

S2K-Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Langfassung

Auflage 1, Version 1, Stand 30.09.2018

AWMF-Register-Nr.: 043/050

Impressum

HERAUSGEBER

Die vorliegende Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)“ wurde von der Deutschen Gesellschaft für Urologie als S2K-Leitlinie initiiert und verfasst.

VERANTWORTLICH FÜR DIE S2K-LEITLINIE

Deutsche Gesellschaft für Urologie

KORRESPONDENZ

Bärbel Mündner-Hensen

ICA-Deutschland e.V.

Förderverein Interstitielle Cystitis

Untere Burg 21

53881 Euskirchen

Telefon: 0163 908 44 93

E-Mail: info@ica-ev.de

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Gültigkeitsdauer: 5 Jahre

zuständig für die kontinuierliche Fortschreibung und Aktualisierung ist der
ICA-Deutschland e.V.

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die S2K-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)“ wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung (das vorliegende Dokument) für Ärzte und Therapeuten
- Kurzfassung für Ärzte und Therapeuten
- Patienteninformation für Patienten und Angehörige

Bitte wie folgt zitieren:

Leitliniengruppe S2K-Leitlinie für Interstitielle Cystitis (IC/BPS)
Langfassung, 1. Auflage, Version 1, 2018.

S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS)
- Deutsche Kontinenzgesellschaft e.V. (DKG)
- Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS)
- Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.
- ICA-Deutschland e. V., Interstitial Cystitis Association
- Multinational Interstitial Cystitis Association (MICA)
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
- Pelvisuisse
- Schweizerische Akademie für Psychosomatische und Psychosoziale Medizin (SAPPM)
- Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und Beckenboden-Pathologie (AUG)
- Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
- Schweizerische Gesellschaft für Blasenschwäche (SGfB)

Unter Federführung von:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschiepfer, Weiden/Oberpfalz
Prof. Dr. med. Regula Doggweiler, Zürich
Bärbel Mündner-Hensen, Euskirchen
Prof. Dr. med. Daniela Schultz-Lampel, Villingen-Schwenningen

Unter Mitarbeit von:

Jacqueline de Jong, Interlaken
Dr. med. Andreas Gonsior, Leipzig
Jürgen Hensen, Euskirchen
Dr. med. Elke Heßdörfer, Berlin
Dr. med. Björn T. Kaftan, Lüneburg
Prof. Dr. med. Annette Kuhn, Bern
Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf, Kiel
Prof. Dr. med. Alexander Lampel, Villingen-Schwenningen
Astrid Landmesser, Erkelenz
Dr. med. Annemie Loch, Sylt
Dr. med. Oliver Moormann, Dortmund
Dr. med. Bernd Müller, Berlin
Prof. Dr. rer. nat. Jochen Neuhaus, Leipzig
Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Reich, Neu-Ulm
Dr. Richard Roth, Kirchheim
Prof. Dr. med. Stefan Schumacher, Abu Dhabi
Dr. med. Rudolf Stratmeyer, Köln
Priv.-Doz. Dr. med. Winfried Vahlensieck, Bad Nauheim
Dr. med. Alois Würdehoff, Mechernich

S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Mit Anlehnung an die AWMF Leitlinien:

- Brennen beim Wasserlassen, AWMF-Register Nr. 053/001
- Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen, unkompliziert bakteriell ambulant erworben: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management, AWMF-Register-Nr. 043/044
- Enuresis und nicht-organische (funktionelle) Harninkontinenz bei Kindern und Jugendlichen AWMF-Register-Nr. 028/006.
- Chronischer Unterbauchschmerz der Frau, AWMF-Register Nr. 016/001
- Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS", AWMF-Register-Nr. 145/003:

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der S2K-Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen IC/BPS-Spezialisten zu konsultieren.

Die Empfehlungen basieren auf der identifizierten Evidenz, der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließt damit auch explizit subjektiv wertende Elemente ein. Bei dieser konsensbasierten Leitlinien (S2k) erfolgt die Verabschiedung und Feststellung der Stärke der Empfehlungen im Online-Konsensusverfahren. Die Angabe von Empfehlungsgraden (wie auch von Evidenzgraden) ist nicht vorgesehen. Die Stärke einer Empfehlung wird hier rein sprachlich ausgedrückt. Zusätzlich wird die Konsensstärke (Anteil der Zustimmung der Leitliniengruppe) für jede Empfehlung angegeben. Das Ergebnis des Abstimmungsverfahrens ist im Leitlinienreport in der Übersichtstabelle überschaubar dargestellt.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser S2K-Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Wenn in dieser Leitlinie von Patienten gesprochen wird, sind damit Personen gemeint, welche von einer IC/BPS betroffen sind.

Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes:

Aus Gründen der leichten Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung, wie z.B. Patienten/Patientinnen verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für alle Geschlechter.

Publikationen:

Die Vergabe der Publikationsrechte obliegt der Leitliniengruppe, vertreten durch den Koordinator der federführenden Fachgesellschaft. Die Gruppe tritt der AWMF das einfache Online-Verwertungsrecht ab.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	1
I. Einführung.....	5
II. Zielsetzung.....	5
III. Adressaten und Anwendungsbereich.....	5
IV. Umgang mit Interessenkonflikten.....	5
V. Literaturauswahl.....	5
1. Grundlagen	6
1.1. Definition und Begriff der Interstitielle Cystitis (IC/BPS).....	6
1.2. Epidemiologie.....	8
1.3. Ätiopathogenese.....	8
1.4. Krankheitsverlauf.....	13
2. Zielgerichtete Diagnostik	14
2.1. Anamnese.....	14
2.2. Differentialdiagnosen.....	14
2.3. Frage- und Dokumentationsbögen.....	15
2.4. Biomarker.....	15
2.5. Körperliche Untersuchung.....	16
2.6. Urinuntersuchung.....	17
2.7. Zusätzliche Untersuchungen.....	17
2.8. Kaliumchlorid-(KCl)-Test.....	17
2.9. Biopsie der Harnblasenwand.....	18
2.10. Stuhldiagnostik.....	19
3. Therapie	19
3.1. Konservative Therapie.....	19
3.2. Orale medikamentöse Therapie.....	20
3.3. Komplementärmedizinische Therapie.....	25
3.4. Intravesikale Therapie.....	26
3.5. Transurethrale Verfahren.....	28
3.6. Interventionelle/operative Therapie.....	31
4. Rehabilitations-Maßnahmen	33
5. Fazit und Empfehlungen	34
6. Anhang	36
Abkürzungsverzeichnis.....	36
Tabellenverzeichnis.....	38
Abbildungsverzeichnis.....	38
Frage- und Dokumentationsbögen.....	38
Literaturverzeichnis.....	43

I. Einführung

Als gemeinsames Produkt eines von der Deutschen Gesellschaft für Urologie initiierten Projektes zur Erarbeitung einer S2K-Leitlinie haben Vertreter der zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen die S2K-Leitlinie erarbeitet. Es handelt sich um das erste Leitlinienprojekt in deutscher Sprache zu diesem Krankheitsbild.

II. Zielsetzung

Die Erforschung der Behandlungsmöglichkeiten hat in den vergangenen Jahren deutliche Fortschritte gemacht, dennoch bestehen in allen Bereichen der Versorgung von IC/BPS-Patienten Optimierungspotenziale.

Konkret sollen mit der neuen S2K-Leitlinie folgende Ziele angestrebt werden:

- die Erkennung, Diagnostik und Behandlung der Interstitiellen Cystitis im deutschsprachigen Raum zu verbessern
- Schlüsselempfehlungen zu prioritären Versorgungsproblemen zwischen allen an der Versorgung beteiligten Gruppen unter Einbeziehung von Patienten- und Angehörigenvertretern abzustimmen
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Medizin zu formulieren und zu aktualisieren
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Professionen, Organisationen und Patienten sowie dem darauf beruhenden umfassenden Konsens eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen
- spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben
- Barrieren der Umsetzung der neuen Leitlinien-Empfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen der erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung hinzuwirken.

III. Adressaten und Anwendungsbereich

Die Leitlinie richtet sich an:

Alle Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Interstitieller Cystitis (IC/BPS) befasst sind, u.a. Hausärzte, Fachärzte für Viszeralchirurgie, Proktologen, Psychosomatische Mediziner, Gynäkologen, Internisten, Physiotherapeuten, Psychiater, Schmerztherapeuten und Urologen.

IV. Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autoren haben Interessenkonflikte am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt. Es zeigte sich, dass das Risiko eines verzerrten Urteils der Gruppe nicht erkennbar war und deshalb kein besonderes Management erforderlich war.

V. Literaturauswahl

Eine Aufbereitung und Bewertung der Literaturrecherchen bereits vorhandener Leitlinien der EAU, AUA, Japanischen und Kanadischen Urologenvereinigungen erfolgte. Die Literatur ist weitgehend durch die für diese Leitlinien verwendeten Suchstrategien abgedeckt. Eine systematische Literatursuche anschließend an die bereits für die vorgenannten Leitlinien stattgefundenen Literatursuche fand statt. Die Literatur wurde systematisch ergänzt. Redaktionsschluss für die Literaturrecherche war der 5.7.2018.

Schlüsselwörter (D): Zystitis, Interstitielle Cystitis, Blasenschmerzsyndrom, IC, BPS

Keywords (E): Interstitial Cystitis, Bladder Pain Syndrome, Painful Bladder Syndrome, Pelvic Pain

1. Grundlagen

1.1. Definition und Begriff der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Die Interstitielle Cystitis (IC/BPS) ist eine nichtinfektiöse chronische Harnblasenerkrankung, die geprägt ist von Schmerzen, Pollakisurie, Nykturie und imperativem Harndrang in unterschiedlicher Ausprägung und Kombination der Symptome und bei gleichzeitigem Ausschluss differenzialdiagnostischer Erkrankungen. Die Diagnose der IC/BPS ist nicht an ein bestimmtes Blasenvolumen oder dauerhafte Schmerzen gebunden.

Eine weltweit einheitliche Definition der Erkrankung existiert bislang nicht [1-3].

Die alleinige Bezeichnung Bladder Pain Syndrome (BPS) oder Painful Bladder Syndrome (PBS) schränken das Krankheitsbild IC/BPS zu stark ein, da sie ausschließlich den Schmerz in den Vordergrund stellen [4-7].

In der Pathogenese wird eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen diskutiert, die für die Ätiologie des Krankheitsbildes verantwortlich sein können. Aufgrund der vielfältigen Ätiologie und Symptomatik sind bei dem Versuch einer Klassifizierung der Krankheit in den letzten Jahren verschiedene alternative Termini vorgeschlagen worden [8-10].

Historie und Nomenklatur [11]

1808	Philip Syng	an inflammatory condition of the bladder with an "ulcer" producing the same symptoms as a bladder stone. Eine Entzündung der Harnblase, die ein Ulcus mit ähnlichen Symptomen wie ein Harnblasenstein
1836	Joseph Parrish	"tic douloureux of the bladder", Ein schmerzhafter Tic der Harnblase
1887	Skene	An inflammation that has destroyed the mucous membrane partly or wholly and extended to the muscular parietes. Eine Entzündung, die die Schleimhaut teilweise oder ganz zerstört und sich auf die Muskelpartien ausgedehnt hat.
1915	Hunner	A peculiar form of bladder ulceration whose diagnosis depends ultimately on its resistance to all ordinary forms of treatment in patients with frequency and bladder symptoms (spasms). Eine besondere Form von Blasengeschwüren, deren Diagnose letztlich von der Resistenz gegenüber allen üblichen Behandlungsformen bei Patienten mit Pollakisurie und Harnblasenbeschwerden (Spasmen) abhängt
1978 [12]	Messing and Stamey	Das Auffinden multipler petechialer Blutungen (Glomerulationen) bei der Blasendistension ist ein Kennzeichen der interstitiellen Cystitis. Eine reduzierte Harnblasenkapazität und ein Hunner-Ulkus stellt ein anderes (klassisches) Stadium dieser Erkrankung dar. In allen Stadien ist das charakteristische histologische Ergebnis submuköse Ödeme und Vasodilatation.
1990	NIDDK	Unexplained urgency or frequency (7 or more voids per day), or pelvic pain of at least 6 months duration in the absence of other definable aetiologies.
2008 [4]	ESSIC	The authors agreed to name the disease bladder pain syndrome (BPS).
2015 [9]	Hanno	American Urological Association (AUA): An unpleasant sensation (pain, pressure, discomfort) perceived to be related to the urinary bladder, associated with lower urinary tract symptoms of more than 6 weeks duration, in the absence of infection or other identifiable causes.
2016 [1]	Homma	East Asian IC-Guideline: A disease of the urinary bladder diagnosed by 3 conditions: lower urinary tract symptoms, Hunner lesions or mucosal bleeding after distension, and exclusion of confusable diseases. The characteristic symptom complex (hypersensitive bladder) includes bladder hypersensitivity, usually associated with urinary frequency, with or without pain.

Im Zusammenhang mit der IC/BPS finden sich zahlreiche andere Begrifflichkeiten (s. Abb.1)

Die Hypersensitive Blase (HSB) ist ein Überbegriff zur Beschreibung einer Erkrankung der Blase, die Symptome wie erhöhtes Harnblasenempfinden und erhöhte Miktionsfrequenz aufweist. Dies kann mit und ohne Schmerzen einhergehen. Diese Symptome können durch die Hyperaktivität von sensorischen Nerven hervorgerufen werden [7]. Die Überaktive Blase (Overactive Bladder, OAB) ist ein Symptomenkomplex, welcher ebenfalls eine Erkrankung der Harnblase beschreibt, welche geprägt ist von starkem Harndrang, mit erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie, welche mit oder ohne Dranginkontinenz einhergehen kann. Sie wird u.a. durch eine Überaktivität des Detrusors ausgelöst [7, 13, 14]. Die Symptome der Krankheitsbilder überschneiden sich dabei, je nach Konstellation der Symptome. Die IC/BPS spiegelt in diesem Zusammenhang einen Teilbereich der Symptome der HSB wider, kann aber auch Symptome der OAB aufzeigen (siehe Abbildung 1) [1, 7, 15-19].

Bladder Pain Syndrome (BPS) ist ein Symptomenkomplex, bei dem - in Abwesenheit einer Infektion oder einer anderen Grunderkrankung - chronische Unterbauchschmerzen, Druck oder Unwohlsein, die mit der Harnblase in Verbindung gebracht werden und mindestens ein weiteres spezifisches Symptom (wie z. B. häufiger oder anhaltender Harndrang) auftreten.

IC ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Harnblase bei der, neben dem Symptomenkomplex der BPS, auch krankheitstypische zystoskopische und/oder histologisch nachweisbare Veränderungen der Harnblase vorliegen können. Dabei wird die IC in die zwei Subtypen untergliedert.

1. Hunner-Typ, bei dem klare Hunner-Läsionen durch Zystoskopie festzustellen sind. Dieser Typ ist deutlich seltener als der Nicht-Hunner-Typ.
2. Nicht-Hunner-Typ, bei dem unter/nach Blasendistension keine Hunner-Läsionen zu finden sind/waren [7].

Die Kodierung der IC erfolgt in Anlehnung an die „Internationale Klassifizierung von Krankheiten“ (International Classification of Diseases) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit dem ICD-Code N30.1 [7, 15, 20-23].

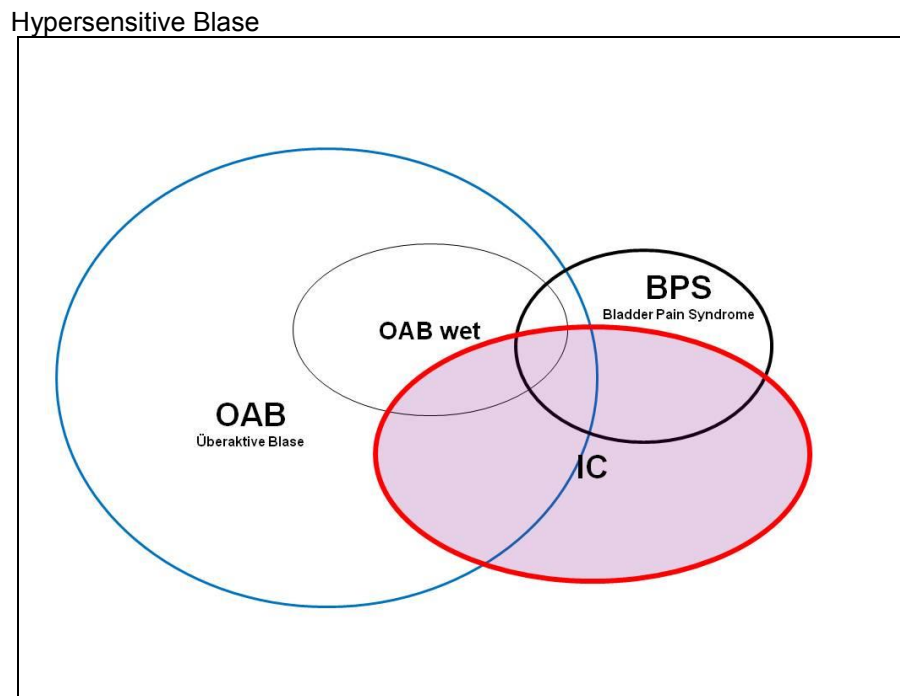


Abbildung 1 Die Überschneidungen der Symptome Frequency und Urgency bilden Schnittmengen der einzelnen Erkrankungen/Symptomenkomplexe und zeigen Überlappungen der Symptomatik einzelner Erkrankungen/Symptomenkomplexe. HSB (Hypersensitive Blase) als Oberbegriff, OAB-wet (Überaktive Blase mit Inkontinenz); OAB (Überaktive Blase), BPS (Bladder Pain Syndrome), IC (Interstitielle Cystitis) [23].

1.2. Epidemiologie

Die IC/BPS ist eine Erkrankung, die in allen Altersklassen auftritt. Auch Kleinkinder und Jugendliche können die oben genannten Beschwerden einer IC/BPS zeigen [24]. Die höchste Prävalenz ist bei Personen mittleren Alters vorzufinden. Frauen sind neun Mal häufiger betroffen als Männer. Die Prävalenz für weibliche Patienten liegt bei 52-500/100000 und die für männliche Patienten bei 8-41/100000 [18, 25, 26].

Je nach Fragestellung oder Definition ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz. Vergleichbare Kriterien einzelner epidemiologischer Studien sind nicht vorhanden [17, 27-34].

In Deutschland ist die IC/BPS eine selten diagnostizierte Erkrankung. Die Dunkelziffer ist unbekannt.

1.3. Ätiopathogenese

Die Pathogenese der IC/BPS ist bisher nicht geklärt. Dabei werden folgende ätiopathogenetische Faktoren diskutiert:

1.3.1 Dysfunktion des Urothels

Veränderungen in der Differenzierung der Zellen des Urothels und eine Störung der Urothel-Homöostase äußern sich meistens durch die Zerstörung der Glykosaminoglycan-Schicht (GAG) und oftmals durch die des Urothels bis hin zu einem völligen Fehlen des Urothels (Denudation). Am Anfang steht somit vermutlich eine Schädigung des Urothels und durch die dadurch induzierte Veränderung der GAG-Schicht können reizende Substanzen aus dem Urin oder produziert von Urothelzellen in die Submukosa und tiefere Schichten der Harnblasenwand eindringen [3, 35-37].

Eine reduzierte Expression von Interleukin-8 führt zu einer gestörten Funktion der Urothelzellen. Dies kann von einer veränderten Funktion bis hin zur Apoptose reichen und somit die normale Funktion des menschlichen Urothels beeinflussen. Bei Patienten ist eine signifikant erhöhte Rate von Zellapoptosen, eine reduzierte Zellproliferation, eine erhöhte Mastzellaktivierung und eine verminderte Expression von E-Cadherin zu beobachten [38]. Zudem konnte eine signifikante Korrelation zwischen Mastzellaktivierung und einer erhöhten Urothelzell-Apoptose und der reduzierten E-Cadherin-Expression in Bezug auf die klinische Schmerz-Skala (VAS – visuelle Analogskala) festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass der Defekt der Harnblasenschleimhaut zu einer erhöhten Harnblasensensitivität und Schmerzen führt [39]. Eine Dysregulation der Urothelfunktion mit erhöhter Permeabilität der Harnblasenschleimhaut kann zu Symptomen einer IC/BPS führen. Vor allem das Eindringen von Kalium in das Interstitium der Harnblase durch das defekte Urothel führt zu den oben genannten Symptomen der IC/BPS [40].

In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass der Glycopeptid-Antiproliferationsfaktor (APF) zu Anomalien in Urothelzellen führen kann (verringerte Proliferation, reduzierte Tight-Junction-Formation und erhöhte parazelluläre Permeabilität) [37, 41-44].

1.3.2. Entzündungen

Bei Patienten fanden sich hohe Konzentrationen an Immunglobulin und Entzündungsmarkern in Gewebeproben und in Urinproben. Es konnte eine erhöhte Expression von B- und T-Zellen nachgewiesen werden, welche mit fokal lymphoiden Aggregaten der Submukosa einhergehen. Diese Beobachtungen sind für Patienten mit IC/BPS vom Hunner-Typ zutreffend. Auch der Nervenwachstumsfaktor (Nerve Growth Factor - NGF) ist bei Patienten mit IC/BPS, aber auch bei anderen Entitäten wie OAB, erhöht. Die Konzentration des NGF korreliert dabei mit dem Schmerzlevel der IC/BPS-Patienten. Bei IC/BPS-Patienten konnte beobachtet werden, dass der Wachstumsfaktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor) erhöht ist [45-48].

Bei Patienten kann zudem eine erhöhte Konzentration von entzündungsunterstützenden Zytokinen (IL-6, IL-10 und IL17A) [49] und Leukotrienen nachgewiesen werden [49]. Eine weitere Studie

untersuchte die Zytokinkonzentration im Urin von Patienten. Im Allgemeinen waren die Werte von inflammatorischen Chemokinen und Zytokinen (CXCL1, CXCL10 und IL-6) bei Patienten beider IC/BPS-Typen 10- bis 100-fach höher als die der Kontrollgruppe [50].

Diese Ergebnisse zeigten, dass neben einer Mastzellaktivierung mit Ausschüttung von Histamin auch andere entzündliche Prozesse involviert sind [49-52]. Es wurde nachgewiesen, dass die Aktivierung des Leukotrienrezeptors D4 zu einer Sensitivierung der Detrusormuskelzellen für Histamin führt.

Patienten mit IC/BPS vom Hunner-Typ zeigen starke Entzündungen und eine Überexpression von entzündungsfördernden Genen. Die Gen-Expression bei IC/BPS-Patienten mit geringen Blasenvolumen unterscheidet sich von der der Patienten mit normalem Blasenvolumen. Dies könnte auf eine unterschiedliche Pathophysiologie hinweisen. Zudem unterscheidet sich bei der IC/BPS vom Hunner-Typ die Genexpression in Urinproben von der der Kontrollgruppe und der nicht-ulzerativen IC/BPS [5, 6, 35, 53-55].

1.3.3. Neuronale Überaktivität (Hyperaktivität)

Neuropathischer Schmerz kann durch Schädigung oder Dysfunktion des Nervensystems bedingt sein. Während der nozizeptive Schmerz durch Noxen ausgelöst wird, ist der neuropathische Schmerz durch spontanen Schmerz und Hypersensitivität gegenüber harmlosen Stimuli charakterisiert. Diese neuronalen Störungen basieren unter anderem auf einer neuronalen Hyperexzitabilität. Die Veränderung der afferenten Exzitabilität basiert dabei wesentlich auf einer Veränderung unterschiedlicher Ionenkanäle. In der Regel ist großer Input von peripher notwendig, um neuropathischen Schmerz auslösen zu können [56-59].

Eine Entzündung der Harnblase induziert eine Überaktivität der afferenten Nerven [60]. Bei Patienten mit IC/BPS ist der Vanilloidrezeptor TRPV1 in der Mukosa und im Muskelgewebe der Harnblase überexprimiert. Es ist auch zu beobachten, dass eine vermehrte Freisetzung von NGF, ATP und Prostaglandin stattfindet. Das Prostaglandin ist dabei bei Patienten mit IC/BPS vom Hunner-Typ stark erhöht, während dies bei dem anderen Subtyp nicht zu verzeichnen ist [6, 51, 61-63].

Die NGF-Konzentration im Urin scheint mit dem Schmerzlevel und der Reaktion des Patienten auf die Behandlung gekoppelt zu sein. Bei Ansprechen der Patienten auf eine Behandlung und der damit einhergehenden Schmerzreduktion (nach VAS) kommt es auch zu einer Reduktion des NGF-Levels im Urin [51].

Eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems ist bei IC/BPS postuliert worden. Hier bestehen Parallelen zu Erkrankungen wie Fibromyalgie, chronischem Erschöpfungssyndrom (CFS) und Reizdarmsyndrom [64-66]. Bei IC/BPS wird dieses Ergebnis auch durch die erhöhten Werte des Noradrenalins im Urin belegt. Noradrenalin ist vorwiegend bei sympathischen Nervenfasern und dem zentralen Nervensystem vorzufinden.

In einem Tiermodell konnte 2000 von Jasmin et al [67] gezeigt werden, dass durch eine Infektion des zentralen Nervensystems mit Pseudorabies-Viren eine Mastzell-vermittelte Inflammation der Blase provoziert werden kann. Dabei konnte eine Degranulation von Mastzellen und ein Anstieg von Histamin im Urin nachgewiesen werden. Bei Gabe eines Mastzell-Degranulators für 5 Tage mit Beginn der Virusinfektion trat in keinem Fall eine Cystitis auf. Die neurogene Entzündung war alleinig Mastzell-vermittelt. Durch die Aktivierung des ZNS, z.B. durch Virusinfektionen oder nach Immobilisierungsstress [68], kann die durch CRF ausgelöste Mastzell-Degranulation eine Urozystitis auslösen. Auf diese Weise kann der therapeutische Ansatz der Mastzellstabilisierung und Blockade der Entzündungsmediatoren erklärt werden [69].

Die autonome Funktion des sympathischen Nervensystems scheint bei Patienten verändert zu sein, was zu einer anormalen Selbstregulation der Nerven führt. Bei Patienten mit endoskopischen Befunden (Glomerulationen und/oder Hunner-Läsionen) ist eine solche anormale Reaktion des Herzschlages sowie des Blutdruckes - auch unter Narkose - zu beobachten. Es kommt zu einer Steigerung des Blutdruckes und der Herzschlagfrequenz während einer Hydrodistension der Harnblase [24, 70-72]. Bei Patienten konnte zudem eine segmental erhöhte Schmerzempfindlichkeit mit einer spinalen Sensibilisierung beobachtet werden [73].

Patienten können auch ein erhöhtes mentales Stresslevel und diverse Sensitivitäten aufzeigen. Dies ist vermutlich ebenfalls durch die systemische oder zentrale neuronale Hyperaktivität induziert [74].

1.3.4. Beeinträchtigte Mikrozirkulation

Die Harnblase von Patienten zeigt eine erhöhte Expression von angiogenen Wachstumsfaktoren und ein Absterben von Endothelzellen. Eine erhöhte und dysregulierte Angiogenese verursacht bei Hydrodistension Schleimhautblutungen. Hohe Werte des VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) induzieren dabei eine unvollständige Angiogenese, welche zu einem lückenhaften Besatz der Mikrogefäße mit Perizyten führt. Daraus resultiert ein hämorrhagisches Gefäß. Die Expression von VEGF ist assoziiert mit dem vom Patienten angegebenen Schmerzlevel. Zudem ist es möglich, dass die unvollständig ausgebildeten Mikrogefäße zu Glomerulationen (petechiale Blutungen) beitragen [75, 76].

1.3.5. Exogene Substanzen

Nahezu 90% der IC/BPS-Betroffenen berichten über Lebensmittelunverträglichkeiten gegenüber einer weit gefächerten Auswahl von Nahrungsmitteln. Pathologische Mechanismen scheinen dabei verantwortlich für den Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelkonsum und Auftreten oder Verschlimmern von Symptomen zu sein. Dies schließt periphere und/oder zentrale neuronale Überregulation, eine Dysfunktion des Harnblasenepithels und Signaltransduktion zwischen verschiedenen Organen mit ein.

Aktuelle Umfragedaten deuten darauf hin, dass der Konsum vor allem von Zitrusfrüchten, Tomaten, Meerrettich, Essig, Pfeffer, Glutamat, künstlichen Süßstoffen oder Zuckeraustauschstoffen, Tee oder Kaffee, kohlenensäure- oder alkoholhaltigen Getränken sowie indischem oder thailändischem Essen den Schweregrad der Symptome bei IC/BPS erhöhen kann. Kalziumglycerophosphat oder Natriumhydrogenkarbonat scheinen die Symptomatik zu verbessern [77-80].

Gillespie berichtete 1993 über 237 Frauen und 13 Männer mit IC im Vergleich zu 10 gesunden Kontrollpersonen. Dabei lagen bei den IC-Patienten nach Belastung mit tryptophanhaltigen Nahrungsmitteln über 24 Stunden die Werte für Prolaktin und Serotonin im Blut niedriger als bei den Kontrollen, für Histamin und Harnstoff höher, weil wohl die Umwandlung von Tryptophan zu Serotonin gestört war. Bei Tryptophan bestanden keine Unterschiede. Im Urin der IC-Patienten kam es zum Anstieg von Indikanen, Kynurensäure und Xanthurensäure und dem pH-Wert gegenüber den Kontrollen. Bei 83% der IC-Patienten kam es zur Zunahme der Schmerzen und der Häufigkeit der Miktion, zu Harnblasenkrämpfen und zu auffälligem Uringeruch. Bei 10 IC-Patienten wurde der Verlauf nach erneuter Diätumstellung dokumentiert. Dabei normalisierten sich die Werte für Histamin und Harnstoff im Blut sowie für Indikane, Kynurensäure und Xanthurensäure im Urin. Unverändert pathologisch waren die Werte für Prolaktin und Serotonin im Blut [81].

1.3.6. Histaminintoleranz

Möglicherweise ist die IC/BPS Ausdruck einer Histaminintoleranz. Die Histaminintoleranz gehört zur Gruppe der Lebensmittelunverträglichkeiten. Die genauen Pathomechanismen sind bisher noch nicht ausreichend geklärt, auch gibt es keine schulmedizinisch anerkannten Testmethoden. Die Symptome umfassen je nach angesprochenem Histamin-Rezeptor ein breites Spektrum von Reizdarmsyndrom über Flush, Urtikaria, Rhinitis, Dyspnoe, Migräne bis hin zur Tachykardie.

Die Histaminintoleranz ist definiert als eine Unverträglichkeit von mit der Nahrung aufgenommenem Histamin, deren Ursache ein Mangel des histaminabbauenden Enzyms Diaminoxidase (DAO) oder ein Missverhältnis zwischen Histamin und DAO ist. Die meisten Nahrungsmittel, die IC/BPS-Symptome triggern können, sind histaminhaltig, histaminfreisetzend oder DAO-blockierend. Histamin wird aber auch von manchen Darmbakterien, Enterozyten und Immunzellen gebildet. Die Prävalenz der Histaminintoleranz liegt vergleichbar mit der IC/BPS bei 1% der Bevölkerung. 80% der Betroffenen sind auch hier Frauen mittleren Alters. [82-84].

In einer retrospektiven Untersuchung fanden sich bei 65% von 97 IC/BPS Patienten erhöhte Histaminwerte im Stuhl [85].

1.3.7. Infektionen

Eine Verbindung zwischen IC/BPS und einer bakteriellen oder viralen Infektion der Harnblase wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert (z.B. uropathogene *Escherichia coli*, BK-Polyomaviren) [86]. Dennoch zeigen Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen eine erhöhte Rate von Zell-Apoptosen im Urothel, eine erhöhte Anzahl von Mastzellen und eine verringerte Anzahl an E-Cadherin. Diese Faktoren könnten die hypersensitiven Symptome dieser Personen erklären [87]. Zu bemerken bleibt, dass IC/BPS-Beschwerden auch gleichzeitig mit bakteriellen Infektionen auftreten können [88].

1.3.8. Dysfunktion des Beckenbodens

Beckenboden-Dysfunktionen können das Funktionieren des Urogenital- und Anorektal- Systems beeinflussen. Die Prävalenz einer Beckenbodenhypertonie in Patienten mit einer IC/BPS variiert zwischen 50% und 87% [89]. Häufig findet man einen abnormalen muskuloskelettalen Befund. Die Relaxation ist verzögert oder fehlend und weitere Muskelfunktionen wie Kraft, Ausdauer oder Koordination sind oft herabgesetzt [15]. Bei Patienten mit einem hypertonen Beckenboden werden häufig myofasziale Schmerzen, Triggerpunkte oder Muskelspasmen vorgefunden [90].

1.3.9. Viszeraler Crosstalk zwischen Darm und Harnblase

Das Reizdarmsyndrom ist eine der häufigsten Komorbiditäten bei IC/BPS. Im Tiermodell bei Ratten wurde nachgewiesen, dass die Induktion einer Darmentzündung mit Trinitrobenzolsulfonsäure innerhalb von 24 Stunden zu einer erhöhten Harnblasenpermeabilität führt. Umgekehrt ist durch intravesikale Protaminsulfat-Instillation, das eine erhöhte Harnblasenpermeabilität verursacht, binnen 24 Stunden eine erhöhte Darmpermeabilität auslösbar [91].

Dieses sogenannte „Leaky-Gut-Syndrom“, also die geschädigten „Tight Junctions“ der intestinalen Epithelschicht, scheint u.a. auch ein Auslöser für Autoimmunerkrankungen, aber auch für Nahrungsmittelallergien oder -sensitivitäten zu sein [92].

1.3.10. Endometriose

Bei etwa einem Drittel bis der Hälfte aller Patientinnen, die unter Endometriose leiden, kann mit einer gleichzeitigen IC/BPS gerechnet werden. Eine große epidemiologische Studie mit über 9.000 Personen fand eine erhöhte Hazard Ratio von 4.4. bei Frauen mit einer Endometriose gegenüber denjenigen ohne Endometriose für die gleichzeitige Erkrankung der IC/BPS [93]. Ein systematischer Review fand die gleichzeitige Diagnose einer Endometriose zusammen mit einer IC/BPS in 48% der Patientinnen [94].

Das gleichzeitige Auftreten von Endometriose und IC/BPS ist also sehr häufig. Patientinnen mit IC/BPS sollten während der Anamnese hinsichtlich einer Endometriose befragt werden. Bei Bedarf (z.B. invalidisierende Dysmenorrhoe, Sterilität, Dyschezie etc.) sollten weitere diagnostische Schritte zur Erkennung und Therapie der Endometriose eingeleitet werden. Patientinnen mit einer Endometriose sollten hinsichtlich Harnblasenproblemen befragt und ggf. weitere diagnostische Schritte zur Diagnosestellung einer IC/BPS unternommen werden

1.3.11. Nichtharnblasenassoziierte Faktoren

IC/BPS-Patienten leiden häufig an Begleiterkrankungen wie Reizdarmsyndrom, Autoimmunerkrankungen, allgemeiner Erschöpfung, chronischem Erschöpfungssyndrom (CFS), Fibromyalgie, funktionellem somatischen Syndrom, neurologischen, rheumatologischen, und mentalen Erkrankungen.

Das Vorkommen von nichtharnblasenassoziierten Erkrankungen korreliert dabei mit dem Schweregrad der Symptome bei IC/BPS-Betroffenen. In einer Studie mit 2.185 weiblichen IC/BPS-Patienten in Bezug auf das Vorkommen von nichtharnblasenassoziierten Erkrankungen wurde festgestellt, dass mindestens eine nichtharnblasenassoziierte Erkrankung vorzufinden ist [70, 88, 95-100].

Vorangegangene Operationen im kleinen Becken (z.B. Hysterektomie oder andere nicht harnblasenassoziierte Operationen) scheinen das Risiko einer IC/BPS zu erhöhen [96].

Patienten mit einer IC/BPS wiesen gegenüber Kontrollen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln. Patienten mit IC/BPS sollten deshalb auf veränderbare Risikofaktoren einer KHK untersucht werden [101].

1.3.12. Psychosomatische Belastungsstörungen

Schmerzrezeptoren und schmerzverarbeitende Strukturen im Nervensystem sind extrem modulierbar, vor allem wenn sie chronisch stimuliert werden, wodurch die Schmerzempfindung amplifiziert werden und sich zu einem chronischen Schmerzsyndrom entwickeln kann [102].

Verschiedene Regionen des Gehirns sind an der Erfahrung und Modulation des Schmerzes beteiligt, wobei jede dieser Regionen auch bei anderen Funktionen involviert ist. Dies impliziert, dass auch andere Fähigkeiten wie z.B. Konzentration, Gedächtnis usw. beeinträchtigt sein können [103].

Es wurde zudem beschrieben, wie starke Gefühle (Stress, Angst, Abwehr, Wut etc.) zu muskulären Verspannungen führen können und dadurch verschiedenste somatische Symptome bewirken [104].

Durch das langanhaltende Krankheitsbild der IC/BPS kann die Entwicklung einer somatischen Belastungsstörung auch auf Patienten dieser Erkrankung zutreffen. Dies äußert sich dadurch, dass die Lebensqualität in vielen Bereichen durch psychosomatische Belastungsstörungen immer weiter eingeschränkt wird. Das Vorhandensein einer solchen Belastungsstörung lässt sich anhand von drei Kriterien erkennen [105].

Kriterium A

Somatische Symptome, die belasten oder zu Störungen des Alltagslebens führen

Kriterium B

Psychologische Merkmale bezogen auf körperliche(s) Symptom(e), übertriebene anhaltende Gedanken über die Ernsthaftigkeit der vorliegenden Symptome (kognitive Dimension), anhaltende stark ausgeprägte Ängste bezogen auf die Gesundheit oder die Symptome (emotionale Dimension), exzessiver Aufwand an Zeit und Energie, die für die Symptome oder Gesundheitssorgen aufgebracht werden (Verhaltensdimension)

Kriterium C

Symptombelastung ist persistierend (meist länger als 6 Monate)

Für die Diagnose einer somatischen Belastungsstörung nach DSM-5 müssen die Kriterien A, B (mindestens 1 von 3 psychologischen Dimensionen) und C erfüllt sein [105].

1.3.13. Mikrobiom

Aufgrund der aktuellen Fortschritte und Erkenntnisse aus dem Bereich der Mikrobiomforschung ergeben sich möglicherweise neue diagnostische und therapeutische Ansätze auch für die Behandlung der IC/BPS.

In DNA-Sequenzierungen des Urins von IC/BPS-Patientinnen fand sich insgesamt eine verminderte Bakteriendiversität, aber ein Überschuss an Laktobazillen im Vergleich zu gesunden Frauen [106]. DNA-Sequenzierungen bzw. PCR-Untersuchungen von Stuhl bei IC/BPS-Patientinnen ergaben erniedrigte Konzentrationen von folgenden Bakterien: *Eggerthella sinensis*, *Collinsella aerofaciens*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Odoribacter splanchnicus* und *Lactonifactor longoviformis* [107].

Konkrete Therapieansätze lassen sich nach diesen Beobachtungen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht machen.

1.3.14. Genetik

Genetische Faktoren könnten eine Rolle spielen. Dies konnte in entsprechenden Studien jedoch noch nicht eindeutig belegt werden [34, 108].

1.4. Krankheitsverlauf

Bei der IC/BPS handelt es sich um eine chronisch rezidivierende bis chronisch-progredient verlaufende Erkrankung der Harnblase mit einer chronischen Entzündung aller Schichten der Harnblasenwand [109]. Spontanremissionen werden diskutiert [110]. Im Spätstadium zeigt sich oftmals eine Schrumpfblass mit nur kleiner Kapazität [111].

Die IC/BPS gleicht in ihrer Symptomatik oftmals den Beschwerdebildern typischer urologischer Erkrankungen wie rezidivierenden Harnwegsinfektionen oder gynäkologischen Erkrankungen (z.B. Endometriose) [112], wodurch es vor allem im Frühstadium der Erkrankung zu Fehldiagnosen kommen kann. So ist es zu erklären, dass ein großer Teil der Patienten eine Vielzahl von Arztkontakten in den Jahren vor Diagnosestellung hatte und dass bis dorthin mehrfach diagnostische und operative Maßnahmen durchgeführt wurden [88, 113-115].

Viele Patienten zeigen Verspannungen und einen Druckschmerz der Beckenbodenmuskulatur und anderer somatischer Gewebe [116-123]. Zudem werden häufig Anomalien wie Druckschmerzen der Muskeln und Bindegewebsrestriktionen der Muskeln, der Faszien und des subkutanen Gewebes des Beckenbodens, des Hüftgürtels und der Bauchdecke beobachtet. Diese somatischen Anomalien können bei Patienten mit zur schmerzhaften Symptomatik beitragen [124].

Während einer Beschwerdeepisode besteht oft ein ständiges Harndranggefühl, das die Aufmerksamkeit der Betroffenen auf die Harnblase lenkt und es Betroffenen unmöglich macht, sich auf die Tätigkeiten des täglichen Lebens zu konzentrieren. Der Urin kann oft nur tropfenweise entleert werden. Häufig miktionieren die Patienten unphysiologisch mit Unterstützung der Bauchpresse, wodurch die Schmerzen noch intensiver werden.

Im Verlauf eines Jahres kam es bei 56 Patienten mit chronischem Beckenschmerz (IC/BPS oder chronische Prostatitis) in 48% der Fälle zu mindestens einer Exazerbation der Symptomatik (44,4% einmal, 29,6% zweimal, 25,9% >dreimal). Die Verschlechterung der Symptomatik hielt dabei zwischen 2 Tagen und mehr als 2 Wochen an [125].

Für den Verlauf der Erkrankung sind offenbar verschiedene psychopathologische Persönlichkeitsfaktoren und Verhaltensweisen von großer Bedeutung, wie zum Beispiel nicht effektive—Coping-Strategien, die Unwilligkeit, sich zu entscheiden, ein charakteristisches Verhalten nach Belastungsstörung Typ-A [105] und eine hohe Sensitivität für sensorische Stimuli [126].

In der Grundlagenforschung über chronische Schmerzerkrankungen - wie zum Beispiel der IC/BPS - wurde beobachtet, dass soziale Belastungsfaktoren in Kindheit und Jugend eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Dabei zeigte sich, dass bei Kindern, deren emotionale Bindung zu Bezugspersonen in der frühen Kindheit gestört ist, dies eine deutliche Einschränkung bei der Entwicklung eines Stressverarbeitungs-Systems zur Folge hat. Es wird diskutiert, ob der Mangel an Coping-Strategien zur Verarbeitung dieser Stress-Situationen einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben kann [127].

1.4.1. Begleiterscheinungen und Folgen der IC/BPS

80% der IC/BPS-Patienten berichten über Alltagsprobleme. Über existenzielle Probleme berichten 40% der IC/BPS-Patienten. Es besteht eine wiederholte oder dauerhafte Arbeitsunfähigkeit. Die Mehrzahl der betroffenen Frauen berichten über Beschwerden und geringere Libido während des Geschlechtsverkehrs [128, 129]. Weiterhin kommt es zu Partnerschaftskonflikten bis hin zu einer psychiatrischen Behandlung. Die Folge ist eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität mit psychosomatischen Veränderungen [88, 114, 115, 130-132].

1.4.2. Varia

Das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls war für IC/BPS-Patientinnen im Rahmen einer Kohortenstudie um 52% gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht [133].

1.4.3. Tumore

Nach 3-9 Jahren entwickelten IC/BPS Patienten in 0,36% ein Harnblasenkarzinom und in 0,22% ein Malignom des oberen Harntrakts (Kontrollgruppe 0,06% bzw. 0,10%). Das deutlich erhöhte Tumorrisiko bei IC/BPS-Patienten ist möglicherweise durch die entzündlichen Veränderungen der Harnblasenwand erklärbar [134].

2. Zielgerichtete Diagnostik

2.1. Anamnese

Am Beginn der Diagnostik steht eine ausführliche Anamnese. Diese muss aktuelle Symptome, Begleitscheinungen, vorübergehende und chronische Krankheiten, stattgehabte Operationen und konservative Therapien, vorausgegangene und aktuelle Medikation und komplementärmedizinische Maßnahmen erfragen. Zudem sollten Suchtverhalten, körperliche oder psychische Misshandlung und/oder Missbrauch erfragt werden [109, 135-137].

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

2.2. Differentialdiagnosen

Wichtig ist es, im Rahmen der Diagnostik mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen.

Tabelle 1: Differentialdiagnosen

(modifiziert nach LL- "Chronischer Unterbauchschmerz der Frau", [138])

Erkrankungen des Muskel/Skelettsystems und des Bindegewebes	Beckenbodendysfunktion Chronische Rückenschmerzen Fibromyalgie Hernien Maligne Erkrankungen des Muskel-/Skelettsystems und des Bindegewebes Myofasziale Schmerzen, Triggerpunkte Narbenschmerzen
Gastrointestinale Erkrankungen	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen Chronische Obstipation Chronische intestinale Pseudoobstruktion Dünn- oder Dickdarmstenosen Maligne intestinale Erkrankungen Reizdarmsyndrom

S2K Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Gynäkologische Befunde	Endometriose/Adenomyosis Fehlbildungen (z. B. akzessorische Ovarien, Uterus duplex) Maligne gynäkologische Erkrankungen Ovarian retention syndrome/ovarian remnant syndrome (residual ovary syndrome) Ovulationsschmerz Pelvic inflammatory disease und deren Folgen (PID) Radiogene Veränderungen Venöse Stauung im kleinen Becken (pelvine Varikose) Zervikale Stenose mit Hämatometra
Neurogene Ursachen	Herpes genitalis Nervenkompressionssyndrom Neuralgien/neuropathisches Schmerzsyndrom Varicella Zoster
Psychische Störungen	Affektive Störungen Anpassungsstörungen Schizophrene, schizotype und wahnhaftige Störungen Somatoforme Störungen
Urologische Erkrankungen	Blasenfunktionsstörungen Chemozystitis Chronische Harnwegsentzündungen (v.a. bakteriell, parasitär) Chronische Prostatitis Maligne urologische Erkrankungen Radiozystitis Urethralesyndrom Urolithiasis

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

2.3. Frage- und Dokumentationsbögen (s. Anhang)

Im Rahmen der modernen Schmerzdiagnostik stehen folgende Fragebögen zur Verfügung:

- „O'Leary-Sant interstitial cystitis problem and symptom indices“ (ICPI/ICSI)*,
- „Pelvic Pain and Urgency/Frequency patient symptom scale“ (PUF)*,
- Bladder Pain/IC Symptom Score (BPIC-SS)*.

Der ICSI/ICPI zeigt dabei eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität, weshalb er nicht zu einer Differenzierung der IC/BPS herangezogen werden sollte [139]. Der ICPI/ICSI ist gut geeignet, um Symptome wie die erhöhte Miktionsfrequenz und Harnblasen-Missempfindungen zu dokumentieren. Durch die Anwendung dieses Fragebogens nach einer Behandlung kann außerdem der Erfolg einer Behandlung abgeschätzt werden. Ein Nachteil dieses Fragebogens ist, dass generelle Symptome wie beispielsweise Dyspareunie und Beckenschmerzen nicht erfasst werden [140].

Der PUF-Fragebogen (siehe Anhang) umfasst zusätzlich Fragen zu Dyspareunie und Beckenschmerzen und deren Lokalisation. Ab einem Wert von 12 werden die Symptome als signifikant bezeichnet [141]. Der PUF eignet sich gut zu einer Evaluierung und Abschätzung des Behandlungserfolges bei Patienten mit IC/BPS [142]. Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen dem PUF-Fragebogenwert und zystoskopischen Befunden von Patienten. Daher erscheint dieser Fragebogen weder ein zuverlässiger Prädiktor für das Vorhandensein einer IC/BPS, noch für die Schwere der Erkrankung zu sein [143]. Der Fragebogen ist jedoch in Kombination mit einem Kalium-Sensitivitätstest dazu geeignet, Patienten zu identifizieren, die chronische Beckenschmerzen zeigen, bei denen die Harnblase involviert ist [144].

S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Der Bladder Pain/IC Symptom Score (BPIC-SS) findet bevorzugt Verwendung in der klinischen Forschung [145].

Zur Erfassung von Schmerz und Miktions- bzw. deren Verlauf können Dokumentationsbögen eingesetzt werden (z.B. Schmerztagebuch, Miktions-Trink-Protokoll, siehe Anhang).

Zur Überprüfung sexueller Funktionsstörungen der weiblichen Patientin mit IC/BPS kann der Female Sexual Function Index eingesetzt werden, der in deutsch validiert ist (FSAFI-d) [146].

* ICPI/ICSI, PUF und BPIC-SS sind noch nicht in deutscher Sprache validiert - (eine deutschsprachige Übersetzung des PUF siehe Anhang).

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

2.4. Biomarker

Es stehen zurzeit noch keine international anerkannten Biomarker zur Diagnose der IC/BPS zur Verfügung.

Viele Biomarker werden erforscht inklusive APF, im Urin und/oder Serum enthaltener NGF und entzündungsfördernde Zytokine oder Chemokine. Ein Anstieg von Chemokinen oder Rezeptoren, die an proinflammatorischen entzündlichen Reaktionen beteiligt sind, innerhalb des Gewebes wurde berichtet. Ein metabolischer Biomarker des Urins, das Etiocholan-3 α -ol-17-eins-Sulfat (Etio-S), wird ebenfalls erforscht und zeigte in bisherigen Studien eine Sensitivität und Spezifität von >90% in Bezug auf die Unterscheidung von IC/BPS-Patienten und anderen Patienten. Zudem ist die Analyse des Etio-S Gehaltes im Urin mit den bekannten Symptom-Scores korreliert und könnte eine Unterscheidung von verschiedenen Schweregraden der Erkrankung ermöglichen [6, 19, 46, 47, 50, 52, 147-150].

Eine weitere Studie untersuchte das allgemeine Vorhandensein verschiedener Metabolite im Urin. Dabei wurden 200 bekannte und 290 unbekannte Metabolite mittels Gaschromatographie-Massenspektroskopie detektiert. Die meisten Metabolite, welche ein zur Kontrollgruppe abweichendes Vorkommen hatten, gehörten zu den unbekannten Metaboliten. Das Vorkommen von Histidin und Erythronsäure war bei IC/BPS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe hochreguliert, wobei Weinsäure herunterreguliert war. Histidine stellt dabei die Vorstufe von Histamin dar, was auf ein erhöhtes Mastzellvorkommen schließen lassen könnte [151].

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	95 %
---------------------------------	-----------------	------

2.5. Körperliche Untersuchung

Es folgt eine körperliche Untersuchung insbesondere mit Untersuchung des weiblichen Genitales bzw. der penoskrotalen Region des Mannes. Zudem sollte ein Schmerz-Mapping im Bereich der Genitalregion erfolgen. Bei beiden Geschlechtern sollte eine digitale rektale Untersuchung erfolgen. Insbesondere ist hierbei auf muskulo-fasziale Dysfunktionen zu achten (Befundungsbogen s. Anhang).

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

2.6. Urinuntersuchung

Es sollte eine Urinuntersuchung mit Urinteststreifen und Urinkultur erfolgen. Die Urinkultur ist in der Regel unauffällig, sofern keine zeitgleiche akute Harnwegsinfektion vorliegt. Eine Urinzytologie ist bei steriler Leukozyturie und/oder Mikrohämaturie sinnvoll.

Empfehlung	sollte	Starker Konsens	85 %
------------	--------	-----------------	------

2.7. Zusätzliche Untersuchungen

Es sollte eine Urosonographie erfolgen.

Empfehlung	sollte	Starker Konsens	90 %
------------	--------	-----------------	------

Bei Männern sollte eine Uroflowmetrie mit Restharnbestimmung erfolgen.

Empfehlung	sollte	Starker Konsens	100 %
------------	--------	-----------------	-------

Es sollte eine Zystoskopie durchgeführt werden. Eine Hunner-Läsion kann erkannt werden an einer roten Schleimhautläsion ohne normale Kapillarstruktur (assoziiert mit konvergierenden Gefäßen), bedeckenden Fibringerinnenseln oder Narben in der Umgebung. Es ist in diesem Zusammenhang äußerst wichtig, die Harnblasenschleimhaut von der frühen Phase der Füllung an zu beobachten, da Hunner-Läsionen nach der Blasendistension schnell übersehen werden können. Die Läsionen werden sicherer erkannt, wenn das Narrow-band-imaging (NBI) bei der Zystoskopie verwendet wird [18, 152].

Empfehlung	sollte	Starker Konsens	90 %
------------	--------	-----------------	------

Die Hydrodistension wird unter Allgemein- oder Spinalnarkose durchgeführt. Die Beobachtungen sollten dabei in einer standardisierten Weise dokumentiert werden. Eine Harnblase, welche vor der Hydrodistension normal erscheint, kann während oder nach der Hydrodistension Glomerulationen, Rhagaden/Cracking oder wasserfallartige Blutungen aufweisen [1, 153].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	80 %
------------	---------------------	-----------------	------

Bei Bedarf ist auch die Durchführung eines Flow-EMG oder einer urodynamischen Untersuchung mit Füllzystomanometrie und Druckflussstudie sinnvoll, wodurch die Blasensorik und die maximale zystometrische Harnblasenkapazität beurteilt werden kann [154].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	100 %
------------	---------------------	-----------------	-------

2.8 Kaliumchlorid-(KCl)-Test

Ergänzend kann ein Kaliumchlorid-(KCl)-Test am wachen Patienten durchgeführt werden, der Aufschluss über ein erhöhtes Schmerzempfinden gibt. Eine Blasenkapazität von weniger als 350 ml und ein positiver Kaliumchlorid-Test zeigen einen positiv prädiktiven Wert von 91,2% für das Vorhandensein einer IC/BPS. Grundlage für den KCl-Test ist die Annahme, dass der IC eine Permeabilitätsstörung des Harnblasenepithels zugrunde liegt [155-157].

Diese Epithelstörung ermöglicht löslichen Harnprodukten (Harnstoff, Kalium) ein Eindringen in die Harnblasenwand. Kalium führt dabei zu einer Depolarisierung von Nerven und Muskeln, Gewebeschädigungen und in der Konsequenz zu Harndrang und Schmerzen. Dieser Test ist bei ca. 80% der IC/BPS-Patienten, aber auch Patienten mit OAB, HSB, Prostatitis und gynäkologischem CPPS, Strahlenzystitis und bei akuter Harnwegsinfektion positiv (Sensitivität für LUDE - lower urinary dysfunctional epithelium). Bei 98,3% (Spezifität) der Gesunden ist er negativ [158, 159].

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass der KCl-Test mit 40 ml 0,4 molarer Lösung bei IC-Patienten eine Spezifität von 81,6% und eine Sensitivität von 85,5% aufweist [160].

Der Test ist zudem ein Prädiktor für den Erfolg oder Misserfolg einer GAG-Therapie. Patienten mit positivem KCl-Test profitieren signifikant häufiger von einer Instillationstherapie im Vergleich zu Patienten mit negativem Testergebnis [148].

In einem modifizierten Test wird eine 0,2 molare Lösung verwendet, um die Schmerzhaftigkeit des Verfahrens zu reduzieren. Die Autoren konnten eine 30%ige Reduktion der maximalen Blasenkapazität bei IC/BPS-Patienten nachweisen. Die Untersuchung war schmerzlos bei allen Kontrollpersonen und 82% der IC-Patienten gegenüber einer Füllung mit physiologischer Kochsalzlösung [161].

Alternativ wurde in einigen wenigen Arbeiten die intravesikale Instillation von Lidocain als Diagnostikum vorgeschlagen. Hierdurch kann möglicherweise die Harnblase als Ursache der Beschwerdesymptomatik identifiziert werden. Unterschiedliche Verfahren werden beschrieben. So wird z.T. Lidocain (200mg/10 ml) mit 8,4% Natriumbikarbonat kombiniert. Die Beschreibungen reichen von einer Einmal-Instillation für 1 Stunde bis hin zur kontinuierlichen Gabe über 2 Wochen. Ein einheitliches, standardisiertes Vorgehen wurde noch nicht beschrieben [162, 163].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	90 %
------------	---------------------	-----------------	------

2.9. Biopsie der Harnblasenwand

Bei Bedarf ist auch die Durchführung einer Biopsie der Harnblasenwand mit Detrusor erforderlich [164]. Harnblasenbiopsien sind nicht essentiell für die Diagnose der IC/BPS. Eine Hunner-Typ-IC zeigt Epithel-Abtragungen und dichtgelagerte entzündliche Infiltrate in der Harnblase, welche sich deutlich unterscheiden von der der Nicht-Hunner-Typ-IC und HSB [35].

Mastzellzählungen in Blasenbiopsien als Kriterium für die Diagnose der IC/BPS sind grundsätzlich möglich, da eine Mastzellaktivierung auch bei diesem Krankheitsbild eine Rolle spielt und womöglich an der Entstehung der Schmerzen beteiligt ist, da es bei Aktivierung zu einer Sensibilisierung der peripheren nozizeptiven Nervenfasern kommt.

Auch andere Faktoren sind an der Entstehung des Schmerzes beteiligt, wie beispielsweise der NGF. In diversen Studien und auch nach den Diagnose Kriterien der „International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome“ (ESSIC) wird die Anzahl der Mastzellen (>28 Mastzellen/mm²) in Gewebeproben des Detrusors der Harnblase als Marker zur Identifizierung der IC/BPS herangezogen [8, 165, 166].

Schwierig ist dieses Diagnosekriterium, weil Mastzellen an einer Vielzahl von entzündlichen Prozessen beteiligt sind und somit auch bei Personen vorkommen, welche nicht an IC/BPS leiden. Vor allem sind sie auch an der Entstehung von Allergien beteiligt, welche vor allem in Industrieländern vertreten sind.

Der Urologe sollte bei Verdacht auf das Vorliegen einer IC diesen Verdacht dem Pathologen mitteilen, damit an der Biopsie eine erweiterte morphologische Diagnostik mit van Gieson-Färbung zur Darstellung fibrotischer Veränderungen durchgeführt wird [167].

Eine Unterscheidung der Hunner-Typ-IC von der Nicht-Hunner-Typ-IC ist anhand der Lymphozyten-Infiltration und der Beurteilung der Integrität des Urothels möglich. Unterschiede hinsichtlich des Mastzellvorkommens bestehen jedoch nicht [8, 87, 165].

Einen weiteren Ansatz stellt die immunhistochemische Untersuchung von Neurotransmitterrezeptoren in der Detrusormuskulatur dar. Aufgrund der erhöhten Immunoreaktivität des muskarinischen M2-Rezeptors, sowie der purinergen P2X1- und P2X2-Rezeptoren und des Histamin H1-Rezeptors war eine Unterscheidung der IC/BPS Patienten von normalen Kontrollen mit 89.46% Treffsicherheit möglich. Patienten mit diesem Rezeptorprofil hatten ein 9.25 erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer IC/BPS [150].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	85 %
------------	---------------------	-----------------	------

2.10. Stuhldiagnostik

Komplementärmedizinisch ist bei gastrointestinalen Beschwerden, aber auch Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems und der Darmschleimhautbarriere einhergehen, was bei IC/BPS durchaus auch der Fall sein kann, der Nachweis von Darmmikroorganismen - früher ausschließlich kulturell, heute teilweise durch moderne Sequenzierungsverfahren abgelöst - üblich.

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	95 %
------------	---------------------	-----------------	------

3. Therapie

Präambel

Alle Therapieoptionen müssen hinsichtlich des aktuellen Zulassungsstatus in Bezug auf IC/BPS bzw. Off-Label-Use geprüft werden.

3.1. Konservative Therapie

3.1.1. Lebensstilveränderungen

Kleidung, Sexualität und sportliche Aktivitäten sollten individuell so gewählt werden, dass die Beschwerden nicht verschlechtert werden [168-171]. Unterkühlung und Stress sollten vermieden werden [172, 173]. Blasentraining mit kontrollierter Flüssigkeitsaufnahme kann die Intensität und Häufigkeit des Harndrangs reduzieren [174].

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

3.1.2. Ernährung

Aufgrund der häufig assoziierten Nahrungsmittelunverträglichkeiten spielt eine individualisierte Ausschluss-Diät in Verbindung mit einem Ernährungs-Symptom-Tagebuch sowie eine schrittweise Reexposition eine wichtige Rolle im Patienten-Management [168]. Bei vielen IC/BPS-Betroffenen lösen vor allem Zitrusfrüchte, Tomaten, Meerrettich, Essig, Pfeffer, Glutamat, künstlichen Süßstoffe oder Zuckeraustauschstoffe, Tee oder Kaffee, kohlenwasserstoff- oder alkoholhaltige Getränken sowie scharfe Nahrungsmittel eine Verschlechterung der IC/BPS-Symptome aus. Grundsätzlich sind Nahrungsmittel, die nicht fermentiert, vergoren oder mikrobiell gereift sind, zu bevorzugen, da sie einen geringen Histamingehalt haben. Möglicherweise ist eine kohlenhydratreduzierte sogenannte low-FODMAP (Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole)-Diät hilfreich, die bei Reizdarmpatienten, bei denen inzwischen bekannt ist, dass die Freisetzung von Histamin aus darmliegenden Mastzellen einer der Hauptpathomechanismen ist, zu einer Symptombesserung führt [77-80, 175, 176].

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

3.1.2. Psychologische/Psychiatrische Betreuung

Aufgrund des langen Krankheitsverlaufs wurden bei Patienten oft Depressionen und/oder ein Erschöpfungszustand gesehen. Oft werden Beschwerden, die sich durch Unwohlsein, Schmerzen ohne organisch erklärbare Ursache, Kältegefühl, Stauungsgefühl usw. zeigen, beobachtet. Eine gezielte Therapie der Depression und/oder des Erschöpfungszustandes kann durch einen Psychotherapeuten erfolgen. Mit dieser Therapie konnten Depressionen und/oder

Erschöpfungszustände gemindert werden [9, 43, 177].

Unterstützung durch das soziale Umfeld oder eine IC/BPS-Patientenorganisation ist ein unverzichtbares Therapieinstrument bei einer IC/BPS-Erkrankung. Die Benutzung des biopsychosozialen Modells war ebenfalls erfolgreich bei der Verbesserung der Lebensqualität [170, 177, 178].

Empfehlung	soll	Starker Konsens	95 %
------------	------	-----------------	------

3.1.3. Physiotherapie

IC/PBS ist häufig assoziiert mit einem überaktiven Beckenboden [90]. Die Physiotherapie wird bei einer Beckenboden-Dysfunktion als erste Behandlungsoption empfohlen (level of evidence 1a), wenn der Patient durch einen spezialisierten Beckenboden-Physiotherapeuten behandelt wird [179]. Relaxationstechniken wie die Kontraktions-Relaxations-Technik (mit oder ohne Anwendung von Biofeedback) sowie Myofasziantechniken wie die Triggerpunkt-Therapie, können den Beckenbodentonus senken, die Muskelfunktionen verbessern und myofasziale Schmerzen bei Frauen und Männer reduzieren [119, 180-182]. Befundblätter der Muskelfunktionsuntersuchung siehe Anhang (Beckenbodenfunktionsuntersuchung Vaginal und Anal).

Studien von Fitzgerald zeigten signifikante Resultate in der Behandlung von IC/BPS mit myofasziellen Behandlungstechniken im Vergleich zu globaler Massage [124]. Massagen nach den Empfehlungen des Dresdner Physiotherapeuten Stefan Thiele (auch Thielemassage genannt) und Dehnungen des Beckenbodens ergaben eine moderate bis gute Verbesserung bei Pollakisurie, Nykturie und imperativem Harndrang [120].

Die Vibrationstherapie mit einer speziellen Vibrationsplatte (5-10 Hz) zeigt sehr positive Auswirkungen auf die Entspannung des Beckenbodens. Weitere Therapieoptionen sind Bindegewebs- und Fußreflexzonenmassage. Diese Verfahren sind nicht evaluiert im Bezug auf die IC/BPS.

Empfehlung	soll	Starker Konsens	95 %
------------	------	-----------------	------

3.2. Orale medikamentöse Therapie

3.2.1 Pentosanpolysulfat

Pentosanpolysulfat (PPS) ist der meistuntersuchte arzneiliche Wirkstoff zur Behandlung der IC/BPS. PPS kann die Symptome der IC/BPS durch Reparatur der GAG-Schicht des Urothels deutlich lindern. Dies verhindert wiederum, dass im Urin gelöste Substanzen, die einen toxischen oder reizenden Effekt auf die Harnblasenwand ausüben, an der Passage gehindert werden. Außerdem fördert PPS die Durchblutung der Harnblase, was einer beeinträchtigten Mikrozirkulation in der Harnblase entgegenwirkt [183]. Bei korrelierenden pathologischen Befunden sollte jedoch die blutgerinnungshemmende Wirkung des Medikamentes mit in die Risikobewertung einbezogen werden.

Insgesamt liegt die Rate von Nebenwirkungen sowohl qualitativ als auch quantitativ auf Placebo-Niveau. Bis eine Wirkung des Medikamentes eintritt, kann es zwischen 3 und 6 Monaten dauern. Die Symptome der IC/BPS können in vielen Fällen durch diese Medikation kontrolliert werden. Es wurden eine Langzeitwirkung und eine Toleranz beschrieben.

Die Wirksamkeit ist hier auch davon abhängig, wann die Behandlung nach Diagnosestellung vorgenommen wurde. Je früher die Behandlung im Krankheitsverlauf beginnt, desto besser ist die Wirksamkeit. Zudem wurde dokumentiert, dass eine signifikant positive Korrelation zwischen einer Reduktion des ICSI-Scores (O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index) und der Zufriedenheit der Behandlung mit PPS vorliegt. Die Dauer der Behandlung mit PPS scheint dabei einen höheren Stellenwert in Bezug auf die Wirksamkeit zu haben als die Dosierung des Medikamentes. 300 mg PPS pro Tag in drei gleichen Dosen zeigen dieselbe Wirksamkeit wie eine höhere Dosierung [88, 184-191].

Die Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblind-Studie (2015) stehen zwar in Kontrast zu diesen Erkenntnissen. Jedoch weicht die Patientenselektion in dieser Studie in wesentlichen Punkten von den vorhergehenden Studien ab und ist durch eine hohe Plazebo- und Dropout-Rate gekennzeichnet. Aufgrund des Fehlens einer zystoskopischen Eingangsuntersuchung ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten-Typen in dieser Studie untersucht wurden. Die Studie wurde nach einer nicht geplanten Zwischenauswertung vorzeitig abgebrochen [192].

Pentosanpolysulfat ist seit 2017 das einzige in Europa zugelassene orale Arzneimittel zur Behandlung von IC/BPS, sofern Glomerulationen und/oder Hunner-Läsionen vorliegen.

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

3.2.2. Amitriptylin

Amitriptylin modifiziert als trizyklisches Antidepressivum durch die Inhibition der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme die Schmerzweiterleitung im zentralen Nervensystem. Zudem inhibiert es durch Bindung an den H1-Rezeptor die Mastzellaktivierung. In klinisch nicht kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass Häufigkeit und Stärke des Blasenschmerzes bei 26-73% der Patienten reduziert werden [193-195]. Die Reduzierung des Schmerzes und der Missempfindungen sowie die Veränderung des O'Leary-Sant interstitial cystitis problem and symptom indices waren im Vergleich zu der Behandlung mit einem Plazebo signifikant [196].

Eine 2004 durchgeführte randomisierte plazebokontrollierte Studie zeigte einen signifikanten Behandlungserfolg in der Amitriptylin-Gruppe für die Symptome Schmerz und Harndrang, während Häufigkeit und Blasenkapazität keine signifikanten Verbesserungen aufzeigten [196]. Eine im Jahr 2010 durchgeführte größere multizentrische, randomisierte plazebokontrollierte Studie zeigte hingegen keine signifikante Besserung der Symptome unter der Therapie mit Amitriptylin. Eine retrospektive Re-Analyse der Daten ergab einen möglichen Behandlungseffekt bei jenen Patienten, die 50 mg oder mehr Amitriptylin einnahmen [197].

Eine Limitierung bei der Einnahme dieses Medikamentes stellen die anticholinergen Nebenwirkungen dar, welche bei manchen Patienten zu einer Absetzung des Medikamentes führen. In einer Langzeitstudie wurde beschrieben, dass bei 86% der Behandelten eine Nebenwirkung eintritt [198].

Nichtkontrollierte oder Doppelblindstudien zeigten eine moderate Wirksamkeit. Die Ansprechrates waren signifikant höher als die der Plazebo-Gruppe bei einer Behandlung von mindestens 50 mg als Einzeldosis [197]. Amitriptylin verändert den Stoffwechsel und das Sättigungsgefühl, was zu Gewichtszunahme führen kann. Außerdem können zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten [199]. Amitriptylin kann die Diaminoxidase (DAO) blockieren und somit den Histaminabbau blockieren. Amitriptylin sollte einschleichend mit einer Initialdosis von 10 mg am Abend dosiert werden.

Empfehlung	sollte	Starker Konsens	80 %
------------	--------	-----------------	------

3.2.3. Mirtazapin

Eine Alternative zu Amitriptylin stellt das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin dar. Wegen der fehlenden Affinität zu muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren der Synapsen weist es keine anticholinergen Nebenwirkungen auf. Zudem wird die Wiederaufnahme von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin nicht beeinflusst, da auch hier keine Affinität zu den Membrantransportmolekülen vorliegt. Die Dosierung sollte dabei zwischen 15-45 mg/d liegen [18, 88, 193, 195-200]. Mirtazapin sollte einschleichend mit einer Initialdosis von 15 mg am Abend dosiert werden. Studienergebnisse zur Therapie bei IC/BPS liegen nicht vor.

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	100 %
------------	---------------------	-----------------	-------

3.2.4. Hydroxyzin

Hydroxyzin kann die Mastzellaktivierung, welche durch neurologische Stimulationen ausgelöst werden, inhibieren. Zusammen mit einer anticholinergen, anxiolytischen und analgetischen Wirkung kann dies die Reduktion der Symptome bei einer Behandlung von IC/BPS-Patienten erklären. In einer Studie mit 2x2-faktorielltem Versuchsplan wurden die Wirksamkeit von Plazebo, von Hydroxyzin allein, von PPS allein und von der Kombination Hydroxyzin /PPS verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass die Wirksamkeit bei den meisten IC/BPS-Patienten nicht ausreichend war. Die Dosierung lag zwischen 25-75 mg/d [69, 199, 201].

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Histamin-Rezeptoren auf Detrusormuskelzellen exprimiert sind [202]. Bei IC/BPS-Patienten konnte dabei beobachtet werden, dass die Expression des H1-Rezeptors erhöht war [150].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	100 %
------------	---------------------	-----------------	-------

3.2.5. Cimetidin

Bei molekularhistopathologischen Analysen von Biopsien der Blasenwand von Patienten mit IC/BPS wurde eine vermehrte Expression von H1- und H2-Rezeptoren, purinergen P2X-Rezeptoren (P2X1, 2, 3), cholinergen muskarinischen Rezeptoren (M2, M3) nachgewiesen [150]. Daher liegt ein therapeutischer Ansatz durch eine entsprechende Blockade der vermehrt exprimierten Rezeptoren nahe.

Der Histamin-2-Rezeptorantagonist Cimetidin wurde erstmals von Seshadri et al. 1994 zur Therapie der IC/BPS eingesetzt. Unter einer Dosis von 2 x 300 mg p.o. (kein Kontrollarm) kam es innerhalb eines Monats bei 6/9 Patienten (66%) zu einer Besserung. 4 der 6 Patienten zeigten eine komplette Remission der Symptome über 2 Jahre. Nebenwirkungen traten nicht auf [203].

Der Therapieerfolg trat bei Cimetidin rasch ein [204]. Insgesamt lagen die Ansprechraten unter Cimetidin in den unkontrollierten Studien zwischen 57 und 100%. Komplette Remissionen wurden in durchschnittlich 46% berichtet [203-206]. In einer prospektiven, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie an 36 Patienten über 3 Monate (2 x 400 mg Cimetidin) trat eine statistisch signifikante Besserung im Verumarm (Symptomscore, suprapubischer Schmerz, Nykturie) auf. Die vor und nach der Studie durchgeführte Harnblasenbiopsie zeigte keine wesentlichen Änderungen [207].

Bei einer Umfrage der britischen IC-Selbsthilfegruppe berichteten 36% über den Einsatz von Cimetidin [208].

Trotz fehlender Daten wurde Cimetidin auch bei der kindlichen IC/BPS empfohlen, da die Substanz bei gastroösophagealem Reflux bei Kindern erfolgreich eingesetzt wurde. Bei Nebenwirkungen ist insbesondere auf die Neurotoxizität zu achten [209].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	90 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.2.6. Leukotrienrezeptor-Antagonisten

Montelukast ist der einzige in Deutschland zugelassene Leukotrienrezeptor-Antagonist zur Behandlung von Asthma bronchiale.

Montelukast kann die Mastzell-vermittelte Entzündungsreaktion mindern. Allerdings liegt zum Einsatz bei der IC/BPS nur eine Pilotstudie mit zehn Patienten vor, hier war von einer Besserung bei 8/10 Patienten [210] die Rede.

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	95 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.2.7. Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5)

Für die Phosphodiesterase-1- und -5-Inhibitoren wurde eine muskelrelaxierende, für die Phosphodiesterase-4-Inhibitoren eine antientzündliche Wirkung festgestellt [211-213]. Die muskelrelaxierende Wirkung der Phosphodiesterase-5-Hemmer wurde bisher hauptsächlich zur Muskelrelaxation des Schwellkörpergewebes bei erektiler Dysfunktion, aber auch bei männlicher LUTS (lower urinary tract symptoms) eingesetzt [213].

Glatte Muskelzellen der Harnblase können durch PDE5-Inhibitoren relaxiert werden. Der Grund der Wirksamkeit ist jedoch noch nicht geklärt.

Unter 25 mg des Phosphodiesterase-5-Hemmers Sildenafil als Dauermedikation über 3 Monate konnte der O'Leary-Sant IC symptom and problem indices und ein urodynamischer Index gegenüber Placebo statistisch signifikant während der Studienperiode und 3 Monate darüber hinaus gebessert werden. Es traten nur gering bis mäßig ausgeprägte, vorübergehende Nebenwirkungen auf [214].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	90 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.2.8. Nifedipin

Der Kalziumkanal-Antagonist Nifedipin hat bei der Behandlung der interstitiellen Zystitis Wirkung gezeigt [215]. Die optimale Tagesdosis von Nifedipin muss titriert werden. Die klinische und lokale Immunantwort auf Nifedipin wurde in einer offenen Studie mit 10 weiblichen IC-Patienten untersucht [216]. In einer Pilotstudie wurden 10 Patientinnen 30 mg verabreicht und bei 4 Patientinnen, die keine Symptomlinderung erfuhren, auf 60 mg pro Tag titriert. Innerhalb von 4 Monaten zeigten fünf Patienten einen Rückgang der Symptom-Werte um mindestens 50%, 3 der 5 waren danach ohne Beschwerden.

Die Interleukin-2-Inhibitor-Aktivität im Urin vor der Nifedipin-Therapie wies auf das Vorhandensein von zellvermittelten Entzündungen hin. Nach 4 Monaten der Therapie war die Interleukin-2-Inhibitor-Aktivität im Urin bei 7 von 9 Patienten unabhängig von der Schwere der Symptome normal, was darauf hindeutete, dass Nifedipin eine immunsuppressive Wirkung ausübte [216]. Die Autoren empfehlen die Nifedipin-Therapie für mindestens 3 Monate durchzuführen. Patienten, die nicht gut auf Nifedipin reagierten, waren die mit einer Beckenbodendystonie [215]. Neben den zwei genannten Studien wurden keine weiteren Daten zu diesem Thema publiziert.

Obwohl Nifedipin ein wirksames, gut toleriertes, orales Medikament ist, muss der wahre Wert von Nifedipin für Patienten mit IC/BPS noch durch eine prospektiv angelegte, randomisierte klinische Studie bestätigt werden [215].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	95 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.2.9. Schmerztherapie

Bei der Schmerztherapie kann die Wirkung über eine Veränderung der peripheren Nozizeption sowie über eine Änderung zentraler neuronaler Erregungsmuster erreicht werden. In den Abschnitten 3.2.2, 3.2.3 und 3.2.11 wird auf die mögliche Wirksamkeit von Amitriptylin, Mirtazapin, Muskelrelaxanzien und Antikonvulsiva hingewiesen. Es muss einerseits vorrangiges Ziel sein, den Patienten von seinen starken Schmerzen zu befreien, andererseits sollte durch den unkritischen Einsatz schlecht oder nicht wirksamer Schmerzmittel kein Schaden für den Patienten entstehen [217]. Hochwertige Studien zur Wirksamkeit der Medikamente in der vorliegenden Indikation liegen nicht vor.

Da zur Schmerztherapie bei der IC/BPS derzeit noch kein einheitliches Behandlungskonzept vorliegt, kann nur auf die einzelnen Medikamentengruppen verwiesen werden, die ggfs. auch in Kombination eingesetzt werden können. Dabei können – je nach Schweregrad der Schmerzsymptomatik und individuellem Ansprechen der Patienten – die orale Gabe selektiver und nichtselektiver

S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR), von Novaminsulfon und von Opioiden zum Einsatz kommen. Es sollte berücksichtigt werden, dass NSAR und Morphine auch Histamin freisetzen und dadurch die Beschwerdesymptomatik verstärken oder aufrechterhalten können.

[88, 131, 218, 219]. Grundsätzlich gilt die Behandlung mit Opioiden als individueller Therapieversuch, und sollte nur bei nachweislichem klinischen Effekt mit guter/ausreichender Verträglichkeit und unter der Beachtung der Empfehlungen nach LONTs durchgeführt werden. Die Instillation von Lokalanästhetika oder bestimmte Verfahren der Regional- und Leitungsanästhesie können bei nicht anders beherrschbaren akuten Schmerzen zum Einsatz kommen.

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

3.2.10. Immunsuppressiva

Ciclosporin A, Azathioprin und Methotrexat sind Immunsuppressiva, die bei der IC eingesetzt werden können. Die Studienlage ist jedoch äußerst dürrig. In der Praxis spielen Immunsuppressiva für die Behandlung der IC/BPS keine wesentliche Rolle [220-226].

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	100 %
---------------------------------	-----------------	-------

3.2.11. Muskelrelaxanzien

Tizanidin gehört zu den Alpha-2-Agonisten und wirkt auf die Alpha-2-Rezeptoren (Subtyp A, B und C). Die Alpha-2-Rezeptoren dienen einer Inhibition der Noradrenalin-Freisetzung von präsynaptischen Neuronen. Dabei kommt es unter anderem zu einer zentral vermittelten Modifikation des Schmerzes durch das dorsale Horn. Tizanidin findet eine Anwendung bei Muskelspasmen und -krämpfen, die durch eine Erkrankung des zentralen Nervensystems ausgelöst werden sowie bei myofaszialen Schmerz des Nackens und Rückens. Tizanidin ist hepatotoxisch und führt in Kombination mit Fluoroquinolon und anderen Cytochrom-P450-hemmenden Medikamenten zu erhöhten Serumkonzentrationen des Tizanidins im Blutplasma [227].

Bei der Behandlung des chronischen Beckenschmerzsyndroms wurden Alpha-2-Agonisten in Kombination mit Analgetika eingesetzt [228]. Tizanidin wird zudem bei einer Vielzahl von Erkrankungen, die mit spastischen Symptomkomplexen assoziiert sind, angewendet. Die Dosierung sollte zwischen 2-6 mg/Tag liegen [229].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	95 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.2.12. Alphablocker

Tamsulosin aus der Gruppe der Alphablocker blockiert die Adrenorezeptoren. Eine hohe Affinität besteht dabei zu Rezeptoren der Klasse α_{1A} -AR, welche vorwiegend in Blutgefäßen zu finden sind. Die antagonistische Funktion dieses Medikamentes führt zu einer erhöhten Relaxation der glatten Muskulatur der Harnröhre, des Blasenhalses und der Prostata. Vor allem zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wird Tamsulosin eingesetzt. Die Dosierung sollte 0,4 mg/d betragen.

Es kann in Abhängigkeit der Dosierung zu einem Absetzen des Medikamentes auf Grund erhöhter Nebenwirkungen kommen [230]. Die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen sind Schwindel, gefolgt von Ejakulationen, Herzklopfen, schneller Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall mit retrograder Kreislaufschwäche, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselfieber und Schnupfen [199]. Daten aus kontrollierten Studien zur Therapie der IC/BPS liegen bisher nicht vor.

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	95 %
---------------------------------	-----------------	------

3.2.13. Antikonvulsiva

Das Antikonvulsivum Pregabalin wird auch bei neuropathischen Schmerzen sowie Angststörungen angewendet. Die Freisetzung von Calcium in den Nervenendigungen wird durch Pregabalin reduziert und führt somit zu einer reduzierten Freisetzung von Glutaminsäure, Substanz P und Noradrenalin. Die Nebenwirkungen des Pregabalin sind dabei mit in die Risiko-Nutzen-Bewertung einzubeziehen [231, 232]. Die Nebenwirkungen sind bei einschleichender Dosierung gut kalkulierbar, das Abhängigkeitspotential ist eher gering. Bei Absetzen ist ein ausschleichendes Vorgehen dringend erforderlich. Kontrollierte Studien zum Einsatz von Pregabalin bei IC/BPS liegen bisher nicht vor.

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	90 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.3. Komplementärmedizinische Therapie

3.3.1 Akupunktur

Die Akupunktur ist eine regulative Therapie der traditionellen Medizin. Der genaue Wirkmechanismus ist bis heute nicht geklärt. Durch Nadelstiche in bestimmte Körperpunkte soll eine Besserung der Erkrankung und der zugrundeliegenden Störungen erreicht werden.

Grundlage der Akupunkturtherapie sind eine umfassende Anamnese und die körperliche Untersuchung. In der Anamnese werden Krankheitsverlauf, bisherige Behandlung, spezielle Symptombeschreibung, Umfeld des Menschen, Lebensstil, soziale Situation, Psyche, Ernährung, Sexualgewohnheiten, körperliche und sportliche Aktivitäten betrachtet [173, 233]. Aus diesen Befunden werden Hilfestellungen und Korrekturmöglichkeiten im Lebensstil mit und für den Patienten erarbeitet.

Die Auswahl der Akupunkturpunkte erfolgt individuell unter Berücksichtigung der Anamnese, des körperlichen Befundes, der Konstitution und der Erkrankungssymptomatik. Feste Punktkombinationen zu bestimmten Krankheiten werden eher selten benutzt. Es gibt Zusammenstellungen von bewährten Punkten bei Symptomenkomplexen, aus denen der Therapeut geeignete Punkte auswählt. Diese werden durch individuell notwendige Punkte ergänzt, die sich aus dem aktuellen Zustand und der aktuellen Symptomatik ergeben.

Die Studienergebnisse zu dieser Therapie sind schwer interpretierbar, da sich die Ergebnisse meist auf nicht individualisierte einmalige Behandlungsserien und auf eine Diagnose ohne nähere Darstellung des Falles beziehen. Ein großer Placebo-Effekt und widersprüchliche Ergebnisse mit limitierter und zeitlich begrenzter Effektivität wurden beschrieben. Um Klärung zu bekommen, müssen größer angelegte, klinische randomisierte Studien zum Einsatz kommen [171, 234-237].

Eine Fallstudie mit gleicher Punktkombination SP6, SP9, BL33, ST36, LI3, LI4, KI3, CV4 ergab bei zwölf weiblichen, therapierefraktären IC/BPS-Patienten nach 10 Sitzungen zweimal die Woche eine signifikante Reduktion der Scores von VAS, PUF, O'Leary-Saint Symptom Score (ICS), Patient Health Questionnaire (PHQ9) und Maximum Voided Volume (MVV). Dieser Effekt blieb nach einmaliger Durchführung für die Bewertung des VAS auch nach zwölf Monaten bestehen. Für die anderen Bewertungsbögen war dieser Effekt nicht zu verzeichnen [238].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	100 %
------------	---------------------	-----------------	-------

3.3.2. Mikrobiologische Therapie

Die Gabe von physiologischen Bakterien, sog. Probiotika wie Laktobazillen, Bifidobakterien, Escherichia coli und Enterokokken kann Funktionsstörungen der Schleimhäute und des Immunsystems regulieren. Diese Therapie ist unter anderem bei Reizdarmsyndrom oder sonstigen Störungen der Darmschleimhautbarriere effektiv [239-242]. Zur Wirksamkeit dieser Verfahren bei IC/BPS liegen keine Studien vor.

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	85 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.3.3. Neuraltherapie

Laut Theorie der Neuraltherapie werden Störungen beseitigt, die sich in der IC-Symptomatik ausdrücken [173, 243]. Im Einzelnen wird postuliert, dass:

- Narben entstört werden
- Myogelosen der Muskeln beseitigt werden, die mit der Blase in einem Regelkreis stehen
- Nerven blockiert werden, zur Schmerzunterbrechung oder Einregulierung der Schmerzschwelle
- Durch „Anspritzen“ von Organen (Tonsillen, Schilddrüse, Ovar, Appendix), Störfelder ausgeschaltet werden zum Ausschalten von Störfeldern.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit bei IC/BPS liegen keine Studien vor.

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	95 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.3.4. Orthomolekulare Therapie

Bei Störungen der Darmschleimhautbarriere können Mikronährstoffdefizite bestehen, so dass in Ergänzung zur Mikrobiologischen Therapie auch eine orthomolekulare Therapie mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen sinnvoll sein kann. Es wird angenommen, dass eine ballaststoffreiche Ernährung hilfreich ist, da sekundäre Pflanzenstoffe präbiotisch wirken und als Nährstoffquelle für Bakterien dienen, die die Mukusschicht der Darmschleimhaut intakt halten und kurzkettige Fettsäuren produzieren können [244]. Zur Wirksamkeit dieser Verfahren bei IC/BPS liegen keine Studien vor.

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	80 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.4. Intravesikale Therapie

Die intravesikale Therapie hat den Vorteil, hohe Medikamentenkonzentrationen direkt in die Harnblase einzubringen, um systemische Nebenwirkungen weitestgehend zu vermeiden. Die Invasivität, das Infektionsrisiko und die relativ hohen Kosten für einige dieser Therapieformen müssen in Betracht gezogen werden.

Als Wirkstoffe zur Instillation in die Harnblase kommen Heparin, Hyaluronsäure (Hyaluronan), Chondroitin-Sulfat, Lidocain, Dimethylsulfoxid (DMSO), Naropin, Natriumhydrogenkarbonat, Kortison und Liposome (liposomale Formulierungen, die das Arzneimittel vor einer zu frühen Metabolisierung schützen) in Frage [88, 245]. Pentosanpolysulfat wurde lange Zeit zur intravesikalen Therapie eingesetzt, steht aber aktuell auf dem europäischen Markt nicht mehr zur Verfügung.

3.4.1. Heparin

Heparin fungiert bei der Instillation in die Harnblase vermutlich als ein GAG. Dabei kommt es zu einer Adhäsion des Heparins an das Harnblasen-Urothel [18]. Dies kann vermutlich die Integrität der Harnblasenmukosa rekonstruieren. Mehr als die Hälfte der Patienten berichtete über eine Besserung der Symptome, auch ein Jahr nach der Behandlung [246-248].

Aktuelle klinische Studien zeigten einen Effekt von Heparin und auch von Heparin in Kombination mit alkalisiertem Lidocain. Bei einer Behandlung mit Heparin, Lidocain und Natriumhydrogenkarbonat über zwölf Wochen bei einer wöchentlichen Instillation wurden nach der vierten Behandlung bei 60% der Patienten eine Besserung der Symptomatik erzielt. Nach der letzten Instillation konnte eine

S2K Leitlinie

Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Besserung in 76,7 % der Fälle beobachtet werden. Dieser Effekt war über eine Dauer von sechs Monaten zu beobachten. Dieser Effekt trat sowohl bei IC/BPS-Patienten mit Hunner-Läsionen als auch bei Patienten ohne Hunner-Läsionen auf. Zudem stellte sich nach einer Behandlung mit Heparin und alkalisiertem Lidocain eine für zwölf Stunden anhaltende Besserung der Symptome Schmerz und Harndrang ein [249, 250].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	100 %
------------	---------------------	-----------------	-------

3.4.2. Hyaluronsäure/Hyaluronan

Hyaluronsäure/Hyaluronan ist ein GAG, ein Bestandteil von Bindegeweben, das wichtige Funktionen bei der Zellproliferation und Zellmigration erfüllt. Es wird angenommen, dass Hyaluronan die GAG-Schicht der Harnblasenschleimhaut reparieren kann [18, 251].

Viele Studien zeigten einen moderat langanhaltenden Effekt (56%) bei einer intravesikalen Hyaluronsäure-Therapie. Zudem konnte keine signifikante Toxizität der Hyaluronsäure verzeichnet werden. Ein 80%iger Behandlungserfolg war bei Patienten mit IC/BPS und positivem Kaliumchlorid-Test zu beobachten [252-259].

Eine Studie, die einen systematischen Rückblick und eine Metaanalyse in Bezug auf die Wirksamkeit von intravesikalem Hyaluronan und Hyaluronan in Kombination mit Chondroitin-Sulfat beinhaltete, zeigte nach der Behandlung eine signifikante Besserung der Schmerzsymptomatik, die mit Hilfe der VAS, des ICSI und des ICPI nachgewiesen werden konnte. Damit konnte gezeigt werden, dass die intravesikale Verabreichung von Hyaluronan oder Hyaluronan in Kombination mit Chondroitin-Sulfat eine erfolgversprechende therapeutische Option ist, um bei IC/BPS-Patienten die Schmerzsymptomatik und die Lebensqualität zu verbessern [260].

Empfehlung	Sollte	Starker Konsens	100 %
------------	--------	-----------------	-------

3.4.3. Chondroitin-Sulfat

Die intravesikale Verabreichung von Chondroitin-Sulfat zeigte in einer Studie eine signifikante Verbesserung der Symptome bei fast allen Formen chronischer Zystitiden. Wie Heparin und Hyaluronsäure regeneriert auch Chondroitin-Sulfat die GAG-Schicht. Die Wirksamkeit des Chondroitin-Sulfates war erhöht, wenn der KCI-Test zur Diagnose der IC/BPS positiv ausfiel [261-264].

Bei anhaltenden IC/BPS-Erkrankungen wurde berichtet, dass die Instillation von Hyaluronsäure kombiniert mit Chondroitin-Sulfat zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik führte [264]. Diese Ergebnisse wurden in einer multizentrischen, randomisierten Doppelblind-Parallelgruppen-Studie jedoch widerlegt, in der keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden konnten. In dieser Studie wurde eine andere Konzentration verwendet als in den zuvor veröffentlichten Studien. Zudem wurde eine hohe Dosis des Chondroitin-Sulfates in Phosphat-Puffer verabreicht, was bei der niedrigen Dosierung nicht der Fall war [265, 266].

Empfehlung	Sollte	Starker Konsens	100 %
------------	--------	-----------------	-------

3.4.4. Lidocain

Lidocain kann Schmerzen durch eine kurzzeitige Blockierung der sensorischen Nervenfasern reduzieren. Das Alkalisieren des Lidocains mit Natriumhydrogencarbonat soll zu einer schnelleren Aufnahme des Wirkstoffes führen. Die Wirkung des Lidocains tritt dabei schnell ein und hält bis zu 12 Stunden an.

Eine Kombination von Lidocain mit Dexamethason konnte eine statistisch signifikante Steigerung des

S2K Leitlinie

Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Blasenvolumens erzielen. Dabei wurde die EMDA® Methode (s.u.) angewandt, um eine bessere Verteilung der Präparate in der Blasenschleimhaut und den darunterliegenden Geweben zu erreichen. Bei wiederkehrenden Beschwerden kann diese Methode erneut angewandt werden. Die Wirksamkeit ist dabei mit der ersten Behandlung gleichzusetzen [249, 267-270]. Lidocain kann im Rahmen einer Rescue-Instillation verwendet werden.

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	100 %
------------	---------------------	-----------------	-------

3.4.5. Dimethylsulfoxid (DMSO)

Eine intravesikale Behandlung mit DMSO hat antientzündliche, analgetische, muskelrelaxierende und kollagenolytische Eigenschaften, was die Freisetzung von NO aus den Hinterwurzelganglien und der Harnblase anregt. Dies könnte den initialen Moment der Desensibilisierung der nozizeptiven Signalwege darstellen. Die Blasenkapazität wird durch diese Behandlung nicht erhöht [271].

Randomisierte und nichtrandomisierte Studien zeigten eine Effektivität von DMSO bei IC/BPS-Patienten. Bis zu 80% der Patienten berichteten von einer Besserung der Symptome. Vor allem Patienten mit Hunner-Typ-IC reagierten positiv auf eine DMSO-Behandlung in Kombination mit einer Hydrodistension. Der Behandlungserfolg der Hydrodistension wurde durch eine zusätzliche DMSO-Behandlung verbessert. Viele Patienten berichteten von einem knoblauchartigen Geruch und manche Patienten über Blasenspasmen.

Bei der Behandlung wird üblicherweise 50%iges DMSO, verdünnt in physiologischer Kochsalzlösung, in die Harnblase instilliert. Die Verweildauer beträgt in der Regel 10 bis 20 Minuten. Das Behandlungsintervall kann dabei zwischen mehrmals in der Woche bis zu einer monatlichen Behandlung variieren [272-276].

Eine Studie zeigte, dass eine Behandlung mit DMSO eine Schmerzreduktion induzierte, jedoch im Vergleich zu einer intravesikalen Behandlung mit Hyaluronan in Kombination mit Chondroitin-Sulfat mehr Nebenwirkungen zu erwarten waren. Zudem war die Reduktion des Schmerzes bei einer Behandlung mit Hyaluronan/Chondroitin-Sulfat gegenüber DMSO erhöht [277].

In einer anderen Studie wurde die Wirksamkeit einer DMSO-Therapie mit der einer Behandlung mit Chondroitin-Sulfat verglichen. Hier war die Abbruchrate der mit DMSO behandelten Patienten sehr hoch und die Wirksamkeit im Vergleich zu Chondroitin-Sulfat gering [278]. DMSO ist derzeit für die Harnblasen-Instillation nicht in steriler Form erhältlich.

Empfehlung	Sollte nicht	Starker Konsens	100 %
------------	--------------	-----------------	-------

3.5. Transurethrale Verfahren

3.5.1. Onabotulinumtoxin A (BTXa)

Mögliche Wirkmechanismen bei IC/BPS:

- Verhinderung einer präsynaptischen Freisetzung von Acetylcholin
- Reduzierte Expression von P2X3- und TRPV1-Rezeptoren afferenter Nerven
- Verhinderung dehnungsinduzierter ATP-Freisetzung des Urothels
- Reduzierte Produktion von NGF und BDNF

Einarmige oder randomisierte Studien zeigten, dass die Symptome der IC/BPS geringer wurden, nachdem eine Botulinumtoxin-Injektion (100 Einheiten) in die Harnblasenwand erfolgte. Dies ist für einmalige und mehrmalige Verabreichungen berichtet worden. Es kam zu einer Reduktion des Schmerzes bei gleichzeitig erhöhter Blasenkapazität. Es wurde eine Besserung von 74-86% nach 3 Monaten beschrieben. Nach 1 Jahr war bei einer Dosis von 100 Einheiten keine Besserung mehr

nachweisbar [9].

Die Wirksamkeit des Botulinum-Toxins war erhöht, wenn die Behandlung mit einer Hydrodistension kombiniert wurde [279, 280]. Die durchschnittliche Wirkungsdauer des Botulinum-Toxins beträgt 5,2 Monate. Eine Wiederholung der Injektion erfolgt bei Wiederauftreten der Symptome [9].

Die Erfolgsrate lag bei 63% für die mit Botulinum-Toxin behandelten Patienten und bei 15% in der Kontrollgruppe [279].

Eine randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit 21 Patienten zeigte die Effektivität von 10 trigonalen BTXa-Injektionen zu je einem Milliliter. Der Anteil der Patienten, die eine 50% oder größere Schmerzreduktion (nach VAS-Score) erreichten, betrug 60% im BTXa-Arm und 22% im Plazebo-Arm. In der 12. Woche lag der VAS-Score bei 0 oder 1 bei 4 Patienten (40%) im BTXa Arm. Der maximale dokumentierte Restharn lag bei 80ml, Harnverhalte traten nicht auf [281].

Es ist nicht sicher, inwiefern das Vorhandensein von Hunner-Läsionen die Effektivität der Behandlung beeinflusst. In einer Studie hatte die Behandlung von Patienten mit Hunner-Typ-IC keinen Effekt auf die Symptome, wohingegen die Hälfte der Patienten mit einer Nicht-Hunner-Typ-IC über eine signifikante Besserung der Symptome berichteten.

In einer anderen Studie wurde ebenfalls der Effekt von Botulinum-Toxin auf die Symptome der Hunner- und Nicht-Hunner-Typ IC untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass beide Typen der IC auf die Behandlung ansprechen und sich eine Besserung der Symptome zeigt.

Da es bei diesen beiden Studien erneut zu sich widersprechenden Ergebnissen kam, ist auch hier zu beachten, dass die Konzentrationen und die Verabreichung des Botulinum-Toxins unterschiedlich waren (Trigonum-Aussparung ja oder nein, Injektion mehr submukös oder intramuskulär), was zu einer Nichtvergleichbarkeit der Ergebnisse führt. Patienten müssen vorsichtig ausgewählt werden, da es zu einem Harnverhalt kommen kann, welcher bis zu sechs Monate persistieren kann. Dies erfordert eine vier- bis fünfmal tägliche Selbstkatheterisierung [282, 283].

In einem systematischem Review wurde gezeigt, dass Botulinum-Toxin bei therapierefraktären IC/BPS-Patienten eine signifikante Besserung der Symptome erzielen kann [284].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	100 %
------------	---------------------	-----------------	-------

3.5.2. Kortikosteroide und Lokalanästhetika

Eine Injektion von Kortikosteroiden (Triamcinolon 10 ml 40mg/ml; in 0,5 Aliquots) in den submukosalen Raum des Zentrums und der Peripherie der Ulcera mittels endoskopisch kontrollierter Injektion und Bupivacain (0,5%; 10ml) in die Harnblasenwand unterstützte die Behandlung der Hunner-Läsionen [285, 286].

Empfehlung	Kann erwogen werden	Starker Konsens	95 %
------------	---------------------	-----------------	------

3.5.3. Hydrodistension

Die Zystoskopie mit Hydrodistension als diagnostisches und therapeutisches Verfahren bei der Interstitiellen Cystitis bzw. beim Blasenschmerzsyndrom ist ein nicht standardisiertes, aber etabliertes Vorgehen. In der Literatur wird die Hydrodistension der Blase mit und ohne Urethrozystoskopie beschrieben, unter Allgemein- und Regionalanästhesie (ein bis mehrfache Kurzinstillation von wenigen Minuten und Langzeitinstillation bis zu Stunden). Auch der in den Publikationen beschriebene verwendete Druck variiert von 10 – 100cm H₂O [9, 18, 153, 287-289].

Die meisten Studien zeigten eine 50%ige Erfolgsquote in Bezug auf die Besserung der Symptome.

Die Wirkung hielt dabei einige Monate an.

Der zugrundeliegende Mechanismus zur Effektivität dieser Behandlung ist eine Regeneration der afferenten Nervenfasern, ein antientzündlicher Effekt und eine Reduktion des NGFs. Die NGF-Konzentration im Urin scheint mit dem Schmerzniveau und der Reaktion des Patienten auf die Behandlung gekoppelt zu sein. Bei IC/BPS-Patienten war die Konzentration des NGF im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Bei einem Ansprechen der Patienten auf die Behandlung und der damit einhergehenden Schmerzreduktion (VAS) kam es auch zu einer Reduktion des NGF-Levels im Urin [51].

Bei Spinalkanalstenosen und beim Reizdarmsyndrom als Begleiterkrankung war die Wirksamkeit der Hydrodistension reduziert [234].

Die Hydrodistension kann wie folgt durchgeführt werden [10, 18, 153, 287]:

- Allgemein- oder Spinalanästhesie
- Füllen der Harnblase mit physiologischer Kochsalzlösung oder Resektionslösung bis zur maximalen Füllung unter einem Druck von 60 - 80 cm H₂O unter stetiger endoskopischer Beobachtung, um pathologische Befunde wie mögliche Blasenrisse rechtzeitig zu erkennen.
- Wenn das infundierte Volumen 800 - 1000 ml erreicht wird, bevor der intravesikale Druck 60 - 80 cm H₂O erreicht hat, sollte die Maßnahme abgebrochen werden.
- Der Druck in der Harnblase sollte unter maximaler Füllung für 1-3 Minuten beibehalten werden
- Eine Bilddokumentation wird empfohlen.
- Danach sollte das Füllmedium unter Sicht abgelassen und die Harnblasenschleimhaut währenddessen auf Blutungen untersucht werden.
- Das Füllvolumen sollte dokumentiert werden
- Erneute Füllung und ggf. Fulguration von Hunnerschen Läsionen
- Dauerkatheter verwenden, bis zum Sistieren einer Hämaturie oder bis der Patient nach der Anästhesie wieder Kontrolle über die Blasenentleerung hat.

Die Hydrodistension kann zu Blasenrissen und Makrohämaturie mit möglichen Entwicklung einer Harnblasen-Tamponade führen. Unter einer anhaltenden Distension kann es auch zu einer Harnblasennekrose kommen. Daher ist es wichtig, diese Prozedur sorgfältig und mit kontrolliertem Druck durchzuführen. Die Prozedur sollte unter ständiger optischer Kontrolle durchgeführt werden [1, 18, 153, 290-294]. Eine Hochdruckdistension mit über 80cm H₂O und über mehr als 10 Minuten soll nicht durchgeführt werden

Die Prozedur kann wiederholt werden, auch wenn die therapeutische Signifikanz einer Wiederholung unklar ist. Ein Dauerkatheter kann über Nacht in der Harnblase verbleiben [18, 153].

Empfehlung	Sollte	Starker Konsens	100 %
------------	--------	-----------------	-------

3.5.4. Electromotive Drug Administration (EMDA®)

Die EMDA® Methode basiert auf dem Prinzip der Iontophorese und der Elektrophorese. Dabei können ionisierte Medikamente oder nichtionisierte Medikamente durch ein hydratisiertes Trägermolekül auf elektrochemischem Weg in tiefere Schichten der Harnblasenwand eingebracht werden. Dies stellt gegenüber der passiven Diffusion bei herkömmlichen Instillationstherapien einen kontrollierten Weg dar, intravesikal verabreichte Medikamente in alle tieferen Blasenwandschichten zu befördern [267, 295-297].

Bei der Anwendung in der Harnblase wird eine transurethrale Anode und eine suprapubische Haut-Kathode verwendet. Bei einer Studie wurde sechs IC/BPS-Patienten mittels EMDA® Lidocain und

Epinephrin bei maximal gedehnter Harnblase verabreicht. Durch diese Behandlung konnte eine signifikante Erhöhung der Blasenkapazität, eine Reduktion der Schmerzen sowie der Miktionsfrequenz erreicht werden. 66% der behandelten Patienten beschrieben die Wirksamkeit als anhaltend [270].

Eine Behandlung von 21 weiblichen IC/BPS Patienten mit Lidocain und Dexamethason durch EMDA® zeigte bei 85% der Patienten eine gute Wirksamkeit zwei Wochen nach der Behandlung. Bei 63% hielt dieser Effekt zwei Monate an. Eine komplette Schmerzreduktion konnte bei 25% der Patienten auch sechs Monate nach der Behandlung beobachtet werden [268].

In einer weiteren Studie, welche dieselbe Technik benutzte und in welcher 13 Patienten behandelt wurden, wurde gezeigt, dass 62% der Behandelten über einen kompletten Rückgang der Symptome berichteten. Zudem zeigten 66% der Behandelten eine erhöhte Blasenkapazität [298].

Eine Studie zur Versorgungssituation der IC/BPS-Patienten in Deutschland ergab, dass 180 von 270 Studienteilnehmer das EMDA®-Verfahren zur Behandlung der Symptomatik in Anspruch genommen hatten. Bei der Einschätzung des Behandlungserfolges invasiver Behandlungsmethoden berichteten mehr als 60% der Behandelten über eine erfolgreiche Behandlung. Damit stellt die EMDA®Methode die am besten wirksame invasive Therapie in dieser Studie dar [3, 88, 296].

Die Applikationslösung und die elektrischen Parameter sind im Anwendungsdatenblatt des Herstellers vorgegeben.

Empfehlung	sollte	Starker Konsens	100 %
------------	--------	-----------------	-------

3.6. Interventionelle/operative Therapie

3.6.1. Transurethrale Resektion und Fulguration

Viele Studien berichteten über die Wirksamkeit der Elektro- oder Laser-Fulguration bei Hunner-Läsionen und dass eine Schmerzreduktion für mehrere Monate bis zu zwei Jahre nach der Behandlung anhält. Bei der Hunner-Typ-IC war dabei eine Hydrodistension, kombiniert mit einer Fulguration der Läsionen, wirksamer als die alleinige Maßnahme. Die Fulguration schränkte die Blasenkapazität nicht ein [299-302]. Als erfolgreich wird auch die Resektion von Hunner-Läsionen beschrieben. Auch hier scheint die Kombination mit der Hydrodistension wirksamer zu sein [234].

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	80 %
---------------------------------	-----------------	------

3.6.2. Sakrale Neuromodulation

Bei einer sakralen Neuromodulation (SNM) wird eine Elektrode von dorsal her in bzw. durch das Sakralforamen S3 in die nächste Nähe des Sakralnerven S3 eingebracht, welcher hierdurch permanent stimuliert werden kann. Dabei wird zunächst eine Probestimulation (PNE) mittels einfacher Elektrode durchgeführt. Sie kann aber auch mit der bereits für die permanente Stimulation vorgesehenen 4-poligen tined-lead Elektrode erfolgen. Nach einer Probephase von ca. 4 Wochen und Evaluation der Veränderungen kann (bei Erfolg) eine Festimplantation des Schrittmachers erfolgen. Die SNM lässt sich sowohl ein- als auch beidseitig durchführen. Bei Patienten mit Blasenentleerungsstörungen ist eine Erstattungsfähigkeit durch die Krankenkassen gegeben.

Die SNM führt u.a. zu einer Veränderung der Transmission afferenter Nerven mit Reduktion des Schmerzes, Suppression der überaktiven Detrusormuskulatur und Stabilisierung des Beckenbodenmuskels. Weitere Effekte werden derzeit diskutiert.

Die SNM sollte bei IC/BPS in Erwägung gezogen werden, wenn eine konservative Therapie ohne Erfolg blieb. Vor allem sollte die SNM zur Anwendung kommen, bevor größere Operationen in Erwägung gezogen werden. Es ist zurzeit noch unklar, welcher Patientenkreis von dieser Behandlungsmethode am meisten profitiert [303-311].

In einer Versorgungsstudie konnten Jocham et al. zeigen, dass 6 von 13 Patienten (46%) den Effekt als „sehr gut geholfen“ oder „spürbar geholfen“ beschrieben [88]. Srivastava untersuchte in einem Übersichtsartikel alle Publikationen zwischen 1950 und 2011 [312]. Dabei zeigte sich ein erfolgreiches Ansprechen in der Testphase bei 70,8% der Patienten (170/244). Neun Studien zeigten einen Schmerzrückgang im Langzeit-Follow-Up, eine Studie zeigte bei 80% der Patienten eine globale Verbesserung. Bislang liegt jedoch nur eine einzige randomisierte, kontrollierte Studie vor. Die SNM wies im 6-Monats-Follow-Up einen 49%igen Erfolg mit Rückgang der VAS von 7,9 auf 4,0 auf.

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	75 %
---------------------------------	-----------------	------

3.6.3. Pudendale Neuromodulation (PNM)

In einer prospektiven, einfachblinden, Crossover-Studie zur sakralen Nervenstimulation (SNS) versus pudendalen Nervenstimulation (PNM) für Patienten mit IC/BPS (n=22) ergab die PNM eine Verbesserung von insgesamt 59% der Symptome, während die SNS eine Verbesserung von insgesamt 44% ergab (p=0,05). Die meisten Patienten, die sowohl eine sakrale als auch eine pudendale Elektrode getestet haben, wählten PNM als die bessere Methode. Das Follow-up zeigte deutliche Verbesserungen bei den Miktions-Variablen und validierten BPS-Symptom-Fragebögen. Über 90% der Patienten, die mit Neuromodulation behandelt wurden, gaben an, dass sie sich wieder einer Implantation unterziehen würden [311].

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	80 %
---------------------------------	-----------------	------

3.6.4. Perkutane tibiale Nervenstimulation (PTNS)

Auch die perkutane tibiale Nervenstimulation (PTNS) wurde zur Behandlung von IC/BPS verwendet. Es gibt bisher jedoch nur wenige Daten über ihre Wirksamkeit [313, 314].

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	90 %
---------------------------------	-----------------	------

3.6.5. Hyperbare Sauerstoff-Therapie

In einer Studie mit 11 IC/BPS-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine wiederholte (10-20 Sitzungen) hyperbare Sauerstoff-Therapie eine Reduktion des ICSI, eine signifikante Reduzierung des Beckenschmerzes und der Drangkomponente sowie der Miktionsfrequenz und eine Zunahme der Blasenkapazität induziert. Diese Effekte waren mindestens ein Jahr nach Therapie noch zu beobachten [315].

In einer Fallstudie mit zwei IC/BPS-Patienten wurde gezeigt, dass eine Reduktion der Symptome durch die hyperbare Sauerstofftherapie induziert wird [316]. Ein positiver Effekt konnte vor allem bei Patienten mit Hunner-Typ-IC [315] und solchen, die eine DMSO Behandlung erhielten, festgestellt werden [317]. Die Effektivität einer hyperbaren Sauerstoff-Therapie war dagegen in einer randomisierten Doppelblind-Studie statistisch nicht signifikant. Die hyperbare Sauerstoff-Therapie stellt eine Therapieoption dar, wenn die Ergebnisse anderer konservativer Behandlungen nicht zufriedenstellend sind. Zudem ist zu erwähnen, dass der positive Effekt dieser Behandlung mindestens 12 Monate anhält, die Behandlung jedoch sehr kostspielig ist und nicht überall zur Verfügung steht [315-318].

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	90 %
---------------------------------	-----------------	------

3.5.6. Zystektomie, Augmentation und Harnableitung

Als Ultima Ratio in therapieresistenten Fällen bleibt bei hohem Leidensdruck nur eine operative Intervention mit Blasenaugmentation, orthotopem Blasenersatz oder inkontinenter bzw. kontinenter Harnableitung. Obwohl hier eine Beschwerdefreiheit in 80-100% der Fälle erzielt werden konnte, muss in Anbetracht der peri- und postoperativen Komplikationen und der Beschwerdepersistenz die Indikation kritisch gestellt werden [319-323].

Insbesondere muss dies bei Erhalt der Harnröhre und Anlage einer Augmentation oder Neoblase beachtet werden. 85% der Patienten mit Augmentation oder Neoblase werden nach Studienlage sekundär zystektomiert aufgrund von Schmerzen. Der Schmerz ist eine Kontraindikation für eine supratrigonale Zystektomie oder eine Augmentation.

Die primäre komplette Zystourethrektomie mit Anlage eines Ileum-Conduits oder eines Pouches mit katheterisierbarem Nabelstoma stellt, je nach Situation, eine geeignete operative Intervention dar, um die Schmerzen sicher und anhaltend zu beseitigen. Über die verschiedenen Formen der Harnableitung und insbesondere die Option einer kontinenten Harnableitung auch nach Urethrektomie (Nabelpouch) müssen die Patienten in jedem Fall aufgeklärt werden. Die kontinente Harnableitung birgt das Risiko von Problemen mit dem Kontinenzmechanismus.

Die obere Harnableitung ist reserviert für Patienten, deren Lebensqualität durch Schmerz und Pollakisurie zerstört ist und bei denen weniger invasive Behandlungen unbefriedigende Ergebnisse brachten.

Ohne Benennung einer Empfehlung	Starker Konsens	80 %
---------------------------------	-----------------	------

4. Rehabilitations-Maßnahmen

Vielfältige ambulante Therapiemöglichkeiten sind für IC/BPS-Patienten zugänglich. Diese in Studien überprüften Therapieoptionen helfen jedoch nicht allen Betroffenen, die Symptomatik der IC/BPS zu kontrollieren. Eine weitere Option stellt die stationäre Rehabilitation dar, welche in dafür spezialisierten, urologischen Kliniken durchgeführt werden kann. Dort wird den Patienten eine multimodale Therapie angeboten, welche verschiedenste Aspekte des Krankheitsbildes mitefasst.

Bei einer fehlenden Besserung der Symptomatik durch ambulante Verfahren wie Behandlung mit Schleimhautprotektiva, Myotonolytika, Analgetika etc. und drohender Arbeitsunfähigkeit sollte bei den Rentenversicherungsträgern (Berufstätige) oder den Krankenkassen (Rentner) eine stationäre Rehabilitation beantragt werden, bevor invasive Verfahren wie eine Neuromodulation oder die Zystektomie zur Anwendung kommen [324].

Bei den Schmerzen bei IC/BPS konnte durch eine stationäre Rehabilitation bei 61,9% der Patienten eine Besserung erzielt werden, die bei 47,6% auch über 1-17 Monate anhielt. Ähnlich verhielt es sich bei der Pollakisurie (66,7%, 47,6%). Bei der Nykturie war bei 71,4% der Patienten eine Besserung zu verzeichnen, die auch im Verlauf anhielt [325]. Nach Zystektomie mit Harnableitung sollte eine fachspezifische, stationäre urologische Anschlussheilbehandlung/Anschlussrehabilitation angeboten werden.

Empfehlung	soll	Starker Konsens	100 %
------------	------	-----------------	-------

5. Fazit

Die Interstitielle Cystitis (IC/BPS) ist eine nichtinfektiöse chronische Harnblasenerkrankung, die geprägt ist vom Symptomenkomplex des BPS in unterschiedlicher Ausprägung und Kombination der Symptome und bei gleichzeitigem Ausschluss differenzialdiagnostischer Erkrankungen. Eine weltweit einheitliche Definition der Erkrankung existiert bislang nicht [2, 10, 12, 23, 89]. Die Diagnose der IC/BPS ist nicht an ein bestimmtes Blasenvolumen oder dauerhafte Schmerzen gebunden. Eine Geschlechter- oder Alterseinschränkung gibt es nicht. Die IC/BPS untergliedert sich in zwei Subtypen [3, 12, 18, 89].

- Hunner-Typ, bei dem klare Hunner-Läsionen durch eine Zystoskopie festzustellen sind. Dieser Typ ist deutlich seltener als der Nicht-Hunner-Typ.
- Nicht-Hunner-Typ, bei dem unter/nach Blasendistension keine Hunner-Läsionen zu finden sind.

Vor allem im Frühstadium der Erkrankung kann es zu Fehldiagnosen kommen. So ist es zu erklären, dass ein großer Teil der Patienten eine Vielzahl von Arztkontakten in den Jahren vor Diagnosestellung hatte. Die Ursachen sind individuell unterschiedlich und oft vielfältig [88]. Eine ausführliche Anamnese und die weiterführende Diagnostik, insbesondere wenn typische zystoskopisch und/oder histologisch nachweisbare Veränderungen der Harnblase beobachtet wurden, sind hinweisend für die Auswahl der Therapieoptionen (siehe Abbildung 2) [85, 170, 245, 324, 326, 327].

Die IC/BPS verläuft für den Patienten und den behandelnden Therapeuten oft schwierig und unbefriedigend. Die Behandlung sollte daher umfassend, interdisziplinär, multimodal unter Berücksichtigung des erweiterten biopsychosozialen Modells erfolgen (siehe Abbildung 3). Eine enge Vernetzung zwischen niedergelassenen Therapeuten und speziellen Zentren ist anzustreben [135, 170, 173, 177, 178, 328].

Abbildung 2: Individuelles Stufenschema

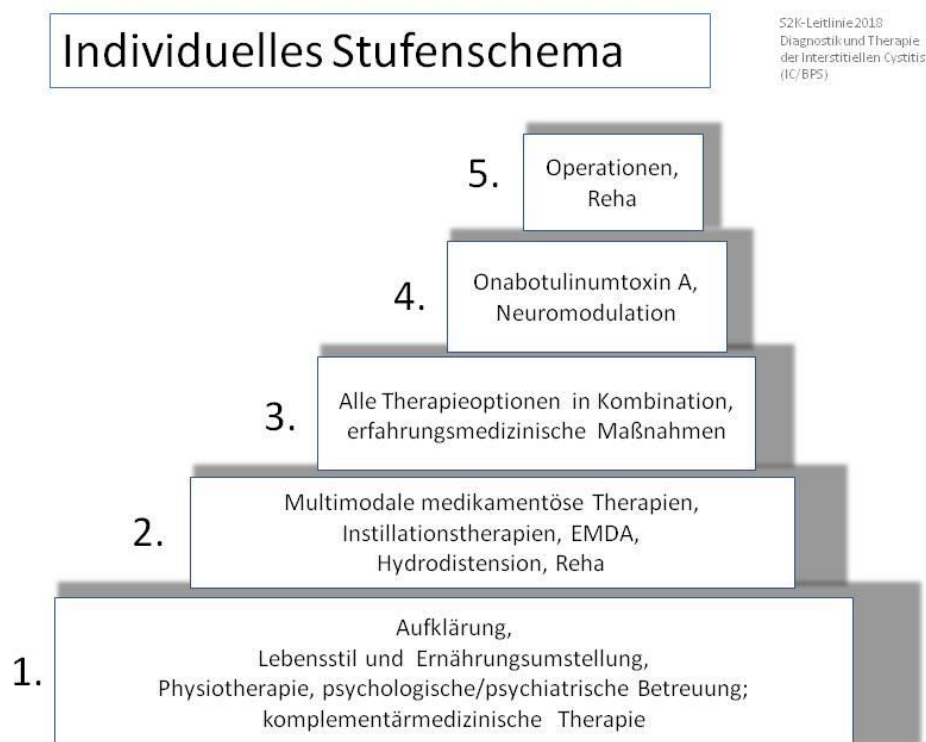
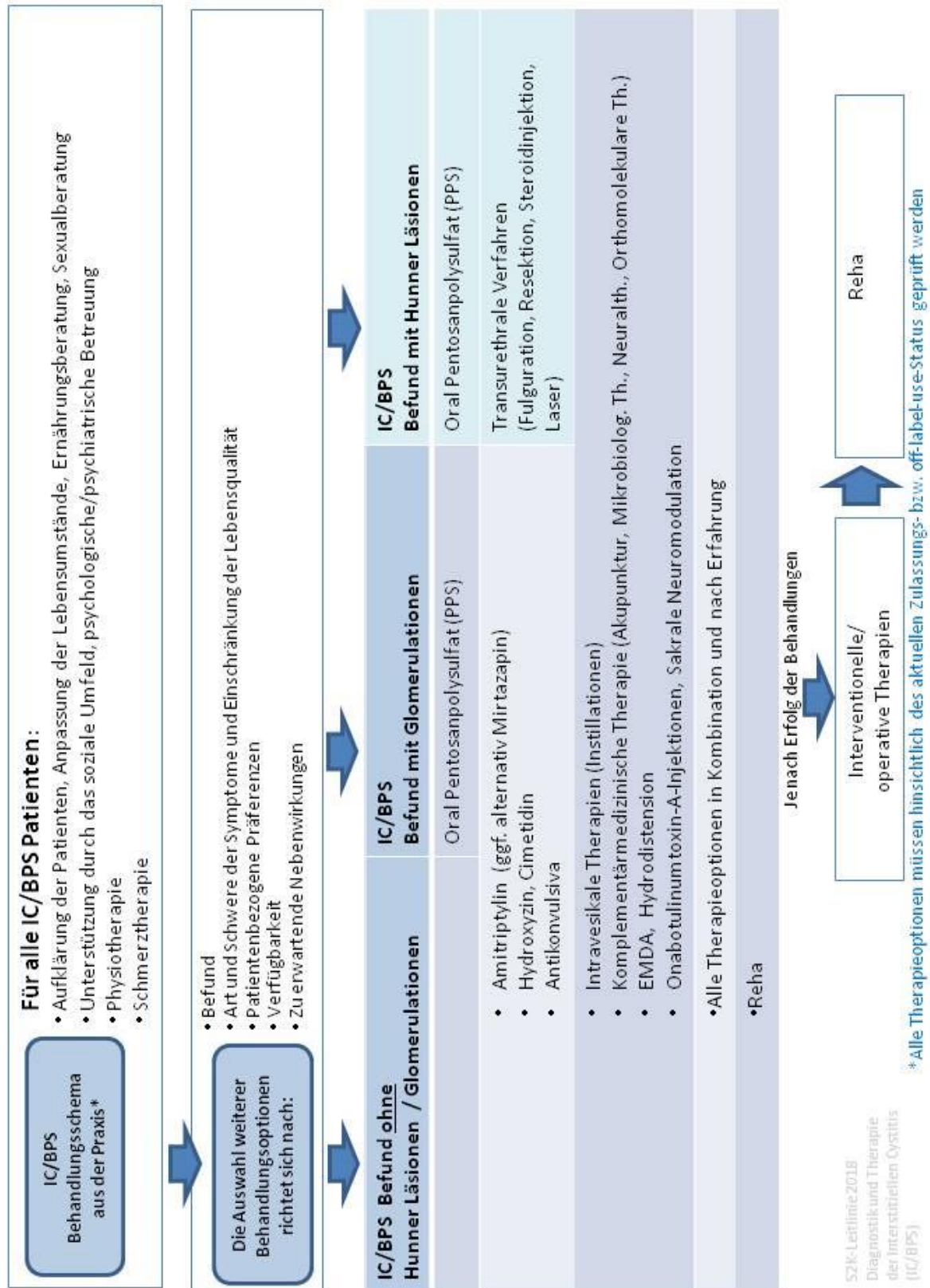


Abbildung 3: IC/BPS Behandlungsschema aus der Praxis



6. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

APF	Antiproliferationsfaktor
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BL33	Akupunkturpunkt Zhongliao
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPIC-SS	Bladder Pain/IC Symptom Score
BPS	Bladder Pain Syndrome
CFS	Chronisches Erschöpfungssyndrom
CPPS	Chronic pelvic pain Syndrome
CRF	Corticotropin releasing factor
CV-4	Akupunkturpunkt Guanyuan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EMDA	Electromotive drug administration
ESSIC	International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome
Etio-S	Etiocholan-3 α -ol-17-eins-Sulfat
GAG	Glykosaminoglykan
H1	Histamin H-1 Rezeptor
H2	Histamin H-2 Rezeptor
HSB	Hypersensitive Blase
IC	Interstitielle Cystitis
ICHL	Interstitielle Cystitis/Hunnerläsion
ICNHL	Interstitielle Cystitis/Nicht-Hunnerläsion
ICPI	Interstitial Cystitis Problem Index
ICSI	Interstitial Cystitis Symptom Index
ICPI/ICSI	O'Leary-Sant interstitial cystitis problem and symptom indices
KCl	Kaliumchlorid
KI3	Akupunkturpunkt Taixi
LI4	Akupunkturpunkt Hegu
LIV3	Akupunkturpunkt Taichong
LUDE	Lower urinary dysfunctional epithelium
MVV	maximum voided volume
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
NBI	Narrow-band-imaging
NGF	Nerve growth factor
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NO	Stickstoffmonoxid
OAB	Overactive bladder/ Überaktive Blase
PBS	Painful Bladder Syndrome

S2K Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

PNS	Pudendale Nervenstimulation
PHQ9	Fragebogen zur Bestimmung einer Depression
PPS	Pentosanpolysulfat
PTNS	Perkutane Tibiale Nervenstimulation
PUF	Pelvic Pain and Urgency/Frequency Fragebogen
S3/4	Sakrale Wurzel 3/4
SP6	Akupunkturpunkt Sanyinjiao
SP9	Akupunkturpunkt Yinlingquan
ST36	Akupunkturpunkt Zusanli
STD	Sexually Transmitted Diseases
TRPV1	Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V Subtyp 1
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
α 1A-AR	α 1A-Adrenorezeptor

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Differentialdiagnosen	S. 14
Tabelle 2	Tabelle Empfehlung zur Diagnostik	S. 33
Tabelle 3	Tabellarische Empfehlung zur Therapie I.....	S. 34
Tabelle 4	Tabellarische Empfehlung zur Therapie II.....	S. 35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Hypersensitive Harnblase	S. 7
Abbildung 2	Individuelles Stufenschema	S. 31
Abbildung 3	IC/BPS Behandlungsschema aus der Praxis..	S. 32

Frage- und Dokumentationsbögen

1.	Miktions- und Schmerz-Tagebuch	S. 38
2.	Symptomen Skala (PUF).....	S. 39
3.	Beckenbodenfunktionsuntersuchung Vaginal	S. 40
4.	Beckenbodenfunktionsuntersuchung Anal	S. 41

S2K Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Frage- und Dokumentationsbögen

Nr.1: Miktions- und Schmerz-Tagebuch

Miktions- und Schmerztagbuch für einen Tag u. eine Nacht

	Tag:	Trinken		Wasserlassen	Harndrang	Schmerz	Besonderheiten
 Uhrzeit	Was?	Wie viel? (ml)	Wie viel? (ml)	Skala 1 bis 10 0 = kein Drang 10 = stärkster Drang	Skala 1 bis 10 1 = kein Schmerz 10 = stärkster Schmerz	
1					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	z. B.: leichtes Frühstück, Apfel gegessen, kalte Füße, schönes Wetter (warm), usw.
2					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
3					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
4					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
5					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
6					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
7					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
8					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
9					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
10					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
11					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
12					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
13					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
14					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
15					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
16					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
17					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
18					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

	Tag:	Trinken		Wasserlassen	Harndrang	Schmerz	Besonderheiten
 Uhrzeit	Was?	Wie viel? (ml)	Wie viel? (ml)	Skala 1 bis 10 0 = kein Drang 10 = stärkster Drang	Skala 1 bis 10 1 = kein Schmerz 10 = stärkster Schmerz	
19					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	z. B.: leichtes Frühstück, Apfel gegessen, kalte Füße, schönes Wetter (warm), usw.
20					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
21					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
22					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
23					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
24					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
25					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
26					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
27					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
28					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
29					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
30					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
31					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
32					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
33					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
34					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
35					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
36					1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

S2K Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Frage- und Dokumentationsbogen Nr. 2:
„Pelvic Pain and Urgency/Frequency patient symptom scale“ (PUF)

Name des Patienten: _____

Tagesdatum _____

**Unterleibs-und Blasenschmerz, Harndrang und Harnfrequenz
SYMPTOMEN SCALA**

Bitte geben Sie die Punktzahl ein, die bei jeder Frage Ihren Zustand am besten beschreiben.

		Punkte	0	1	2	3	4	Symptom Punkte	Belastungs Punkte
1	Wie oft müssen Sie am Tag Wasserlassen?		3-6 mal	7-10 mal	11-14 mal	15-19 mal	über 20		
2	a) Wie oft müssen Sie in der Nacht Wasserlassen?		0 mal	1 mal	2 mal	3 mal	über 4		
	b) Wenn Sie nachts Wasser lassen, wie belastet es Sie?		Nie	ein wenig	ja	Ja, sehr			
3	Sind Sie normal sexuell aktiv? ja _____ nein _____								
4	a) Wenn Sie sexuell aktiv sind, haben oder hatten Sie Schmerzen während oder nach dem Geschlechtsverkehr		Nie	manchmal	meistens	immer			
	b) wenn Sie Schmerzen haben, veranlasst Sie der Schmerz, Sex zu vermeiden?		Nie	manchmal	meistens	immer			
5	Empfinden Sie die Schmerzen gezielt in der Blase oder im Unterleib (Vagina, Enddarm, Harnröhre, Damm, Hoden, oder Hodensack)?		Nie	manchmal	meistens	immer			
6	Haben Sie Harndrang nach dem Wasserlassen?		Nie	manchmal	meistens	immer			
7	a) Wenn Sie auch Schmerzen nach dem Wasserlassen haben, sind die Schmerzen dann...?			gering	erträglich	stark			
	b) Belastet Sie der Schmerz?		Nie	manchmal	meistens	immer			
8	a) Wenn Sie Harndrang haben, ist der Drang in der Regel...?			gering	erträglich	stark			
	b) Belastet Sie der Harndrang?		Nie	manchmal	meistens	immer			

Summe der Symptomenpunkte

Zählen Sie hier die Punkte zusammen, die Sie für die Fragen 1, 2a, 4a, 5, 6, 7a, 8a vergeben haben

Belastungspunkte

Zählen Sie hier die Punkte zusammen, die Sie für die Fragen 2b, 4b, 7b, 8b

Gesamtpunkte (Symptomenpunkte + Belastungspunkte)

- 0-4 = Normal
- 10-14 = 56% chance epitheliale Dysfunktion positiv
- 15-19 = 76% chance epitheliale Dysfunktion positiv
- 20+ = 92% epitheliale Dysfunktion positiv

Quelle:
Parsons, C.L., P. Zupkas, and J.K. Parsons,
Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome
Urology, 2001

S2K Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Frage- und Dokumentationsbogen Nr. 3

Beckenbodenfunktionsuntersuchung Vaginal									
Name Patient/In:					Geburtsdatum:				
Inspektion in Ruhe								Bemerkungen	
Haut	normal								
Narben	nein		ja	Uhr					
Länge Damm	normal		kurz	lang					
Mucosa	trophisch		atrophisch						
Senkung	nein		ja						
Hiatus	normal		gross	klein					
Inspektion bei Bewegung								Bemerkungen	
Willkürliche Kontraktion									
Einwärtsbewegen des Perineums			ja		nein				
Willkürliche Relaxation									
Auswärtsbewegen des Perineums			ja		nein				
Unwillkürliche Kontraktion (Husten)									
Kein Auswärtsbewegung des Perineums			ja		nein				
Unwillkürliche Relaxation (Pressen)									
Auswärtsbewegen des Perineums			ja		nein				
Palpation in Ruhe								Bemerkungen	
Palpation	1 Finger	2 Finger							
Tonus	normoton	hypoton	hyperton						
Sensibilität	normal	hyposensitiv	hypersensitiv						
Schmerz	nein	ja	NRS (0-10)						
Wo?									
Triggerpunkte									
Symmetrie li/re	nein	ja							
Senkung	apical	ventral	dorsal						
Palpation bei Bewegung								Bemerkungen	
Palpation	1 Finger		2 Finger						
Willkürliche Kontraktion Oxford grading scale 0-5	0	1	2	3	4	5			
Li / Re Symmetrie Kontraktion	ja		nein						
Wiederholung 15x	ja		nein						
Ausdauer max. 10 Sekunden	ja		Sek.						
Willkürliche Relaxation	komplett		verzögert	fehlend					
Unwillkürliche Kontraktion (Husten)	ja		nein						
Unwillkürliche Relaxation (Pressen)	ja		nein	paradox					
Senkung	ventral		apical	dorsal					
Urethrale- Lift	ja		nein						
Schmerzen	nein		ja	NRS					
Wo?									

S2K Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)

Frage- und Dokumentationsbögen Nr. 4

Beckenbodenfunktionsuntersuchung Anal									
Name Patient/In:					Geburtsdatum:				
Inspektion in Ruhe								Bemerkungen	
Haut	normal								
Hämorrhoiden	nein	ja	Uhr						
Marisken	nein	ja	Uhr						
Inspektion bei Bewegung								Bemerkungen	
Willkürliche Kontraktion									
Einwärtsbewegen des Perineums			ja		nein				
Willkürliche Relaxation									
Auswärtsbewegen des Perineums			ja		nein				
Unwillkürliche Kontraktion (Husten)									
Kein Auswärtsbewegung des Perineums			ja		nein				
Unwillkürliche Relaxation (Pressen)									
Auswärtsbewegen des Perineums			ja		nein				
Palpation in Ruhe								Bemerkungen	
Tonus	normoton	hypoton	hyperton						
Ext. anale Sphinkter									
M. lev. ani									
Sensibilität	normal	hyposensitiv	hypersensitiv						
Schmerz	nein	ja	NRS (0-10)						
Wo?									
Triggerpunkte									
Symmetrie li/re	nein	ja							
Rektozele	nein	ja							
Palpation bei Bewegung								Bemerkungen	
M. sphinkter ani ext									
Willkürliche Kontraktion (Oxford grading scale 0-5)			0	1	2	3	4	5	
Willkürliche Relaxation			komplett		verzögert		fehlend		
Li / Re Symmetrie Kontraktion			ja		nein				
M. levator ani									
Willkürliche Kontraktion (Oxford grading scale 0-5)			0	1	2	3	4	5	
Willkürliche Relaxation			komplett		verzögert		fehlend		
Li / Re Symmetrie Kontraktion			ja		nein				
Wiederholung 15x			ja		nein				
Ausdauer max. 10 Sekunden			ja		Sek.				
Willkürliche Relaxation			komplett		verzögert		fehlend		
Unwillkürliche Kontraktion (Husten)			ja		nein				
Unwillkürliche Relaxation (Pressen)			ja		nein		paradox		
Schmerzen			nein		ja		NRS		
Wo?									