

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V10220614

Smertefuldt blæresyndrom

Hanne Kobberø¹, Karin Andersen¹, Rie Seifert² & Charlotte Graugaard-Jensen³

1) Urinvejskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Afdeling for Urinvejssygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Klinik for Bækkenbundslidelser, Urinvejskirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V10220614

Siden den amerikanske gynækolog *Hunner* for ca. 100 år siden beskrev otte cases med kvinder, som havde haft blæresmerter i årevis, har der været diskussion om, hvordan denne kroniske og invaliderende smertetilstand relateret til blæren skal klassificeres og benævnes [1]. International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome – BPS (ESSIC), International Continence Society (ICS) og European Association of Urology anbefaler nomenklaturen: bladder pain syndrome (BPS) [2]. ESSIC, ICS og American Urological Association har dog bibeholdt nomenklaturen interstitiel cystitis, som foreslås forbeholdt BPS med Hunners læsioner (se nedenfor). Painful bladder syndrome anvendes ikke længere.

HOVEDBUDSKABER

- Bladder pain syndrome (BPS) er en sjælden sygdom med store omkostninger for det enkelte menneske.
- Udredning af BPS foregår på alle niveauer i sundhedsvæsenet.
- Endelig diagnose og avanceret behandling foregår på en urologisk afdeling med højtspecialiseret funktion.

Der er konsensus om, at BPS defineres som en kronisk smertetilstand relateret til urinblæren samtidig med mindst ét vandladningssymptom. Bortset fra undergruppen med Hunners læsioner med karakteristisk udseende og mikroskopiske fund er sygdommen en udelukkelsesdiagnose [3]. Smerterne kan være relateret udelukkende til blæren (lokalt), men kan også andre bækkenorganer (regionalt) kan være inddraget. Der ses en øget forekomst af andre syndromer som irriterabel tyktarm og fibromyalgi eller immunologiske tilstande som for eksempel systemisk lupus erythematosus (systemisk), uden at der er tale om en egentlig årsagssammenhæng [4].

Formålet med denne artikel er at udbrede kendskabet til BPS og kompleksiteten i smertesyndromet, som ofte medfører lange udrednings- og behandlingsforløb. Vi vil i det følgende forslå en udrednings- og behandlingsalgoritme af sygdommen.

EPIDEMIOLOGI

Pga. skiftende terminologi og diagnostiske kriterier findes der ikke god evidens for prævalensen af BPS [5]. I nogle studier foreslås en prævalens over 6%, hvor hovedparten er kvinder, men andelen af mænd kan være underestimeret [6]. Kønsfordelingen anslås at være 5:1 [7].

Trods mange års forskning er ætiologien og patogenesen til BPS fortsat en gåde. Flere forskellige faktorer, herunder inflammation, mastcelleaktivering og dysfunktionelle glykosaminoglykan (GAG)-lag i blærens slimhinde, kan være involveret i udviklingen af BPS [7].

DET KLINISKE BILLEDE

Kardinalsymptomerne er smerter, hyppige vandladninger både nat og dag (frequency) og kraftig vandladningstrang (urgency). Smerterne beskrives inden for et bredt spektrum som trykkende, brændende og skarpe kombineret med ubehagelig, vedvarende vandladningstrang. Symptomerne kommer som regel snigende [4]. Symptomerne er relateret til området over blæren, men kan også være relateret til urinrøret, vagina, labiae, ingvinalområdet, perineum og nedre abdomen/ryg [8]. I forløbet intensiveres smerterne og bliver til sidst det altdominerende symptom. Der er symptomoverlap mellem BPS og overaktivt blæresyndrom (OAB), som også er karakteriseret ved kraftig vandladningstrang og hyppige vandladninger. Patienter med BPS lader dog vandet for at undgå smerter, mens patienter med OAB lader vandet for at undgå utæthed (Tabel 1) [9].

TABEL 1 Forskel mellem bladder pain syndrome og overaktiv blære-syndrom.

	BPS uden HL + BPS med HL, 5-10%	OAB
3-døgns VVS	Hyppige vandladninger pga. smerter, oftest < 100-150 ml	Hyppige vandladninger pga. urgency og for at undgå lækager
Symptomschema	O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index	ICIQ-OAB Blevejning
Bækkenbund	Oftest hypertont	Normal
Fleksibel cystoskopi	Normalt urinrør og blære Evt. nedsat kapacitet og fyldningssmerter	Normalt urinrør og blære
Urodynamik	-	Afklaring af detrusoroveraktivitet

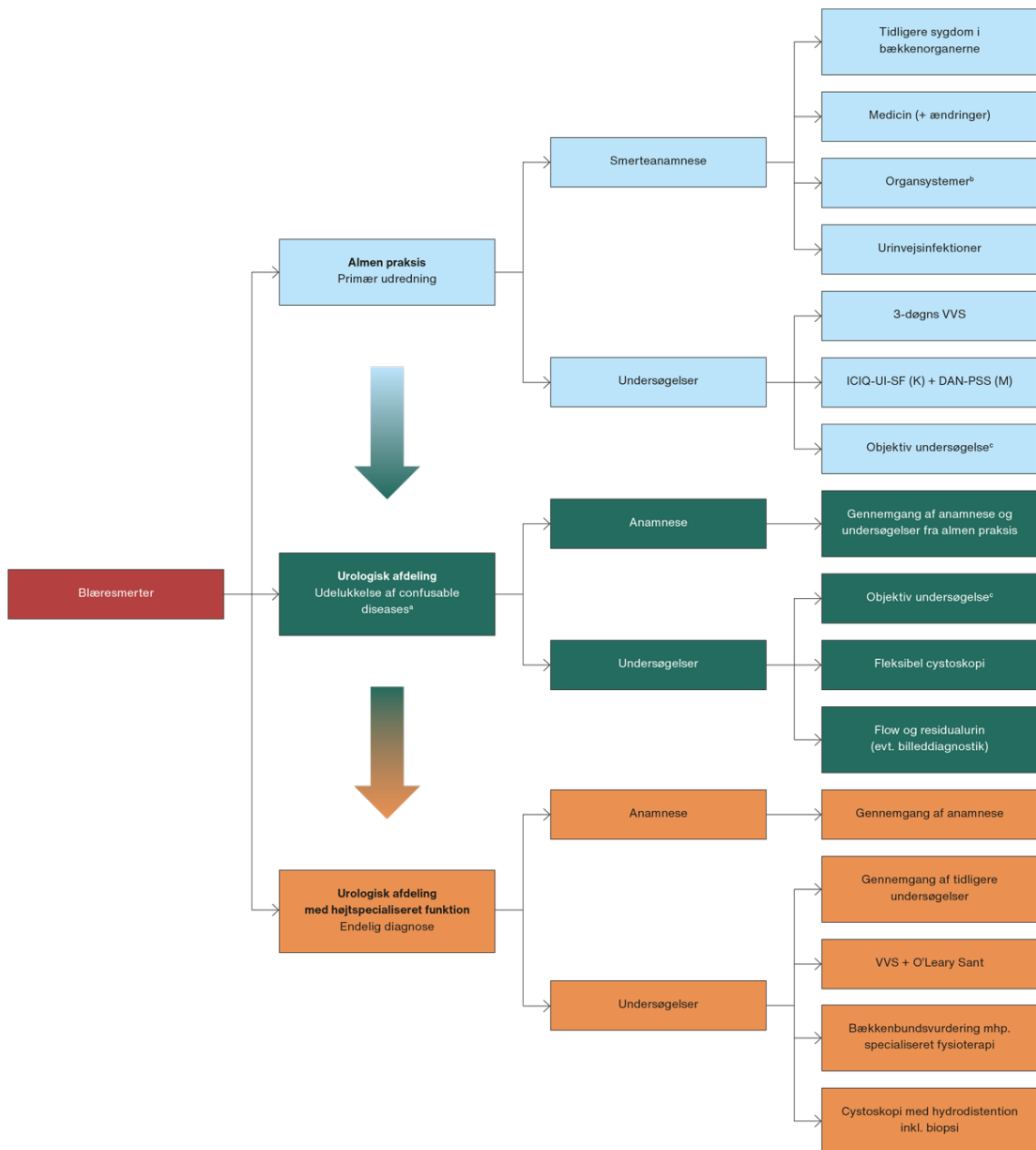
BPS = bladder pain syndrome; HL = Hunners læsion; ICIQ = The International Consultation on Incontinence Questionnaire; OAB = overaktiv blære-syndrom; VVS = væske-vandladnings-skema.

Symptombilledet er karakteriseret ved forværringer (flares) og remissioner. Stress, bestemte typer kost og bestemte drikkevarer, seksuel aktivitet og præmenstruelt syndrom forværrer tilstanden. Nogle har daglige smerter, andre mærker kun smerter i forbindelse med flares. Komplet remission er sjælden, hvorfor forløbet også er præget af angst, depression og søvnbesvær. BPS bliver et livsvilkår med store biopsykosociale konsekvenser [10].

UDREDNING

Da BPS er en udelukkelsesdiagnose, er det altafgørende, at andre årsager til blæresmerterne inklusive urinvejsinfektion er afklaret/udelukket (Figur 1). Udredningen foregår både i almen praksis og på urologiske afdelinger på alle niveauer.

FIGUR 1 Afklaring af årsager til blæresmerter.



DAN-PSS = Dansk Prostata Symptomscoringsskema; ICIQ-UI-SF = The International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form (spørgeskema til evaluering af urininkontinens); K = kvinder; M = mænd; O'Leary-Sant = O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index; VVS: væske-vandladnings-skema

a) Confusable diseases: infektioner – almindelige bakterier og sjældne årsager (afhængig af anamnese), carcinoma in situ, blærecancer, prostatacancer, nyresten eller blæresten, infravesikal obstruktion, retention, prostatitis, neurogen blære, uretral divertikel, genital prolaps, endometriose, vaginal candida, gynækologisk cancer, bækkenbundsmyoser, pudendal nerve entrapment.

b) Neurologiske og psykiske symptomer, afførings symptomer, gynækologiske og seksuelle symptomer.

c) Undersøgelse af abdomen, rektaleksploration og vurdering af bækkenbund (mænd og kvinder), gynækologisk undersøgelse.

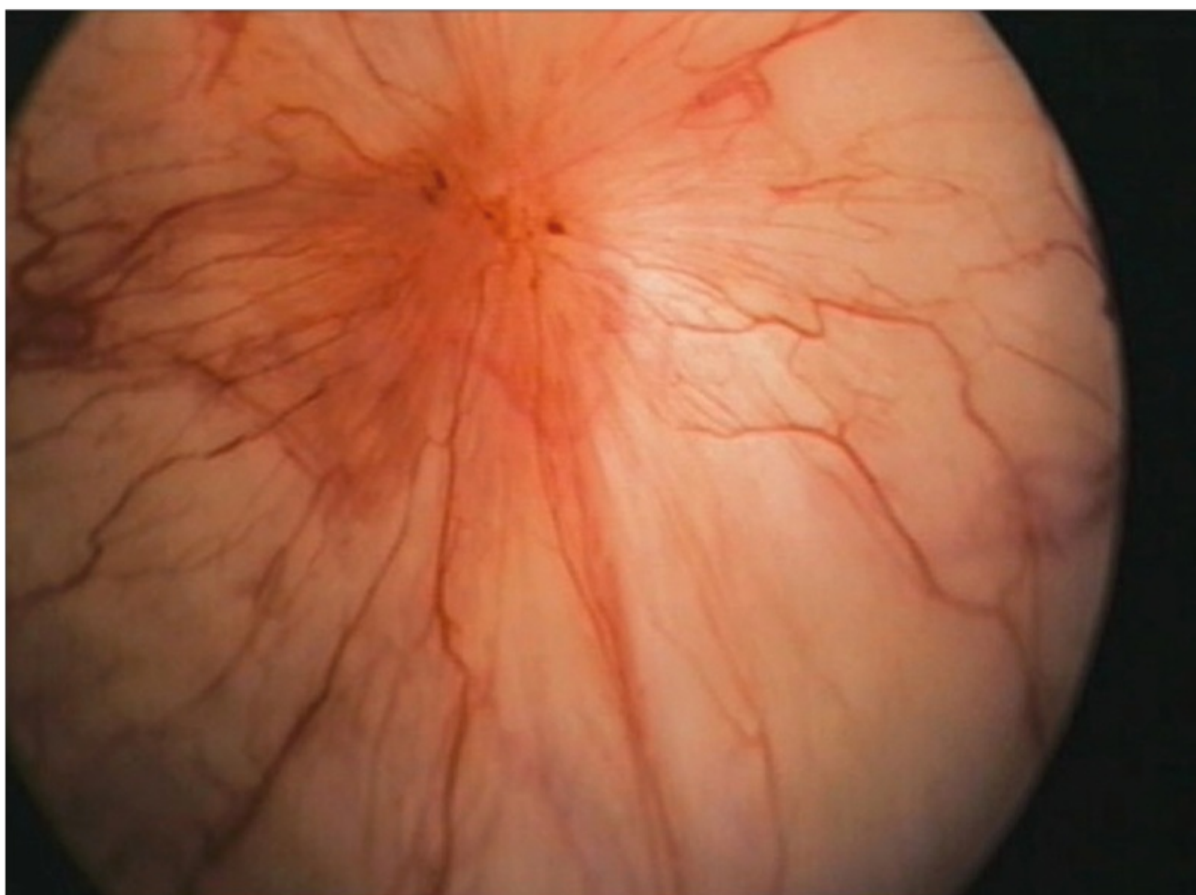
Centralt er grundig smerteanamnese inklusive historik med vurdering af mulige smerteudløsende faktorer. Der skal foretages basal vandladningsudredning med væske-vandladnings-skema, objektiv undersøgelse, gennemgang af urindyrkninger, vurdering af flow og residualurin samt fleksibel cystoskopi til udelukkelse af eventuelle andre sygdomme. Blærekræft er sjælden hos henviste med BPS (1/600) [11].

Til afdækning af smertebilledet findes der et valideret symptom-/problem-spørgeskema til BPS på dansk [12]. Visual analog skala til måling af smerteintensiteten kan anvendes sammen med en smertedagbog. Begge redskaber kan hjælpe både patient og kliniker til afdækning af udløsende faktorer og evaluering af behandlingseffekt.

Ømhed af levatormusklerne og/eller triggerpunkter i bækkenbunden skal afklares, da op til 87% af BPS-patienter oplever smerter i m. levator [13].

Cystoskopi med hydrodistention foretages i generel anæstesi jf. ESSIC-klassifikationen, hvor både teknikken ved proceduren og beskrivelsen af de peroperative fund i form af anæstetisk blærekapacitet, glomerulationer og Hunners læsioner er standardiseret. Efter hydrodistention ses hos nogle glomerulationer, små punktblødninger i blærevæggens submucosa, som ikke er diagnostisk, da det ses lige så hyppigt ved andre tilstande og hos personer uden patologi [14]. En Hunners læsion er et omdannet rødt mucosaområde med små blodkar, der stråler ind mod et centralt ar, oftest med vedhæftet fibrin eller koagel i området. Ved hydrodistention revner mucosa omkring Hunners læsion, hvilket medfører en karakteristisk blødning (Figur 2) [14]. Nedsat blærekapacitet korrelerer med smerter.

FIGUR 2 Typisk præsentation af Hunners læsion [15].

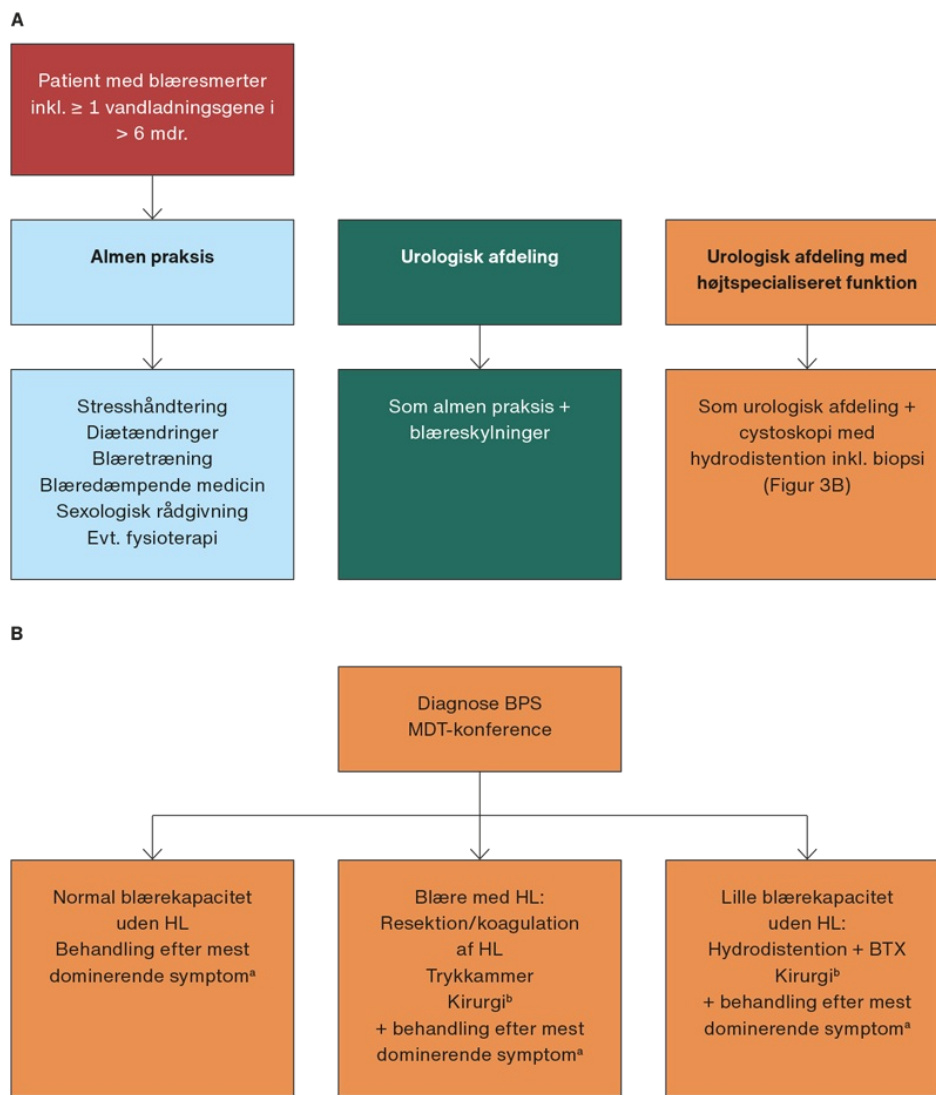


Mere end 50% af patienterne med BPS har dog en anæstetisk blærekapacitet på mere end 800 ml [16]. Ved mistanke om fokal læsion, carcinoma in situ eller abnorm cytologi bør biopsien tages fra det mest unormale område efter udført hydrodistention for at mindske risikoen for blæreperforation. Rutinebiopsier anbefales ikke. Ved blærebiopsi kan man hverken af- eller bekræfte diagnosen, bortset fra Hunners læsioner. Kronisk inflammation er et uspecifikt fund og korrelerer dårligt med de cystoskopiske fund. 30-54% af patienterne med BPS har normal histologi. Fund af mastceller er kontroversielt [17].

BEHANDLING

Hovedformålet med behandlingen er at minimere symptomerne og bedre livskvaliteten for den enkelte patient med fokus på de dominerende symptomer (Figur 3 A og B). Der findes ingen kurativ behandling af tilstanden, og effekten skal stå mål med eventuelle bivirkninger. Den primære tilgang er konservativ og inkluderer patientuddannelse og stresshåndtering. Patienterne lever med en kronisk sygdom, hvor råd og vejledning kan reducere symptomerne hos op mod 50% [18].

FIGUR 3 Forslag til behandlingsalgoritmer til patienter med blæresmerter inkl. ≥ 1 vandladningssymptom i > 6 mdr. **A.** Forslag til behandlingsalgoritme for patienter med blæresmerter i de tre sygehussektorer. **B.** Forslag til behandlingsalgoritme for patienter med blæresmerter på højt specialiseret urologisk afdeling.



BPS = bladder pain syndrome; BTX = botulinum toxin A; HL = Hunners læsion; MDT = multidisciplinært team; SNM = sakral nervemodulation.

a) Irritative gener: blæredæmpende medicin, blæreskyllinger, evt. SNM; smerter: analgetika, evt. blæreskyllinger, smerteklinik; psykosociale problemer: psykologisk støtte; neurologiske: gabapentin eller andet medicin for neuropatiske smerter, evt. SNM; bækkenbund: specialiseret fysioterapi.

b) Supratrigonal cystektomi eller urinafledning (med eller uden cystektomi).

Tværsnitsundersøgelser viser, at mange patienter oplever forværring af deres sygdom ved indtagelse af f.eks. stærk, krydret mad eller kulsyreholdige drikkevarer. De fleste patienter har selv en opfattelse af, hvad der er

udløsende faktorer, og bør støttes heri [19].

Blæretræning kan anbefales. Det er vigtigt at pointere, at patienten ikke må holde på vandet ud over smertegrænsen, og træningen kræver en vis vedholdenhed [20]. Fysioterapi med afspændings- og udstrækningsøvelser til bækkenets muskler og ligamenter har ligeledes vist effekt med reduktion af symptomer hos op mod 60% [21].

Peroral behandling

Paracetamol, NSAID og morfika har kun moderat effekt, og især morfika bør undgås pga. toleransudvikling. Gabapentin kan forsøges pga. virkningen på neuropatiske smerter, men evidensen er sparsom.

Symptomer på urgency, frequency og nykturi kan forsøges reduceret med antikolinergika og/eller mirabegron [22]. Amitriptylin er velundersøgt i flere randomiserede studier. Der gives 10 mg til natten, og der kan optitreres til 100 mg dagligt fordelt på tre doser. Medicinen er dog behæftet med en del bivirkninger i form af kvalme, mundtørhed, døsighed og sløvhed [23].

Pentosanpolysulfatnatrium binder glykosaminoglukaner til blærens slimhinde og genopbygger dermed GAG-laget. Behandlingen er afprøvet i flere randomiserede studier, dog med modstridende resultater. Behandlingen er tilgængelig i Danmark, men anvendes for nuværende kun i begrænset omfang.

Intravesikal behandling

Blæreskylninger med glukosaminglukan anvendes for at bedre GAG-laget. Der er flere forskellige præparater på markedet med indholdsstofferne pentosanpolysulfatnatrium, rimegepant og natriumhyaluronat, men studierne med administration af disse præparater er små og ukontrollerede [24]. I observationelle studier er der beskrevet responsrater på 30-87%, men randomiserede studier har været negative eller uden effekt. Væsken installeres via et engangskateter i blæren og gives som udgangspunkt i op til seks måneder. Behandlingen kan gentages på et senere tidspunkt ved tidligere effekt og recidiv. Det er på de højtspecialiserede enheder muligt at tilbyde andre typer af skyllebehandlinger, hvis effekt er både smertelindrende og antiinflammatorisk, men evidensen herfor er sparsom.

Minimalt invasiv kirurgi

Hydrodistention alene er en meget almindelig behandlingsmodalitet for BPS, men er ikke videnskabelig understøttet. Hos patienter, hvor der i forbindelse med udredningen er fundet en lille blærekapacitet i generel anæstesi, og hos patienter med Hunners læsioner kan behandlingen gentages med god subjektiv effekt. Nye undersøgelser tyder på, at hydrodistention kombineret med botulinum type A-toxindepoter i blæren kan reducere blæresmerter og øge den cystometriske kapacitet yderligere [25]. Behandling af Hunners læsioner (Type 3C) med resektion eller koagulation har betydelig effekt på symptomerne [26]. Behandlingen kan give symptomfrihed hos helt op til 90% [27]. Hos mange recidiverer symptomerne efter 1-2 år, hvorefter den kan gentages.

Trykkammerbehandling kan have effekt hos en lille gruppe af patienterne, men er tidskrævende og med begrænset tilgængelighed pga. få behandlingssteder [28].

Neuromodulation kan forsøges og har generelt en god effekt på kroniske smerter i bækkenet, men der mangler fortsat robuste data omkring behandlingen af BPS [29].

Åben kirurgi

Behandlingsrefraktære patienter kan tilbydes større kirurgi, hvorved op til 74% af patienterne oplever smertelindring [30]. Bedste resultat opnås hos patienter med Hunners læsioner og/eller lille blærekapacitet ved

hydrodistention. Supratrigonal cystektomi med blæreaugmentation er den mest foretrukne metode [15]. Der kan også tilbydes urinafledning (urostomi). Litteraturen er ikke entydig om, hvorvidt en supplerende cystektomi vil give smertelindring ved manglende effekt af urostomien.

DISKUSSION

Patienter med BPS er en heterogen gruppe, og der er forskellige kliniske præsentationer, forløb, behandlingsrespons og prognose. Sygdommen ændrer livsvilkårene for den enkelte patient og kan have vidtrækkende konsekvenser for patientens selvbillende, de nære relationer og det sociale liv. Det kan være vanskeligt at opretholde fuldtidsarbejde pga. mange sygedage. Afklaringen af arbejdssituationen kræver imidlertid en endelig diagnose, og da udredningsforløbet kan strække sig over længere tid, har tilstanden ofte store socioøkonomiske omkostninger.

Vi mener derfor, at det er altafgørende, at der foretages en systematisk og nøje tilrettelagt udredning og behandling af patienter med BPS. Den endelige diagnose af BPS er en specialistopgave, som bør foretages på højtspecialiseret niveau. Pga. sygdommens kompleksitet skal der være et multidisciplinært samarbejde med en bred vifte af sundhedspersonale, som alle har et kendskab til kroniske smertetilstande i blæren og i bækkenet. Vores tætteste samarbejdspartnere er urologiske kolleger, praktiserende læger, fysioterapeuter, gynækologer, smerteklinikker med tilknyttede anæstesiologer, socialrådgivere og psykologer, men også fagpersoner fra andre relevante specialer kan inddrages. Som urologer forpligter vi os til at være tovholder i denne proces, indtil diagnose og behandlingsplan er afklaret.

KONKLUSION

BPS er en sjælden sygdom. Det er ikke alle med blæresmerter, der har BPS. En systematisk udredning på alle niveauer i sundhedsvæsenet, hvor patienterne får den rette behandling på rette sted, vil bedre forståelsen af denne gådefulde tilstand. Vi har brug for mere forskning på området, da vi mangler valide data vedrørende epidemiologi, behandling og prognose. Dette kan gøres ved at standardisere udredning, centralisere den multidisciplinære behandling og skabe en vidensdatabase. På denne måde kan vi bedre livskvaliteten for en marginaliseret patientgruppe med kronisk invaliderende blæresmerter.

Korrespondance *Hanne Kobberø*. E-mail: hanne.kobberoe2@rsyd.dk

Antaget 24. januar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. marts 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V10220614

SUMMARY

Bladder pain syndrome

Hanne Kobberø, Karin Andersen, Rie Seifert & Charlotte Graugaard-Jensen

Ugeskr Læger 2023;185:V10220614

Bladder pain syndrome is rare and leads to increased morbidity and decreased quality of life. The patients are a

heterogenous group with different clinical presentations, and little is known of the different aspects of the syndrome. A thorough patient history and specialised diagnostics are required to offer these patients the best possible treatment. This review suggests an algorithm to manage these patients at all levels of the Danish health-care system. It is recommended that final diagnosis and multidisciplinary treatment should be centered at large regional hospitals.

REFERENCER

1. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of cases. *Boston Med Surg J.* 1915;172(18):660-664.
2. Fall M, Baranowski AP, Elneil S et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2010;57(1):35-48.
3. Fall M, Nordling J, Cervigni M et al. Hunner lesion disease differs in diagnosis, treatment and outcome from bladder pain syndrome: an ESSIC working group report. *Scand J Urol.* 2020;54(2):91-98.
4. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol.* 2010;184(4):1358-63.
5. EAU guidelines. Epidemiology, aetiology and pathophysiology. <https://uroweb.org/guidelines/chronic-pelvic-pain/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathophysiology> (9. okt 2022).
6. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol.* 1999;161(2):549-52.
7. Hanno P, Lin A, Nordling J et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):191-8.
8. Parsons CL. Interstitial cystitis: epidemiology and clinical presentation. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(1):242-9.
9. Moutzouris DA, Falagas ME. Interstitial cystitis: an unsolved enigma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1844-57.
10. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol.* 2008;180(4):1378-82.
11. Tissot WD, Diokno AC, Peters KM. A referral center's experience with transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis. *J Urol.* 2004;172(2):478-80.
12. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ et al. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology.* 1997;49(5A Suppl):58-63.
13. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2007;70(1):16-8.
14. Wennevik GE, Meijlink JM, Hanno P et al. The role of glomerulations in bladder pain syndrome: a review. *J Urol.* 2016;195(1):19-25.
15. Zaytsev A et Fall M. Cystoscopy and Hydrodistension in the Diagnosis of Bladder Pain Syndrome in: Nordling J et al. *Bladder Pain Syndrome. A guide for Clinicians.* New York: Springer, 2013, p. 219
16. Juliebø-Jones P, Hjelle KM, Mohn J et al. Management of bladder pain syndrome (BPS): a practical guide. *Adv Urol.* 2022;2022:7149467.
17. Cox A, Golda N, Nadeau G et al. CUA guideline: diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(5-6):E136-e155.
18. Whitmore KE. Complementary and alternative therapies as treatment approaches for interstitial cystitis. *Rev Urol.* 2002;4 Suppl 1(Suppl 1):S28-35.
19. Bassaly R, Downes K, Hart S. Dietary consumption triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2011;17(1):36-9.
20. Chaiken DC, Blaivas JG, Blaivas ST. Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol.* 1993;149(6):1445-8.
21. Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol.* 2001;166(6):2226-31.
22. EAU guidelines. Non-neurogenic Female LUTS. <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts/chapter/disease-management>, visited the 9th of October 2022

23. Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol.* 2010;183(5):1853-8.
24. Barua JM, Arance I, Angulo JC et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J.* 2016;27(8):1137-47.
25. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;104(5):657-61.
26. Ko KJ, Cho WJ, Lee YS et al. Comparison of the efficacy between transurethral coagulation and transurethral resection of hunner lesion in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients: a prospective randomized controlled trial. *Eur Urol.* 2020;77(5):644-651.
27. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000;11(5):290-5.
28. Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P et al. The 2013 EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? *Eur Urol.* 2013;64(3):431-439.
29. Mahran A, Baaklini G, Hassani D et al. Sacral neuromodulation treating chronic pelvic pain: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Int Urogynecol J.* 2019;30(7):1023-1035.
30. Andersen AV, Granlund P, Schultz A et al. Long-term experience with surgical treatment of selected patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(4):284-9.