untergebracht, und so zu Gunsten der Genesung auf eine permanente Beurteilung dieser Parameter verzichtet.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass es nicht möglich war, von allen Katzen zu allen Zeitpunkten Proben zu sammeln. Daraus ergibt sich, dass Vergleiche zwischen den Gruppen eine niedrige statistische Aussagekraft hatten und anfällig für Typ-II-Fehler waren. Weiterhin wurden keine retrograden Urethrographien oder Urethroskopien durchgeführt. Daher konnten potentiell bestehende Strikturen der Urethra oder strahlendurchlässige Urolithen nicht sicher ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend stellt diese Studie mit einer Anzahl von 35 Katzen die bislang umfangreichste Therapiestudie zur intravesikalen Therapie der FIC dar. Ein positiver Effekt von PPS auf die Rate erneuter UO konnte nicht festgestellt werden. Allerdings ist die im Vergleich zu anderen Studien niedrige Rate erneuter Obstruktionen in beiden Gruppen hinweisend darauf, dass eine begleitende Therapie mit spasmolytischen Medikamenten, die Wahl eines geeigneten Katheters in Größe und Material, sowie die Katheterverweildauer sich positiv auf das Auftreten erneuter UO auswirken.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der Effekt von Pentosanpolysulfat bei Katzen mit obstruktiver idiopathischer Zystitis

M. Delille

Die feline idiopathische Zystitis (FIC) stellt wegen ihrer Häufigkeit, der bislang ungeklärten Ätiologie und fehlenden kausalen Therapien für Tierärzte, Tierbesitzer und für die betroffenen Katzen ein großes Problem dar. Bisher existiert keine medikamentöse Therapie, der in kontrollierten Studien ein positiver Effekt auf die Krankheit der FIC nachgewiesen werden konnte. Das Ziel dieser randomisierten prospektiven Placebo-kontrollierten Studie war es, bei Katzen mit obstruktiver FIC, den Effekt von intravesikal verabreichtem Pentosanpolysulfat (PPS) auf den Krankheitsverlauf zu untersuchen. Es wurden 35 Katzen mit obstruktiver FIC eingeschlossen. Alle Katzen wurden über 48 Stunden mit einem Harnblasendauerkatheter versorgt, erhielten eine an Dehydratationsstatus und Diurese angepasste intravenöse Infusionstherapie und als Begleitmedikation Buprenorphin als Analgetikum und Acepromazin gefolgt von Phenoxybenzamin zur Spasmolyse. Pro Patient wurde entweder 30 mg PPS in 10 ml NaCl oder als Placebo 10 ml NaCl zum Zeitpunkt 0, nach 24 und nach 48 Stunden retrograd in die Harnblase instilliert und für 30 Minuten dort belassen. Als Hauptbeurteilungskriterium für den Behandlungserfolg wurde die Rate erneuter urethraler Obstruktionen (UO) herangezogen. Weitere Parameter waren Befunde der klinischen Untersuchung (Allgemeinbefinden, abdominale Schmerzhaftigkeit und Appetit), Befunde der Urinuntersuchung und ein speziell entwickelter Score für feline lower urinary tract disease (FLUTD), der eine Kombination dieser Befunde beinhaltet. Eine erneute UO trat bei 3/18 Katzen der Verum- und bei 3/17 Katzen der Placebogruppe auf ($P = 1.000$). Allgemeinbefinden, Schmerzhaftigkeit und der FLUTD-Score besserten sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes gleichermaßen in beiden Gruppen. Auch in den Befunden der Urinanalyse bestand zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass mehrfache intravesikale Instillationen von PPS innerhalb von 48 Stunden bei Katzen mit obstruktiver FIC in der eingesetzten Dosis keinen Einfluss auf die Rate wiederkehrender Harnröhrenobstruktionen und andere klinische Parameter hat. Die niedrige Rate erneuter Obstruktionen in beiden

Therapiegruppen der vorliegenden Studie ist hinweisend darauf, dass eine begleitende Therapie mit spasmolytischen Medikamenten sich positiv auf das Auftreten erneuter UO auswirken kann.

VI. SUMMARY

Efficacy of Pentosanpolysulfate in cats with obstructive idiopathic cystitis

M.Delille

Feline idiopathic cystitis (FIC) is, due to its frequency of occurrence, its unknown aetiology and missing therapy, a major problem for veterinarians, pet owners and affected cats. None of the previous controlled studies on medical treatment in cats with FIC was able to show a positive effect on the disease. The aim of this study was to investigate the effect of intravesical pentosan polysulfate sodium (PPS) on the course of FIC. Thirty-five cats with obstructive idiopathic cystitis were included in the study. All cats had a urinary catheter placed for 48 hours, and were treated with intravenous fluids based on their dehydration and post-obstructive diuresis. Buprenorphine was used for analgesia, and Acepromazine followed by Phenoxybenzamine were used as spasmolytic therapy. 30 mg PPS in 10 ml sterile solution of saline, or - as placebo - 10 ml sterile solution of saline, were instilled retrograde into the urinary bladder of each cat, at time 0, after 24 and 48 hours. After administration, the catheter was clamped for 30 minutes. The main objective for the assessment of the success of therapy was the rate of the recurrence of urethral obstruction (UO). Further evaluated parameters were the results of daily physical examinations (general demeanour, abdominal pain and appetite), results of daily urinalyses and the results of a specifically developed score for feline lower urinary tract disease (FLUTD), which included a combination of all the results. UO recurred in 3/18 cats of the PPS group and 3/17 cats of the placebo-treated cats ($P = 1.000$). General demeanour, abdominal pain and the FLUTD-score showed similar improvement during the observation period in both groups. There were no differences in the results of the urinalyses at any point between the groups. The results of this study show that repeated intravesical instillation of PPS, at the chosen dosage, given three times within 48 hours into the urinary bladder, have no effect on the rate of recurrent UO and other clinical parameters in cats with obstructive FIC. The low rate of recurrent UO in both groups of the present study indicates that spasmolytic medication could have a positive effect on the reoccurrence of UO.

VII. ANHANG

Tab. 1 Studien zur systemischen medikamentösen Therapie der interstitiellen Zystitis des Menschen

AMT = Amitriptylin, BID = zweimal täglich, CyA = Cyclosporin A, GIT = Gastrointestinaltrakt, KGW = Körpergewicht, NS = kein signifikanter Unterschied, NW = Nebenwirkungen, PPS = Pentosanpolysulfat, p. o. = per os, QID = viermal täglich, s. c. = subkutan, SID = einmal täglich, TID = dreimal täglich

Jahr	Wirkstoff	Kontrollierte Studie	Patientenzahl (Behandlung)	Wirksamkeit
ANTIPILEPTIKA				
2010 ¹	Gabapentin	nein	74 (600 mg Etodolac 5 mg AMT 300 mg Gabapentin)	Verbesserung
2013 ²	Gabapentin	nein	23 (600 mg Etodolac, 5 mg AMT, 300 mg Gabapentin p. o.)	Verbesserungen in den ersten 4 Wochen
ANTIDEPRESSIVA				
2004 ³	AMT	ja	50 (25–100 mg p. o. SID)	Reduktion von Schmerz und Harndrang, aber NW
2010 ⁴	AMT	ja	271 (10–75 mg p. o. SID)	Verbesserungen ab 50mg
2002 ⁵	Doxepin	nein	37 (75 mg Doxepin + 40 mg Piroxicam p. o. SID)	Remission während der Behandlung, bei Absetzen Rückkehr Symptome
SPASMOLYTIKA				
1970 ⁶	Flavoxat	ja	46 (200mg vs. 30 mg Propanthelin p. o.)	Flavoxat besser als Propanthelin
1975 ⁷	Flavoxat	ja	392 (200 mg p. o. QID vs. Phenazopyridin 200 mg p. o. QID)	Flavoxat besser als Phenazopyridin
GLYKOSAMINOGLYKANE				
1987 ⁸	PPS	nein	62 (100 mg p. o. TID)	Reduktion von Nokturie, Schmerz, Pollakisurie
1990 ⁹	PPS	ja	110 (100 mg p. o. TID)	Reduktion von Nokturie, Schmerz, Pollakisurie
1987 ¹⁰	PPS	nein	87 (200 mg p. o. BID)	Schmerzreduktion
2001 ¹¹	PPS	ja	380 (300 mg/Tag oder 600 mg/Tag oder 900 mg/Tag)	Hohe Dosis = besseres Ergebnis aber mehr GIT NW
2005 ¹²	PPS	ja	380 (300 mg/Tag oder 600 mg/Tag oder 900 mg/Tag)	Hohe Dosis = besseres Ergebnis aber mehr GIT NW
1987 ¹³	PPS	ja	72 (200 mg p. o. PPS)	NS
2015 ¹⁴	PPS	ja	368 (100 mg p. o. SID 100 mg p. o. TID)	
1985 ¹⁵	Heparin	nein	8 (5000 IE s. c. SID oder 2–3-mal/Woche)	Verbesserung
2005 ¹⁶	Heparin und PPS	nein	58 (nur PPS p. o. oder PPS p. o. + 5000 IE Heparin s. c. TID–SID)	Verbesserung in Kombination

KORTIKOSTEROIDE				
2005 ¹⁷	Prednisolon	nein	14 (5–25 mg p. o. SID)	Verbesserung
IMMUNSUPPRESSIVA				
2004 ¹⁸	CyA	nein	23 (1–3 mg/kg KGW p. o. SID)	Fast schmerzfrei, aber NW
2005 ¹⁹	CyA	ja	64 (1,5 mg/kg KGW p. o. BID oder 100 mg PPS p. o. TID)	CyA besser als PPS
ANTI-HISTAMINIKA				
2003 ²⁰	Hydroxyzin	ja	121 (PPS 100 mg p. o. TID +/- Placebo, 50 mg Hydroxyzin p. o. +/- PPS/Placebo)	PPS und Hydroxyzin besser als andere Kombinationen
1994 ²¹	Cimetidin	nein	9 (300 mg p. o. BID)	Symptomerleichterung /-remission
2001 ²²	Cimetidin	ja	36 (400 mg p. o. BID oder Placebo)	Reduktion von Schmerz, Nykturie

¹(LEE *et al.*, 2010), ²(KWON *et al.*, 2013), ³(VAN OPHOVEN *et al.*, 2004), ⁴(FOSTER *et al.*, 2010), ⁵(WAMMACK *et al.*, 2002), ⁶(BRADLEY & CAZORT, 1970), ⁷(GOULD, 1975), ⁸(PARSONS & MULHOLLAND, 1987), ⁹(MULHOLLAND *et al.*, 1990), ¹⁰(FRITJOFSSON *et al.*, 1987), ¹¹(NICKEL *et al.*, 2001), ¹²(NICKEL *et al.*, 2005), ¹³(HOLM-BENTZEN *et al.*, 1987), ¹⁴(NICKEL *et al.*, 2015), ¹⁵(LOSE *et al.*, 1985), ¹⁶(VAN OPHOVEN *et al.*, 2005), ¹⁷(SOUCY & GREGOIRE, 2005), ¹⁸(SAIRANEN *et al.*, 2004), ¹⁹(SAIRANEN *et al.*, 2005), ²⁰(SANT *et al.*, 2003), ²¹(SESHADRI *et al.*, 1994), ²²(THILAGARAJAH *et al.*, 2001)

Tab. 2 Studien zur intravesikalen Therapie zur Behandlung der interstitiellen Zystitis des Menschen

BCG = Bacille Calmette-Guérin, BID = zweimal täglich, CFU = koloniebildende Einheit, CyA = Cyclosporin A, CS = Chondroitinsulfat, DMSO = Dimethylsulfonamid, HA = Hyaluronsäure, IE = Internationale Einheit, KGW = Körpergewicht, NaBic = Natriumbikarbonat, NaCl = Natriumchlorid, NS = kein signifikanter Unterschied, NW = Nebenwirkungen, p. o. = per os, PPS = Pentosanpolysulfat, QID = viermal täglich, RTX = Resiniferatoxin, SID = einmal täglich, TID = dreimal täglich

Jahr	Wirkstoff	Kontrollierte Studie	Patientenzahl (Behandlung)	Wirksamkeit
GLYKOSAMINOGLYKANE				
1997 ¹	PPS	ja	10 (300 mg/50 ml NaCl)	Verbesserung
2008 ²	PPS	ja	41 (intravesikal + oral, oral + Placebo)	Intravesikal und oral besser als rein orale Therapie
1994 ³	Heparin	nein	48 (10.000 IE SID)	Verbesserung
2013 ⁴	Heparin	nein	32 (20.000 IE + 4 % Lidocain + NaBic)	Verbesserung unter Therapie
1996 ⁵	HA	nein	25 (40mg in NaCl)	Verbesserung ab der 4. Woche
2008 ⁶	HA	nein	121 (40mg in NaCl)	Verbesserung ab der 4. Woche
2011 ⁷	HA	nein	48 (40mg in NaCl)	Verbesserung ab der 4. Woche
2012 ⁸	HA + Lidocain	ja	48 (40 mg + 2 % Lidocain + NaBic oder 2 % Lidocain + NaBic)	Langanhaltende Symptom-erleichterung
2002 ⁹	CS	nein	18 (40 ml 2 % Lösung)	Verbesserung
2008 ¹⁰	CS	nein	286 (0,2 % Lösung)	Verbesserung
2009 ¹¹	CS	nein	53 (2,0 % Lösung)	Verbesserung
2010 ¹²	CS	ja	65 (2,0 % Lösung)	NS
2012 ¹³	CS	ja	98 (2,0 % Lösung)	NS
LOKALANÄSTHETIKUM				
2005 ¹⁴ 2008 ¹⁵ 2009 ¹⁶	Lidocain		Lidocain + Heparin und Nabic	Verbesserung
ANTIPHLOGISTIKA				
1987 ¹⁷	DMSO	nein	213 (50 ml einer 50 %-igen Lösung)	Initial Verbesserung
1988 ¹⁸ 1993 ¹⁹	DMSO	ja	33 bzw. 25 (50 ml einer 50 %-igen Lösung)	Initial Verbesserung, mit Heparin besser
NEUROTOXINE				
2000 ²⁰	RTX	ja	18 (30 ml NaCl + 10 nmol/l in 0,1 % Ethanol)	Verbesserung
2007 ²¹	RTX	nein	13 (10 nmol/l in 3 ml Ethanol + 27 ml NaCl)	Verbesserung
2005 ²²	RTX	ja	163 (50 ml von entweder 0,01 µmol, 0,05 µmol oder 0,10 µmol)	NS
LIPOSOME				
2009 ²³	Liposome	ja	24 (80 mg/40 ml destilliertes Wasser + PPS 100 mg TID p. o.)	Verbesserung, aber NS
2011 ²⁴	Liposome	nein	17 (80 mg/40 ml destilliertes Wasser)	Verbesserung

2014 ²⁵	Liposome	nein	(80mg/40 ml steriles Wasser)	Verbesserung
2014 ²⁶	Liposome	nein	8 (400 mg PPS eingekapselt in Liposome)	Verbesserung
BAKTERIEN				
1997 ²⁷ 1998 ²⁸	BCG	ja	30 (BCG mg)	Verbesserung
2005 ²⁹	BCG	ja	265 (5x10 ⁸ CFU in 549 ml NaCl oder 50 ml NaCl)	NS

¹(BADE *et al.*, 1997), ²(DAVIS *et al.*, 2008), ³(PARSONS *et al.*, 1994), ⁴(NOMIYA *et al.*, 2013), ⁵(MORALES *et al.*, 1996), ⁶(RIEDL *et al.*, 2008), ⁷(ENGELHARDT *et al.*, 2011), ⁸(LV *et al.*, 2012), ⁹(STEINHOFF *et al.*, 2002), ¹⁰(NORDLING & VAN OPHOVEN, 2008), ¹¹(NICKEL *et al.*, 2009a), ¹²(NICKEL *et al.*, 2010), ¹³(NICKEL *et al.*, 2012), ¹⁴(PARSONS, 2005), ¹⁵(WELK & TEICHMAN, 2008), ¹⁶(NICKEL *et al.*, 2009b), ¹⁷(SHIRLEY *et al.*, 1978), ¹⁸(PEREZ-MARRERO *et al.*, 1988), ¹⁹(PEREZ-MARRERO *et al.*, 1993), ²⁰(LAZZERI *et al.*, 2000), ²¹(PENG & KUO, 2007), ²²(PAYNE *et al.*, 2005), ²³(CHUANG *et al.*, 2009), ²⁴(LEE *et al.*, 2011), ²⁵(PETERS *et al.*, 2014), ²⁶(LANDER & SEE, 2014), ²⁷(PETERS *et al.*, 1997), ²⁸(PETERS *et al.*, 1998), ²⁹(MAYER *et al.*, 2005)

Tab. 3 Studien zur systemischen medikamentösen Therapie der feline idiopathischen Zystitis

AMT = Amitriptylin, BID = zweimal täglich, KGW = Körpergewicht, NAG = N-Acetyl-D-Glucosamin, NS = kein signifikanter Unterschied, PPS = Pentosanpolysulfat, p. o. = per os, s. c. = subkutan, SID = einmal täglich

Jahr	Wirkstoff	Kontrollierte Studie	Patientenzahl (Behandlung)	Wirksamkeit
ANALGETIKA				
2015 ¹	Meloxicam	ja	37 (0,1–0,01 mg/kg KGW p. o. SID)	NS
ANTIDEPRESSIVA				
1998 ²	AMT	nein	15 (10 mg/Katze p. o. SID)	Verbesserung
2003 ³	AMT	ja	31 (10 mg/Katze p. o. SID)	NS
2003 ⁴	AMT	ja	36 (5 mg/Katze p. o. SID)	NS
SPASMOLYTIKA				
2013 ⁵	Phenoxybenzamin, Prazosin	retrospektiv	192 (Prazosin 0,1–1 mg/Katze p. o. BID Phenoxybenzamin 2,5–4 mg/Katze p. o. BID)	Prazosin signifikant besser als Phenoxybenzamin
GLYKOSAMINOGLYKANE				
2009 ⁶	PPS	ja	107 (2, 8 oder 16 mg/kg KGW p. o. BID)	NS
2009 ⁷	PPS	ja	9 (3 mg/kg KGW s. c. oder Placebo)	NS
2004 ⁸	NAG	ja	(125 mg/Katze p. o. SID)	NS
KORTIKOSTEROIDE				
1996 ⁹	Prednisolon	ja	11 (1 mg/kg KGW p. o. BID)	NS

¹(DORSCH *et al.*, 2015), ²(CHEW *et al.*, 1998), ³(KRUGER *et al.*, 2003), ⁴(KRAIJER *et al.*, 2003), ⁵(HETRICK & DAVIDOW, 2013), ⁶(CHEW *et al.*, 2009), ⁷(WALLIUS & TIDHOLM, 2009), ⁸(GUNN-MOORE & SHENOY, 2004), ⁹(OSBORNE *et al.*, 1996),

Tab. 4 Studien zur intravesikalen Therapie der feline idiopathischen Zystitis

CS = Chondroitinsulfat, HA = Hyaluronsäure, KGW = Körpergewicht, NAG = N-Acetyl-D-Glucosamin, NaCl = Natriumchlorid, NaBic = Natriumbikarbonat, NS = kein signifikanter Unterschied

Jahr	Wirkstoff	Kontrollierte Studie	Patientenzahl (Behandlung)	Wirksamkeit
GLYKOSAMINOGLYKANE				
2013 ¹	CS, HA, NAG	ja	9 (Pro Katze 2,5ml der Mischung oder Placebo)	NS
LOKALANÄSTHETIKUM				
2012 ²	Lidocain	ja	26 (2 oder 4 mg/kg KGW Lidocain + NaBic 0,2 ml/kg KGW NaCl und NaBic)	NS

¹(BRADLEY & LAPPIN, 2013), ²(ZEZZA *et al.*, 2012)

Tab. 5 Studienprotokoll für diagnostische Maßnahmen

BID = zweimal täglich, FLUTD = Feline Lower Urinary Tract Disease, i. v. = intravenös, KGW = Körpergewicht, PPS = Pentosanpolysulfat, p. o. = per os, SID = einmal täglich, ST = Studientag, TID = dreimal täglich

	ST 0	ST 1	ST 2	ST 3	ST 4	ST 5
Diagnostische Maßnahmen						
Anamnese	X					
Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X	X
Blutbild	X					
Serumchemie	X	X*	X*			
Blutgas	X	X*	X*			
Urinuntersuchung	X	X	X	X	X	X
Urin – Bakteriologische Untersuchung	X		X			
Röntgen Abdomen	X					
Ultraschall Harntrakt	X					
Begleittherapie						
Buprenorphin 0,01 mg/kg KGW i. v. TID oder 0,01 mg/kg KGW p. o. BID	X	X	X	X	X	X
Harnblasendauerkatheter und geschlossenes System	X	X	X			
Angepasste Infusionstherapie	X	X	X	X	X	
Entfernung des Harnblasendauerkatheters			X			
Acepromazin 0,05 mg/kg KGW i. v. BID–TID		X	X			
Phenoxybenzamin 0,5 mg/kg KGW p. o. SID				X	X	X
Studientherapie						
Randomisierung	X					
PPS/Placebo intravesikal	X	X	X			
Beurteilung des Therapieerfolges						
Rekathetisierung notwendig?			X	X	X	X
Bestimmung der Zellzahlen (Erythrozyten und Leukozyten) im Urin	X	X	X	X	X	X
Klinische Beurteilung und Bestimmung des FLUTD-Score	X	X	X	X	X	X

*nochmals durchführen, falls Veränderungen an Studientag (ST) 0 und 1 vorhanden

Tab. 6 Score zur Beurteilung der Feline Lower Urinary Tract Disease (FLUTD)

ggr. = geringgradig, hgr. = hochgradig, HPF = high power field, mgr. = mittelgradig, o. b. B. = ohne besonderen Befund

FLUTD-Score von: _____ Datum: _____ Tag 0

0 = o.b.B. 1 = ggr., 2 = mgr., 3 = hgr. verändert

Allgemeinbefinden:

0 0 0 0
0 1 2 3

Sonstiges:

_ Urin makroskopisch blutig (2)
_ Urin mit trüben Beimengungen/Flocken (1)

Futteraufnahme (vor Einlieferung):

0 0 0 0
0 1 2 3

Urinuntersuchung:

_ Blut: +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)
_ Protein +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)
_ Erythrozyten/HPF
_ 0–4 (0)
_ 5–15 (1)
_ 16–50 = „zahlreich“ (2)
_ 51–100 = „massenhaft“ (3)

Palpatorische Blasengröße:

0 0 0 0
0 1 2 3

Abdominale Schmerzen bei Palpation:

0 0 0 0
0 1 2 3

_ Leukozyten/HPF
_ keine (0)
_ 0–5 (1)
_ 6–12 = „zahlreich“ (2)
_ >12 = „massenhaft“ (3)
_ Bakterien? JA O NEIN O

Besonderheiten: _____

Punktzahl: _____

FLUTD-Score von: _____ Datum: _____ Tag 1

0 = o.b.B. 1 = ggr., 2 = mgr., 3 = hgr. verändert

Allgemeinbefinden:

0 0 0 0
0 1 2 3

Sonstiges:

_ Urin makroskopisch blutig (2)
_ Urin mit trüben Beimengungen/Flocken (1)

Futteraufnahme (vor Einlieferung):

0 0 0 0
0 1 2 3

Urinuntersuchung:

_ Blut: +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)
_ Protein +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)
_ Erythrozyten/HPF
_ 0–4 (0)
_ 5–15 (1)
_ 16–50 = „zahlreich“ (2)
_ 51–100 = „massenhaft“ (3)

Palpatorische Blasengröße:

0 0 0 0
0 1 2 3

Abdominale Schmerzen bei Palpation:

0 0 0 0
0 1 2 3

_ Leukozyten/HPF
_ keine (0)
_ 0–5 (1)
_ 6–12 = „zahlreich“ (2)
_ >12 = „massenhaft“ (3)
_ Bakterien? JA O NEIN O

Besonderheiten: _____

Punktzahl: _____

FLUTD-Score von: _____

Datum: _____ Tag 2

*0 = o.b.B. 1 = ggr., 2 = mgr., 3 = hgr. verändert***Allgemeinbefinden:**O O O O
0 1 2 3**Sonstiges:**_ Urin makroskopisch blutig (2)
_ Urin mit trüben Beimengungen/Flocken (1)**Futteraufnahme (vor Einlieferung):**O O O O
0 1 2 3**Urinuntersuchung:**_ Blut: +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)
_ Protein +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)
_ Erythrozyten/HPF
_ 0-4 (0)
_ 5-15 (1)
_ 16-50 = „zahlreich“ (2)
_ 51-100 = „massenhaft“ (3)**Palpatorische Blasengröße:**O O O O
0 1 2 3**Abdominale Schmerzen bei Palpation:**O O O O
0 1 2 3_ Leukozyten/HPF
_ keine (0)
_ 0-5 (1)
_ 6-12 = „zahlreich“ (2)
_ >12 = „massenhaft“ (3)
_ Bakterien? JA O NEIN O

Besonderheiten: _____

Punktzahl: _____

FLUTD-Score von: _____

Datum: _____ Tag 3

*0 = o.b.B. 1 = ggr., 2 = mgr., 3 = hgr. verändert***Allgemeinbefinden:**O O O O
0 1 2 3**Sonstiges:**_ Urin makroskopisch blutig (2)
_ Urin mit trüben Beimengungen/Flocken (1)**Futteraufnahme (vor Einlieferung):**O O O O
0 1 2 3**Urinuntersuchung:**_ Blut: +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)
_ Protein +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)
_ Erythrozyten/HPF
_ 0-4 (0)
_ 5-15 (1)
_ 16-50 = „zahlreich“ (2)
_ 51-100 = „massenhaft“ (3)**Palpatorische Blasengröße:**O O O O
0 1 2 3**Abdominale Schmerzen bei Palpation:**O O O O
0 1 2 3_ Leukozyten/HPF
_ keine (0)
_ 0-5 (1)
_ 6-12 = „zahlreich“ (2)
_ >12 = „massenhaft“ (3)
_ Bakterien? JA O NEIN O

Besonderheiten: _____

Punktzahl: _____

Neuer Katheter nötig? JA O NEIN O

FLUTD-Score von: _____

Datum: _____ **Tag 4***0 = o.b.B. 1 = ggr., 2 = mgr., 3 = hgr. verändert***Allgemeinbefinden:**

O O O O

0 1 2 3

Sonstiges:

_ Urin makroskopisch blutig (2)

_ Urin mit trüben Beimengungen/Flocken (1)

Futteraufnahme (vor Einlieferung):

O O O O

0 1 2 3

Urinuntersuchung:

_ Blut: +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)

_ Protein +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)

_ Erythrozyten/HPF

_ 0-4 (0)

_ 5-15 (1)

_ 16-50 = „zahlreich“ (2)

_ 51-100 = „massenhaft“ (3)

Palpatorische Blasengröße:

O O O O

0 1 2 3

Abdominale Schmerzen bei Palpation:

O O O O

0 1 2 3

_ Leukozyten/HPF

_ keine (0)

_ 0-5 (1)

_ 6-12 = „zahlreich“ (2)

_ >12 = „massenhaft“ (3)

_ Bakterien? JA O, NEIN O

Besonderheiten: _____

Punktzahl: _____

Neuer Katheter nötig? JA O NEIN O

FLUTD-Score von: _____

Datum: _____ **Tag 5***0 = o.b.B. 1 = ggr., 2 = mgr., 3 = hgr. verändert***Allgemeinbefinden:**

O O O O

0 1 2 3

Sonstiges:

_ Urin makroskopisch blutig (2)

_ Urin mit trüben Beimengungen/Flocken (1)

Futteraufnahme (vor Einlieferung):

O O O O

0 1 2 3

Urinuntersuchung:

_ Blut: +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)

_ Protein +_ (1) ++_ (2) +++_ (3) ++++_ (4)

_ Erythrozyten/HPF

_ 0-4 (0)

_ 5-15 (1)

_ 16-50 = „zahlreich“ (2)

_ 51-100 = „massenhaft“ (3)

Palpatorische Blasengröße:

O O O O

0 1 2 3

Abdominale Schmerzen bei Palpation:

O O O O

0 1 2 3

_ Leukozyten/HPF

_ keine (0)

_ 0-5 (1)

_ 6-12 = „zahlreich“ (2)

_ >12 = „massenhaft“ (3)

_ Bakterien? JA O, NEIN O

Besonderheiten: _____

Punktzahl: _____

Neuer Katheter nötig? JA O NEIN O

Tab. 7 Patientendaten

EKH = Europäische Kurzhaarkatze, FIC = Feline Idiopathische Zystitis, J = Ja, K = Karthäuserkatze, m = männlich intakt, mk = männlich kastriert, N = Nein, P = Perserkatze, PPS = Pentosanpolysulfat

Gruppe	Patientennummer	Rasse	Alter (Jahre)	Geschlecht	FIC-Episode	Reobstruktion
PPS						
	1	EKH	2	mk	II	N
	2	K	7,5	m	I	J
	5	EKH	7,5	mk	I	N
	8	K	10,5	mk	II	N
	9	EKH	7,5	mk	I	N
	11	P	7,5	mk	I	N
	15	K	8,5	mk	I	N
	17	EKH	6	mk	II	N
	21	P	8	mk	I	N
	23	P	5	mk	II	J
	24	EKH	5	mk	I	N
	25	EKH	5,5	m	I	N
	27	EKH	3	m	II	N
	31	EKH	4	mk	II	N
	38	EKH	3,5	mk	I	J
	44	EKH	6,8	mk	I	N
	49	EKH	6	mk	I	N
	50	EKH	7,5	mk	I	N
PLACEBO						
	3	EKH	4,5	mk	I	N
	6	EKH	4,5	mk	I	N
	12	EKH	5	m	II	N
	13	EKH	8	mk	I	N
	14	EKH	3	m	I	N
	16	EKH	13,5	mk	II	J
	20	EKH	8,5	mk	I	N
	26	EKH	11	mk	II	N
	32	EKH	5	mk	I	J
	33	EKH	15	mk	I	N
	34	EKH	5	m	I	N
	40	EKH	9	mk	I	N
	43	EKH	4	mk	II	N
	45	EKH	5	mk	I	N
	46	K	1	mk	I	N
	47	P	2	mk	I	J
	48	K	4	mk	I	N

Tab. 8 Initiale Urinanalysen der Patienten

Einteilung der Erythrozyten (Erys): zahlreich = 16–50/HPF, massenhaft = 51–100/HPF, Einteilung der Leukozyten (Leukos): zahlreich = 6–12/HPF, massenhaft = 13–19/HPF, HPF = High power field, PPS = Pentosanpolysulfat, USG = Urinspezifisches Gewicht

Gruppe	Patienten- nummer	USG	pH	Protein- urie	Hämaturie	Erys/HPF	Leukos/ HPF
PPS							
	1	1020	6	2+	4+	massenhaft	zahlreich
	2	1025	7	3+	4+	massenhaft	0–5
	5	1030	6	3+	4+	zahlreich	0–5
	8	1048	6,5	2+	4+	zahlreich	0–5
	9	1015	8	3+	4+	massenhaft	zahlreich
	11	1055	6	1+	4+	zahlreich	0–5
	15	1025	7,5	1+	0	0	0–5
	17	1030	6	2+	4+	massenhaft	0–5
	21	1043	7	3+	4+		
	23	1025	7	3+	4+	massenhaft	0–5
	24	1036	8	3+	2+		
	25	1028	8	3+	4+	massenhaft	zahlreich
	27	1035	7	3+	4+	zahlreich	0–5
	31	1045	7	2+	4+		
	38	1020	6	2+	4+	massenhaft	0–5
	44	1049	6,5	3+	4+	massenhaft	0–5
	49	1030	8	4+	4+	massenhaft	0–5
	50	1036	8	3+	4+	massenhaft	zahlreich
PLACEBO							
	3	1035	8	3+	4+	0	0–5
	6	1024	8,5	3+	4+	zahlreich	0–5
	12	1045	8,5	2+	4+	massenhaft	0–5
	13	1026	6,5	3+	4+	massenhaft	massenhaft
	14	1016	7	3+	4+	massenhaft	zahlreich
	16	1039	6,5	1+	4+		
	20	1050	6	2+			
	26	1037	7	3+	4+	zahlreich	0–5
	32	1044	7	2+	4+		
	33	1043	6	2+	4+	massenhaft	0
	34	1016	7	3+	4+	massenhaft	zahlreich
	40	1012	7	3+	4+	massenhaft	
	43	1044	8	1+	4+	massenhaft	0–5
	45	1033	7	2+	3+	massenhaft	massenhaft
	46	1030	6	3+	4+	massenhaft	0–5
	47	1019	7	3+	4+	massenhaft	0–5
	48	1025	5,5	2+	4+	zahlreich	zahlreich

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abatangelo G, Martelli M, Vecchia P. Healing of hyaluronic acid-enriched wounds: histological observations. *J Surg Res.* 1983; 35: 410-6.

Altman D, Lundholm C, Milsom I, Pecker R, Fall M, Iliadou AN, Pedersen NL. The genetic and environmental contribution to the occurrence of bladder pain syndrome: an empirical approach in a nationwide population sample. *Eur Urol.* 2011; 59: 280-5.

Anderson VR, Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs.* 2006; 66: 821-35.

Appendino G, Szallasi A. Euphorbium: modern research on its active principle, resiniferatoxin, revives an ancient medicine. *Life Sci.* 1997; 60: 681-96.

Avelino A, Cruz F. TRPV1 (vanilloid receptor) in the urinary tract: expression, function and clinical applications. *N-S Arch Pharmacol.* 2006; 373: 287-99.

Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2003; 25: 81-104.

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.

Barrington JW, Stephenson TP. Pentosanpolysulphate for interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1997; 8: 293-5.

Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, Eadie MJ. Anticonvulsant therapy in aged patients. Clinical pharmacokinetic considerations. *Drugs Aging.* 1997; 10: 278-89.

Binder I, Rossbach G, van Ophoven A. The complexity of chronic pelvic pain

exemplified by the condition currently called interstitial cystitis. Part 2: Treatment. *Aktuelle Urol.* 2008; 39: 289-97.

Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC. DMSO: effect on bladder afferent neurons and nitric oxide release. *J Urol.* 1997; 158: 1989-95.

Bradley AM, Lappin MR. Intravesical glycosaminoglycans for obstructive feline idiopathic cystitis: a pilot study. *J Feline Med Surg.* 2013; 16: 504-6.

Bradley DV, Cazort RJ. Relief of bladder spasm by flavoxate. A comparative study. *J Clin Pharmacol J New Drugs.* 1970; 10: 65-8.

Buffington CA, Blaisdell JL, Binns SP, Jr., Woodworth BE. Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. *J Urol.* 1996; 155: 1801-4.

Buffington CA, Chew DJ, Kendall MS, Scrivani PV, Thompson SB, Blaisdell JL, Woodworth BE. Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J Am Vet Med Assoc.* 1997; 210: 46-50.

Buffington CA. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol.* 2004; 172: 1242-8.

Buffington CA. Idiopathic cystitis in domestic cats--beyond the lower urinary tract. *J Vet Intern Med.* 2011; 25: 784-96.

Butrick CW, Sanford D, Hou Q, Mahnken JD. Chronic pelvic pain syndromes: clinical, urodynamic, and urothelial observations. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009; 20: 1047-53.

Cameron AP, Gajewski JB. Bladder outlet obstruction in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28: 944-8.

Cameron ME, Casey RA, Bradshaw JW, Waran NK, Gunn-Moore DA. A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. *J Small Anim Pract.* 2004; 45: 144-7.

Chew DJ, Buffington CA, Kendall MS, DiBartola SP, Woodworth BE. Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1998; 213: 1282-6.

Chew DJ, Bartges J, Adams L, Kruger B, Buffington C. Randomized, placebo-controlled clinical trial of pentosan polysulfate sodium for treatment of feline interstitial (idiopathic) cystitis [abstract]. *J Vet Intern Med.* 2009; 23: 690.

Chiang G, Patra P, Letourneau R, Jeudy S, Boucher W, Green M, Sant GR, Theoharides TC. Pentosanpolysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *J Urol.* 2000; 164: 2119-25.

Chiang G, Patra P, Letourneau R, Jeudy S, Boucher W, Green M, Sant GR, Theoharides TC. Pentosanpolysulfate (Elmiron) is a potent inhibitor of mast cell histamine secretion. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 539: 713-29.

Christmas TJ, Rode J, Chapple CR, Milroy EJ, Turner-Warwick RT. Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990; 416: 447-51.

Chuang YC, Lee WC, Lee WC, Chiang PH. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol.* 2009; 182: 1393-400.

Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM, Jr., McKinlay JB. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol.* 2007; 177: 1390-4.

Cooper ES, Owens TJ, Chew DJ, Buffington CA. A protocol for managing urethral obstruction in male cats without urethral catheterization. *J Am Vet Med Assoc.* 2010; 237: 1261-6.

Cunha MG, Freitas GC, Carregaro AB, Gomes K, Cunha JP, Beckmann DV, Pippi NL. Renal and cardiorespiratory effects of treatment with lactated Ringer's solution or physiologic saline (0.9% NaCl) solution in cats with experimentally induced urethral obstruction. *Am J Vet Res.* 2010; 71: 840-6.

Dasgupta J, Tincello DG. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: an update. *Maturitas.* 2009; 64: 212-7.

Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol.* 2008; 179: 177-85.

Davis NF, Brady CM, Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 175: 30-7.

Dees JE. The use of cortisone in interstitial cystitis: a preliminary report. *J Urol.* 1953; 69: 496-502.

Defauw PA, Van de Maele I, Duchateau L, Polis IE, Saunders JH, Daminet S. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* 2011; 13: 967-75.

Donin NM, Lenis AT, Holden S, Drakaki A, Pantuck A, Belldegrun A, Chamie K. Immunotherapy in the Treatment of Urothelial Carcinoma. *J Urol.* 2016; [Epub ahead of print].

Dorsch R, Zellner F, Schulz B, Sauter-Louis C, Hartmann K. Evaluation of meloxicam for the treatment of obstructive feline idiopathic cystitis. *J Feline Med*

Surg. 2015; [Epub ahead of print].

Dru Forrester S, Roudebush P. Evidence-based management of feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007; 37: 533-58.

Eisenberg BW, Waldrop JE, Allen SE, Brisson JO, Aloisio KM, Horton NJ. Evaluation of risk factors associated with recurrent obstruction in cats treated medically for urethral obstruction. *J Am Vet Med Assoc.* 2013; 243: 1140-6.

Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain.* 2006; 10: 667-76.

Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J.* 2011; 22: 401-5.

Evans MS, Reid KH, Sharp JB, Jr. Dimethylsulfoxide (DMSO) blocks conduction in peripheral nerve C fibers: a possible mechanism of analgesia. *Neurosci Lett.* 1993; 150: 145-8.

Ferjan I, Erjavec F. Changes in histamine and serotonin secretion from rat peritoneal mast cells caused by antidepressants. *Inflamm Res.* 1996; 45: 141-4.

Foster HE, Jr., Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, Yang CC, Chai TC, Kreder KJ, Peters KM, Lukacz ES, FitzGerald MP, Cen L, Landis JR, Propert KJ, Yang W, Kusek JW, Nyberg LM. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol.* 2010; 183: 1853-8.

Francis BJ, Wells RJ, Rao S, Hackett TB. Retrospective study to characterize post-obstructive diuresis in cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg.* 2010; 12: 606-8.

Fraser MO, Chuang YC, Tyagi P, Yokoyama T, Yoshimura N, Huang L, De Groat WC, Chancellor MB. Intravesical liposome administration--a novel treatment for hyperactive bladder in the rat. *Urology*. 2003; 61: 656-63.

Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R, Persson BE, Ruutu M. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol*. 1987; 138: 508-12.

Fröhlich L, Hartmann K, Sautter-Louis C, Dorsch R. Postobstructive diuresis in cats with naturally occurring lower urinary tract obstruction: incidence, severity and association with laboratory parameters on admission. *J Feline Med Surg*. 2015; [Epub ahead of print].

Gerber B, Boretti FS, Kley S, Laluha P, Muller C, Sieber N, Unterer S, Wenger M, Fluckiger M, Glaus T, Reusch CE. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract*. 2005; 46: 571-7.

Gerber B, Eichenberger S, Reusch CE. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. *J Feline Med Surg*. 2008; 10: 16-23.

Ghose K. Cystitis and nonsteroidal antiinflammatory drugs: an incidental association or an adverse effect? *N Z Med J*. 1993; 106: 501-3.

Giannantoni A, Di Stasi SM, Chancellor MB, Costantini E, Porena M. New frontiers in intravesical therapies and drug delivery. *Eur Urol*. 2006; 50: 1183-93.

Goldberg RL, Toole BP. Hyaluronate inhibition of cell proliferation. *Arthritis Rheum*. 1987; 30: 769-78.

Gould S. Urinary tract disorders. Clinical comparison of flavoxate and phenazopyridine. *Urology*. 1975; 5: 612-5.

Gunn-Moore DA. Feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg*. 2003; 5:

133-8.

Gunn-Moore DA, Cameron ME. A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* 2004; 6: 133-8.

Gunn-Moore DA, Shenoy CM. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* 2004; 6: 219-25.

Guo C, Yang B, Gu W, Peng B, Xia S, Yang F, Wen D, Geng J, Zhang Y, Zheng J. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of storage lower urinary tract symptoms in patients with either interstitial cystitis or detrusor overactivity: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8: e82591.

Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 1989; 141: 846-8.

Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1997; 49: 93-9.

Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Newman D, Nyberg L, Jr., Payne CK, Wesselmann U, Faraday MM. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2011; 185: 2162-70.

Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM, American Urological A. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2015; 193: 1545-53.

Hansen HC. Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin. *South Med J.* 2000; 93: 238-42.

Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B.

Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain*. 2009; 10: 316-22.

Henry R, Patterson L, Avery N, Tanzola R, Tod D, Hunter D, Nickel JC, Morales A. Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol*. 2001; 165: 1900-3.

Hetrick PF, Davidow EB. Initial treatment factors associated with feline urethral obstruction recurrence rate: 192 cases (2004-2010). *J Am Vet Med Assoc*. 2013; 243: 512-9.

Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B, Lose G, Kristensen JK, Pedersen RH, Krarup T, Feggetter J, Bates P, Barnard R, et al. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *J Urol*. 1987; 138: 503-7.

Holm-Bentzen M. Pathology, pathophysiology, and pathogenesis of painful bladder diseases. *Urol Res*. 1989; 17: 203-9.

Holm-Bentzen M, Ammitzbøll T, Hald T. Glycosaminoglycans on the surface of the human urothelium: a preliminary report. *Neurourol Urodyn*. 1986; 5: 519-23.

Hostutler RA, Chew DJ, DiBartola SP. Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2005; 35: 147-70.

Hugonnard M, Chalvet-Monfray K, Dernis J, Pouzot-Nevoret C, Barthelemy A, Vialard J, Goy-Thollot I. Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study. *J Feline Med Surg*. 2013; 15: 843-8.

Hurst RE, Rhodes S, Adamson P, Parsons C, Roy J. Functional and structural characteristics of the glycosaminoglycans of the bladder luminal surface. *J Urol*.

1987; 138: 433-7.

Hurst RE, Parsons C, Roy J, Young J. Urinary glycosaminoglycan excretion as a laboratory marker in the diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol.* 1993; 149: 31-5.

Hurst RE, Zebrowski R. Identification of proteoglycans present at high density on bovine and human bladder luminal surface. *J Urol.* 1994; 152: 1641-5.

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.

Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urol Clin North Am.* 1997; 50: 39-43.

Jacob SW, Herschler R. Pharmacology of DMSO. *Cryobiology.* 1986; 23: 14-27.

Jepsen JV, Sall M, Rhodes PR, Schmidt D, Messing E, Bruskewitz RC. Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis. *Urology.* 1998; 51: 381-7.

Kim J, Freeman MR. Antiproliferative factor signaling and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Neurourol J.* 2011; 15: 184-91.

Kohler FP, Morales PA. Cystometric evaluation of flavoxate hydrochloride in normal and neurogenic bladders. *J Urol.* 1968; 100: 729-30.

Krajcer M, Fink-Gremmels J, Nickel RF. The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study. *J Feline Med Surg.* 2003; 5: 191-6.

Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, Wickstrom SL, Johnston GR, Fletcher TF,

Brown PA. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1991; 199: 211-6.

Kruger JM, Conway TS, Kaneene JB, Perry RL, Hagenlocker E, Golombek A, Stuhler J. Randomized controlled trial of the efficacy of short-term amitriptyline administration for treatment of acute, nonobstructive, idiopathic lower urinary tract disease in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2003; 222: 749-58.

Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP. Changing paradigms of feline idiopathic cystitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009; 39: 15-40.

Kruger JM, Osborne, J. Chapter 205: Management of Feline nonobstructive Idiopathic Cystitis, In: *Kirk's Current Veterinary Therapy.* St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2008: 944 -50.

Kurth K, Lowell Parsons C. The interstitial cystitis syndrome: intravesical and oral treatment. *Eur Urol Suppl.* 2003; 2: 2-9.

Kwon WA, Ahn SH, Oh TH, Lee JW, Han DY, Jeong HJ. Effect of low-dose triple therapy using gabapentin, amitriptyline, and a nonsteroidal anti-inflammatory drug for overactive bladder symptoms in patients with bladder pain syndrome. *Int Neurourol J.* 2013; 17: 78-82.

Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1980; 124: 38-40.

Lander EB, See JR. Intravesical instillation of pentosan polysulfate encapsulated in a liposome nanocarrier for interstitial cystitis. *Am J Clin Exp Urol.* 2014; 2: 145-8.

Lascelles B, Robertson S, Taylor P, Hauptman J. Comparison of the pharmacokinetics and thermal antinociceptive pharmacodynamics of 20 µg kg⁻¹ buprenorphine administered sublingually or intravenously in cats [abstract]. *Vet*

Anaesth Analg. 2003; 30: 108.

Lascelles D, Waterman A. Analgesia in cats. In Practice. 1997; 19: 203-13.

Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M, Zanollo A, Barbagli G, Turini D. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitive disorder: a randomized placebo controlled study. J Urol. 2000; 164: 676-9.

Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states [abstract]. Drugs. 1993; 46: 313-40.

Lee JW, Han DY, Jeong HJ. Bladder pain syndrome treated with triple therapy with gabapentin, amitriptyline, and a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Int Neurourol J. 2010; 14: 256-60.

Lee WC, Chuang YC, Lee WC, Chiang PH. Safety and dose flexibility clinical evaluation of intravesical liposome in patients with interstitial cystitis or painful bladder syndrome. Kaohsiung J Med Sci. 2011; 27: 437-40.

Lees GE, Osborne CA, Stevens JB, Ward GE. Adverse effects caused by polypropylene and polyvinyl feline urinary catheters. Am J Vet Res. 1980; 41: 1836-40.

Lefevre-Borg F, O'Connor SE, Schoemaker H, Hicks PE, Lechaire J, Gautier E, Pierre F, Pimoule C, Manoury P, Langer SZ. Alfuzosin, a selective alpha 1-adrenoceptor antagonist in the lower urinary tract. Br J Pharmacol. 1993; 109: 1282-9.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. J Am Vet Med Assoc. 2001; 218: 1429-35.

Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial

permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet.* 1990; 171: 493-6.

Lose G, Jespersen J, Frandsen B, Hojensgard JC, Astrup T. Subcutaneous heparin in the treatment of interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 1985; 19: 27-9.

Lubeck DP, Whitmore K, Sant GR, Alvarez-Horine S, Lai C. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology.* 2001; 57: 62-6.

Lv YS, Zhou HL, Mao HP, Gao R, Wang YD, Xue XY. Intravesical hyaluronic acid and alkalized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J.* 2012; 23: 1715-20.

March P, Teng B, Westropp J, Buffington T. Effects of resiniferatoxin on the neurogenic component of feline interstitial cystitis. *Urology.* 2001; 57: 114.

Marks SL, Straeter-Knowlen IM, Moore M, Speth R, Rishniw M, Knowlen GG. Effects of acepromazine maleate and phenoxybenzamine on urethral pressure profiles of anesthetized, healthy, sexually intact male cats. *Am J Vet Res.* 1996; 57: 1497-500.

Mawby DI, Meric SM, Crichlow EC, Papich MG. Pharmacological relaxation of the urethra in male cats: a study of the effects of phenoxybenzamine, diazepam, nifedipine and xylazine. *Can J Vet Res.* 1991; 55: 28-32.

Mayer R, Propert 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.

Minogiannis P, El-Mansoury M, Betances JA, Sant GR, Theoharides TC. Hydroxyzine inhibits neurogenic bladder mast cell activation. *Int J*

Immunopharmacol. 1998; 20: 553-63.

Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol.* 1996; 156: 45-8.

Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology.* 1990; 35: 552-8.

Nickel JC, Forrest J, Barkin J, Payne C, Mosbaugh P. Safety and efficacy of up to 900 mg/day polysulfate sodium (elmiron) in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2001; 57: 122-3.

Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernandez-Graulau J, Kaufman D, Lloyd K, Evans RJ, Parsons CL, Atkinson LE. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology.* 2005; 65: 654-8.

Nickel JC. Opioids for chronic prostatitis and interstitial cystitis: lessons learned from the 11th World Congress on Pain. *Urology.* 2006; 68: 697-701.

Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. *Urology.* 2008; 71: 57-61.

Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, Irvine-Bird K. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int.* 2009a; 103: 56-60.

Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009b; 103: 910-8.

Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2010; 76: 804-9.

Nickel JC, Tripp D, Gordon A, Pontari M, Shoskes D, Peters KM, Doggweiler R, Baranowski AP. Update on urologic pelvic pain syndromes: highlights from the 2010 international chronic pelvic pain symposium and workshop, august 29, 2010, kingston, ontario, Canada. *Rev Urol*. 2011; 13: 39-49.

Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2012; 79: 1220-4.

Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, Baseman AS. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2015; 193: 857-62.

Nomiya A, Naruse T, Niimi A, Nishimatsu H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2013; 20: 1118-22.

Nordling J, van Ophoven A. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2008; 58: 328-35.

Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, Johnston GR, Polzin DJ, Ulrich LK, Sanna J. Prednisolone therapy of idiopathic feline lower urinary tract disease: a double-blind clinical study. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1996; 26: 563-9.

Panchaphanpong J, Asawakarn T, Pusoonthornthum R. Effects of oral administration of N-acetyl-D-glucosamine on plasma and urine concentrations of

glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res.* 2011; 72: 843-50.

Pang X, Marchand J, Sant GR, Kream RM, Theoharides TC. Increased number of substance P positive nerve fibres in interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1995; 75: 744-50.

Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis-a practical approach. *Urology.* 1997; 49: 105-7.

Parsons CL, Greenspan C, Moore SW, Mulholland SG. Role of surface mucin in primary antibacterial defense of bladder. *Urology.* 1977; 9: 48-52.

Parsons CL, Stauffer C, Schmidt JD. Bladder-surface glycosaminoglycans: an efficient mechanism of environmental adaptation. *Science.* 1980; 208: 605-7.

Parsons CL. Sodium pentosanpolysulfate treatment of interstitial cystitis: an update. *Urology.* 1987; 29: 14-6.

Parsons CL, Mulholland SG. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol.* 1987; 138: 513-6.

Parsons CL, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. *J Urol.* 1990; 143: 139-42.

Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol.* 1991; 145: 732-5.

Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol.* 1993; 150: 845-8.

Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol.* 1994; 73: 504-7.

Parsons CL. Potassium sensitivity test. *Tech Urol.* 1996; 2: 171-3.

Parsons CL. Epithelial coating techniques in the treatment of interstitial cystitis. *Urology.* 1997; 49: 100-4.

Parsons CL, Forrest J, Nickel JC, Evans R, Lloyd LK, Barkin J, Mosbaugh PG, Kaufman DM, Hernandez-Graulau JM, Atkinson L, Albrecht D. Effect of pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity. *Urology.* 2002; 59: 329-33.

Parsons CL. Current strategies for managing interstitial cystitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5: 287-93.

Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalinized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2005; 65: 45-8.

Parsons CL, Greene RA, Chung M, Stanford EJ, Singh G. Abnormal urinary potassium metabolism in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2005; 173: 1182-5.

Parsons CL. The potassium sensitivity test: a new gold standard for diagnosing and understanding the pathophysiology of interstitial cystitis. *J Urol.* 2009; 182: 432-4.

Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, Evans RJ, Whitmore KE, Antoci JP, Perez-Marrero R, Jacoby K, Diokno AC, O'Reilly KJ, Griebing TL, Vasavada SP, Yu AS, Frumkin LR. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2005; 173: 1590-4.

Peng CH, Kuo HC. Multiple intravesical instillations of low-dose resiniferatoxin in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urol Int.* 2007; 78: 78-81.

Pereira DA, Aguiar JA, Hagiwara MK, Michelacci YM. Changes in cat urinary

glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1672: 1-11.

Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol*. 1988; 140: 36-9.

Perez-Marrero R, Emerson LE, Maharajh DO, Juma S. Prolongation of response to DMSO by heparin maintenance. *Urology*. 1993; 41: 64-6.

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.

Peters K, Diokno A, Steinert B, Gonzalez J. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup. *J Urol*. 1998; 159: 1483-6.

Peters K, Hasenau D, Killinger K, Chancellor M, Anthony M, Kaufman J. Liposomal bladder instillations for IC/BPS: an open-label clinical evaluation. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46: 2291-5.

Phatak S, Foster HE, Jr. The management of interstitial cystitis: an update. *Nat Clin Pract Urol*. 2006; 3: 45-53.

Plumb D (2008) *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 6th edn. PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, USA

Polzin DJ, Osborne CA, Bartges JW. Management of postrenal azotemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1996; 26: 507-13.

Pontari MA, Hanno PM, Wein AJ. Logical and systematic approach to the evaluation and management of patients suspected of having interstitial cystitis.

Urology. 1997; 49: 114-20.

Pool TL. Interstitial cystitis: clinical considerations and treatment. Clin Obstet Gynecol. 1967; 10: 185-91.

Ratner V. Current controversies that adversely affect interstitial cystitis patients. Urology. 2001; 57: 89-94.

Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. Nat Rev Urol. 2014; 11: 153-62.

Reimer K, Fleischer W, Brogmann B, Schreier H, Burkhard P, Lanzendorfer A, Gumbel H, Hoekstra H, Behrens-Baumann W. Povidone-iodine liposomes--an overview. Dermatology. 1997; 195 Suppl 2: 93-9.

Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pfluger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008; 19: 717-21.

Rieser TM. Urinary tract emergencies. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2005; 35: 359-73.

Robertson SA, Taylor PM, Sear JW. Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. Vet Rec. 2003; 152: 675-8.

Robertson SA, Taylor PM. Pain management in cats--past, present and future. Part 2. Treatment of pain--clinical pharmacology. J Feline Med Surg. 2004; 6: 321-33.

Robertson SA, Lascelles BD, Taylor PM, Sear JW. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. J Vet Pharmacol Ther. 2005; 28: 453-60.

Robertson SA. Managing pain in feline patients. Vet Clin North Am Small Anim

Pract. 2005; 35: 129-46.

Saevik BK, Trangerud C, Ottesen N, Sorum H, Eggertsdottir AV. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg.* 2011; 13: 410-7.

Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol.* 2004; 171: 2138-41.

Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, Ruutu M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol.* 2005; 174: 2235-8.

Sams WM, Jr. The effects of dimethyl sulfoxide on nerve conduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1967; 141: 242-7.

Sant GR. Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (Rimso-50) in treatment of interstitial cystitis. *Urology.* 1987; 29: 17-21.

Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, Hardy C, Landis JR, Mayer R, Madigan R, Messing EM, Peters K, Theoharides TC, Warren J, Wein AJ, Steers W, Kusek JW, Nyberg LM. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2003; 170: 810-5.

Segev G, Livne H, Ranen E, Lavy E. Urethral obstruction in cats: predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. *J Feline Med Surg.* 2011; 13: 101-8.

Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology.* 1994; 44: 614-6.

Setnikar I, Ravasi MT, Da Re P. Pharmacological properties of piperidinoethyl-3-methylflavone-8-carboxylate hydrochloride, a smooth-muscle relaxant. *J*

Pharmacol Exp Ther. 1960; 130: 356-63.

Shirley SW, Stewart BH, Mirelman S. Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders. *Urology*. 1978; 11: 215-20.

Simon M, McClanahan RH, Shah JF, Repko T, Modi NB. Metabolism of [3H]pentosan polysulfate sodium (PPS) in healthy human volunteers. *Xenobiotica*. 2005; 35: 775-84.

Smith C, Schiller A, Smith A, Wells S, Kissil M. Effects of indwelling urinary catheters in male cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1981; 17: 427-33.

Soucy F, Gregoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol*. 2005; 173: 841-3.

Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *Can J Urol*. 2002; 9: 1454-8.

Straeter-Knowlen IM, Marks SL, Rishniw M, Speth RC, Wirth W, Knowlen GC. Urethral pressure response to smooth and skeletal muscle relaxants in anesthetized, adult male cats with naturally acquired urethral obstruction. *Am J Vet Res*. 1995; 56: 919-23.

Szallasi A, Blumberg PM. Resiniferatoxin and its analogs provide novel insights into the pharmacology of the vanilloid (capsaicin) receptor. *Life Sci*. 1990; 47: 1399-408.

Taylor PM, Robertson SA, Dixon MJ, Ruprah M, Sear JW, Lascelles BD, Waters C, Bloomfield M. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *J Vet Pharmacol Ther*. 2001; 24: 391-8.

Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology*. 1997; 49: 108-10.

Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2001; 87: 207-12.

Tyagi P, Tyagi S, Kaufman J, Huang L, de Miguel F. Local drug delivery to bladder using technology innovations. *Urol Clin North Am.* 2006; 33: 519-30.

Tyagi P, Hsieh VC, Yoshimura N, Kaufman J, Chancellor MB. Instillation of liposomes vs dimethyl sulphoxide or pentosan polysulphate for reducing bladder hyperactivity. *BJU Int.* 2009; 104: 1689-92.

van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008; 53: 60-7.

van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 2004; 172: 533-6.

van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2005; 66: 707-11.

Wallius BM, Tidholm AE. Use of pentosan polysulphate in cats with idiopathic, non-obstructive lower urinary tract disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Feline Med Surg.* 2009; 11: 409-12.

Wammack R, Remzi M, Seitz C, Djavan B, Marberger M. Efficacy of oral doxepin and piroxicam treatment for interstitial cystitis. *Eur Urol.* 2002; 41: 596-600.

Webster GD, Galloway N. Surgical treatment of interstitial cystitis. Indications,

techniques, and results. *Urology*. 1987; 29: 34-9.

Wei DC, Politano VA, Selzer MG, Lokeshwar VB. The association of elevated urinary total to sulfated glycosaminoglycan ratio and high molecular mass hyaluronic acid with interstitial cystitis. *J Urol*. 2000; 163: 1577-83.

Welk BK, Teichman JM. Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology*. 2008; 71: 67-70.

Westropp JL, Kass PH, Buffington CA. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res*. 2006; 67: 731-6.

Westropp JL, Feline Idiopathic Cystitis: Pathophysiology and Management [abstract]. 33rd World Small Animal Veterinary Association & 14th FECAVA; 2008; Dublin, Ireland.

Westropp JL, Buffington C. Chapter 317 – Lower Urinary Tract Disorders in Cats, In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2010: 1964-88.

Willeberg P. Epidemiology of naturally occurring feline urologic syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1984; 14: 455-69.

Wu CH, Buffington CA, Fraser MO, Westropp JL. Urodynamic evaluation of female cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res*. 2011; 72: 578-82.

Yamaguchi T, Nagano M, Osada Y. Effects of different alpha-1 adrenoceptor blockers on proximal urethral function using in vivo isovolumetric pressure changes. *J Smooth Muscle Res*. 2005; 41: 247-56.

Zeza L, Reusch CE, Gerber B. Intravesical application of lidocaine and sodium bicarbonate in the treatment of obstructive idiopathic lower urinary tract disease in

cats. *J Vet Intern Med.* 2012; 26: 526-31.

Zylicz Z, Twycross R. Opioid-induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1564.

IX. DANKSAGUNG

Bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann, möchte ich mich für die Übertragung des spannenden Themas und die damit verbundene Möglichkeit unter ihrer Anleitung meine Doktorarbeit verfassen zu dürfen, bedanken. Außerdem möchte ich mich für ihren fachlichen Rat, die konstruktive Kritik und die Bereitstellung des notwendigen Arbeitsmaterials bedanken.

Meiner Betreuerin, Frau Dr. med. vet. Roswitha Dorsch, möchte ich ganz besonders die tolle Betreuung meiner Arbeit zu diesem vielseitigen Thema bedanken. Sie hat nie an der Fertigstellung dieser Arbeit gezweifelt und es lag letztendlich an ihrer Geduld und Hilfestellung, dass diese Dissertation doch noch zu Ende gebracht wurde.

Dem internistischen Team der Medizinischen Kleintierklinik möchte ich ganz besonders für die tolle tierärztliche Ausbildung danken. Vielen Dank für die schöne Zeit, das tolle Arbeitsklima, die Erfahrung und die vielen neuen Freundschaften.

Besonders Sandra, Ines, Moira und Stephe sind hier zu erwähnen, die Tag und Nacht stets am mich und meine Studie gedacht haben. Sie haben durch ihre Freundschaft und Unterstützung meine Zeit an der MTK versüßt und zu einer tollen Erinnerung gemacht.

Dazu gehört natürlich auch meine FLUTD-Kumpanin Lydia, die mich während der klinischen Arbeit durch ihre lustige und unterhaltsame Art bei Laune gehalten hat. Sie hat, wie keine andere, meine Probleme verstanden und mir durch ihre Ratschläge und aufbauenden Worte sehr geholfen diese Arbeit durchzuziehen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Freundinnen Tina, Ulrike, Anna-Lena und Corinna bedanken, die mich (fast) alle von Anfang bis Ende meiner Zeit in München begleitet haben. Mit Euch bin ich nicht nur durch den Wahnsinn des Studiums gegangen... Vielen Dank für eure Freundschaft!

Herr Prof. Ralf Müller bin ich für die gute Betreuung des statistischen Teils meiner Arbeit sehr dankbar. Er ist mir mit viel Engagement und trotz seines vollen Terminkalenders mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Ein ganz großer Dank geht an meine Vorgängerin Laura, die mir immer wieder geduldig meine nervigen und verzweifelten Fragen beantwortet hat.

Der größte Dank geht an meine Eltern, die mich immer unterstützt und am mich geglaubt haben und mir mit all ihren Möglichkeiten den Weg bereitet haben, meinem Studium und dieser Doktorarbeit nachzugehen. Ich danke euch für all die Liebe, die Kraft, den Mut und die Zuversicht, die ihr mir auf den Weg mitgegeben habt. Danke für das Ertragen meiner Launen.

Ich möchte mich bei meinen Schwestern bedanken. Es ist toll zu wissen, dass wir immer füreinander da sind. Ich möchte mich außerdem ganz besonders bei meiner Schwester Hannah für die stetige moralische Unterstützung während der gesamten Studien- und Doktorandenzeit danken.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Großeltern und meiner Tante Gabriele bedanken, ohne deren liebevolle Art und großzügige finanzielle Unterstützung ich nicht die Möglichkeit gehabt hätte, diese Arbeit durchzuführen.

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Tobias bedanken, der mich immer unterstützt und immer für mich da ist. Seiner unendlichen Liebe, seiner Zuversicht und seinem Vertrauen in mich verdanke ich letztendlich das Gelingen der Arbeit. Er stand mir während anstrengenden Zeiten und in Phasen der bodenlosen Frustration und Verzweiflung immer zu Seite und hat mich stets mit „einem Tritt in den Hintern“ und einem positiven Blick in unsere gemeinsame Zukunft dazu gebracht nicht aufzugeben.