

# Urogenitale problemen

# 12

In dit hoofdstuk worden vijf urogenitale problemen besproken die bij patiënten met het syndroom van Sjögren vaker voorkomen dan in de bevolking. Deze problemen zijn:

1. overactieve blaas
2. blaaspijnsyndroom (BPS; interstitiële cystitis, IC)
3. niet-bacteriële prostatitis
4. vulvodynie
5. dyspareunie

## 1. Overactieve blaas

Onder overactieve blaas (OAB) - ook wel overactieve blaassyndroom genoemd - wordt een complex van klachten verstaan dat bestaat uit:<sup>36</sup>

- aandrang om te plassen (*urgency*)
- al dan niet met urineverlies (*incontinentie*); *OAB nat* is met urineverlies, *OAB droog* zonder urineverlies
- meestal ook vaak moeten plassen (*frequency*)
- meestal ook 's nachts moeten plassen (*nocturie*)
- zonder dat er een infectie ("blaasontsteking") of andere herkenbare oorzaak van de klachten is

Dezelfde symptomen kunnen ook herkenbare oorzaken hebben. Voordat de diagnose OAB kan worden gesteld moeten deze worden uitgesloten.

De symptomen van OAB zijn vooral het gevolg van onwillekeurige samentrekkingen van de blaasspier (*detrusor*) in de vullingsfase van de plascyclus. Deze samentrekkingen kunnen worden waargenomen bij urodynamisch onderzoek en wordt dan *detrusor-*

### OAB en BPS/IC

#### overactieve blaas (OAB)

- geen pijn, druk of ongemak in relatie tot de blaas
- met of zonder urineverlies door de aandrang

#### blaaspijnsyndroom/interstitiële cystitis (BPS/IC)

- altijd pijn, druk of ongemak in relatie tot de blaas
- urineverlies is niet een onderdeel van de ziekte

**Tabel 12.1 Voorbeelden van oorzaken van de klachten van overactieve blaas**

- detrusor-overactiviteit (OAB)
- infectie van de urinewegen
- bijwerkingen van geneesmiddelen
- blaaskanker, prostaatkanker
- benigne prostaathyperplasie (BPH)
- stenen in de blaas
- constipatie
- verzakking van een orgaan in het bekken
- beschadiging van de blaas
- beschadiging van zenuwen
- neurologische ziekten (multipel sclerose, ziekte van Parkinson, ruggemergbeschadiging, spina bifida, beroerte)

*overactiviteit* genoemd. Deze overactiviteit van de detrusor ontstaat door de stimulatie van de muscarine-receptoren in de blaas met acetylcholine.<sup>38</sup> De symptomen van OAB hebben een groot nadelig effect op de kwaliteit van leven. Patiënten kunnen er door in verlegenheid worden gebracht en een gevoel van schaamte hebben, vooral bij *OAB-nat*.<sup>9</sup>

De diagnose OAB wordt gesteld op basis van de symptomen, invasieve testen zijn niet nodig. Om andere ziekten (tabel 12.2) uit te sluiten is het wel nodig dat de klachten precies in kaart worden gebracht. De

**Tabel 12.2 Symptomen van overactieve bladder (OAB), blaaskanker en urineweginfecties (UWI)<sup>9</sup>**

symptom	OAB	blaaskanker	UWI
aandrang	ja	soms	ja
vaak plassen	ja	soms	ja
urineverlies	33%	soms	soms
's nachts vaak plassen	vaak	zelden	vaak
pijn	nee	soms	ja
pijn bij plassen	nee	soms	ja
veel witte bloedcellen			
in de urine	nee	zelden	ja
rode bloedcellen			
in de urine	nee	ja	gewoonlijk microscopisch

### Incontinentie voor urine

Het *National Institute for Health and Clinical Excellence* heeft onlangs richtlijnen gepubliceerd over de aanpak van incontinentie voor urine bij vrouwen.<sup>39</sup> Hier volgt een samenvatting van deze richtlijnen:

#### *Beoordeling en onderzoek*

Bij de eerste klinische beoordeling moet incontinentie wordt ingedeeld op basis van de klachten van de patiënt en de behandeling moet gericht zijn op de belangrijkste klacht. Een blaas-dagboek moet bij de eerste beoordeling worden gebruikt. Urodynamisch onderzoek wordt niet aanbevolen voorafgaand aan conservatieve behandeling.

#### *Conservatieve behandeling*

Als eerste behandeling moet blaastraining voor minstens 6 weken worden geprobeerd.

#### *Behandeling met geneesmiddelen*

Snelwerkende merkloze oxybutynin dient het eerste geneesmiddel te zijn als de blaastraining geen effect heeft. Als dit niet wordt verdragen komen de volgende alternatieven in aanmerking: darifenacine, solifenacine, tolterodine, trospium of een langwerkende vorm van of pleister met oxybutynine. De bijwerkingen van geneesmiddelen met antimuscarine-werking moet met de vrouwen worden besproken.

#### *Chirurgische behandeling*

Stimulatie van de sacrale zenuw wordt aanbevolen voor vrouwen met detrusor-overactiviteit die niet verbeteren op conservatieve behandeling en medicijnen.

#### *Competentie van chirurgen die bij vrouwen operaties uitvoeren voor incontinentie*

Chirurgie voor incontinentie behoort alleen te worden uitgevoerd door chirurgen die een geschikte training hebben gehad in de behandeling van incontinentie en verwante aandoeningen of werken in een multidisciplinair team met deze training en die regelmatig deze vorm van chirurgie uitoefent.

meest voorkomende ziekte met dezelfde klachten is een urineweginfectie maar bij een klein aantal personen kan er blaaskanker achter de OAB-klachten zitten.

Behandeling van OAB kan bestaan uit blaastraining, aanpassingen van het dieet, geneesmiddelen, neuromodulatie en als laatste redmiddel operatie. Anticholinergische geneesmiddelen komen als eerste in aanmerking voor de behandeling maar hebben bijwerkingen zoals droge mond en droge ogen. Injecties met botulinumtoxine A (Botox A) in de detrusor en/of kringsspier van de blaas hebben goede resultaten opgeleverd bij OAB-patiënten die niet op andere behandelingen reageerden. Zie het kader hierboven.

### OAB en het syndroom van Sjögren

Walker<sup>41</sup> vond dat 61% van patiënten met het (primaire) syndroom van Sjögren ernstige urologische klachten aangaf tegen 40% van controlepatiënten met artrose. Het verschil kwam vooral door blaasirritatie met aandrang zonder nocturie (vaak plassen 's nachts), dus OAB.

#### *Oorzaak van OAB bij het syndroom van Sjögren*

Wang<sup>40</sup> deed een interessant onderzoek over de passieve overdracht van serum-IgG van patiënten met

het syndroom van Sjögren (zie kader). Deze gegevens suggereren dat OAB bij het syndroom van Sjögren een auto-antistof gemedieerde aandoening is van het autonome zenuwstelsel, die deel kan uitmaken van een breder spectrum van cholinerge hyperreactiviteit.<sup>40</sup>

#### **Ontstaat OAB bij Sjögren door IgG tegen de M3R?**

Bij dierproeven remde IgG van Sjögrenpatiënten de muscarine M3-receptor (M3R) activiteit maar gaf een paradoxale toename van de samentrekkingen van detrusor-strips op cholinerge stimulatie. Cystometrie van hele blazen liet de urodynamische kenmerken zien van OAB. De kenmerken van cholinergische hyperreactiviteit gingen samen met toename van de post-synaptische expressie van de M3R. Dit kon worden gereproduceerd door muizen in te spuiten met een konijnen-antistof tegen de tweede buiten de cel gelegen lus van de M3R. Blijkbaar is er eerst remming van de parasympathische neurotransmissie door antagonistische antistoffen tegen de M3R met een compensatoire toename van de M3R expressie *in vivo*. Deze versterkte cholinergische reactie leidt tot detrusor-overactiviteit tijdens de vulling van de blaas.<sup>40</sup>

## 2. Blaaspijnsyndroom (interstitiële cystitis)

*Blaaspijnsyndroom (BPS) of interstitiële cystitis (IC)* is een chronische blaasziekte gekenmerkt door klachten van blaasontsteking. Dit zijn pijn, druk of ongemak in of om de blaas, een aanhoudende drang om te plassen en vaak moeten plassen, zowel overdag als 's nachts. Vaak neemt de pijn toe naarmate de blaas meer urine bevat. De klachten worden *niet* veroorzaakt door een urineweginfectie zoals de "normale" blaasontsteking. De symptomen hebben ernstige gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënten. Bij veel patiënten duurt het vele jaren voordat de juiste diagnose BPS wordt gesteld.

De laatste jaren is er veel internationaal overleg over de naam en definitie van de ziekte. Een andere naam die werd gebruikt is *painful bladder syndrome* (PBS) of , vooral in Azië, *hypersensitive bladder*.

### Definitie van de ziekte

De naam interstitiële cystitis betekent ontsteking in het *interstitium*\* van de blaas. Een groot probleem bij deze naam is dat bij veel patiënten met chronische urinewegsymptomen er geen afwijkingen kunnen worden gevonden bij lichamelijk, microbiologisch en histologisch onderzoek.<sup>63,64</sup> Bij deze patiënten kon geen classificerende diagnose worden gesteld. Om deze discrepantie tussen terminologie, definities en klinische praktijk op te lossen was het nodig om nieuwe namen, definities en diagnostische criteria te maken.

### Wat er aan voorafging

In 1987 breidde Holm-Bentzen<sup>65</sup> het begrip *interstitiële cystitis* uit door het te beschrijven als een subgroep van *painful bladder disease* met abnormale bevindingen zoals mastocytose (teveel mestcellen) in de detrusor.

In 1988 publiceerde de NIDDK (National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) consensus-criteria voor de diagnose interstitiële cystitis ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek.<sup>61</sup> Voor deze zgn. NIDDK-criteria was geen histologisch bewijs van ontsteking nodig. De NIDDK-criteria bleken erg specifiek\*\* te zijn maar meer dan 60% van de patiënten die door onderzoekers als zekere of waarschijnlijke IC werden beschouwd, voldeden niet aan de NIDDK-criteria.<sup>62</sup>

In 1989 gebruikte Witherow<sup>66</sup> de naam *painful bladder syndrome* (PBS), gedefinieerd als een klinische diagnose bij patiënten met symptomen van wisselende ernst. Deze symptomen waren altijd vaak plassen en

\* *interstitium*: weefsel dat tussen het eigenlijke orgaanweefsel is gelegen en bindweefsel, water en zenuwen bevat.

\*\* *specifiek*: dit betekent hier dat als patiënten aan de NIDDK-criteria voldoen, ze zeker IC hebben.

pijn boven het schaambeent (suprapubische pijn) en soms dysuria (pijn bij het plassen), nocturie ('s nachts plassen) en aandrang. Ze moesten meer dan 3 maanden bestaan zonder verlies van blaascapaciteit of infectie. De term PBS was onafhankelijk van objectieve blaaspathologie.

In 2002 definieerde de ICS (International Continence Society) PBS als de klachten van suprapubische pijn gerelateerd aan vulling van de blaas, vergezeld van andere symptomen zoals overdag en 's nachts vaker plassen, en zonder bewezen urineweginfectie of andere duidelijke afwijking.<sup>67</sup> In een voetnoot wordt gesteld dat "De ICS vindt dit een term die de voorkeur heeft boven interstitiële cystitis. Interstitiële cystitis is een specifieke diagnose en vereist bevestiging door kenmerkende cystoscopische en histologische afwijkingen. Bij het onderzoek van blaaspijn kan het nodig zijn andere aandoeningen zoals carcinoma *in situ* en endometriose uit te sluiten".

De Chronic Pelvic Pain Group van de European Association of Urology (EAU) breidde het idee uit tot een classificatie die is gebaseerd op chronische pijn, de plaats waar de pijn wordt gevoeld en mogelijke afwijkende bevindingen.<sup>68</sup> Chronische bekkenpijn werd beschreven als het voorkomen van aanhoudende of terugkerende bekkenpijn met symptomen die suggestief zijn voor afwijkende functie van de lage urinewegen, seksualiteit, darmen of vrouwelijke voortplantingsorganen, zonder bewezen infectie of andere afwijkingen.<sup>68</sup> De EAU-definitie gebruiken de as-structuur van de International Association for the Study of Pain (IASP; [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)) en omdat de symptomen de klinische toestand bepalen, vinden ze de term *painful bladder syndrome* of *bladder pain syndrome* (blaaspijnsyndroom, BPS) meer op zijn plaats.<sup>68</sup> De EAU-groep maakt duidelijk onderscheid tussen klassieke (met "zweren"\*) en BPS zonder "zweren". Ze stellen dat deze kunnen zonder invasief onderzoek kunnen worden onderscheiden met verschillen in klinische presentatie, leeftijdverdeling, histopathologie, effect van behandeling en klinisch beloop. Afhankelijk van de beschikbare gegevens kan de classificatie van een bepaalde patiënt in de loop van de tijd veranderen, bv. van chronisch bekkenpijnsyndroom in BPS of IC.

In 2004 gaf de International Scientific Committee tijdens de 3e International Consultation on Incontinence (ICI) de volgende aanbevelingen over welke patiënten onderzocht zouden moeten worden op PBS/IC.<sup>69</sup> "Mannen of vrouwen met blaaspijn,

\* "zweren" staat hier tussen aanhalingstekens omdat het geen echte zweren zijn maar lesies (Hunner's lesies, zie verder)

met of zonder gevoel van aandrang, veelal met vaak moeten plassen en 's nachts plassen (vooral als normale hoeveelheden vloeistoffen worden gedronken en er geen abnormale gynecologische bevindingen zijn die de klachten verklaren moeten worden onderzocht op PBS/IC. Patiënten met een infectie moeten worden behandeld en daarna opnieuw worden beoordeeld. Patiënten met steeds terugkerende urineweginfecties, abnormale cytologie of rode bloedcellen in de urine moeten worden onderzocht met geschikt afbeeldingsonderzoek (foto's of echo) en endoscopie, en alleen als de bevindingen de klachten niet kunnen verklaren wordt de diagnose PBS/IC gesteld."

ESSIC (International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome; [www.essic.eu](http://www.essic.eu)) heeft een consensus gepresenteerd over definities, "confusable diseases" (ziekten waarmee BPS kan worden verward), diagnostische criteria, typen ziekten en een voorstel om de naam IC te veranderen in *bladder pain syndrome* (BPS) tijdens een bijeenkomst van de NIDDK in oktober 2006 ([www.niddk.nih.gov/fund/other/niddkfrontiers/frontiers in PBS Summary report.pdf](http://www.niddk.nih.gov/fund/other/niddkfrontiers/frontiers%20in%20PBS%20Summary%20report.pdf)). In een reactie op deze voorstellen heeft de Association of Reproductive

### Pijn

Er is een sterke internationale consensus (ICS, EAU, IASP, ICI, ARHP, ESSIC) om pijn als een sleutelkenmerk van BPS te beschouwen terwijl aandrang en vaak moeten plassen veel voorkomende symptomen zijn die echter niet noodzakelijk zijn voor de diagnose.

*Zie de paragraaf over de definitie van de ziekte*

Health Professionals (ARHP) in de VS in februari 2007 een multidisciplinaire bijeenkomst gehouden met onderzoekers, klinici en patiënten.<sup>86</sup> In een meerderheidsstandpunt werd IC/PBS als volgt gedefinieerd: pijn, druk of ongemak in het bekken, gerelateerd aan de blaas, typisch samengaand met aanhoudende drang of vaak moeten plassen zonder dat er sprake is van een infectie of andere afwijking. (Pelvic pain, pressure, or discomfort related to the bladder, typically associated with persistent urge or urinary frequency, in the absence of infection or other pathology.)

Op de 2<sup>e</sup> International Consultation on Interstitial Cystitis Japan (ICICJ) in maart 2007, stelde Homma de

**Tabel 12.3 Samenvatting van de verplichte symptomen voor de diagnose interstitiële cystitis zoals voorgesteld door verschillende onderzoekers of wetenschappelijke organisaties.**

BRON	ZIEKTENAAM	PIJN	AANDRANG	VAAK PLASSEN	
Holm-Bentzen <sup>65</sup>	IC is subgroep van PB ziekte	ja?	nee	nee	
NIDDK <sup>61</sup>	IC		pijn of aandrang	nee	pijn of aandrang; glomerulaties of Hunner's "ulcera"
Witherow <sup>66</sup>	PBS	ja	nee	ja	
ICS <sup>67</sup>	PBS	ja	nee	nee	IC=PBS + cystoscopische en histologische kenmerken
	IC	ja	nee	nee	
EAU <sup>68</sup>	PBS/BPS	ja	nee	nee	
ICI <sup>69</sup>	PBS/IC	ja	nee	nee	
ESSIC <sup>33</sup>	BPS types	ja	nee	nee	
ARHP <sup>86</sup>	IC/PBS	ja	aandrang of vaak plassen		
Homma (ICICJ 2007)	HSB	nee	nee	nee	
	PBS	ja	nee	nee	
	IC	nee	nee	nee	

#### BETEKENIS VAN DE AFKORTINGEN

IC: interstitiële cystitis; PB: painful bladder; PBS: painful bladder syndrome; BPS: bladder pain syndrome; HSB: hypersensitive bladder syndrome; NIDDK: National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; ICS: International Continence Society; EAU: European Association of Urology; ICI: International Consultation on Incontinence; ESSIC: International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome; ARHP: Association of Reproductive Health Professionals; ICICJ: International Consultation on Interstitial Cystitis Japan;

naam *hypersensitive bladder syndrome* (HSB) voor. HSB is gekenmerkt door een versterkt gevoel, gewoonlijk gepaard gaande met vaak plassen en aandrang, met of zonder blaaspijn. PBS werd gedefinieerd als een syndroom van symptomen gekenmerkt door blaaspijn en gewoonlijk gepaard gaand met vaak plassen, aandrang en een versterkt gevoel. IC werd gedefinieerd als een naam die niet moet worden gebruikt als een syndroom van symptomen. IC wordt gekenmerkt door:

1. HSB
2. geen andere waarneembare ziekte die HSB kan verklaren
3. blaasafwijkingen: histologisch bewijs van ontsteking en/of abnormale cystoscopische bevindingen (Hunner's ulcus of bloeden van de blaas bij hydrodistensie).

PBS valt binnen HSB terwijl IC ook binnen HSB valt maar slechts gedeeltelijk overlapt met PBS en OAB; dit betekent dat sommige patiënten met IC noch aandrang noch pijn hebben.

De conclusie kan worden getrokken dat er een sterke internationale steun (ICS, EAU, IASP, ICI, ARHP, ESSIC) is om pijn als het kernsymptoom van PBS/IC te beschouwen terwijl aandrang en vaak plassen veel voorkomende symptomen zijn maar niet vereist voor de diagnose (tabel 12.3).

ESSIC heeft zijn oorspronkelijke beschrijving van de ziekte aangepast op basis van de discussies bij de ARHP

en 2<sup>e</sup> ICICJ bijeenkomsten (zie verder).

**De ESSIC diagnostische criteria**

ESSIC (*International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome*) heeft een nieuwe definitie, nieuwe diagnostische criteria, de naam *bladder pain syndrome* (BPS, blaaspijnsyndroom) en een typering op basis van de bevindingen ten behoeve van de diagnose voorgesteld.<sup>33</sup>

*Patiënten die moeten worden onderzocht op BPS*

De diagnose wordt gesteld bij patiënten met klachten van chronische pijn gerelateerd aan de urineblaas en met minstens één ander urinewegsymptoom zoals aanhoudende aandrang of vaak moeten plassen, uitsluiting van andere ziekten die deze klachten kunnen geven (*confusable diseases*) en zonodig cystoscopie met hydrodistensie en biopsie.

BPS-typen bestaan uit twee symbolen. De eerste symbolen 1, 2 of 3 geven verschillende abnormale bevindingen bij cystoscopie met hydrodistensie aan; de tweede symbolen A, B of C geven verschillende histologische bevindingen aan van de biopsie.<sup>34</sup> X betekent dat er geen cystoscopie met hydrodistensie (eerste symbool) of geen biopsie (tweede symbool) is gedaan (zie figuur 12.1).

In dit hoofdstuk zal verder de naam BPS worden gebruikt als synoniem voor interstitiële cystitis (IC), *painful bladder syndrome* (PBS) en blaaspijnsyndroom.

<i>BPS-TYPERING</i>		<b>CYSTOSCOPIE MET HYDRODISTENSIE</b>			
		<i>niet gedaan</i>	<i>normaal</i>	<i>glomerulaties<sup>1</sup></i>	<i>Hunner's lesies<sup>2</sup></i>
<b>BIOPSIE</b>	<i>niet gedaan</i>	<b>XX</b>	<b>1X</b>	<b>2X</b>	<b>3X</b>
	<i>normaal</i>	<b>XA</b>	<b>1A</b>	<b>2A</b>	<b>3A</b>
	<i>onbeslist</i>	<b>XB</b>	<b>1B</b>	<b>2B</b>	<b>3B</b>
	<i>positief<sup>3</sup></i>	<b>XC</b>	<b>1C</b>	<b>2C</b>	<b>3C</b>

<sup>1</sup> cystoscopie: glomerulaties graad II-III  
<sup>2</sup> met of zonder glomerulaties  
<sup>3</sup> histologie met ontstekingsinfiltraten en/of detrusor-mastocytose en/of granulatiweefsel en/of intrafasciulaire fibrose

**Figuur 12.1** BPS-typering zoals voorgesteld door ESSIC.<sup>33</sup> BPS-typen bestaan uit twee symbolen. De eerste symbolen 1, 2 of 3 geven verschillende abnormale bevindingen bij cystoscopie met hydrodistensie aan; de tweede symbolen A, B of C geven verschillende histologische bevindingen aan van de biopsie.<sup>34</sup> X betekent dat er geen cystoscopie met hydrodistensie (eerste symbool) of geen biopsie (tweede symbool) is gedaan.

**ESSIC's definitie van Bladder Pain Syndrome**<sup>33</sup>

ESSIC bereikte consensus dat Bladder Pain Syndrome (blaaspijn syndroom, BPS) gediagnosticeerd moet worden op basis van chronische\* pijn, druk of ongemak in het bekken, relatie tot de urineblaas, en daarbij minstens één ander urinewegsymptoom zoals aanhoudend aandrang of vaak moeten plassen. Ziekten die dezelfde symptomen kunnen geven (confusable diseases) moeten worden uitgesloten als de oorzaak van de symptomen.

Verdere documentatie en classificatie van BPS kan worden gedaan op basis van de bevindingen bij cystoscopie met hydrodistensie en blaasbiopten. Er dient aandacht te worden besteed aan de aanwezigheid van symptomen van andere organen alsmede aan cognitieve, gedrags-, emotionele en seksuele symptomen.

\* chronisch: meer dan 6 maanden  
ESSIC: <http://www.essic.org>

**Commentaar**

*Als een patiënt aan de definitie van BPS voldoet maar de klachten korter dan 6 maanden bestaan, moet toch de klinische diagnose BPS worden gesteld. Alleen aan wetenschappelijk onderzoek zou de patiënt niet kunnen meedoen tenzij de duur van de klachten apart zou worden vermeld.*

*J.P. van de Merwe*

**Pijn, druk en ongemak**

Veel patiënten geven een gevoel van druk of ongemak aan in het blaas/bekkengebied en noemen dit gevoel niet pijn maar eerder aandrang. Patiënten die een microwavebehandeling ondergaan bij de blaashals voor goedaardige prostaatvergroting geven hetzelfde gevoel aan van druk en ongemak in de blaasstreek. Dit gevoel is daarom per definitie een pijnsensatie die echter door de patiënt niet als zodanig wordt beschreven.<sup>33</sup>

**Kenmerken van BPS**

Cystoscopie is een essentieel onderzoek voor de diagnose van BPS omdat hiermee de binnenkant van de blaas kan worden onderzocht en biopten kunnen worden genomen. Veel andere ziekten zoals *carcinoma in situ* kunnen als oorzaak van de klachten hiermee worden uitgesloten. Een aantal bevindingen worden als kenmerken van BPS beschouwd hoewel ze niet 100% specifiek zijn (d.w.z. ze kunnen ook bij andere ziekten voorkomen). Dit zijn *glomerulaties* (diffuse puntvormige bloedinkjes) in de blaaswand die ontstaan als de blaas wordt gevuld met water,

De sensaties van druk en/of ongemak in het blaas/bekkengebied zijn per definitie pijnsensaties.

*ESSIC*<sup>33</sup>

een blaasinhoud van minder dan 350 ml en de zgn. Hunnerse "zweren". Geen enkele hiervan wordt bij alle patiënten gevonden. Glomerulaties kunnen ook worden gevonden bij gezonde personen.

De kenmerkende histologische bevinding bij BPS is oedeem van de submucosa, vaatverwijding en een ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten en mestcellen.<sup>2</sup> Het aantal mestcellen is vooral verhoogd in de detrusorlaag en in mindere mate in de mucosa en submucosa.<sup>3</sup> Immunofluorescentie-onderzoek kan een sterke diffuse of focale aankleuring van IgA geven van het urotheel. IgE kan soms op mestcellen worden gezien.<sup>4</sup> Bij sommige patiënten is de blaas fibrotisch (verbindweefsel).

**Hunner'se lesie (Hunner's "zweer")**

De Hunner'se lesie is typisch een rode plek op het slijmvlies met kleine bloedvaatjes die uitstralen naar een centraal litteken met hieraan vast een fibrineneerslag of -stolsel. Ondanks de tot nu toe gangbare naam *Hunner's ulcer (zweer)* is het geen zweer. ESSIC heeft daarom besloten om de naam Hunner's lesie te gebruiken.<sup>33</sup> Een Hunner's lesie kan het beste worden ontdekt bij cystoscopie met hydrodistensie onder adequate anesthesie door een ervaren uroloog. Door het oprekken van de blaas bij de hydrodistensie scheurt de lesie en komen er waterval-achtige straaltjes bloed uit de lesie en de slijmvliesranden. Na de oprekking van de blaas ontwikkelt zich een tamelijk typisch wat blaarvormig oedeem met wisselende uitbreiding naar de randen.<sup>33</sup>

**Klassieke IC**

IC met Hunner's lesie werd *klassieke IC* genoemd in tegenstelling tot de *niet-ulcus IC* waarbij geen Hunner's lesies worden gevonden. Klassieke IC is hetzelfde als BPS type 3C.

**Originele tekst**

*The Hunner's lesion typically presents as a circumscribed, reddened mucosal area with small vessels radiating towards a central scar, with a fibrin deposit or coagulum attached to this area. This site ruptures with increasing bladder distension, with petechial oozing of blood from the lesion and the mucosal margins in a waterfall manner. A rather typical, slightly bullous edema develops post-distension with varying peripheral extension.*

*Magnus Fall (ESSIC)*<sup>33</sup>

typen verschillende stadia zijn van één ziekte of dat het verschillende ziekten zijn. Patiënten met het niet-ulcus type zijn gemiddeld 10 jaar jonger dan met het klassieke type. Dit kan echter bij beide theorieën passen. Er zijn geen gevallen gedocumenteerd van de overgang van het niet-ulcus type naar het klassieke type, een steun voor de theorie dat het verschillende ziekten zijn. Een aantal omstandigheden belemmeren het ontdekken van zo'n overgang in de klinische praktijk:

1. de kans een Hunner's lesie te ontdekken hangt direct samen met de ervaring van de uroloog; deze ervaring is waarschijnlijk alleen aanwezig in urologische centra met speciale belangstelling voor BPS
2. de ontdekking van alle Hunner'se lesies is alleen zeker bij cystoscopie *met hydrodistensie*
3. Hunner's lesies hebben de neiging terug te komen en zijn waarschijnlijk ook al aanwezig geweest voordat ze de eerste keer werden ontdekt

Dit houdt dus in dat als een bestaande Hunner's lesie bij het eerste onderzoek wordt gemist, de kans dat deze bij een vervolgonderzoek wordt ontdekt ook nihil is. Maar ook als bij het eerste onderzoek er terecht geen Hunner's lesie wordt ontdekt is het waarschijnlijk dat een later ontstane Hunner's lesie wordt gemist. Dit maakt het bijna onmogelijk om overgangen van de ene naar de andere vorm te documenteren. Verder onderzoek waarbij patiënten worden geëvalueerd volgens de ESSIC-criteria en -typering zijn nodig om deze vraag te beantwoorden.<sup>33,34</sup> Metingen van stikstofoxide (NO) concentraties in het blaaslumen kunnen hierbij helpen (zie verder).

#### *Stikstofoxide in het blaaslumen*

Logadottir<sup>85</sup> ontdekte dat al hun BPS-patiënten met Hunner's lesies hoge concentraties stikstofoxide (NO) in het blaaslumen hadden terwijl geen van de andere patiënten noemenswaard verhoogde NO-concentraties hadden. Bacteriële cystitis kan ook het NO verhogen en moet dus worden uitgesloten. Er was geen verband tussen de NO-concentratie bij patiënten met Hunner's lesies en andere symptomen.

De uitstekende correlatie tussen het NO in het blaaslumen en de aanwezigheid van Hunner's lesies moet verder worden onderzocht omdat het belangrijk kan zijn voor de diagnose BPS en de behandeling van BPS. Verder kan de meting van NO tijdens de cystoscopie zonder hydrodistensie zinvol zijn om patiënten te selecteren die Hunner's lesies hebben en daarvoor moeten worden behandeld.

#### *Prevalentie van Hunner's lesies*

In urologische centra met expertise om Hunner's lesies te ontdekken, worden deze bij ong. 50% van de patiënten met BPS gevonden. In centra met minder ervaring wordt het merendeel van de Hunner's lesies bij BPS-patiënten echter niet herkend. De reden hiervoor is een combinatie van factoren zoals:

1. *De verwarring door de naam Hunner's ulcus*  
Een ulcus (zweer) in de blaas moet bij een normale cystoscopie (zonder hydrodistensie) kunnen worden gezien. Het Hunner's ulcus is echter geen ulcus maar een lesie die bij gewone cystoscopie vaak moeilijk is vast te stellen en vaak pas ontdekt wordt bij cystoscopie met hydrodistensie (oprekking van de blaas door vulling met water).
2. *Cystoscopie met hydrodistensie is nodig*  
De Hunner's lesie kunnen alleen met zekerheid worden uitgesloten bij cystoscopie met hydrodistensie. Ervaren urologen zullen weliswaar de meeste Hunner'se lesies bij gewone cystoscopie kunnen zien, maar niet allemaal.
3. *De misvatting dat de Hunner's lesie zeldzaam is*  
Veel urologen denken dat de Hunner's lesie zeldzaam is. Het feit dat ze - door foute ideeën erover - ze zelden of nooit herkennen, versterkt ze in hun misvatting.
4. *Ervaring is nodig, ook bij hydrodistensie*  
Zelfs bij cystoscopie met hydrodistensie worden Hunner's lesies alleen maar gezien door ervaren urologen. Een biopsie kan noodzakelijk zijn om uit te maken of het een Hunner's lesie of *carcinoma in situ* is.

#### *Behandeling van Hunner's lesie*

Blaaspijn kan dramatisch verbeteren als de Hunner's lesies worden behandeld. Deze behandeling kan bestaan uit electrocoagulatie, laser, injectie met corticosteroiden of resectie. Voor een goed therapeutisch effect is het nodig dat alle aanwezige Hunner'se lesies worden behandeld omdat de pijn anders niet verdwijnt en dit is alleen gegarandeerd bij cystoscopie met hydrodistensie.

Het hebben Hunner'se lesies de neiging terug te komen waarbij het interval varieert tussen enkele maanden tot meer dan 7 jaar.

#### **Prevalentie van BPS**

BPS komt 5-10x vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De prevalentie varieert per studie, o.a. door de

verschillen in definitie van de ziekte. In Nederland wordt de prevalentie\* geschat op 8-16 gevallen per 100.000 vrouwen.<sup>5</sup> Nieuwere getallen zijn veel hoger en variëren: in de VS van 197 vrouwen en 41 mannen per 100.000 inwoners tot een onwaarschijnlijke 10% van 3e-jaars vrouwelijke medische studenten.<sup>6-7</sup> BPS komt ook voor bij kinderen.<sup>8</sup> Omdat de NIDDK-criteria een diagnose IC uitsluiten bij personen onder de 18 jaar, zijn er geen getallen bekend van de prevalentie van BPS bij kinderen.

### Oorzaak

De oorzaak van BPS is niet bekend. Er bestaan verschillende theorieën over de oorzaak van BPS. Ook wordt door sommigen aangenomen dat de ziekte niet één oorzaak heeft maar meerdere verschillende. Een aantal van de theorieën wordt nu kort besproken.

### Verhoogde doorlaatbaarheid van het blaaslijmvlies

De blaas is aan de binnenzijde bekleed met een slijmlaag die o.a. bestaat uit zgn. glycosaminoglycanen (GAGs). GAGs zijn hydrofiel en houden een stabiele laag van water in stand tussen het blaaslumen en urotheel. De theorie veronderstelt een verhoogde doorlaatbaarheid van de GAG-laag waardoor het urotheel in contact komt met bacteriën en toxische stoffen in de urine met ontsteking als gevolg. De waarneming dat omleidingsoperaties, waarbij er geen urine meer in de blaas komt, BPS kan verbeteren past hierbij hoewel hier andere verklaringen bestaan (o.a. dat de blaas niet meer steeds opgerekt wordt). Deze hypothese is de rationele basis om BPS te behandelen met blaasspoelingen die stoffen bevatten die de GAG-laag zouden herstellen zoals pentosan, heparine, hyaluronaat and glucosaminen. Er zijn echter aanwijzingen dat deze spoelingen even effectief zijn zonder deze toevoegingen.

De zgn. *potassium sensitivity test* (kalium gevoeligheidstest, PST) is gebaseerd op de hypothese dat als men kalium in de blaas brengt dit symptomen veroorzaakt zoals pijn en aandrang als de GAG-laag doorlaatbaar is. De PST is positief bij 66-83% van BPS-patiënten maar ook bij een vergelijkbaar aantal met ontstoken blaas door bestraling en andere oorzaken, prostatitis, blaaskanker en zelfs bij 1/3 van gezonde personen.<sup>70-74</sup>

De lage sensitiviteit en lage specificiteit maken de PST enerzijds ongeschikt als hulpmiddel bij de diagnose van BPS<sup>75</sup> en pleit anderzijds tegen een centrale rol van een verhoogde GAG-doorlaatbaarheid

voor het ontstaan van BPS. Sommigen gebruiken een aangepaste PST-test om patiënten te selecteren die gebaat zouden zijn van blaasspoelingen met de "GAG-herstellende" toevoegingen.

### Mestcellen

Mastocytose van de detrusor is gedefinieerd als meer dan 28 mestcellen per mm<sup>2</sup> weefsel; minder dan 20 wordt als normaal beschouwd.<sup>6</sup> Hoewel er geen relatie is tussen het aantal mestcellen en de ernst van de symptomen, is er wél een verband met de mate van ontsteking in de submucosa en de aanwezigheid van Hunner's lesies.<sup>10</sup> De meeste mestcellen zijn gedegranuleerd als gevolg van binding van IgE of andere isotypen aan hun Fc receptoren. De vasoactieve en pro-inflammatoire mediators die hierbij vrijkomen zoals histamine, prostaglandinen, leukotriënen en tryptasen, zouden mogelijk een rol kunnen spelen in de pathogenese (de wijze, niet de oorzaak, waarop de ziekte ontstaan). De urine kan verhoogde concentraties bevatten van methylhistamine en tryptase.

Mestcellen kunnen ook mediators vrijmaken zonder dat ze eerst degranuleren en wel o.i.v. anafylatoxinen, neuropeptiden en cytokinen.<sup>11</sup> Bij patiënten met spina bifida en fibrose van de blaas is aangetoond dat mestcellen de vorming van collageen stimuleert wat leidt tot fibrose.<sup>12</sup>

Mestcellen komen ook voor in de blaaswand van gezonde mensen en bij personen met bacteriële blaasontsteking en blaaskanker, zij het in lagere aantallen.<sup>13,14</sup>

Er bestaat geen eensgezindheid over de betekenis van mestcellen in het ontstaan van BPS.

### Neurogene factoren

De aanwezigheid van gedegrauleerde mestcellen bij de zenuwuiteinden heeft tot de hypothese van neurogene ontsteking geleid.<sup>15</sup> Er wordt hierbij gedacht aan de mogelijkheid dat stimulatie van gevoelszenuwen kan leiden tot het vrijkomen van neuropeptiden en mediators uit mestcellen.<sup>16</sup> Bij muizen is evenwel aangetoond dat mestcellen alleen ontsteking kunnen opwekken via antigeen en aanwezigheid van neurokinine-1.<sup>17</sup>

### Infectie

Een voorwaarde voor het stellen van de diagnose BPS is dat er geen urineweginfectie is die de symptomen kan verklaren. Bepaalde bacteriën vereisen evenwel speciale kweektechnieken om ze aan te tonen die niet routinematig worden gebruikt. Voorbeelden zijn *Ureaplasma urealyticum* en *Mycoplasma hominis*. Standaard-urinekweken kunnen dus negatief zijn ondanks dat er sprake is van een urineweginfectie met één van deze bacteriën. Er zijn diverse publicaties

\* prevalentie: totaal aantal personen met de ziekte per 100.000 inwoners

incidentie: aantal nieuwe personen met de ziekte in één jaar per 100.000 inwoners



over het positieve effect van antibiotica bij sommige BPS-patiënten.<sup>18,19</sup> Modern onderzoek naar resten van bacteriën in de urine heeft niets opgeleverd. Een mogelijke rol van bacteriën in het opgang brengen en in stand houden van BPS kan desondanks niet geheel worden uitgesloten omdat de relatie tussen bacteriën en ziekte complex is en vaak mede wordt bepaald door genetische eigenschappen van de betrokken personen.

### **Toxinen in de urine**

Zoals al eerder werd aangegeven verbeteren bij sommige patiënten met BPS de blaasklachten na een omleidingsoperatie waarbij de urine niet meer via de blaas wordt geloosd. Dit heeft tot de theorie geleid dat de urine bij BPS schadelijke stoffen bevat die ontsteking van de blaaswand kunnen geven. Proefdierexperimenten steunen de hypothese.<sup>20</sup> De verbetering door urine-omleiding kan echter ook komen door het ontbreken van de mechanische effecten van het vullen en ledigen van de blaas.

### **Urinemarkers**

De antiproliferatie-factor (APF) is een peptide dat wordt uitgescheiden door het blaasepithelium van patiënten met BPS.<sup>76</sup> APF remt via verschillende mechanismen de proliferatie (snelle vermenigvuldiging) van blaascellen. APF is gevonden bij 86% van de vrouwen met BPS, bij 8% van klachtenvrije controle-vrouwen, bij 12% van vrouwen met bacteriële cystitis en bij geen van de vrouwen met vulvovaginitis. Dit leverde een sensitiviteit van 91,4% en een specificiteit van 90,6% op. De test is geclaimd een bruikbare niet-invasieve methode te zijn voor de diagnose BPS bij vrouwen.<sup>21,77</sup> Deze claim wordt echter niet ondersteund door klinische data en de APF-test is bovendien niet breed beschikbaar. De APF-test kan daarom niet worden aanbevolen als hulpmiddel bij de diagnose BPS.

Erickson<sup>79</sup> heeft verschillende markers gemeten in 24-uurs-urine van BPS-patiënten en gezonde controles. Bepaalde markers waren significant verhoogd bij BPS waaronder APF, epidermal groeifactor (EGF), insulin-achtige groeifactor (IGF) bindingsproteïne-3 en IL-6. Significant lager waren heparine-binding EGF-like groeifactor, cyclisch guanosine-monofosfaat en methylhistamine. Andere markers waren niet verschillend zoals totale GAG's, epitectine, hyaluronzuur, IL-8, IL-1 en nitraten plus nitrieten. Van alle bestudeerde markers had APF het minste overlapping tussen BPS en controlegroep. De enige significante associatie tussen marker en symptoom was een positieve correlatie tussen IL-6 en nocturie.

Lamale<sup>80</sup> onderzocht histamine, methylhistamine (MH) en IL-6 in 24-uurs urine van BPS-patiënten en ge-

zonde controlepersonen. IL-6 en histamine waren significant hoger bij BPS-patiënten dan bij de controles. MH was ook hoger bij BPS maar niet statistisch significant. Geen van de drie markers kon goed onderscheid maken tussen patiënten en controlepersonen.

Boucher<sup>81</sup> onderzocht het aantal tryptase-positieve mestcellen in de blaas en het tryptase in de urine bij BPS. Tryptase werd gemeten in urinemonsters en 24-uurs urine. In de monsters was er geen verschil met controles. In 24-uurs urine was het tryptase fors verhoogd bij BPS.

Okragly<sup>82</sup> vond een hoger tryptase in urinemonsters van patiënten met BPS en met blaaskanker dan bij controlepersonen. Histologisch weefselonderzoek bij blaaskanker bevestigde de aanwezigheid van talrijke gedegranuleerde mestcellen die tryptase vrijgeven aan de omgeving. Deze waarneming doet vermoeden dat de hoeveelheid tryptase in de urine samenhangt met degranulatie van mestcellen in de blaas.

El-Mansoury<sup>83</sup> heeft gevonden dat bij BPS het histamine in zowel de urinemonsters als de 24-uurs urine verhoogd waren. MH daarentegen, het belangrijkste omzettingproduct van histamine, was sterk verhoogd in beide.

Erickson<sup>84</sup> vond geen significante relaties tussen MH in urine en symtomenscores, reactie op oprekken van de blaas, cystoscopische bevindingen, biopsien inclusief aantallen mestcellen vastgesteld met tryptasekleuring.

Uit onderzoeken naar verschillende urinemarkers bij patiënten met BPS en controlepersonen is niet gebleken dat urinemarkers bruikbaar zijn om deze groepen van elkaar te onderscheiden. Maar ook al zou dat wel het geval zijn geweest, het onderscheid tussen BPS-patiënten en gezonde personen is niet een relevante klinische vraag. Interessanter is de vraag of er markers zijn die correleren met ziekte-activiteit, schade door de ziekte of prognose op langere termijn bij vervolgen van de markers bij individuele patiënten. Zulke markers zijn tot nu toe niet gevonden.

### **Stikstofoxide**

Zie terug bij Hunner's lesies voor verdere informatie over stikstofoxide in het blaaslumen.

### **Fenylacetylglutamine**

Fukui<sup>78</sup> analyseerde urinemonsters van 10 patiënten met BPS, 10 met bacteriële cystitis en 10 gezonde personen. Een marker voor BPS werd geïdentificeerd als fenylacetylglutamine (phenylacetylglutamine, PAGN). Het PAGN was significant verhoogd bij BPS (gemiddeld 0,47 mg/mg Cr) in vergelijking met patiënten

met bacteriële cystitis (0,25 mg/mg Cr) en gezonde personen (0,11 mg/mg Cr).

PAGN is een normaal bestanddeel van menselijke urine en wordt in de lever gevormd. De reden van de verhoogde uitscheiding van PAGN in de urine bij BPS is niet duidelijk. De onderzoekers denken dat er mogelijk een abnormaal aminozuurmetabolisme achter kan zitten. Dit is een interessante bevinding maar moet worden bevestigd in grotere patiëntengroepen. Tot nu toe (september 2012) is dat niet gebeurd, een reden van twijfel aan de waarde van de bevindingen.

### Genetische factoren

In een studie bij 8 monozygote (eeneiïge) en 26 dizygote (tweeëiïge) tweelingen, werd bij de monozygote tweelingen een concordantie gevonden van 37,5% (BPS *bevestigd* bij de zus) en 62,5% (BPS *waarschijnlijk* bij de zus). Bij de dizygote tweelingen was dit 0%.<sup>22</sup>

De prevalentie van BPS bij eerstegraads-familieleden (ouders, broer, zus, kind) is vergeleken met de prevalentie in de algemene bevolking.<sup>43</sup> Volwassen vrouwelijke eerstegraads-familieleden van BPS-patiënten hadden 17x meer kans op BPS dan de bevolking.

Deze studies wijzen op een genetische invloed op de kans op BPS.

### Associatie van BPS met andere ziekten

BPS komt vaker dan normaal samen voor met bepaalde andere ziekten (tabel 12.4). Dit betreft allergieën, pijnsyndromen (fibromyalgie, prikkelbare darmsyndroom), darmontstekingen en auto-immuunziekten (SLE, RA en syndroom van Sjögren).

#### Allergie

Bij een enquête in de VS gaf 40,6% van de BPS-patiënten aan dat ze een allergie hadden en in een Zweedse studie was dit 41-47%.<sup>23,24</sup>

In een Japanse study werden jonge BPS-patiënten (20-39 jr) vergeleken met een oudere groep BPS-patiënten (50-69 jr). Er werd gekeken naar het aantal allergieën, of de aard van de BPS vooral pijnlijk of vooral aandrang/vaak plassen was, huidtesten, bloedtesten en het beloop van de BPS na hydrodistensie.<sup>25</sup> Bij twee patiënten van de jonge groep werd de BPS gezien als onderdeel van een gegeneraliseerde allergie. Bij 25 werd een verband verondersteld tussen de BPS en de allergie en bij 15 wisselden de symptomen van allergie en BPS elkaar af of liepen parallel. 11 patiënten hadden meerdere allergieën. In de jonge patiënten, had 86% één of meer allergieën, bij de ouderen was dit 19%.

**Tabel 12.4 Prevalentie van enkele met BPS geassocieerde ziekten bij BPS en de algemene bevolking**<sup>1,24,29</sup>

diagnose	prevalentie (%)	
	BPS	algemene bevolking
allergie	40,6	22,5
prikkelbare darmsyndroom	25,4	2,9
gevoelige huid	22,6	10,6
vulvodynie	10,9	15,0
fibromyalgie	12,8	3,2
chronisch vermoeidheidssyndroom	7,7	8,5
migraine	18,8	18,0
astma	9,2	6,1
ziekte v. Crohn/colitis ulcerosa	7,3	0,07
reumatoïde artritis	4-13	1,0
systemische lupus erythematoses	1,7	0,05
syndroom van Sjögren	8,0	0,5

#### Prikkelbare darmsyndroom

Prikkelbare darmsyndroom (PDS) is een aandoening van de functie van de darmen en niet een ontsteking. In enquetes geeft 25-43% van BPS-patiënten aan dat ze PDS hebben, 2-4x vaker dan wat normaal voorkomt.<sup>23,35</sup> De belangrijkste klachten zijn buikpijn, wisselende ontlasting en opgezette buik met rommelen. PDS is van belang omdat de opgezette buik druk kan geven op de maag en de blaas. Voor verdere informatie zie het hoofdstuk over maag- en darmproblemen.

#### Fibromyalgie

Fibromyalgie komt bij 3% van de bevolking voor en vaker bij vrouwen dan bij mannen. Het belangrijkste symptoom is het overal pijn hebben, moeheid, ochtendstijfheid en slaapstoornissen. In een enquête in de VS gaf 12,8% van de BPS-patiënten aan dat ze fibromyalgie hadden, dit is 4x vaker dan in de bevolking.<sup>23</sup> Zie verder het hoofdstuk over fibromyalgie.

#### Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn ontstekingen van de darm. De oorzaak is onbekend. Ze worden soms als auto-immuunziekten gezien. Samen worden ze vaak aangeduid met de naam *inflammatory bowel disease* (IBD). Dit was ook het geval in een enquête in de VS. Hierbij gaf 7,3% van BPS-patiënten aan dat ze aan IBD leden. Dit is 100x vaker dan in de bevolking.<sup>23</sup> Meer informatie wordt gegeven in het hoofdstuk over maag- en darmproblemen.

**Tabel 12.5 Samenvatting van de criteria voor de diagnose van systemische lupus erythematoses (American College of Rheumatology, 1997)**

1. rode vliedervormige uitslag in gezicht
2. discoïde uitslag
3. huidafwijkingen door zonlicht
4. zweren in mond, neus, keel
5. artritis
6. pleuritis of pericarditis
7. meer dan 0,5 g/dag eiwit in de urine
8. neurologische/psychiatrische afwijkingen
9. hematologische afwijkingen
10. anti-DNA, anti-Sm of antifosfolipiden antistoffen
11. antinucleaire antistoffen (ANA)

#### **Reumatoïde artritis**

Reumatoïde artritis (RA) is een systeemziekte die wordt gekenmerkt door de wijze waarop de gewrichten door chronische ontsteking worden aangetast. Ongeveer 1/3 heeft ook een (vaak incomplete) vorm van Sjögren erbij. RA komt bij 1-2% van de bevolking voor. Peeker<sup>24</sup> vond RA bij 13% van de patiënten met klassieke IC (met "zweren") en bij 4% van de overige IC-patiënten. Dit is ong. 10x zo vaak als in de bevolking.

#### **Systemische lupus erythematoses**

Systemische lupus erythematoses (SLE) is een auto-immuunziekte waarvan al heel lang bekend is dat er een auto-immuunblaasontsteking bij kan voorkomen, de zgn. *lupus cystitis*, mogelijk identiek aan BPS.

In de enquête uit de VS gaf 1,7% van BPS-patiënten aan dat ze SLE hadden, dit is 34x zo vaak als in de bevolking.

SLE is een gegeneraliseerde auto-immuunziekte die 10x vaker bij vrouwen dan bij mannen en 2x vaker bij niet-blanken dan bij blanken voorkomt. Ziekteverschijnselen die het vaakst voorkomen zijn artritis, rode huidafwijkingen door zonlicht zoals bv. een vlinderfiguur in het gezicht, pericarditis en pleuritis (ontstoken vliezen rondom het hart en longen), glomerulonefritis (nierontsteking) en versterkte afbraak van rode bloedcellen (hemolytische anemie), witte bloedcellen (granulocytopenie) of bloedplaatjes (trombocytopenie).

Alle nog niet-behandelde patiënten hebben antinucleaire antistoffen in het bloed en ongeveer de helft ook antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA.

Antifosfolipiden antistoffen kunnen trombose geven in aders en/of slagaders, alsmede een groot aantal complicaties bij zwangerschap.

Criteria voor de diagnose SLE zijn samengevat in tabel 12.5. Als een patiënt er vier van heeft mag de diag-

nose SLE worden gesteld. Evenals dit bij het syndroom van Sjögren het geval is, is het niet zeldzaam dat een patiënt minder dan vier onderdelen heeft. Als er ook sprake is van het antifosfolipiden syndroom, spreekt men in dat geval van *lupus-like syndroom* bij antifosfolipiden-syndroom. Dit is een ongelukkige naam omdat de ziekte een minder uitgebreide vorm is van SLE en niet *lijkt* op SLE. Het woord *lijkt* suggereert dat het in werkelijkheid iets anders is. De aanduiding *incomplete SLE* zou een betere naam zou zijn.

#### **Syndroom van Sjögren**

In 1992 begonnen we een onderzoek naar eventuele auto-immuunziekten bij patiënten met de diagnose BPS.<sup>27,28</sup> 100 patiënten met BPS werden vervolgens onderzocht op de aanwezigheid van onderdelen van de American-European criteria voor het syndroom van Sjögren (zie verder).<sup>29,30</sup> Deze criteria bestaan uit zes gedefinieerde onderdelen die als volgt kunnen worden samengevat:

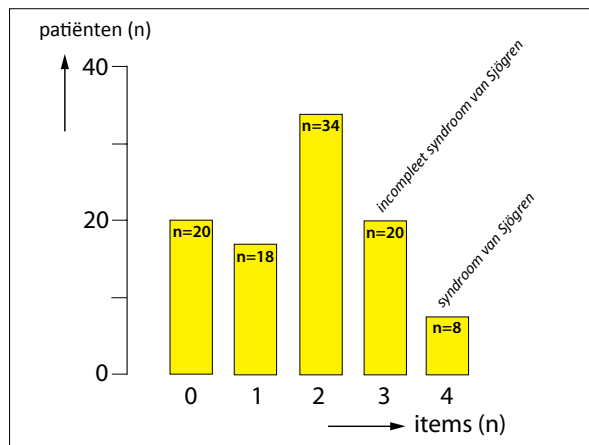
1. oogklachten
2. mondklachten
3. afwijkende oogtest
4. afwijkend lipbiopt
5. betrokkenheid van speekselklieren (sialografie, technetiumscan of verminderde speekselflow)
6. antistoffen tegen SSA/Ro en/of SSB/La

Personen voldoen aan de criteria voor de diagnose syndroom van Sjögren's syndrome als er vier van de onderdelen 1 tot 6 aanwezig zijn waarvan in ieder geval 4 of 6. Dit geldt ook als er van de onderdelen 3 tot 6 drie aanwezig zijn. Dit laatste kwam niet voor in onze BPS groep omdat we niet verder onderzoek deden naar het syndroom van Sjögren als de patiënt geen oogklachten én geen mondklachten had. Verder deden we alleen oogtesten (item 3) als er oogklachten (item 1) waren en alleen een lipbiopt (item 4) als er mondklachten (item 2) waren. Item 5 werd nooit getest omdat deze testen naar onze mening slecht reproduceerbaar zijn en/of een te lage sensitiviteit hebben.

Tabel 12.6 toont hoe vaak de onderzochte items bij de BPS-patiënten voorkwamen.

**Tabel 12.6 Prevalentie van afzonderlijke onderdelen van de American-European criteria voor het syndroom van Sjögren bij 100 patiënten met BPS**

<i>onderdeel</i>	<i>prevalentie (%)</i>
oogklachten	68
mondklachten	60
abnormale oogtest	16
afwijkend lipbiopt	16
antistoffen tegen SSA/Ro en/of SSB/La	12



**Figuur 12.2** Frekwentieverdeling van het aantal items van de Amerikaans-Europese criteria voor het syndroom van Sjögren bij 100 patiënten met BPS.

Figuur 12.2 laat zien bij hoeveel BPS-patiënten er geen, een, twee, drie of vier items aanwezig waren. Bij 8% van de BPS-patiënten waren er vier items aanwezig en deze voldeden aan de American-European classificatiecriteria voor het syndroom van Sjögren. Verder had 20% drie items en waren er geen andere ziekten aanwezig die dit konden verklaren. Klinisch rechtvaardigt dit ook de diagnose syndroom van Sjögren (of incompleet syndroom van Sjögren).<sup>27,29</sup> Zie ook het hoofdstuk over incompleet syndroom van Sjögren.

Deze gevonden relatie tussen BPS en het syndroom van Sjögren heeft tot een hypothese geleid over de mogelijke rol van antistoffen tegen de muscarine M3-receptor (M3R) bij BPS. M3R is aanwezig op o.a. exocriene cellen en op de detrusor in de blaas. Antistoffen tegen M3R zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor de vroege symptomen van zowel Sjögren als BPS maar ook voor latere ontstekingsreacties.<sup>31</sup> Helaas is er tot nu toe niet een klinisch bruikbare test om blokkerende of stimulerende antistoffen tegen de M3R aan te tonen.

Verschillende andere onderzoekers hebben ook de relatie tussen BPS en Sjögren onderzocht. Peeker<sup>24</sup> bekeek de statussen van 222 patiënten met BPS op het voorkomen van diagnoses van auto-immuunziekten. Bij 43% van de BPS-patiënten werd een vorm van overgevoeligheid of allergie vermeld. Reumatoïde artritis kwam voor bij 10% en *inflammatory bowel disease* (ziekte van Crohn's disease of colitis ulcerosa) bij 1%. Er werden geen diagnoses syndroom van Sjögren vermeld.

M.b.v. een vragenlijst vond Leppilähti<sup>32</sup> echter BPS-klachten bij 5% van 870 Sjögrenpatiënten.

#### Conclusie

De klinische betekenis van bovenstaande bevindingen is dat bij patiënten met het syndroom van Sjögren

extra moet worden gedacht aan de mogelijkheid van BPS als de patiënt aangeeft dat ze regelmatig blaasontstekingen heeft en zeker als antibiotica niet blijken te helpen. Omgekeerd moet bij BPS-patiënten worden gedacht aan de mogelijkheid van het syndroom van Sjögren bij klachten van een droge mond en oogirritatie. De resultaten geven ook steun aan de mogelijkheid van een gemeenschappelijk ziekmakend mechanisme voor beide ziekten zoals recent is voorgesteld.<sup>31</sup>

### 3. Niet-bacteriële prostatitis

De prostaat kan betrokken zijn bij vele aandoeningen bij mannen van alle leeftijden. Deze aandoeningen variëren van infecties, chronische prostatitis/chronische bekkenpijn syndroom (CP/CPPS) tot goedaardige vergroting (BPH, benigne prostaathyperplasia) en kanker. CP/CPPS is één van de meest voorkomende aandoeningen in de urologie en komt voor bij mannen onder de 50 jaar. Mogelijk is een auto-immunreactie tegen prostaatantigenen verantwoordelijk voor CP/CPPS.<sup>46</sup>

De auteur van dit hoofdstuk heeft vaak niet-bacteriële prostatitis gezien bij mannen met het syndroom van Sjögren. De achtergrond kan zijn dat traanklieren, speekselklieren, de prostaat en de alvleesklier op elkaar lijken. Er is een verband aangetoond tussen het syndroom van Sjögren en auto-immunpancreatitis (zie hoofdstuk over lever- en alvleesklieraandoeningen).

Yasuda<sup>44</sup> beschreef een geval van niet-bacteriële prostatitis bij een patiënt met Sjögren en primaire biliaire cirrhose. De infiltraten bestonden uit dezelfde subpopulaties lymfocyten in speekselklier, lever en prostaat. Behandeling met corticosteroiden had een goed resultaat.

Uehara<sup>45</sup> beschreef zes patiënten met auto-immunpancreatitis en symptomen van de lage urinewegen en prostaatvergroting bij vier ervan. Ook hier verbeterde behandeling met corticosteroiden de lage urinewegsymptomen.

De conclusie is dat er beperkt en indirect bewijs is voor een verband tussen niet-bacteriële prostaatafwijkingen en het syndroom van Sjögren.

### 4. Vulvodynie (vulva pijnsyndroom)

Vulvodynie of *vulva pijnsyndroom* is gedefinieerd als een chronisch ongemak in de vulva\*, vaak beschreven als een brandende pijn, zonder objectieve afwijkingen of tekenen van een neurologische aandoening. Pijn

\* vulva: uitwendige deel van het vrouwelijke geslachtsorgaan (schaamlippen, clitoris, uitgang urinebuis en opening van de vagina)

### Terminologie

De locale door provocatie opgewekt vorm werd vroeger *vestibulitis* van de vulva genoemd omdat er vestibulaire roodheid in bipten ontstekingscellen waren.

*Vestibulodynie* is vulvodynia beperkt door de vestibula\* en wordt onderverdeeld in primair en secundair. Primaire vestibulodynie is aanwezig vanaf het eerste tampongebruik of coïtus. De secundaire vorm ontstaat na een pijnvrije periode bij tampongebruik of coïtus.

De vorm met spontane algemene diffuse pijn zonder herkenbare oorzaak werd vroeger dysesthetische vulvodynie genoemd, nu gegeneraliseerde niet-geprovoceerde vulvodynie.

\*vestibula van de vagina: de ruimte tussen de kleine schaamlippen met de opening van de urethra

in het urogenitale gebied heeft grote effecten op het dagelijks leven van vrouwen, hun relaties, seksleven, kwaliteit van leven en geestelijk welbevinden.

Vulvodynie wordt ingedeeld op basis van de plaats van de pijn in de vulva, of het algemeen of plaatselijk is en of het spontaan of alleen na provocatie aanwezig is. Gemengde vormen van pijn komen ook voor.<sup>53</sup>

Een aantal veel voorkomende en vele zeldzame aandoeningen kunnen de oorzaak zijn van pijn of branderig gevoel van de vulva. Veel voorkomende oorzaken zijn irriterende stoffen, allergie en infectie. Dermatitis (ontsteking van de huid) door irritantia komt vaak voor door plaatselijke toepassing van stoffen op de vulva zoals zeep, inlegkruisjes, synthetisch ondergoed, natte doekjes, deodorant, douches, glijmiddelen, spermadodende middelen, locale geneesmiddelen, urine, feces en overmatige vaginale afscheiding.<sup>58</sup> Allergische contactdermatitis kan worden veroorzaakt door plaatselijke geneesmiddelen en maandverband.

Vaginale candidiasis (schimmelinfectie met *Candida*) veroorzaakt een branderige en jeukende vulva. Andere oorzaken zijn vulvovaginale atrofie door oestrogentekort, herhaalde infecties met herpes simplex, herpes zoster, postherpetische neuralgie, lichen sclerosus, erosieve lichen planus, ziekte van Behçet, cicatricieel pemfigoïd, syndroom van Sjögren en diverse vormen van kanker.<sup>58</sup>

### Epidemiologie

De gerapporteerde prevalentie van een aandoening hangt altijd sterk af van de voor de diagnose gebruikte criteria. Er wordt geschat dat vulvodynie bij ong. 4%

van de algemene bevolking voorkomt,<sup>56</sup> en bij ong. 15% van de vrouwen die een gynaecoloog bezoekt.<sup>57</sup> In een onderzoek bij 994 vrouwen met strengere criteria bleek dat 1,3% vulvodynie had en 1,7% in het verleden deze klachten had.<sup>47</sup>

### Oorzaak

Er wordt verondersteld dat de oorzaak van vulvodynie multifactorieel is, d.w.z. dat meerdere factoren een rol spelen. Dit zijn zowel lichamelijke als psychische elementen.

Een mogelijke verklaring zou een verhoogd aantal zgn. C-afferente nociceptors in de huid kunnen zijn.<sup>48-50</sup> Dit suggereert een verandering van de zenuwvoorziening naar de aangedane gebieden. Er is ook een toename van het aantal mestcellen gevonden.<sup>51</sup> Ook is gesuggereerd dat een chronisch ontstekingsproces de oorzaak kan zijn van de eerder genoemde proliferatie van zenuwen met centrale sensitatie als resultaat (gevoeliger zijn voor pijn door verandering in de hersenen). Een correlatie tussen HPV-infectie en vulvodynie is ook gesuggereerd maar niet bevestigd.

Theorieën over vulvodynie als een "functionele" afwijking zijn gebaseerd op het vastgestelde effect van cognitieve gedragstherapie, bekkenbodembewustzijnstraining en rekoefeningen. De verhoogde spanning en krampen van bekkenbodemspieren kunnen het gevolg zijn van de chronische veranderingen in het slijmvlies.

Er wordt ook wel gesuggereerd dat vrouwen met vulvodynie vaker psychopathologische eigenschappen hebben. Maar veel ziekten met nu bekende oorzaken werden ooit ten onrechte als een gevolg van psychopathologie beschouwd. De les hieruit is dat ziekten met een onbekende oorzaak niet het etiket psychosomatisch of welk ander etiket dan ook moeten krijgen als de oorzaak van de ziekte niet is bewezen. Dit is niet alleen buitengewoon onwetenschappelijk maar ook kwetsend voor de patiënten.

### Diagnose

Vulvodynie is een diagnose die wordt gesteld na uitsluiting van alle bekende oorzaken zoals infectie (candidiasis, herpes), ontsteking (bv. lichen planus), kwaadaardige ziekten en neurologische afwijkingen ((herpes neuralgie, afklemming van een ruggemergszenuw).

### Vulvodynie en geassocieerde aandoeningen

Fibromyalgie en prikkelbare darmsyndroom werden 3-4x vaak gevonden bij patiënten met vulvodynie dan bij een controlegroep. Vulvodynie-patiënten hadden

vaker chronische vaginitis door schimmels en vaker urineweginfecties gehad.<sup>55</sup>

Peters<sup>54</sup> vond dat bijna 60% van de vrouwen met BPS vulvodynie had.

Er zijn geen literatuurgegevens over hoe vaak vulvodynie voorkomt bij het syndroom van Sjögren. Omdat vulvodynie en het syndroom van Sjögren gemeenschappelijke associaties hebben met fibromyalgia, BPS en PDS is het waarschijnlijk dat vulvodynie vaker bij patiënten met het syndroom van Sjögren en één van deze geassocieerde aandoeningen voorkomt dan in de bevolking.

### Behandeling

Er bestaan vele soorten behandeling voor vulvodynie. Er is een toenemend aantal gerandomiseerde klinische studies met plaatselijk toegepaste lidocaïne-gel, biofeedback, operatie en cognitieve gedragstherapie. Het wordt aanbevolen om patiënten eerst algemene adviezen te geven (ondanks gebrek aan bewijs) over hygiëne en later plaatselijke of systemische behandelingen te geven.<sup>53</sup> Algemene hygiëne-adviezen bestaan uit het dragen van katoenen ondergoed, geen ondergoed 's nachts, vermijden van stoffen die allergie kunnen veroorzaken (bv. parfums, zeep etc.) in het vulvagebied, gebruik van olie in het vestibulagebied voor het baden, aanbrengen van vochtinbrengende crème na het baden en vermijden van inlegkruisjes.<sup>53</sup>

### Prognose

Vulvodynie werd van oudsher als een chronische pijn-aandoening beschouwd die zelden overging. Nieuwe gegevens laten zien dat de klachten bij een aanzienlijk deel van de vrouwen in de bevolking die vulvodynie verschijnen hebben gehad, zijn verdwenen. Reed<sup>52</sup> vond in een 2-jarige follow-up-onderzoek dat 1 op de 50 vrouwen klachten van vulvodynie kreeg en dat de symptomen bij 1 op de 10 vrouwen met vulvodynie weer verdwenen.

## 5. Dyspareunie

Dyspareunia is gedefinieerd als pijn bij seksuele gemeenschap en wordt vooral toegeschreven aan bekkenafwijkingen zoals vaginale droogheid of vaginale infecties. De vagina is niet vochtig door de aanmaak van vloeistof in de plaatselijke klieren maar voor het grootste deel door een transudaat\* door de vaginawand en door slijm van de baarmoederhals (cervix). Onvoldoende vaginale vochtigheid heeft

\* transudaat: een vloeistof die vanuit het vaatstelsel van een organisme lekt naar bv, het slijmvlies en is mogelijk door een hydrostatisch of osmotisch drukverschil

meestal meerdere oorzaken maar is het vaakst het gevolg van een tekort aan oestrogenen, onvoldoende seksuele stimulatie of beide.

Dyspareunie komt vaak voor bij patiënten met het syndroom van Sjögren. Skopouli<sup>59</sup> vond dat 40% van hun pre-menopauzale Sjögrenpatiënten dyspareunie had. Bij de helft werd een duidelijke oorzaak gevonden. Weefselonderzoek liet bij alle patiënten in de huid perivasculaire infiltratie van lymfocyten zien ondanks het normaal uitzijnde vaginale slijmvlies. Bij normale controles werd dit niet gezien. Deze lymfocytair perivasculitis zou een rol kunnen spelen bij de oorzaak van dyspareunia door verminderde transudatie en onvoldoende bevochtiging bij seksuele gemeenschap. Het vaginale weefsel is dus mogelijk op dezelfde wijze in het ontstekingsproces betrokken als andere weefsels zoals exocriene klieren.<sup>59</sup>

Dyspareunie bij patiënten met het syndroom van Sjögren kan ook samenhangen met geassocieerde aandoeningen zoals BPS.<sup>60</sup>

### Literatuur

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M *et al*. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
2. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology* 1978;12:381-92.
3. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology* 2001;57:47-55.
4. Said JW, Van de Velde R, Gillespie L. Immunopathology of interstitial cystitis. *Mod Pathol* 1989;2:593-602.
5. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol* 1995;154:2035-2037; discussion 2037-8.
6. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol* 2005;173:98-102; discussion 102.
7. Parsons CL, Tatsis V. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology* 2004;64:866-70.
8. Mattox TF. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:7-11.
9. Nitti V, Taneja S. Overactive bladder: achieving a differential diagnosis from other lower urinary tract conditions. *Int J Clin Pract* 2005;59:825-30.
10. Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD *et al*. Mast cell involvement in interstitial cystitis. *J Urol* 1987;138:746-52.
11. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004;146:1-12.
12. Howard PS, Renfrow D, Schechter NM, *et al*. Mast cell chymase is a possible mediator of neurogenic bladder fibrosis. *Neurourol Urodyn* 2004;23:374-82.
13. Christmas TJ, Rode J. Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1991;68:473-78.
14. Serel TA, Soyupek S, Candir O. Association between mast cells and bladder carcinoma. *Urol Int* 2004;72:299-302.
15. Elbadawi A. Interstitial cystitis: a critique of current

- concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology* 1997;49:14-40.
16. Jasmin L, Janni G. Experimental neurogenic cystitis. *Adv Exp Med Biol* 2003;539:319-35.
  17. Saban R, Saban MR, Nguyen NB *et al.* Neurokinin-1 (NK-1) receptor is required in antigen-induced cystitis. *Am J Pathol* 2000;156:775-80.
  18. Haarala M, Kiilholma P, Lehtonen OP. Urinary bacterial flora of women with urethral syndrome and interstitial cystitis. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:42-4.
  19. Warren JW, Keay SK. Interstitial cystitis. *Curr Opin Urol* 2002; 12:69-74.
  20. Ruggieri MR, Hanno PM, Whitmore KE, Balagani RK. Effect of repeated instillation of interstitial cystitis urine on the rabbit urinary bladder. *Urology* 1993;42:646-52.
  21. Rashid HH, Reeder JE, O'Connell MJ, *et al.* Interstitial cystitis antiproliferative factor (APF) as a cell-cycle modulator. *BMC Urol* 2004;4:3.
  22. Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Urology* 2001;57:22-5.
  23. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, *et al.* Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 1997;49:52-7.
  24. Peeker R, Atanasiu L, Logadottir Y. Intercurrent autoimmune conditions in classic and non-ulcer interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:60-3.
  25. Yamada T. Significance of complications of allergic diseases in young patients with interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003;10 Suppl:S56-58.
  26. van de Merwe JP. Syndroom van Sjögren. *Ned Tijdschr Allergie* 2001;1:120-5.
  27. van de Merwe JP, Kamerling R, Arendsen HJ, Mulder AH, Hooijkaas H. Sjögren's syndrome in patients with interstitial cystitis. *J Rheumatol* 1993;20:962-6.
  28. van de Merwe JP, Kamerling R, Arendsen HJ, *et al.* Sjögren's syndrome, keratoconjunctivitis sicca and focal lymphocytic sialoadenitis in patients with interstitial cystitis. In: Sjögren's Syndrome - State of the Art, ed. Homma M, Sugai S, Tojo *et al.*, Proceedings of the Fourth International Symposium, Tokyo, Japan, August 11-13, 1993. Kugler Publ. Amsterdam/New York 1994, pp 347-9.
  29. van de Merwe JP. Sjögren's syndrome in patients with interstitial cystitis. Preliminary results in 100 patients. *Int J Urol* 2003;10 (Suppl):S69.
  30. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, *et al.* Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
  31. van de Merwe JP, Arendsen HJ. Interstitial cystitis: a review of immunological aspects of the aetiology and pathogenesis, with a hypothesis. *BJU Int* 2000;85:995-9.
  32. Leppilähti M, Tammela TL, Huhtala H, *et al.* Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med* 2003;115:62-5.
  33. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, *et al.* Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60-7.
  34. Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, *et al.* Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol* 2004;45:662-9.
  35. Novi JM, Jeronis S, Srinivas S, *et al.* Risk of irritable bowel syndrome and depression in women with interstitial cystitis: a case-control study. *J Urol* 2005;174:937-40.
  36. Abrams P, Cardozo L, Fall M, *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
  37. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, *et al.* Management of overactive bladder syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83:481-6.
  38. Andersson K-E. The overactive bladder: Pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997;50(6A Suppl.):74-84. <http://www.nice.org.uk/CG040>
  39. Wang F, Jackson MW, Maughan V, *et al.* Passive transfer of Sjögren's syndrome IgG produces the pathophysiology of overactive bladder. *Arthritis Rheum* 2004;50:3637-45.
  40. Walker J, Gordon T, Lester S, *et al.* Increased severity of lower urinary tract symptoms and daytime somnolence in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:2406-12 PMID: 14677185).
  41. van de Merwe JP. Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:484-91.
  42. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, *et al.* Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology* 2004;63:17-21.
  43. Yasuda S, Ogura N, Horita T, *et al.* Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2004;14:70-2.
  44. Uehara T, Hamano H, Kawakami M, *et al.* Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. *Pathol Int* 2008;58:118-25.
  45. Motrich RD, Maccioni M, Riera CM, *et al.* Autoimmune prostatitis: state of the art. *Scand J Immunol* 2007;66:217-27.
  46. Reed BD, Crawford S, Couper M, *et al.* Pain at the vulvar vestibule: a web-based survey. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8:48-57.
  47. Westrom LV, Willen R. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol* 1998;91:572-6.
  48. Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C, *et al.* Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46:256-60.
  49. Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58:17-8.
  50. Bornstein J, Cohen Y, Zarfati D, *et al.* Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:136-41.
  51. Reed BD, Haefner HK, Sen A, *et al.* Vulvodynia incidence and remission rates among adult women: a 2-year follow-up study. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):231-7.
  52. Petersen CD, Lundvall L, Kristensen E, *et al.* Vulvodynia. Definition, diagnosis and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:893-901.
  53. Peters K, Girdler B, Carrico D, *et al.* Painful bladder syndrome/ interstitial cystitis and vulvodynia: a clinical correlation. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:665-9.
  54. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, *et al.* Vulvodynia: characteristics and associations with comorbidities and quality of life. *Obstet Gynecol* 2006;107:617-24.
  55. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc* 2003;58:82-8.
  56. Goetsch MF. Vulvar vestibulitis: prevalence and historic features in a general gynecologic practice population. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1609-16.
  57. Lotery HE, McClure N, Galask RP. Vulvodynia. *Lancet* 2004;363: 1058-60.
  58. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, *et al.* Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:569-73.

60. Gardella B, Porru D, Ferdeghini F, *et al.* Insight into urogynecologic features of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Eur Urol* 2008;54:1145-51.
61. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* 1988, 140:203-206.
62. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, *et al.* The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 1999;161:553-7.
63. Luzzi G, O'Leary M. Chronic pelvic pain syndrome. *BMJ* 1999; 318:1227-8.
64. Kusek JW, Nyberg LM. The epidemiology of interstitial cystitis: is it time to expand our definition? *Urology* 2001;57:95-9.
65. Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B, *et al.* Painful bladder disease: clinical and pathoanatomical differences in 115 patients. *J Urol* 1987;138:500-2.
66. Witherow RO, Gillespie L, McMullen L, *et al.* Painful bladder syndrome - a clinical and immunopathological study. *Br J Urol* 1989;64:158-61.
67. Abrams P, Cardozo L, Fall M, *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:116-26.
68. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, *et al.* EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2004;46:681-9.
69. Abrams P, Andersson KE, Brubaker L, *et al.* Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and Treatment of Urinary Incontinence, Pelvic Organ Prolapse and Faecal Incontinence. In *Incontinence*. Vol 3.3 ed. Ed Abrams P, Cardozo L, Khoury S, *et al.* Paris, France: Health Publications Ltd. 2005: 1589-630.
70. Parsons CL, Stein PC, Bidair M, *et al.* Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. *Neurourol Urodyn* 1994;13:515-20.
71. Parsons CL, Albo M. Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis. *J Urol* 2002;168:1054-7.
72. Yilmaz U, Liu YW, Rothman I, *et al.* Intravesical potassium chloride sensitivity test in men with chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;172:548-50.
73. Hanno P. Is the potassium sensitivity test a valid and useful test for the diagnosis of interstitial cystitis? *Against. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:428-9.
74. Parsons CL, Rosenberg MT, Sassani P, *et al.* Quantifying symptoms in men with interstitial cystitis/prostatitis, and its correlation with potassium-sensitivity testing. *BJU Int* 2005; 95:86-90.
75. Fall M, Baranowski A, Fowler CJ, *et al.* Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *European Association of Urology Guidelines*; 2007.
76. Keay SK, Szekely Z, Conrads TP, *et al.* An antiproliferative factor from interstitial cystitis patients is a frizzled 8 protein-related sialoglycopeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:11803-8.
77. Keay S, Zhang CO, Hise MK, *et al.* A diagnostic in vitro urine assay for interstitial cystitis. *Urology* 1998;52(6):974-8.
78. Fukui Y, Kato M, Inoue Y, *et al.* A metabonomic approach identifies human urinary phenylacetylglutamine as a novel marker of interstitial cystitis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Sep 26. [Epub ahead of print]
79. Erickson DR, Xie SX, Bhavanandan VP, *et al.* A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis. *J Urol* 2002; 167:2461-9.
80. Lamale LM, Lutgendorf SK, Zimmerman MB, *et al.* Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. *Urology* 2006;68:702-6.
81. Boucher W, el-Mansoury M, Pang X, *et al.* Elevated mast cell tryptase in the urine of patients with interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995;76:94-100.
82. Okragly AJ, Niles AL, Saban R, *et al.* Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. *J Urol* 1999;161:438-41.
83. El-Mansoury M, Boucher W, Sant GR, Theoharides TC. Increased urine histamine and methylhistamine in interstitial cystitis. *J Urol* 1994;152:350-3.
84. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, *et al.* Is urine methylhistamine a useful marker for interstitial cystitis? *J Urol* 2004;172:2256-60.
85. Logadottir YR, Ehren I, Fall M, *et al.* Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol* 2004;171:1148-50; discussion 50-1.
86. Association of Reproductive Health Professionals (ARHP); <http://www.arhp.org>