



publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

S2k-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der

Interstitiellen Zystitis (IC/BPS)

Registernummer: 043-050

Version 2.0 – September 2024

 **DGU** Deutsche Gesellschaft
für Urologie e.V.





Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	6
1.1. Herausgeber	6
1.2. Federführende Fachgesellschaft	6
1.3. Finanzierung der Leitlinie	6
1.4. Kontakt	7
1.5. Zitierweise	7
1.6. Besonderer Hinweis.....	7
1.7. Ziel der Leitlinie	8
1.8. Adressaten.....	8
1.9. Gültigkeitsdauer der Leitlinie	8
1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	9
1.10.1. Koordination und Redaktion	9
1.10.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	9
1.10.3. Unabhängigkeit und Mandat	11
1.11. Verwendete Abkürzungen.....	11
2. Grundlagen	16
2.1. Definition und Begriff der Interstitiellen Zystitis.....	16
2.2. Historie der Definitionen	19
2.3. Epidemiologie.....	22
2.4. Begleiterscheinungen und Komorbiditäten	22
2.4.1. Auswirkungen der IC/BPS.....	22
2.4.2. Nichtharnblasenassoziierte Erkrankungen	23
2.4.3. Einschränkungen der Lebensqualität, existenzielle und soziopsychologische Faktoren	26
2.4.4. Entwicklung maligner Neoplasien.....	27
2.5. Hypothesen zur Ätiopathogenese.....	27
2.5.1. Dysfunktion des Urothels.....	28
2.5.2. Infektionen	29
2.5.3. Dysfunktion des Beckenbodens	30
2.5.4. Viszeraler Crosstalk zwischen Darm und Harnblase	32
2.5.5. Mikrobiom.....	32
2.5.6. Entzündungen	34
2.5.7. Genetik.....	34



2.5.8.	Inflammasom	36
2.5.9.	Neuronale Überaktivität (Hyperaktivität)	37
2.5.10.	Bedeutung der Mastzellinfiltration und Detrusormastozytose als Diagnosekriterium .	40
2.5.11.	Beeinträchtigte Mikrozirkulation	41
2.5.12.	Nahrungsmittel und -inhaltsstoffe	42
2.5.13.	Histaminintoleranz	46
3.	Diagnostik	48
3.1.	Differentialdiagnose	48
3.2.	Anamnese	51
3.3.	Biomarker	53
3.4.	Körperliche Untersuchung	56
3.4.1.	Beckenbodenfunktionsuntersuchung	57
3.5.	Urinuntersuchung	58
3.6.	Spezifische Schmerzdiagnostik	61
3.7.	Zusätzliche Untersuchung	62
3.7.1.	Urosonografie	62
3.7.2.	Uroflowmetrie	63
3.7.3.	Uroflow-EMG	63
3.7.4.	Zystometrie und Druck-Fluss-Studie	63
3.7.5.	Urethrozystoskopie	63
3.7.6.	Diagnostische Hydrodistension	64
3.8.	Kaliumchlorid-(KCl)-Test	65
3.9.	Biopsie der Harnblasenwand	66
3.10.	Stuhlanalyse	67
3.11.	Bildgebung	68
4.	Therapie	70
4.1.	Konservative Therapie	70
4.1.1.	Lebensstilveränderungen	70
4.1.2.	Ernährungsempfehlungen	72
4.1.3.	Psychische Aspekte	75
4.1.4.	Physiotherapie (incl. Tenderpunkttherapie)	79
4.2.	Orale medikamentöse Therapie	80



4.2.1.	Pentosanpolysulfat (PPS)	80
4.2.2.	Alpha-1-Blocker	84
4.2.3.	Histamin-H1-Antagonisten (Hydroxizin)	85
4.2.4.	Histamin-H2-Antagonisten (Cimetidin)	85
4.2.5.	Leukotrienrezeptor-Antagonisten.....	87
4.2.6.	Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5).....	87
4.2.7.	Nifedipin	89
4.2.8.	Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	89
4.2.9.	Monoklonale Antikörper	90
4.2.10.	Muskelrelaxanzien	91
4.2.11.	Antiinfektive Therapie.....	92
4.3.	Schmerztherapie.....	96
4.3.1.	Allgemeines	96
4.3.2.	Amitriptylin.....	98
4.3.3.	Mirtazapin	99
4.3.4.	Antikonvulsiva	100
4.4.	Komplementärmedizinische Therapie.....	100
4.4.1.	Akupunktur.....	100
4.4.2.	Intravesikales Ozon	101
4.4.3.	Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT)	102
4.4.4.	Pulsierende Elektromagnetische Felder (PEMF).....	103
4.4.5.	Hinweise aus der Phytotherapie	105
4.4.6.	Nahrungsergänzungsmittel	107
4.4.7.	Neuraltherapie	108
4.4.8.	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	109
4.4.9.	Glitazone	110
4.4.10.	Stammzelltherapie	111
4.4.11.	Autologes emulgiertes Fett.....	113



4.4.12.	Plättchenreiches Plasma (PRP).....	113
4.5.	Intravesikale Therapie	114
4.5.1.	Heparin.....	114
4.5.2.	Hyaluronsäure (HA).....	115
4.5.3.	Chondroitin-Sulfat.....	117
4.5.4.	Kombination aus Hyaluronsäure (HA) und Chondroitin-Sulfat (CS).....	118
4.5.5.	Lidocain	120
4.5.6.	Dimethylsulfoxid (DMSO).....	121
4.5.7.	Intravesikales Oxybutinin.....	123
4.5.8.	Onabotulinumtoxin A.....	123
4.5.9.	Kortikosteroide und Lokalanästhetika Injektion	125
4.5.10.	Hydrodistension	126
4.5.11.	Electromotive Drug Administration	127
4.6.	Interventionelle/operative Therapie.....	129
4.6.1.	Transurethrale Resektion und Fulguration	129
4.6.2.	Sakrale Neuromodulation (SNM)	130
4.6.3.	Pudendale Neuromodulation (PNM)	132
4.6.4.	Perkutane tibiale Nervenstimulation (PNTS)	132
4.6.5.	Hyperbare Sauerstoff-Therapie.....	134
4.6.6.	Zystektomie, Augmentation und Harnableitung.....	135
5.	Rehabilitations-Maßnahmen.....	141
6.	Literaturverzeichnis	143
7.	Tabellenverzeichnis.....	182

1. Informationen zu dieser Leitlinie

Als gemeinsames Produkt eines von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. initiierten Projektes zur Erarbeitung einer S2k-Leitlinie haben Vertreter der zuständigen Fachgesellschaften und Organisation diese Leitlinie erarbeitet. Die Erstversion dieser S2k-Leitlinie wurde im September 2018 publiziert und stellt das erste Leitlinienprojekt in deutscher Sprache zu diesem Krankheitsbild dar. Im Folgenden handelt es sich um die erste Aktualisierung dieser Leitlinie (Stand: Oktober 2024, Literaturrecherche bis April 2023). Die Aktualisierung war vollumfänglich und alle Kapitel wurden grundlegend überarbeitet. Ebenso hat sich die Struktur der Leitlinie geändert; einige neue Kapitel wurden hinzugefügt und andere zusammengelegt.

Das methodische Vorgehen der Leitlinie kann im Leitlinienreport nachgelesen werden.

In Anlehnung an die AWMF-Leitlinien:

- Brennen beim Wasserlassen, AWMF-Register Nr. 053/001
- S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI), AWMF-Register Nr. 043/044
- Chronischer Unterbauchschmerz der Frau, AWMF-Register Nr. 016/001
- Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS", AWMF-Register Nr. 145/003

1.1. Herausgeber

Die vorliegende S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS)“ wurde von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. initiiert und verfasst.

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde finanziell durch die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. unterstützt. Die Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar. Die organisatorische Unterstützung erfolgte durch die Mitarbeiterinnen von UroEvidence, der DGU-Geschäftsstelle Berlin.

1.4. Kontakt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin
Tel.: +49 (0)30 8870833 14
E-Mail: urovidence@dgu.de

1.5. Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S2k-Leitlinie für Interstitielle Zystitis (IC/BPS), Langversion 2.0, 2025, AWMF-Registernummer: 043-050, <https://www.urologenportal.de/fachbesucher/wirueberuns/dgu/leitlinien-der-deutschen-gesellschaft-fuer-urologie.html>.

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass 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 Spezialisten zu konsultieren.

Die Empfehlungen basieren auf der identifizierten Evidenz, der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließen damit auch explizit subjektiv wertende Elemente ein. Bei dieser konsensbasierten Leitlinie (S2k-Leitlinie) 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 übersichtlich 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 leichteren 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 DGU e. V., vertreten durch den Koordinator. Die Leitliniengruppe tritt der AWMF das einfache Online-Verwertungsrecht ab.

1.7. Ziel der Leitlinie

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 erreicht werden:

- die Erkennung, Diagnostik und Behandlung der Interstitiellen Zystitis und des Blasenschmerzsyndroms 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 evidenzbasierten 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.

1.8. Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Fachpersonal aus der Gynäkologie, Proktologie, Psychosomatischen Medizin, Inneren Medizin, Urologie, Physiotherapie, Schmerztherapie, Ernährungstherapie bzw. Oecotrophologie, sowie an Patientinnen und Patienten und dient zur Information für Fachpersonal aus der Viszeralchirurgie, Psychiatrie sowie aus der hausärztlichen Versorgung.

1.9. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung in fünf Jahren gültig. Die bis dahin notwendigen Änderungen können in Form eines Amendements zu dieser Leitlinie publiziert werden. Zuständig für die kontinuierliche Fortschreibung und Aktualisierung ist die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.

1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1. Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

Beteiligte Fachgesellschaften	Koordination und Redaktion
Koordinator (DGU)	Dr. Björn Theodor Kaftan, Lüneburg
Co-Koordinator	Dr. Andreas Gonsior, Leipzig
Lenkungsgruppe	Dr. Andreas Gonsior, Leipzig Dr. Björn Theodor Kaftan, Lüneburg Prof. Dr. Daniela Schultz-Lampel, Villingen-Schwenningen

1.10.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)	Dr. Björn Theodor Kaftan Prof. Dr. Dr. Dr. Thomas Bschiepfer Prof. Dr. Andreas Wiedemann
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. Michael Zeisberg Vertreter: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	PD Dr. Andreas Reich
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) e.V.	Dr. Lisa Rustige
Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS)	PD Dr. Winfried Vahlensieck
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V.	Dr. Lisa Rustige
Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V. (DKG)	Dr. Antje Foresti Vertreterin: Dr. Elke Heßdörfer

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger
	Prof. Dr. Daniela Schultz-Lampel Vertreter: Prof. Dr. Alexander Lampel
Deutsche Schmerzgesellschaft (DSG) e.V.	Dr. Kristin Kieselbach
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie Geburtshilfe Urologie Proktokologie (AG-GGUP) des Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Agnes Wand M.Sc. Vertreterin: Nina Gärtner-Tschacher M.Physio
Gesellschaft für Phytotherapie e.V (GPT)	Prof. Dr. Jost Langhorst Vertreterin: Dr. Petra Klose
Brandenburgische Gesellschaft für Urologie	Matthias Götze
Schweizerische Gesellschaft für Beckenbodenphysiotherapie (Pelvisuisse)	Dr. Jacqueline de Jong, PT, PhD
Gesellschaft für Tauch und Überdruckmedizin e. V. (GTÜM)	Prof. Dr. Andreas Koch Vertreter: Dr. Till Klein
Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)	Prof. Dr. Volker Viereck
Schweizerische Gesellschaft für Blasenschwäche (SGfB)	Prof. Dr. Annette Kuhn Vertreterin: Prof. Dr. Fiona Burkhard
Sächsische Gesellschaft für Urologie e.V (SGU)	Dr. Andreas Gonsior
Patientenvertreterin	Carmen Bendorf
Berufsverband der Deutschen Urologie e. V. (BvDU)	Prof. Dr. Peter J. Goebell
Berufsverband Oecotrophologie e.V. (VDOE)	Dr. Petra Goergens
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)	Dr. Petra Goergens

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger
Mitarbeit ohne Mandat	Dr. Marianne Gamper Prof. Dr. Jochen Neuhaus

1.10.3. Unabhängigkeit und Mandat

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben eine schriftliche Erklärung zu Interessenkonflikten abgegeben (siehe Leitlinienreport). Der Umgang mit den Interessenkonflikten sowie die Interessenkonflikte selbst wurden zu Projektbeginn erhoben.

1.11. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ACh	Acetylcholin
AID	Anti-Inflammatorische Diät
APF	antiproliferative factor
ATP	Adenosintriphosphat
BTXa	Botulinumtoxin
BPIC-SS	bladder pain interstitial cystitis symptom score
BP-RS	bladder permeability defect risk score
BPS	Blasenschmerz-Syndrom (<i>Bladder Pain Syndrome</i>)
CMV	Zytomegalievirus
Covid-19 Virus	SARS (severe acute respiratory syndrome)-Coronavirus-Typ 2 2019
CPP	chronic pelvic pain, chronischer Beckenschmerz
CRHR	corticotropin releasing hormone receptor
CS	Chondroitinsulfat
CXCL1	C-X-C motif chemokine ligand 1

CXCL10	C-X-C motif chemokine ligand 10
DAO	Diaminoxidase
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
DSM-5	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (diagnostic and statistical manual of mental disorders)
EBV	Epstein-Barr Virus
E-DII	energy adjustment dietary inflammatory index
EGF	epidermal growth factor
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EMDA	electromotive drug administration
FDA	Food and drug administration (USA)
GAG	Glykosaminoglykane
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry
GdB	Grad der Behinderung
GRO	growth-regulated oncogene (GRO-a/CXCL1)
HA	hyaluronic acid, Hyaluronsäure
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie (hyperbaric oxygen therapy)
HIC	Interstitielle Zystitis vom Hunner-Typ (Hunner lesions interstitial cystitis)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hunner-Läsionen
HLD	Hunner lesion disease

HPLC	high performance liquid chromatography
HPV	Humane Papillomviren
HSB	Hypersensitive Blase
IC	Interstitielle Zystitis (interstitial cystitis)
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
ICPI/ICSI	O'Leary-Sant interstitial cystitis problem and symptom indices
IL	Interleukin
IL-6	Interleukin 6
IL-7	Interleukin 7
IL-8	Interleukin 8
IL-16	Interleukin 16
IL1A	Interleukin-1 alpha (IL-1 α)
IL1B	Interleukin-1 beta (IL-1 β)
IL1RA	Interleukin 1 Rezeptor Antagonist
KBE	Koloniebildende Einheit
LC-MS	liquid chromatography–mass spectrometry
L-Form	Zellwandfreie Bakterienform
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen
LUTS	lower urinary tract symptoms
MCP-1	macrophage chemoattractant protein 1
MIF	Hemmfaktor der Makrophagenmigration (macrophage migration inhibitory factor)
MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol

miRNA	Mikro-RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
NGF	Neuronaler Wachstumsfaktor (nerve growth factor)
NHIC	Nicht Hunner Interstitielle Zystitis (non Hunner interstitial cystitis)
NMR	nuclear magnetic resonance
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	Numerische Rating-Skala, eindimensionale Schmerzskala
OAB	Überaktive Blase (overactive bladder)
PCR	polymerase chain reaction
PDE	Phosphodiesterase
PG	Prostaglandin(e)
PNE-Test	peripheral nerve evaluation test
PNM	Pudendale Neuromodulation
PRAL-Werte	potential renal acid load of foods and its influence on urine pH
PTNS	posterior tibial nerve stimulation
RANTES	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, a member of the CC chemokine family of proteins
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RT-qPCR	real-time quantitative PCR
SFP	small fiber polyneuropathy
SNM	Sakrale Neuromodulation
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism)

SNS	Sakrale Nervenstimulation
STD	Sexuell übertragene Erkrankungen (sexually transmitted diseases)
TNFA, TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)
TUC	Transurethrale Koagulation (transurethral coagulation)
TUF	Transurethrale Fulguration
UPOINT	Phenotypsystem bei chronischer Prostatitis/chronischem Beckenschmerzssyndrome mit sechs Domänen: U rin, p sychozial, o rganspezifisch, i nfectiös, n eurologisch/systemisch und schmerzhafte Schwellung (t enderness) der Skelettmuskulatur
VAS	Visuelle Analogskala
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (vascular endothelial growth factor rezeptor)
VersMedV	Versorgungsmedizin-Verordnung
ZNS	Zentralnervensystem

2. Grundlagen

2.1. Definition und Begriff der Interstitiellen Zystitis

Die IC/BPS versteht sich als Überbegriff und untergliedert sich in die Interstitielle Zystitis (IC) und das Blasenschmerzsyndrom (Blader Pain Syndrome/BPS). Die Interstitielle Zystitis zeigt in den Symptomen große Überlappungsbereiche mit dem Blasenschmerzsyndrom (BPS) und mit dem Symptomkomplex der überaktiven Blase (**overactive bladder**, OAB).

Definition 1

neu 2024

Die Interstitielle Zystitis ist eine Erkrankung, die durch eine Entzündung der Harnblase oder der Harnröhre gekennzeichnet ist. Dieser Zustand kann mit einer Fehlbildung oder Verletzung des Blasenepithels, einer Infektion, mit Toxinen, einer Autoimmunreaktion oder einer Allergie verbunden sein. Dieser Zustand kann auch mit Hunner-Läsionen, diffusen Glomerulationen, die alle Quadranten der Blasenschleimhaut betreffen können, leichtem bis schwerem chronischen Blasendruck, Blasenschmerz, Harndrang und häufigem Wasserlassen bei gleichzeitigem Ausschluss differenzialdiagnostischer Erkrankungen auftreten.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Definition 2

neu 2024

Die Interstitielle Zystitis (IC) wird entsprechend dem zystoskopischem Befund in zwei Subtypen untergliedert, dabei wird die Hunnertyp IC (HIC) auch als Hunner Lesion Disease (HLD) bezeichnet:

1. Hunner-Typ IC (HIC)
2. Nicht-Hunner-Typ IC (NHIC)
 - a. Mit Glomerulationen
 - b. Ohne Glomerulationen

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Bei der **Hunnertyp-IC** lassen sich zystoskopisch Hunner-Läsionen (HL) feststellen, während diese bei der Nicht-Hunner-Typ-IC (auch unter/nach Blasendistension) oder dem Blasenschmerzsyndrom (BPS) nicht nachgewiesen werden können.

Die Hunner-Läsion zeigt sich typischerweise als umschriebenes, gerötetes Schleimhautareal mit kleinen Gefäßen, die in Richtung einer zentralen Narbe ausstrahlen, an der sich eine Fibrinablagerung oder ein Koagulum befindet. Diese Stelle reißt mit zunehmender Blasendehnung auf, wobei Blut aus der Läsion und den Schleimhauträndern wasserfallartig austritt. Nach der Dehnung

entwickelt sich ein eher typisches, leicht bullöses Ödem mit unterschiedlicher peripherer Ausdehnung [1].

Werden bei der Zystoskopie mit Hydrodistension entzündliche Veränderungen, Denudierungen des Urothels oder Glomerulationen festgestellt, erfolgt die Einordnung als **Nicht-Hunner-Typ-IC (NHIC)**. Diese wird wiederum unterteilt in den Typ mit und ohne Nachweis von Glomerulationen. Glomerulationen können teilweise bereits zystoskopisch nachgewiesen werden, ausschließlich ist jedoch nur eine Hydrodistension (siehe [Kapitel 3.7.6 diagnostische Hydrodistension](#)).

Das **Blasenschmerzsyndrom (Bladder Pain Syndrom, BPS)** ist ein Symptomkomplex, 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. Dabei finden sich keine zystoskopisch oder histopathologisch nachweisbaren pathologischen Veränderungen in der Blasenwand [2-4]. Histopathologisch und zystoskopisch bestehen also Unterschiede zwischen Interstitieller Zystitis (IC) und dem Blasenschmerzsyndrom (BPS).

Diese Definition für BPS ist neu. Die ESSIC (European Society for the Study of Interstitial Cystitis) [1] und die ICD-11 verwenden BPS als Überbegriff, inkl. HIC und NHIC (zystoskopisch und histopathologisch). Die AUA (American Urological Association) verwendet nur IC/BPS in ihrer Leitlinie [5], während die Ostasiatische Guideline „IC/BPS“ als Überbegriff, „HIC“ für IC mit Hunner-Läsionen und „BPS“ für IC ohne Hunner-Läsionen vorschlägt [2].

Die **überaktive Blase (Overactive Bladder, OAB)** als Differenzialdiagnose ist ein Symptomkomplex, der geprägt ist von starkem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie. Dabei kann die OAB mit und ohne Dranginkontinenz einhergehen (OAB wet vs. OAB dry) [6-8]. Die Unterscheidung zwischen NHIC ohne Glomerulationen und OAB kann schwierig sein. Das dominante Symptom bei NHIC ist der Blasenschmerz, bei OAB der Drang. Zystoskopisch sind bei NHIC entzündliche Veränderungen sichtbar, bei OAB eine Trabekulierung. Histologisch sind bei NHIC oft Entzündungsinfiltrate und ein defektes Urothel sichtbar, bei OAB nicht [9].

Die Diagnose der IC/BPS ist nicht an ein bestimmtes Blasenvolumen oder dauerhafte Schmerzen gebunden. Eine IC/BPS lässt sich durch eine Biopsie nicht histopathologisch sichern oder ausschließen. Die IC/BPS ist keine histopathologische Diagnose.

Die Kodierung der Interstitiellen Zystitis erfolgt nach der „Internationalen Klassifizierung von Krankheiten“ (International Classification of Diseases ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit dem ICD-10-Code N30.1 [8, 10-13] sowie nach der ICD-11 mit dem Code GC00.3 Interstitial Cystitis ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 05/2021).

Die Kodierung des Blasenschmerzsyndroms (Bladder Pain Syndrome / Chronic primary pelvic pain syndrome) erfolgt nach der „Internationalen Klassifizierung von Krankheiten“ (International Classification of Diseases ICD-11) der WHO mit

dem Code MG30.00 Interstitial Cystitis ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 05/2021).

Tabelle 3: Terminologie und Klassifikation der IC, IC/BPS und des BPS in den verschiedenen Leitlinien entsprechend endoskopischer Befunde [modifiziert und ergänzt nach: [2, 14-18]]

Deutsche Leitlinie 2018	IC / BPS			
	Hunner-IC (HIC)	Nicht-Hunner-IC (NHIC)		BPS
Deutsche Leitlinie 2023	IC/BPS			
	Hunner-IC (HIC)	Interstitielle Zystitis (IC)		BPS
		mit Glomerulationen	ohne Glomerulationen	
<i>Endoskopische Befunde</i>				
Hunner Läsionen	+	-	-	-
Glomerulationen	+/-	+	-	-
Entzündung	+/-	+/-	+	-
				(keine Pathologie)
AUA 2015	IC / BPS			
ESSIC 2020	Bladder Pain Syndrome (BPS)			
	Typ 3	Typ 2	Typ 1	
East Asia 2020	Hypersensitive Bladder (HSB)			
	Hunner-IC (HIC / HLD)	Bladder Pain Syndrome (BPS)		

Tabelle 4: Histopathologische Unterschiede zwischen Hunner-Typ IC (HIC) und Nicht-Hunner-Typ IC (NHIC) bzw. Blasenschmerzsyndrom (BPS) [erstellt aus: [2-4, 9, 17]]

	HIC	NHIC	BPS
Subepitheliale chronische Entzündung	vorhanden	Nur gering vorhanden	Nicht vorhanden
Typen von infiltrierenden Entzündungszellen	Lymphozyten und Plasmazellen sind dominant. Plasmazellreiche Areale sind oft vorhanden	Nur wenige Plasmazellen, auch wenn leichte Entzündung	Nicht vorhanden
Lymphoide Follikel	Oft vorhanden	Selten	Nicht vorhanden
Urothel	Häufig denudiert, meist defekt	häufig defekt	Alle Schichten erhalten

Abkürzungen: BPS = Bladder Pain Syndrome; HIC = Hunner-type Interstitial Cystitis; IC = Interstitial Cystitis; NHIC = Non-Hunner-type Interstitial Cystitis

2.2. Historie der Definitionen

Die Definition der Interstitiellen Zystitis erfuhr im Laufe der letzten beiden Jahrhunderte mehrfache Veränderungen. Auch heute stehen mehrere Definitionen gegenüber. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die „Entstehungsgeschichte“ der Interstitiellen Zystitis:

Tabelle 5: Historie und Nomenklatur der IC/BPS [modifiziert und ergänzt nach [19]]

1808	Philip Syng Physick [20]	„An inflammatory condition of the bladder with an „ulcer“ producing the same symptoms as a bladder stone.“
1836	Joseph Parrish [21]	„tic douloureux of the bladder“
1887	Alexander Skene [22]	„An inflammation that has destroyed the mucous membrane partly or wholly and extended to the muscular parietes.“
1915	Guy Leroy Hunner [23]	„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).“

1951	J. P. Bourque [24]	„Patients who suffer chronically from their bladder; and we mean the ones who are distressed, not only periodically but constantly, having to urinate at all moments of the day and of the night suffering pains every time they void.“
1978	Messing and Stamey [25]	„The finding of multiple petechia-like haemorrhages (glomerulations) on the second distention of the bladder is the hallmark of interstitial cystitis, and that a reduced bladder capacity and a Hunner’s ulcer represent a different (classic) stage of this disease. In all stages, the characteristic histologic finding is submucosal oedema and vasodilatation. The presence of eosinophils and mast cells is variable, and even in the classic disease the muscularis often appears to be normal.“
1990	NIDDK [26]	„Pain associated with the bladder or urinary urgency, and, glomerulations or Hunner’s ulcer on cystoscopy under anesthesia in patients with 9 months or more of symptoms, at least 8 voids per day, 1 void per night, and cystometric bladder capacity less than 350cc.“
1997	NIDDK [27]	„NIDDK Interstitial Cystitis Database Entry Criteria: 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 etiologies.“
2008	ESSIC [28]	„The authors agreed to name the disease bladder pain syndrome (BPS). Diagnosed on the basis of chronic (> 6 months) pelvic pain, pressure or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by at least one other urinary symptom like persistent urge to void or frequency. Confusable diseases as the cause of the symptoms must be excluded. BPS is divided into type 1 (no Hunner lesions and no glomerulations), type 2 (no Hunner lesions but with glomerulations), and type 3 (with Hunner lesions).“
2011	AUA [14]	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	Homma[29]	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.”
2018	AWMF Leitlinie IC/BPS [17]	„Die Interstitielle Zystitis (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.“
2020	Homma [2]	„The definition of IC/BPS is the condition with chronic pelvic pain, pressure or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by other urinary symptoms, such as persistent urge to void or urinary frequency in the absence of confusable diseases. The characteristic symptom complex is collectively referred as HSB symptoms. IC/BPS is divided into HIC and BPS; HIC and BPS represent IC/BPS with Hunner lesions, and IC/BPS without Hunner lesions. HIC has characteristic endoscopic findings and distinct inflammatory histopathology, whereas BPS lacks both of them.“
2020	ESSIC [30]	„IC was originally described as a disease characterized by the presence of Hunner lesions and the sign of interstitial bladder wall inflammation, a still valid definition. It is, therefore, our opinion that the diagnosis of IC should be reserved for Hunner lesion patients (alternatively denominated HLD) with a separate ICD coding. BPS does not fulfil these criteria: that designation should be used for other patients fulfilling the ESSIC definition, with HLD as a confusable disease.“
2021	ICD 11 [31]	„A condition characterised by inflammation of the urinary bladder and ureters. This condition may be associated with a malformation of, or injury to, the bladder epithelium, infection with toxins, an autoimmune reaction, or an allergy. This condition may also present with Hunner ulcers diffuse glomerulations affecting all quadrants of the bladder mucosa, mild to severe chronic bladder pressure, bladder pain, urgency to urinate, and low volumes of urine.“
2022	AUA [5]	American Urological Association (AUA): „An unpleasant sensation (pain, pressure, discomfort) associated with lower urinary tract symptoms of more

		than 6 weeks duration, in the absence of infection or other identifiable causes“
2025	AWMF Leitlinie IC/BPS	<p>(modifiziert nach ICD-11)</p> <p>Die Interstitielle Zystitis ist eine Erkrankung, die durch eine Entzündung der Harnblase sowie der Harnröhre gekennzeichnet ist. Dieser Zustand kann mit einer Fehlbildung oder Verletzung des Blasenepithels, einer Infektion mit Toxinen, einer Autoimmunreaktion oder einer Allergie verbunden sein. Dieser Zustand kann auch mit Hunner-Ulcera auftreten, diffusen Glomerulationen, die alle Quadranten der Blasenschleimhaut betreffen können, leichtem bis schwerem chronischen Blasendruck, Blasenschmerz, Harndrang und häufigem Wasserlassen bei gleichzeitigem Ausschluss differenzialdiagnostischer Erkrankungen.</p>

2.3. 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 [32]. Die höchste Prävalenz ist bei Personen mittleren Alters vorzufinden. Frauen sind neun Mal häufiger betroffen als Männer. Die Prävalenz für weibliche Patienten liegt bei 52-500/100.000 und die für männliche Patienten bei 8-41/100.000 [33-35]. Neuere Zahlen aus dem Datenpool der amerikanischen *Veterans Health Administration*, die auf der ICD-Codierung für IC/BPS basierend einer Plausibilitätskontrolle unterzogen wurden, geben die Prävalenz mit 0,87 % (für Frauen mit 1,08 % und für Männer mit 0,66 %) an [36].

Je nach Fragestellung oder Definition ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz. Vergleichbare Kriterien einzelner epidemiologischer Studien sind nicht vorhanden [37-45].

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

2.4. Begleiterscheinungen und Komorbiditäten

2.4.1. Auswirkungen der IC/BPS

2.1 Empfehlung

geändert 2024

Die Auswirkungen der IC/BPS sollen erfragt und bei der Therapie berücksichtigt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Je nach Ausprägung und Verlauf der Beschwerden bei IC/BPS können hieraus weitere Probleme resultieren. 80% der IC/BPS-Patienten berichten über

gravierende Alltagsprobleme. Über existenzielle Probleme berichten 40% der IC/BPS-Patienten. 72% der IC/BPS-Patientinnen übten im Jahr vor der Befragung vaginalen Geschlechtsverkehr aus. Die Mehrzahl der betroffenen Frauen (bis zu 90%) gab sexuelle Probleme (Dyspareunie 67%, verringerte Libido 65%, Probleme der sexuellen Erregung 62%, Orgasmusprobleme 60%) an [46, 47]. Unter anderem dadurch kommt es häufig zu Partnerschaftskonflikten, Trennungen und zu einer psychiatrischen Behandlung. Es besteht durch die Tagesmüdigkeit, durch Erschöpfung und Schlafstörungen oft eine wiederholte oder dauerhafte Arbeitsunfähigkeit. Insgesamt ist daher eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität mit psychosomatischen Veränderungen zu erwarten [26, 48-54]. Die Minderung der Lebensqualität kann ausgeprägter sein als bei Patienten mit Malignomen oder Dialyse beziehungsweise massiver Herzinsuffizienz [55].

Tabelle 6: Auswirkungen der IC/BPS

gravierende Alltagsprobleme	80%
existenzielle Probleme	40%
sexuelle Dysfunktion	bis zu 90%, Vermeiden von körperlicher Nähe
Partnerprobleme	häufigere Trennungen
Erschöpfung, Schlafstörungen	Tagesmüdigkeit, private und berufliche Alltagsaktivitäten oft nicht oder nur zum Teil durchführbar
häufige Krankschreibungen und Arbeitsunfähigkeit/ Erwerbsunfähigkeit	wirtschaftliche Probleme

2.4.2. Nichtharnblasenassoziierte Erkrankungen

2.2 Empfehlung

geändert 2024

Bei Vorliegen von diversen Komorbiditäten, vor allem dem Reizdarmsyndrom, einer Endometriose, Fibromyalgie, Autoimmunerkrankungen, Allergien, Vulvodynie, Migräne, Schlafapnoe und psychischen Erkrankungen in Verbindung mit Blasenbeschwerden sollte an eine IC/BPS gedacht werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

2.3 Empfehlung

geändert 2024

Bei Erstdiagnose, wie auch im Verlauf einer IC/BPS, soll nach somatischen und psychosozialen Komorbiditäten gefragt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

2.4 Empfehlung**geändert 2024**

Bei Frauen sollte im Verlauf bei IC/BPS eine kardiologische Abklärung erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Etwa 50 bis 67% aller IC/BPS-Patienten leiden, im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne IC/BPS häufiger, unter nichtharnblasenassoziierten Komorbiditäten [56-58]. So traten in einer Kohortenstudie bei 9269 IC/BPS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 46345 Patienten bis auf metastasierende Tumoren 32 weitere medizinische Komorbiditäten erhöht auf; dies betraf vor allem neurologische, rheumatologische und psychische Erkrankungen [59]. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Komorbiditäten schwankte je nach Studie, die meist Kohortenstudien waren. In einer Veteranenstudie mit 872 IC/BPS-Patienten fand sich im Vergleich zu 558 Nicht-IC/BPS-Patienten eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, zusätzlich an einem chronischen Erschöpfungssyndrom (ME/CFS), Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom oder einer Migräne zu leiden. Außerdem lag bei der IC/BPS-Gruppe mindestens eine psychosoziale Komorbidität (Alkoholabusus, posttraumatische Belastungsstörung, sexuelles Trauma oder Depression) vor. Bei Frauen lagen im Gegensatz zu Männern sogar mehrere psychosoziale Faktoren vor [60]. Insgesamt lässt sich zusammenfassend feststellen, dass Allergien in 20-60%, Fibromyalgien in circa 35%, ein Reizdarmsyndrom in circa 35%, Autoimmunerkrankungen in circa 20 % und Vulvodynien in circa 20-30% der IC/BPS-Fälle auftreten [50, 56, 61, 62]. Ein systematischer Review fand bei Patientinnen mit chronischem Beckenschmerz die gleichzeitige Diagnose einer Endometriose, zusammen mit einer IC/BPS, in 48% (16-78%) der Patientinnen [63]. Eine weitere Studie konnte bei 431 Patientinnen mit IC/BPS in 19% eine Endometriose diagnostizieren; diese Gruppe hatte seltener eine IC/BPS vom Hunner-Typ, dafür aber eine erhöhte Prävalenz für Reizdarmsyndrom, Fibromyalgie und Vulvodynie [64]. Auch Herpes zoster wurde gehäuft beobachtet, vor allem in der Altersgruppe unter 49 Jahren [65]. Eine Metaanalyse von 34 Studien ergab, dass Patienten mit IC/BPS in erhöhtem, klinisch relevantem Maße, depressive und Angst-Störungen aufweisen, die Höhe des Stresslevels ist ebenfalls klinisch bedeutsam, außerdem sind die mentale, psychische sowie die sexuelle Funktionsfähigkeit relevant niedriger als gegenüber der Normalbevölkerung [66]. IC/BPS Patienten hatten mit 42% nicht nur eine höhere Prävalenz posttraumatischer Belastungsstörungen im Vergleich zu Schmerzpatienten ohne IC/BPS, bei denen die Prävalenz bei 23% liegt, sondern auch mehr generalisierte Schmerzen, emotionalen Stress und eine schlechtere Lebensqualität [67]. Eine Metaanalyse zur Psychopathologie bei IC/BPS-Patientinnen bestätigte anhand von 29 Studien, dass psychologische Komorbiditäten eine große, wenngleich bisher in vielen Studien zu wenig untersuchte Rolle spielen [68]. Bei 7240 Frauen mit systemischem Lupus erythematodes fand sich eine 2,45-fach höhere Inzidenz von IC/BPS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne systemischen Lupus erythematodes. Bei den > 45-Jährigen war das Risiko am höchsten [69]. Bei Patienten mit Sjögren-Syndrom fanden sich besonders bei Frauen < 65 Jahren, die einer Therapie ihrer glandulären Dysfunktion bedurften, ein 2,34-fach erhöhtes Vorkommen von

IC/BPS [70]. Eine Kohortenstudie mit 1095 IC/BPS-Patienten ergab im Vergleich zu einer Nicht-IC/BPS-Kontrollgruppe ein gehäuftes Auftreten von Hashimoto-Thyreoiditis (adjustierte Hazard-Ratio 2,767), Spondylitis ankylosans (adjustierte Hazard-Ratio 2,429), rheumatoider Arthritis (adjustierte Hazard-Ratio 1,516) und Sjögren-Syndrom (adjustierte Hazard-Ratio 1,962). Bei Frauen zwischen 45 und 60 Jahren war das Risiko für diese Begleiterkrankungen am höchsten [71]. Eine Small Fiber Neuropathie (vgl. [Kapitel 2.5.9 Neuronale Überaktivität](#)) scheint nach zwei Pilotstudien häufiger beim Nicht-Hunner-Typ vorzuliegen [72, 73].

Zum Zeitpunkt des Auftretens der Komorbiditäten gibt es unterschiedliche Angaben. Eine Kohortenstudie mit 1103 IC/BPS-Patienten ergab im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 4412 Nicht-IC/BPS-Patienten, dass eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Magenulzera, Schlafstörungen und allergische Rhinitis in den zwei Jahren vor Diagnosestellung der IC/BPS gehäuft auftraten. Autoimmunerkrankungen (vor allem M. Sjögren, nicht aber entzündliche Darmerkrankungen) und Depression waren Risikofaktoren im letzten Jahr vor Diagnosestellung, atopische Dermatitis in den letzten sechs Monaten. Dies galt auch für Harnwegsinfektionen in den letzten beiden Jahren, wobei sich das Risiko für eine IC/BPS erhöhte, je kürzer die Harnwegsinfektion vor dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einer IC/BPS auftrat. Das traf auch für Magenulzera, Reizdarmsyndrom, Depression und Schlafstörungen in den letzten drei Monaten zu [74]. Eine weitere Studie fand heraus, dass Migräne, Depression und Panikattacken bereits vor der IC/BPS-Diagnose bestanden, Fibromyalgie sowie chronisches Erschöpfungssyndrom (ME/CFS) später auftraten und das Reizdarmsyndrom vom zeitlichen Auftreten her dazwischenlag [57]. Die Odds Ratio für eine vorexistierende Schlafapnoe lag in einer Untersuchung bei 3.71 und die für eine Angststörung bei 4.37 [75, 76]. Auch Asthma oder eine rheumatoide Arthritis waren assoziiert mit dem Auftreten einer IC/BPS [77, 78]. In einer 12-Jahres-Kohortenstudie zwischen Reizdarm- und Nichtreizdarmpatienten lag die Hazard Ratio für das Auftreten einer IC/BPS bei 1.599. Bis zum Auftreten der IC/BPS vergingen 5.35 ± 3.18 Jahre [79]. Eine große epidemiologische Studie an 9191 Frauen mit und 27573 Frauen ohne Endometriose, fand eine erhöhte Hazard Ratio von 3,74 für die Entwicklung der IC/BPS in einem dreijährigen Beobachtungszeitraum bei Frauen mit einer Endometriose gegenüber denjenigen ohne Endometriose [80]. Dabei traten auch bei extravasikalen Endometrioseherden in der Harnblase verstärkt Blasensymptome auf. Patientinnen mit einer IC/BPS wiesen gegenüber Kontrollen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln (19,50 Diagnosen einer koronaren Herzkrankheit vs. 8,87 Diagnosen pro 1.000 Patientenjahre in einem Follow-up über 3 Jahre). Die Autoren raten daher, Patientinnen mit IC/BPS auf veränderbare Risikofaktoren einer koronaren Herzerkrankung zu untersuchen [81]. Im Rahmen einer Kohortenstudie war das Risiko für einen ischämischen Apoplex gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht. Das Risiko eines Apoplex lag für IC/BPS-Patientinnen bei 20,86 Schlaganfällen pro 1.000 Patientenjahren und bei Patientinnen ohne IC/BPS bei 11,65 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahren [82].

Je mehr Komorbiditäten vorliegen, umso ausgeprägter sind die IC/BPS-Symptome [62]. Die Datenlage, ob IC/BPS-Patienten vom Nicht-Hunner-Typ

häufiger an Komorbiditäten leiden, ist aufgrund der wenigen Studiendaten bisher unklar, auch wenn eine Metaanalyse ergab, dass Depressionen (3 von 3 Studien), Fibromyalgie (1 von 3 Studien), Reizdarmsyndrom (2 von 5 Studien), Migräne (1 von 3 Studien), temporomandibuläre Dysfunktion (1 Studie), Lumbalstenose (1 Studie), Autoimmunerkrankungen (1 von 2 Studien) und beckenchirurgische Eingriffe in der Anamnese (1 von 3 Studien) häufiger beim Nicht-Hunner-Typ auftraten [83]. Frauen mit IC/BPS und zusätzlichen Schmerzen außerhalb der Beckenregion haben eine schlechtere Lebensqualität und leiden häufiger an Depressionen, Schlafstörungen, Reizdarmsyndrom, Fibromyalgie und psychiatrischen Erkrankungen [84].

2.4.3. Einschränkungen der Lebensqualität, existenzielle und soziopsychologische Faktoren

IC/BPS ist ein komplexes biopsychosoziales Krankheitsbild, welches multiple Lebensbereiche negativ beeinträchtigt. Es kommt häufig zu einer signifikanten Verminderung der Lebensqualität durch die bestehende körperliche Symptomatik (u.a. Harndrang, häufige Toilettengänge, Schmerzen), die eine Beeinträchtigung des sozialen und ökonomischen Lebens der Betroffenen nach sich zieht; psychische Komorbiditäten wirken sich zusätzlich belastend aus. Betroffene mit IC/BPS zeigen ein signifikant höheres Vorkommen an Angststörungen und Depressionen, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken, Verlust der Produktivität und Arbeitsfähigkeit, sozialer Isolierung, sexuellen Funktionsstörungen und Partnerschaftskonflikten [85-91].

Symptome, die das tägliche Leben betreffen, wie häufiger Harndrang und Schmerzen, führen zu Stigmatisierung, einem negativen Selbstwert, gesteigerter Selbstbeobachtung und Rückzugsverhalten. Sexuelle Funktionsstörungen gehen häufig einher mit Scham und Selbstabwertung und führen durch partnerschaftliche Konflikte zu weiteren Verlusten von Sicherheit und Schutz für die Betroffenen. Ebenso sind sexuelle Funktionsstörungen mit einer signifikanten Minderung der Lebensqualität verbunden [46, 47].

Betroffene Personen, die eine geringe Stressresilienz aufweisen, negative Grundannahmen von sich haben und zu katastrophisierenden Gedanken neigen, zeigen zudem eine höhere psychosoziale Belastung und eine verminderte Lebensqualität auf. Della Camera et al. vermuten allerdings eine komplexere Interaktion von psychopathologischen und somatischen Symptomen und sprechen von einer bidirektionalen Korrelation. Stärkere Schmerzen führen demnach zu depressiver Stimmung sowie Ängstlichkeit und depressive Stimmung sowie Ängstlichkeit führen zu vermehrter Schmerzwahrnehmung [92].

Das zusätzliche Vorliegen von weiteren nicht urologischen COPCs (Central Overlapping Pain Conditions) scheint ein Indikator für einen schwereren Krankheitsverlauf und eine deutliche Verminderung der Lebensqualität zu sein [93].

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 [94] und eine hohe Sensitivität für sensorische Stimuli [95].

2.4.4. Entwicklung maligner Neoplasien

2.5 Empfehlung

geändert 2024

Zum Ausschluss einer malignen Neoplasie der Harnblase soll zu Beginn der Diagnosestellung einer IC/BPS und im Verlauf eine Zystoskopie, je nach Befund mit Biopsie, erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

2.6 Empfehlung

geändert 2024

Das erhöhte Risiko einer malignen Neoplasie der Harnblase soll bei der Überwachung der IC/BPS berücksichtigt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

2.7 Empfehlung

geändert 2024

Patienten mit IC/BPS sollen auf das deutlich erhöhte Risiko der Entwicklung einer malignen Neoplasie der Harnblase hingewiesen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Keller et al. wiesen 2013 erstmals eine Assoziation zwischen Blasenkarzinom und IC/BPS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (0,63 % vs. 0,21 %) mit einer Hazard-Ratio für die Entwicklung eines Blasenkarzinoms von 1,96 nach [96]. In einer Studie von Wu et al. aus dem Jahr 2018 entwickelten IC/BPS Patienten nach drei bis neun Jahren in 0,36 % ein Harnblasenkarzinom und in 0,22 % ein Malignom des oberen Harntrakts (Kontrollgruppe 0,06 % bzw. 0,10 %) [97]. Patienten mit IC/BPS haben somit ein 6-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms und ein 2-fach höheres Risiko für die Entwicklung von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts. Für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms gab es keine Geschlechtsunterschiede, während Frauen ein höheres Risiko hatten, ein Urothelkarzinom des oberen Harntrakts zu entwickeln. Das deutlich erhöhte Tumorrisiko bei IC/BPS-Patienten ist möglicherweise durch die **chronisch** entzündlichen Veränderungen der Harnblasenwand erklärbar. Nach Auffassung der Autoren ist zum Ausschluss einer malignen Neoplasie zu Beginn der Diagnosestellung einer IC/BPS und im Verlauf regelmäßig eine Zystoskopie, je nach Befund mit Biopsie, vorzunehmen.

2.5. Hypothesen zur Ätiopathogenese

Es existieren mittlerweile zahlreiche Forschungsarbeiten, die sich sehr detailliert mit der IC/BPS auseinandersetzen. In diesem Zusammenhang ergibt sich ein

sehr kompliziertes Bild hochkomplexer biochemischer Mechanismen basierend auf einer genetischen Grundlage, welche die Entstehung der Erkrankung erklären könnten. Die Gesamtleistung dieser biochemischen Vorgänge formt letztendlich unseren Stoffwechsel, das Nervensystem, unser Immunsystem und damit den Umgang gegenüber exogenen Faktoren oder dem eigenen Körper als denkbare Einflussgrößen bei der IC/BPS. Nicht nur die Ausprägung einer Hunner-Typ oder Nicht-Hunner Typ IC würde sich damit ableiten lassen, sondern auch koinzidente allergische Dispositionen und Autoimmunerkrankungen sowie das initiale Auftreten und der langjährige Verlauf der entzündlichen Erkrankung. Die genauen Mechanismen oder sogar exogenen Einflussgrößen sind aber immer noch nicht hinreichend geklärt, als dass man die Ätiopathogenese der IC/BPS als aufgeklärt oder verstanden bezeichnen dürfte. Insofern werden die im Folgenden aufgeführten Faktoren und Einflüsse gleichwertig als Zusammenfassung wissenschaftlich publizierter Forschungsarbeiten aufgeführt.

2.5.1. Dysfunktion des Urothels

2.8 Statement

geändert 2024

Urothel-Defekte und eine erhöhte Urothel-Permeabilität sind charakteristisch für HIC und können zu den typischen IC/BPS Symptomen beitragen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

In der gesunden Blasenwand bildet das aus mehreren Zellschichten bestehende Urothel und die darüber liegende Glykosaminoglykan (GAG)-Schicht einen natürlichen Schutz vor den toxischen Urinbestandteilen [98-100]. Bei HIC ist diese Urothelbarriere defekt. Entweder fehlt das Urothel ganz (Denudation) oder teilweise, es ist dünn und die oberste, schützende Urothelzellschicht, die „Umbrella-Zellen“, ist nicht mehr oder nur noch teilweise vorhanden [2, 9, 101-103] und die GAG-Schicht ist zerstört [104]. Der Schweregrad der Urothel-Defekte ist mit dem Schweregrad der IC/BPS Symptome assoziiert [103]. Toxische Urinbestandteile können ungehindert in die tieferen Blasenschichten eindringen. Dies führt zu afferenter Nervenhyperaktivität, zur Auslösung von Schmerz und zu anhaltenden Entzündungsreaktionen [4].

Das Urothel hat aber nicht nur eine Barrierefunktion. Urothelzellen gehören zum „sensorischen Netz“, d.h. sie können auch aktiv auf externe Stimuli wie z.B. Bakterien, toxische Produkte im Urin oder Signalmoleküle aus benachbarten Nerven- oder Entzündungszellen reagieren [105]. Als Reaktion können Urothelzellen selbst Signalmoleküle ausscheiden, wie ATP, Acetylcholin oder Stickstoffmonoxid (NO) [98]. Urothelzellen selbst produzieren auch Rezeptoren (u.a. P2X3) und Ionenkanäle (TRP) mit rückkoppelnder, modulatorischer Wirkung. Vom Urothel ausgeschiedene Signalmoleküle werden über die entsprechenden Rezeptoren an Neurone, die glatte Muskulatur und zum Immun- oder Entzündungssystem übertragen [98].

Ein defektes Urothel führt bei IC/BPS zu einer Dysbalance der Signalübertragung [106]. Auf externe Signale wird anders reagiert, Rezeptoren und Signalmoleküle

sind in anderen Konzentrationen vorhanden [9]. Eine erhöhte urotheliale ATP-Ausscheidung – wie sie bei IC/BPS vorkommt – führt zum Beispiel zu erhöhtem Drang/Schmerz via Aktivierung der purinergen Rezeptoren (P2X3) in der Membran von sensorischen Neuronen [98].

2.5.2. Infektionen

2.9 Statement

geändert 2024

Bakterielle und virale Harnwegsinfektionen triggern möglicherweise die Entstehung einer IC/BPS.

Ca. 7% der IC/BPS-Patienten haben begleitend rezidivierende Harnwegsinfektionen. Das Auflodern von Symptomen bei IC/BPS ist nicht mit einem gehäuften Bakteriennachweis im Urin verbunden.

IC/BPS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Hepatitis B und C sowie Herpes zoster.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Infektionen wie Geschlechtserkrankungen oder Tuberkulose müssen als gegebenenfalls erfolgreich therapierbare Differentialdiagnosen der IC/BPS ausgeschlossen werden. Infektionen können aber auch möglicherweise die Entstehung einer IC/BPS triggern. Außerdem können bestimmte Infektionen oder auch eine Besiedlung mit potentiellen Pathogenen eventuell bei IC/BPS gehäuft auftreten und die Beschwerden der IC/BPS verschlechtern. Weiterhin ist das gleichzeitige Vorkommen von Infektionen mit einer IC/BPS ohne direkten Zusammenhang möglich [74, 107-111].

Potentiell können in der Harnblase und/oder im Urin Bakterien, Pilze, Viren, Archaeen und Parasiten gefunden werden [111-113]. Im Gegensatz zu früheren Vorstellungen weiß man heute, dass die Harnblase – auch die gesunde - immer mit Mikroorganismen besiedelt ist, deren Gesamtheit man als vesikales Mikrobiom oder Urobiom bezeichnet [114]. Details im Zusammenhang mit der IC/BPS sind im [Kapitel 2.5.5 Mikrobiom](#) aufgeführt.

Eine Verbindung zwischen IC/BPS und einer Harnwegsinfektion oder Harnblasenbesiedelung mit potentiellen Pathogenen der Harnblase wie insbesondere Bakterien, Pilze oder Viren wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. Unter anderem werden uropathogene intrazelluläre Escherichia coli, schlecht detektierbare bakterielle L-Formen oder ein Befall mit Epstein-Barr- oder BK-Polyomaviren insbesondere bei Hunnerschen Ulzerationen (OR 6.8, 95% CI 1.89-24.4) als mögliche Auslöser der IC/BPS aufgeführt [50, 110, 115-119] (siehe auch [Kapitel 2.5.5 Mikrobiom](#)).

215 Patientinnen mit IC/BPS berichteten in einer Studie von Warren et al. jeweils über statistisch signifikant mehr rezidivierende Harnwegsinfektionen (18,6% versus 2,1%), einen höheren Antibiotikagebrauch in der Kindheit, einem vermehrten Auftreten von Beschwerden eines verzögerten Beginns des Wasserlassens sowie Harndrang in Kindheit und Adoleszenz als 464

asymptomatische Kontrollen (alle $p < 0,0001$) [120]. Frauen mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen zeigten eine erhöhte Rate von Zell-Apoptosen im Urothel, eine erhöhte Anzahl von Mastzellen und ein verringertes E-Cadherin. Diese Faktoren könnten die hypersensitiven Symptome dieser Personen mit Verringerung des durchschnittlichen Miktionsvolumens und Erhöhung der Miktionsfrequenz gegenüber Kontrollen und - bei Persistenz - möglicherweise auch die Entstehung einer IC/BPS nach einer Harnwegsinfektion erklären [107, 108]. Bei Beginn der IC/BPS-Beschwerden hatten 18% der IC/BPS-Patientinnen eine positive Urinkultur (14/23 E. coli) [121].

6,6% der IC-Patienten haben begleitend rezidivierende Harnwegsinfektionen [118]. Der Nachweis von Bakterien im Urin bei IC-Patienten oder die Behandlung nachgewiesener Bakterien war über 2 Jahre nicht mit signifikanten Änderungen der Symptomatik verbunden [116]. Der Nachweis von Bakterien im Urin bei Symptomattacken („Flares“) der IC gelang nur bei 9,4% der Patienten [118]. Nickel et al. fanden keinen Unterschied bei der nachgewiesenen Anzahl der mikrobiologischen Species bei Patienten mit IC mit und ohne Flares. Bei der univariaten Analyse zeigte sich eine erhöhte Nachweisrate von Pilzen im Mittelstrahlurin während der Flares (OR=8,3, CI=1,7-39,4) [117].

Keller et al. zeigten, dass Patienten mit IC/BPS (n=9.269) gegenüber Kontrollpatienten (n=46.345) eine erhöhte Prävalenz einer Hepatitis B oder C Infektion haben (8,8% versus 5,2%, $p < 0,001$) (OR 95% KI: 1.77 (1.63 – 1.92)) [59].

In einer Studie von Hsu et al. zeigte sich, dass das Risiko einer Herpes zoster Infektion bei IC/BPS-Patienten bei einem Follow up von 1-13 Jahren gegenüber Kontrollen um das 1,48-fache erhöht war [65].

2.5.3. Dysfunktion des Beckenbodens

2.10 Empfehlung

geändert 2024

IC/BPS Patienten sollen hinsichtlich erhöhtem Beckenbodenmuskeltonus, Beckenbodenspannungsmyalgie, Myofaszialem Beckenschmerzsyndrom (Tenderpoints) und Beckenbodenmyalgie untersucht werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Die Ätiopathogenese zwischen Beckenbodendysfunktionen und IC/BPS ist noch nicht abschließend geklärt, allerdings gibt es feststellbare neurophysiologische Veränderungen bei IC/BPS (siehe [Kapitel 2.5.9 Neuronale Überaktivität](#)), die über viszero-muskuläre Reflexe auch Auswirkungen auf die neuronale Steuerung der Beckenbodenmuskeln haben können [122].

Die normale Funktion der Beckenbodenmuskulatur umfasst die Fähigkeit, einen normalen Ruhetonus zu bewahren sowie sich zu kontrahieren und zu relaxieren [123, 124]. Der Muskeltonus setzt sich aus aktiven, kontraktilen Komponenten und passiven, viskoelastischen Komponenten zusammen [125], die mit

verschiedenen Assessments, wie unter anderem vaginaler/analer Palpation oder Elektromyographie untersucht werden können [123]. Die Literatur zeigt, eine Prävalenz von erhöhtem Beckenbodentonus bei 50 bis 87% der Patienten mit IC/BPS [13, 126-129]. Beckenboden-Assessments bei IC/BPS-Betroffenen zeigen, dass der Muskeltonus im Vergleich zu nicht betroffenen Personen sowohl aktiv [126] als auch passiv erhöht ist [130]. Für den physiologischen Tonus der Beckenbodenmuskulatur existieren aktuell noch keine standardisierten Normwerte [127].

Bei Patienten mit einem erhöhten Tonus der Beckenbodenmuskeln werden häufig myofasziale Schmerzen, Tenderpunkte (Triggerpunkte) und Muskelspasmen vorgefunden [131, 132]. Während in früheren Studien noch häufig der Begriff „Triggerpunkt“ verwendet wurde, wird im aktuellen Terminologie Report der ICS empfohlen, diesen Begriff durch „Tenderpunkt“ oder „Schmerzpunkt“ zu ersetzen [123]. Bassaly et al. fanden in einer Stichprobe von 186 weiblichen IC-Betroffenen durch vaginale Palpation der Beckenbodenmuskeln heraus, dass bei 78,5% myofasziale Schmerzen vorlagen. 67,9% der Untersuchten wiesen mindestens sechs Schmerzpunkte auf. Die Schmerzen waren signifikant stärker ausgeprägt, wenn die IC-Symptomatik seit mehr als fünf Jahren bestand. Am häufigsten wurden Schmerzpunkte im M. obturatorius internus, M. puborektalis und im M. iliococcygeus festgestellt [133]. Eine Studie von Ackermann et al. zeigte, dass bei Patienten mit OAB und IC/BPS in 97% der Fälle ein erhöhter Beckenbodentonus mit Beckenbodenmyalgie und/oder myofaszialen Tenderpunkten vorlag. 92% der Patienten wiesen eine mangelnde Fähigkeit zur Relaxation des Beckenbodens auf sowie eine erhöhte Miktionsfrequenz. Die Autoren bezeichneten diesen Symptomkomplex daher als "myofaszielles Frequenzsyndrom". Die Reduktion aller Symptome durch myofasziale Behandlungen des Beckenbodens bestätigte den Zusammenhang zwischen OAB-Symptomen und IC/BPS [134]. Frawley et al. unterscheiden im Terminologie Report die Beckenbodenspannungsmyalgie, das myofasziale Beckenschmerzsyndrom und die Beckenbodenmyalgie [123]. Je nach vorliegender Dysfunktion können folgende Zeichen vorliegen:

- erhöhter Beckenbodentonus
- partielle, verspätete oder nicht eintretende Relaxation des Beckenbodens nach Beckenbodenkontraktion
- nicht-relaxierende Beckenbodenmuskulatur
- ein vermindertes Deszendieren des Beckenbodens beim Schieben wie zum Stuhlgang
- reduzierte Flexibilität der vaginalen Öffnung
- Druckschmerzhaftigkeit
- Tenderpunkt in einem straffen Band in skelettaler Muskulatur
- Ausstrahlungspattern
- Lokal twitch response (LTR, Lokale Zuckungsreaktion)
- Faszikulationen

Ein erhöhter Tonus im Beckenboden wird bei Gesundheitsproblemen gefunden, die mit chronischen Beckenschmerzen assoziiert sind. Häufig bestehen neben Schmerzen weitere Dysfunktionen, wie Miktionsstörungen, Defäkationsstörungen und sexuelle Probleme, die mit der mangelnden

Relaxationsfähigkeit der Beckenbodenmuskulatur in Zusammenhang gebracht werden können [127, 135, 136].

2.5.4. Viszeraler Crosstalk zwischen Darm und Harnblase

2.11 Statement

geändert 2024

Aktuell lassen sich keine therapeutischen Schlussfolgerungen aus den tierexperimentellen Daten zu viszeralem Crosstalk bei IC/BPS ableiten.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Dickdarm und Harnblase haben einen gemeinsamen embryologischen Ursprung mit potentiellen Interaktionen auf spinaler, aber auch nicht neuronaler Ebene. So ist es nicht verwunderlich, dass das Reizdarmsyndrom eine der häufigsten Komorbiditäten bei IC/BPS ist. Die genauen Mechanismen, die hier zugrunde liegen, sind aber bis heute unklar [137]. Mehrere tierexperimentelle Studien mit Mäusen und Ratten konnten zeigen, dass eine durch Trinitrobenzolsulfonsäure (TNBS) ausgelöste Kolitis zum Teil bereits innerhalb von 24 Stunden eine erhöhte Harnblasenpermeabilität ergab [138]. In einer Studie von Fitzgerald et al. zeigte sich 12 Tage nach TNBS-Administration neben der erhöhten Harnblasenpermeabilität auch eine erhöhte Miktionsfrequenz. Nach Gabe von Ketotifen, einem Mastzellstabilisator, waren diese Effekte reversibel [139]. Die Studienlage, ob Mastzellen tatsächlich eine Rolle bei dem viszeralem Darm-Harnblasen-Crosstalk spielen, ist allerdings widersprüchlich [137]. In einer TNBS-induzierten Kolitis-Studie konnte nachgewiesen werden, dass der in der Blase und Urethra ausgelöste Schmerz über eine Aktivierung von C-Fasern erfolgte. Umgekehrt konnte eine Studie zeigen, dass durch intravesikale Protamin-Sulfat-Instillation, die zu einer erhöhten Harnblasenpermeabilität führt, binnen 24 Stunden eine erhöhte Darmpermeabilität auftrat [138, 140]. In einer weiteren Studie von Atami et al. fand sich bei Mäusen nach intravesikaler Essigsäureinjektion zwar keine erhöhte Darmpermeabilität, aber eine bis zu 7 Tage andauernde viszerale Hypersensitivität gegenüber kolorektaler Dehnung. Dabei konnte eine Mikroglia-Beteiligung über Neurokinin 1-Rezeptoren und der p38-mitogenaktivierten Proteinkinase nachgewiesen werden [141].

2.5.5. Mikrobiom

2.12 Statement

geändert 2024

Bisher haben Urin- und Darmmikrobiomanalysen bei IC/BPS keine eindeutigen Ergebnisse ergeben. Möglicherweise sind zukünftig von der Kombination aus Mikrobiom- und Metabolomforschung Ergebnisse von klinischer Relevanz zu erwarten.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Urinmikrobiom

Die Studiendaten von bisher nur 9 Studien seit der ersten Studie 2012 zum Urinmikrobiom bei IC/BPS am Menschen [142] sind aktuell noch sehr heterogen. Sieben Studien verglichen IC/BPS-Patientinnen mit asymptomatischen Kontrollgruppen, zwei Studien schlossen auch Männer mit ein. Sechs dieser Studien verwendeten 16S-rRNA-Gensequenzierung, 2 Studien „*expanded quantitative urine culture*“ (EQUC) und eine Studie kombinierte beide Techniken. EQUC hatte eine geringere Bakteriendetektionsrate als das kulturunabhängige Gensequenzierungsverfahren.

Sechs Studien verwendeten Mittelstrahlurin, drei Studien Katheterurin. Interessanterweise konnten keine nennenswerten Unterschiede in den Schlussfolgerungen zwischen Mittelstrahl- und Katheterurin Studien festgestellt werden [143-150].

Sechs Studien fanden keinen Unterschied bzw. keinen IC-spezifischen Unterschied des Urinmikrobioms von IC/BPS-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollgruppen [143-148]. Zwei Studien fanden eine niedrigere Bakteriendiversität in der IC/BPS-Gruppe [142, 149].

Die Prävalenz von Laktobazillen variierte in den einzelnen Studien. Nur eine Studie fand ein erhöhtes Vorhandensein von Laktobazillen [142]. Bei Abernethy et al. fand sich ein Trend zwischen vermehrtem Vorhandensein von Laktobazillen und geringerer Schmerzintensität [149]. In einer Studie von Xu et al. waren die opportunistischen Keime *Serratia*, *Brevibacterium*, *Porphyromonas* und *Citrobacter* bei IC/BPS-Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht [150]. In der einzigen Studie zur IC vom Hunner-Typ konnte auch kein spezifisches Urinmikrobiommuster gefunden werden [147].

Eine Reanalyse bereits publizierter Daten kam zu der Schlussfolgerung, dass IC/BPS-Patientinnen genauso häufig wie gesunde Kontrollgruppen auch negative EQUC-Ergebnisse haben und bei der Gruppe mit positivem Gennachweis von Bakterien weder die Diversität noch die Zusammensetzung der Bakteriengattungen unterschiedlich waren [151].

Eine Studie der 16S-rRNA-Gensequenzierung von Blasenbiopsien bei IC/BPS-Patientinnen fand keinen Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe [152].

Mehr Erkenntnisse erhofft man sich aktuell von der kombinierten Untersuchung des Urinmikrobioms und -metaboloms (Zusammenfassung aller charakteristischen Stoffwechsel-Eigenschaften einer Zelle eines Gewebes oder eines Organismus [148, 150]).

Darmmikrobiom

In der bisher einzigen 16S-rDNA-Sequenzanalyse des Darmmikrobioms von 35 IC-Patientinnen im Vergleich zu 35 gesunden Frauen wurden fünf verminderte Bakterienarten (*Eggerthella sinensis*, *Collinsella aerofaciens*, *Odoribacter splanchnicus*, *Lactonifactor longoviformis* und *Faecalibacterium prausnitzii*) identifiziert [153]. Außerdem war der Stuhlmetabolit Glyceraldehyd in der IC/BPS-Gruppe erhöht.

2.5.6. Entzündungen

2.13 Statement

geändert 2024

Entzündungszellinfiltrate, vorwiegend B- und T-Zellen in der Submucosa, sind typisch für HIC und NHIC. Im Vergleich zur NHIC sind bei HIC die Entzündungszellinfiltrate dichter. Oft sind die Lymphozyten in Aggregaten/Follikeln organisiert.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Die Ausprägung der Entzündungsreaktionen bei IC/BPS ist sehr variabel und unterscheidet sich in den Subtypen.

In der Blasenwand der HIC werden fast immer chronische Entzündungen beobachtet [2, 9, 102, 154]. Dabei ist die Entzündung nicht nur in den HL zu finden, sondern auch in den in makroskopisch unauffälligen Regionen. Blasen dieser Patienten zeigen also eine "Pancystitis" [4, 155]. Die höchste Entzündungszell-Dichte befindet sich vorwiegend in der sogenannten „Submucosa“ oder „Lamina propria“, der Schicht zwischen Detrusor und Urothel. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Lymphozyten und Plasmazellen, wobei Plasmazellen in einigen Fällen weit überwiegen. Lymphoide Aggregate/Follikel werden bei 40% bis 90% der Patienten beobachtet [4, 102]. Eine geringe Anzahl von Eosinophilen und Neutrophilen kann auch vorhanden sein. Eine dichte neutrophile Infiltration, die auf eine infektiöse akute Entzündung hindeutet, wurde nie beobachtet. Eine erhöhte Mikrogefäßdichte, Ödeme, Fibrosen, Blutungen und Fibrinexsudationen treten in unterschiedlichem Ausmaß auf, vermutlich als Folge der chronischen Entzündungen und der urothelialen Denudationen [18]. In Blasenbiopsien ist die hohe Anzahl von B- und T-Lymphozyten mit einer erhöhten Genexpression von B- und T-Zell-typischen Markergenen assoziiert [155].

Die Blasenwand von NHIC-Patienten zeigt weniger dichte Entzündungsinfiltrate und signifikant weniger Lymphozyten Aggregate/Follikel [102]. In einigen Fällen wird jedoch im subepithelialen Stroma eine mittelschwere bis dichte Fibrose beobachtet. Einige verstreute Lymphozyten befinden sich von Natur aus immer in der normalen Blaseschleimhaut. Keine Blaseschleimhaut ist völlig frei von Entzündungszellen [2].

2.5.7. Genetik

2.14 Statement

geändert 2024

Es existieren Hinweise auf eine genetische Disposition für die Entwicklung einer IC/BPS.

Eine zielgerichtete genetische Diagnostik für die klinische Anwendung ergibt sich daraus noch nicht.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Es existiert eine Reihe von Studien, die mittels verschiedenster Herangehensweisen zeigen, dass der IC/BPS eine genetische Disposition zu Grunde liegen dürfte.

Chromosomaler Ursprung und Vererbung

In einer Studie von Brady et al. konnten eindeutige Veränderungen auf dem Chromosom 3 und möglicherweise weitere Variationen auf den Chromosomen 1, 4, 9 und 14 als Prädisposition für die Entstehung einer IC/BPS identifiziert werden. Dabei konnte auf archivierte Gewebeproben über mehrere Generationen zurückgegriffen werden. Durch die Verknüpfung von Daten medizinischer Register mit durch Gensequenzierung ermittelten Verwandtschaftsgraden konnten 13 Hochrisiko-Stammbäume im nordamerikanischen Raum für die IC/BPS identifiziert und mittels parametrischer Linkage-Analyse die entsprechenden Gene identifizieren werden [156].

In Analogie zur Entstehung der Fibromyalgie durch Punktmutationen wurde bei der Analyse von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) ein signifikant höheres Auftreten des homozygoten Allels bei IC/BPS gegenüber nicht IC/BPS beschrieben. Zusätzlich konnte ein polymorphes Allel als Marker für die Schmerzschwere identifiziert werden, es war bei 90,5% der Patienten mit starken Schmerzen nachweisbar [157].

Bei einer Untersuchung der Nachkommen in Verwandtschaft ersten Grades von IC-Patienten zeigten bei monozygotischen Zwillingen 5 von 8 Zwillingen IC/BPS Symptome, während in 26 dizygotischen Zwillingen kein Zwilling an IC/BPS erkrankte. Ebenfalls konnte ein 17-fach erhöhtes Risiko für Verwandte ersten Grades an IC/BPS zu erkranken, berechnet werden [45, 158]. Weitere Arbeiten beschreiben ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einer IC/BPS bei beiden Zwillingen [159] und/oder bei Verwandten und schlussfolgern eine genetische Veranlagung [158, 160].

Eine finnische Studie zeigte eine Evidenz für ein gehäuftes familiäres Auftreten von Autoimmunerkrankungen. Die Daten unterstützten die Hypothese der direkten Vererbung oder der genetischen Prädisposition für das IC/BPS allerdings nicht ausreichend [161]. Ein signifikant gehäuftes Auftreten autoimmuner Komorbiditäten konnte bei IC/BPS Patienten mit Hunner-Läsionen beschrieben werden [156].

Genexpression, Netzwerke und Signalwege

Mehrere genetische Studien an IC-Patienten mit jedoch kleinen Fallzahlen konnten Genexpressionen sowie eine Über- und Unterregulation von Genen in einer Vielzahl von Stoffwechselwegen bei IC/BPS-Patienten nachweisen. Dies betrifft z. B. Entzündungsprozesse, die Immunantwort, das zentrale Nervensystem mit Schmerzantwort und Schmerzgedächtnis, Stoffwechselprozesse, Aufbau der GAG-Schicht und des Urothels [18, 155, 162]. Durch Subgruppenanalysen konnten gemeinsame Muster der differentiellen Genexpression sowohl für den Hunner-Type IC (HIC) als auch den Nicht-Hunner Type IC (NHIC) gegenüber gesunden Proben bestimmt werden. Expressionen andere Gene wiesen klare Unterschiede zwischen der HIC und NHIC auf [163].

Diese Nachweise könnten zukünftig eine Rolle bei der IC/BPS spielen, sind aber aktuell noch immer nicht eindeutig und in den Studien nicht einheitlich belegt.

MicroRNAs

MicroRNAs (miRNA) regulieren die Expression von RNA-Transkripten in Zellen. Sie beeinflussen aber ebenso die Zellproliferation, -differenzierung, Entzündungsprozesse und Fibrosierung. Zahlreiche miRNAs sind in IC/BPS-Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollen, hochreguliert, darunter auch solche, die die Transkription von Tachykinin-Rezeptor-Genen hemmen, was mit der Herunterregulation der **Rezeptoren** auf Proteinebene korrelierte [164-167].

Alle bekannten Tachykininrezeptoren gehören zur Gruppe der G-Proteingekoppelten Rezeptoren und aktivieren eine Signalweiterleitungskaskade. Sie spielen unter anderem bei der Schmerzwahrnehmung eine wichtige Rolle und bieten im Tiermodell bereits therapeutische Ansatzpunkte [168].

Abweichende Expressionen der miRNAs sind auch bei anderen Erkrankungen detektiert worden, wie z. B. beim Urothelkarzinom [169]. Die pleiotrope Wirkung der miRNAs erklärt auch mögliche Verbindungen zu Erkrankungen des allergischen Formenkreises.

2.5.8. Inflammasom

2.15 Statement

geändert 2024

Inflammasome, insbesondere das NLRP3 spielen potentiell eine entscheidende Rolle bei der IC/BPS. Sie könnten zukünftig einen wichtigen therapeutischen Ansatzpunkt darstellen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

NLR's (nucleotide binding domain and leucine-rich repeat) sind Multiproteinkomplexe, die auf unterschiedliche Weise zur angeborenen Immunantwort beitragen. Einige dieser großen Multiproteinkomplexe sind diejenige, die sich zu sogenannten Inflammasomen formieren, wie auch NLRP3 mit seiner Nukleotidbindungsdomäne aus der Gruppe der leucinreichen Pyrimidindomäne 3 [170]. Inflammasome sind potentiell wichtige Signalgeber und Schlüsselmoleküle bei der Entwicklung und Persistenz der IC/BPS. Sie erkennen rezeptorartig pathogene Moleküle über deren Muster an Zelloberflächen, im Zytosol, im phagosomalen oder endosomalen Kompartiment. NLRP3 wird im Zytosol von dendritischen Zellen, Monozyten, Neutrophilen, Lymphozyten und nicht-keratinisierenden Epithelzellen, wie z.B. im Urothel, exprimiert. Über proinflammatorische Caspasen können einige Inflammasome (Caspase-1 und Caspase-11) eine proteolytische Spaltung und Freisetzung von Zytokinen (IL-1 β , IL-18) auslösen. IL-1 β als proinflammatorisches Zytokin triggert weitere Entzündungsreaktionen, wie sie bei der cyclophosphamidinduzierten Zystitis bereits nachgewiesen werden konnten [171]. Das ebenfalls von Inflammasomen gespaltene Gasdermin-D induziert einen pyroptotischen Zelltod [172], steigert die Synthese von Stickstoffmonoxid und reguliert umgekehrt auch wieder die Aktivität des Inflammasoms [173].

Der Zusammenhang von Fehlregulationen der Inflammasome und diversen Krankheiten wie Autoimmunerkrankungen, Herzinfarkten, Karzinomen, Diabetes, Gelenkschäden, Meningitiden oder metabolischen und neurodegenerativen Krankheiten ist bereits detailliert beschrieben worden [174-178]. Einmal exprimierte Inflammasome persistieren wächterartig über längere Zeit und können somit Entzündungsprozesse bei der IC/BPS anstoßen und kontinuierlich aufrechterhalten. Verschiedene Arten der uropathogenen *Escherichia coli* triggern im Urothel auf unterschiedliche Weise und je nach Infektionsphase die Entzündung über das NLRP3-Inflammasom [179, 180]. Polymorphismen der NLRP3 assoziierten Gene und epigenetische Mechanismen regulieren die Expression, Stabilität und Bindungsaffinität der Inflammasome und können somit das Risiko der Entwicklung assoziierter Erkrankungen steigern [176, 181-183]. Auf die IC/BPS übertragen ließe sich damit die genetische Veranlagung zur Entwicklung der IC/BPS erklären. In Tiermodellen der Cyclophosphamid- und protamin-/lipopolysaccharidinduzierten Zystitis konnte bereits belegt werden, dass das NLRP3-Inflammasom eine Rolle spielt [171, 172, 184, 185]. Auch die NLRP3-abhängige Abnahme der gesamten Nervendichte und der A δ -Fasern in der Blasenwand sowie einen Anstieg der C-Faser-Populationen im Urothel konnten im Mausmodell aufgezeigt werden [186].

Der Mechanismus der Linderung der Allodynie bei der IC/BPS durch die intrathekale Injektion von mesenchymalen Stammzellen konnte über eine Hemmung des NLRP3-Inflammasoms nachgewiesen werden [187]. Eine Hemmung der NLRP3-Aktivierung ließ sich auch durch Antagonisierung der IL-1 β -Wirkung beobachten. Das Antidiabetikum Glyburid ist ein direkter Inhibitor von NLRP3. Die neueren Gliflozine hemmen in der Niere neben dem Natrium-Glukose-Transportprotein (SGLT-2) auch NLRP3. Therapeutische Ansatzpunkte der Gliflozine bei der IC/BPS sind noch nicht beschrieben [171], jedoch im Tiermodell für obstruktiv induzierte Harnblasenveränderungen gezeigt worden [188]. Inhibitoren des NLRP3 (z. B. Shionone aus *Aster tataricus*, Metformin oder Dapansutril) können die Entzündungsreaktionen gezielt mildern [184, 189, 190].

2.5.9. Neuronale Überaktivität (Hyperaktivität)

2.16 Statement

geändert 2024

Die Beteiligung lokaler und zentraler neuronaler Prozesse an der Ausprägung der IC/BPS ist wahrscheinlich. Über kausale Zusammenhänge in Hinblick auf ihre Ätiologie kann noch keine Aussage gemacht werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

IC/BPS als neuropathisches Schmerzsyndrom

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, z. B. im Darm oder der Harnblase und können sich zu chronischen, viszeralen Schmerzsyndromen entwickeln. Am chronischen Blasenschmerz sind zahlreiche Ionenkanäle und Rezeptoren sowohl im Urothel als auch auf den viszeralen Afferenzen beteiligt, insbesondere auf den C-Fasern [191].

Neue Studien in einem Mausmodell für chronischen viszeralen Schmerz legen eine erhöhte Bioverfügbarkeit des excitatorischen Neurotransmitters Serotonin (5-HT) nahe, die zu einer Verstärkung der afferenten Signale aus der Harnblase führen [192]. Die Rolle von Ionenkanälen für die Hyperexzitabilität einer Subpopulation von sensorischen Nervenfasern in der Harnblase konnte in einem Rattenmodell für IC/BPS gezeigt werden. Die Überexpression der spannungsabhängigen Na_v und K_v2 Kanäle führte zu einer signifikanten Erhöhung und einem längeren Anhalten der Feuerrate dieser Nervenfasern [140].

Induktion durch chronische Inflammation

Eine Entzündung der Harnblase induziert eine Überaktivität der afferenten Nerven [140]. In diesem Zusammenhang sind TRP-Kanäle (*Transient receptor potential channels*) besonders interessant. Diese Familie von Ionenkanälen finden sich auf zahlreichen verschiedenen Zelltypen. Der Vanilloid-Rezeptor (TRPV1) wird hauptsächlich auf sensiblen Nervenfasern exprimiert und ist in die Nozizeption und neurogene Inflammation involviert [193]. Bei Patienten mit sensorischer Urge-Symptomatik wurde eine erhöhte Expression von TRPV1 im Urothel des Trigonums nachgewiesen, während Patienten mit idiopathischer Detrusorüberaktivität keine Veränderungen zeigten. Erhöhte TRPV1-Werte korrelierten dabei mit der Verringerung des Blasenvolumens [194]. Bei Patienten mit nicht-ulzerativer IC/BPS waren zahlreiche TRP-Rezeptoren wie TRPV1 und 2, TRPA1, TRPM2 und 8 sowie der ASIC1 (acid-sensing ion channel 1) hochreguliert. Insgesamt zeigte sich ein komplexes Bild mit zudem regionalen Unterschieden zwischen ulzerativen und nicht-ulzerativen Bereichen der IC/BPS [195].

Gestörte afferente Signalverarbeitung

Die durch Dehnung der Harnblase bei Füllung induzierte Freisetzung von Adenosintriphosphat (ATP) und Prostaglandinen (PGE₂) aus dem Urothel ist in IC/BPS Patienten ebenfalls erhöht [196, 197]. Interessanterweise war PGE₂ aber nur bei Patienten mit IC/BPS vom Hunner-Typ signifikant erhöht, während die nicht-ulzeröse IC/BPS keine Veränderungen gegenüber den Kontrollen aufwies [198]. Neue Studien bestätigten die Relevanz der PGE₂ für die IC/BPS auch experimentell [199].

Auch die zahlreichen Untersuchungen zur Wirkung von Botulinumtoxin (BoNT) weisen auf eine Störung der Signalverarbeitung in der Harnblase hin. BoNT hemmt die Ausschüttung von Acetylcholin (ACh) und ATP im Detrusor und dem Urothel und erhöht zudem die NO-Freisetzung aus dem Urothel [200, 201].

Hyperinnervation

Eine erhöhte Dichte von Nervenfasern sowohl im Detrusor als auch in der Submukosa wurde schon von Christmas et al. als ein wichtiges

histopathologisches Kriterium für eine IC/BPS erkannt [202]. In der Folge wurde dann auch eine vermehrte Freisetzung des neuronalen Wachstumsfaktors (NGF) in verschiedenen Studien gezeigt und eine Korrelation mit der Ausprägung der Symptome nachgewiesen [195, 203-205]. Bei Ansprechen der Patienten auf eine Behandlung und der damit einhergehenden Schmerzreduktion (auf der VAS) kommt es auch zu einer Reduktion des NGF-Levels im Urin [203].

Wie eine aktuelle Metaanalyse zeigt, sind im Urin von IC/BPS-Patienten mit HL im Vergleich zu IC/BPS ohne Hunner Läsionen die Urinspiegel von NGF und verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-8) und Chemokine (CXCL10, Macrophage migration inhibitory factor (MIF)) signifikant erhöht. Auch diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die IC/BPS vom Hunner-Typ als Subgruppe aufgefasst werden muss und sich damit spezielle Therapieansätze bieten [4, 83].

IC/BPS als Stresssyndrom

Patienten mit IC/BPS aber auch OAB zeigen erhöhte psychologische Stresslevel, was auf eine Veränderung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) hindeutet [191]. Hier bestehen Parallelen zu Erkrankungen wie Fibromyalgie, chronischem Erschöpfungssyndrom und Reizdarmsyndrom [206-210]. Bei IC/BPS Patienten wurden erhöhte Werte von Noradrenalin im Urin nachgewiesen [32, 211]. Die Werte korrelierten jedoch nicht mit dem Auftreten von Symptomen und blieben auch nach zum Teil langer Behandlung mit Pentosanpolysulfat, Heparin oder DMSO konstant [211]. Dies spricht für eine generelle Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei IC/BPS. Über einen kausalen Zusammenhang kann jedoch noch keine Aussage gemacht werden.

Störungen im autonomen Nervensystem

Die Funktion des sympathischen Nervensystems scheint bei Patienten mit IC/BPS verändert zu sein, was zu einer anormalen Selbstregulation der Nerven führt. Bei Patienten mit endoskopischen Befunden (Glomerulationen und/oder Hunnerschen 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 [32, 212-215]. Bei Patienten konnte zudem eine segmental erhöhte Schmerzempfindlichkeit mit einer spinalen Sensibilisierung beobachtet werden [216]. Auch ein erhöhtes mentales Stresslevel und diverse Hypersensibilitäten wurden nachgewiesen. Dies ist vermutlich ebenfalls durch die systemische oder zentrale neuronale Hyperaktivität induziert [217]. Das erhöhte Stresslevel scheint eine Neuropathie des autonomen Nervensystems zu fördern. Es wurden resultierend eine verstärkte orthostatische Intoleranz, eine Tachykardieneigung mit erhöhtem Ruhepuls und eine verstärkte Neigung zum Schwitzen bei IC/BPS-Patienten beschrieben [218].

Small Fiber Polyneuropathie

Eine Schädigung überwiegend der peripheren kleinen Nerven und myelinisierten (A δ) Fasern oder der unmyelinisierten C-Fasern, wie sie bei der Small Fiber Polyneuropathie (SFP) auftritt, wurde in kleiner Fallzahl auch bei IC/BPS Patienten beschrieben [73]. Die SFP könnte als Mitbeteiligung bei der IC/BPS

auftreten oder auch nur eine Untergruppe der IC/BPS Patienten vorzugsweise vom Nicht-Hunner Type definieren. Bei der SFP spielen bestimmte spannungsabhängige, zellmembranassoziierte Natriumkanäle der Nervenbahnen eine wichtige Rolle. Die SFP wird bereits bei anderen schmerzassoziierten Erkrankungen wie der Fibromyalgie oder diabetischen Polyneuropathie beschrieben [219]. Therapeutische Ansatzpunkte (u. a. Lidocain und Amitryptillin) existieren bereits. Ein gezieltes Medikament (Lacosamid) für die Behandlung der SFP wurde nun zusätzlich beschrieben [220] und könnte somit zukünftig für einen Teil der Patienten mit IC/BPS eine Rolle spielen.

2.5.10. Bedeutung der Mastzellinfiltration und Detrusormastozytose als Diagnosekriterium

2.17 Statement

geändert 2024

Die Mastzellendichte im Detrusor ist bei HIC gegenüber NHIC, OAB und gesunden Kontrollen nicht signifikant erhöht. Charakteristisch für HIC ist die subepitheliale Lokalisation der Mastzellen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Eine erhöhte Anzahl Mastzellen im Detrusor galt jahrzehntlang als starker histopathologischer Hinweis auf die Diagnose IC/BPS [1, 221-223]. Das Diagnosekriterium ist auf Publikationen aus den frühen 1980er Jahren zurückzuführen [222, 223], in denen bei IC/BPS eine erhöhte Mastzellzahl im Detrusor, nicht aber in der Submucosa (= Lamina propria) festgestellt worden sind [222]. Ein weiterer Typ von Mastzellen, vor allem in Submucosa und Epithel lokalisiert, konnte erst mittels einer alternativen Fixierungstechnik mit Formaldehyd/Essigsäure nachgewiesen werden [224]. Nun war bei IC/BPS auch die Mastzellzahl in der Submucosa erhöht [224]. Die Autoren schlossen daraus, dass eine Mastzell-Proliferation und eine Mastzell-Migration zur Peripherie der Blasenwand bis ins Epithel charakteristisch für IC/BPS sind.

Der Goldstandard für den Nachweis von Mastzellen ist heute die immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen die Mastzelltryptase. Interessanterweise konnte mit dieser Färbemethode bei Patientinnen mit HIC eine signifikant erhöhte Mastzellendichte in der Peripherie, im äussersten Bereich der Submucosa, unmittelbar angrenzend ans Epithel festgestellt werden [102]. Die Anzahl Mastzellen in Detrusor und Submucosa sowie die Anzahl aktivierter Mastzellen waren bei HIC zwar höher als bei NHIC, OAB oder gesunden Kontrollen, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren aber nicht signifikant [102]. Auch in einer anderen Studie wurden keine signifikanten Unterschiede der Mastzell-Zahlen im Detrusor festgestellt, verglichen wurden HIC, NHIC, unspezifische chronische Zystitis und normale, nicht-entzündete Blasenwand. Auch in der Submucosa gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen HIC und unspezifischer chronischer Zystitis oder zwischen NHIC und normaler Blasenwand [225].

Das heißt, aufgrund aktueller Detektionsmethoden ist die erhöhte Anzahl von Mastzellen im Detrusor allein kein gutes Diagnosekriterium für IC/BPS. Erschwerend bei der Mastzellzahl-Bestimmung kommt hinzu, dass die Biopsien oft keinen oder einen ungenügenden Anteil an Detrusormuskel aufweisen [102].

Bei IC/BPS ist die Anzahl der feinen unmyelinisierten nozizeptiven sensorischen Nervenfasern (C-Fasern) im subepithelialen Bereich der Submucosa erhöht [8]. Eine Co-Lokalisation von sensorischer Hyperinnervation und Mastzellen wurde festgestellt [9], ähnlich wie bei anderen Schmerzsyndromen wie Endometriose, Vulvodynie und Reizdarmsyndrom [226-228]. Mastzellprodukte spielen eine wesentliche Rolle bei der nozizeptiven Schmerzempfindung durch direkte Stimulation afferenter nichtmyelinisierter Nervenenden sowie bei der parakrinen und autokrinen NGF-Sekretion und somit beim Nervenwachstum [226-229].

2.5.11. Beeinträchtigte Mikrozirkulation

2.18 Statement

geändert 2024

Es gibt eindeutige Hinweise auf eine gestörte Mikroperfusion bei der IC/BPS.

Sie könnte die gesteigerte Gefäßwandpermeabilität und petechiale Blutungen erklären.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Die Harnblase von IC/BPS-Patienten zeigt eine erhöhte Expression von angiogenen Wachstumsfaktoren und ein Absterben von Endothelzellen. Signifikant höhere Konzentration von VEGF ließen sich in Biopsiematerial aus Hunnerläsionen und in IC/BPS-Gewebeproben mit petechialen Blutungen nachweisen, während aber in Gewebeproben gesunder Patienten oder von Patienten mit IC/BPS ohne Petechien normale VEGF-Werte gemessen wurden [230].

Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) steuert die Angiogenese und Lymphangiogenese. In vitro stimuliert VEGF die Teilung und auch Migration von Endothelzellen, womit sich die Gefäßpermeabilität erhöht. Eine verminderte VEGF-Aktivität bedingt Gefäßanomalien, welche sich durch eine lokale VEGF-Substitution wieder regredient zeigten. Hohe Werte des VEGF induzieren dabei eine unvollständige Angiogenese, welche zu einem lückenhaften Besatz der Kapillaren mit Perizyten führt und damit in einer Hämorrhagieneigung resultiert [231]. Eine dysregulierte Angiogenese stellt somit einen Kausalfaktor für die Schleimhautblutungen bei einer Hydrodistension zu. Ein analoger Einfluss wurde auch für Nervenfasern gezeigt, bei denen VEGF neuroprotektiv wirkt. Die gestörte Angiogenese und die Beeinträchtigung der Mikrogefäße könnten mit veränderten humoralen Signalkaskaden zusammenhängen, die zu erhöhten VEGF-Spiegeln führen, was wiederum die Invasion von Leukozyten und Mastzellen fördern könnte [110].

Die Expression von VEGF ist assoziiert mit dem vom Patienten angegebenen Schmerzlevel. Zudem ist es möglich, dass die unvollständig ausgebildeten Mikrogefäße sekundär zu Glomerulationen und petechialen Blutungen beitragen [231-233]. Im Rattenmodell zeigten sich signifikant höhere VEGF- und proNGF-

Level in der Blasenhalmmukosa sowie ein Trend zur stärkeren vaskulären Gewebsversorgung bei chronischer Stressinduktion. Die dann höhere und sehr variable Gefäßdichte führte jedoch nicht zu einer besseren kalkulierten Perfusionsrate und damit besserer Oxygenierung [234].

Der Corticotropin Releasing Hormone Rezeptor (CRHR) ist eng mit dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) assoziiert. Aus Mastzellen kann über die Stimulation der Corticotropin Releasing Hormone Rezeptoren (CRHRs) VEGF freigesetzt werden [235]. Die Blasenwand infiltrierende Mastzellen und auch andere Entzündungszellen stellen somit zusätzliche Quellen für VEGF dar. Eine stressinduzierte Aktivierung des CRH-Rezeptors kann somit die Gefäßpermeabilität in dem betroffenen Gewebe steigern und Nervenfasern verändern [230, 236], was wiederum eine neuronale Überaktivität triggern kann.

Eine Senkung der VEGF-Konzentration und simultane Abnahme der Mastzellaktivität lässt sich durch Botulinumtoxin A erreichen [237], aber auch mit Pentosanpolysulfat und anderen klassischen IC/BPS-Behandlungsverfahren [230, 238].

Die gestörte Gefäßpermeabilität könnte den wirksamen Einsatz der PDE-5 Hemmer und der hyperbaren Oxygenierung bei IC-BPS-Patienten erklären.

Vergleichbar zur IC/BPS zeigen sich analoge Blasensymptome betroffener Patienten bei einer ketamininduzierten Zystitis. Hier konnten auf mikroskopischer und molekularer Ebene eindeutige Gefäßveränderungen mit direktem mikrovaskulärem Schaden (Gefäßwandverdickung, Endothelveränderungen) gezeigt werden [239].

2.5.12. Nahrungsmittel und -inhaltsstoffe

2.19 Statement

geändert 2024

Lebensmittel und Getränke, die die Symptome bei IC/BPS-Patienten verschlechtern können, konnten in Humanstudien identifiziert werden. Tierexperimentelle und in In-vitro-Studien zeigten, dass einzelne Substanzen die Sensitivität der Blase erhöhen können. Eine Ableitung von allgemeingültigen Ernährungsempfehlungen ist aufgrund der Studienlage jedoch (noch) nicht möglich. Am häufigsten wird bei Befragungen der validierte Fragebogen nach Shorter & Moldwin eingesetzt; dieser kann jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

2.20 Empfehlung

geändert 2024

Potenziell symptomverstärkende Lebensmittel und Getränke sollen in Anlehnung an den validierten Fragebogen von Shorter & Moldwin individuell auf ihre Verträglichkeit bei IC/BPS geprüft werden. Eine pauschale Meidung dieser Lebensmittel ist nicht zu empfehlen.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

Bereits seit Anfang der 90er Jahre wird über Zusammenhänge zwischen Lebensmitteln und Getränken und der Beschwerdesymptomatik bei IC/BPS berichtet, wie Gordon [240] zusammenfassend beschreibt. Dabei variiert bis heute die Angabe von IC/BPS-Betroffenen zur Häufigkeit der Unverträglichkeiten von 70% bis 96% [133, 241-243]. Die Verschlechterung der Symptomatik durch Lebensmittel oder Getränke kann zwei bis vier Stunden, vereinzelt auch wenige Minuten, nach dem Verzehr auftreten und dabei z.T. mehrere Wochen anhalten [244].

Die in [Tabelle 7](#) dargestellten Lebensmittel und Getränke konnten anhand des validierten *Shorter-Moldwin-Food-Sensitivity-Questionnaire* als häufig symptomverschlechternd identifiziert werden [242]. Auch in vorangegangenen und nachfolgenden Studien wurden zum Teil diese und vereinzelt zusätzliche Lebensmittel als symptomverschlechternd beschrieben [133, 240, 242, 243, 245-251]. Die zugrundeliegenden Ursachen oder Wirkmechanismen sind bislang unklar.

Tabelle 7: Lebensmittel und Getränke, die von IC/BPS-Betroffenen als „stark störend“ eingestuft werden [modifiziert nach 4]

Getränke	Lebensmittel, Gerichte, Zusatzstoffe
<p>Heiß- und Kaltgetränke:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaffee (mit / ohne Koffein) • Tee (mit / ohne Koffein) • Cola-Getränke • Limonade • Diät-Limonade <p>Alkohol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bier • Rot- und Weißwein • Champagner • Schnaps und Mixgetränke <p>Obst und Obstsaft aus:</p> <p>Cranberry, Grapefruit, Zitrone, Orange, Ananas</p>	<p>Lebensmittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tomaten, Tomatenprodukte • Peperoni • Chili • Meerrettich • Essig <p>Essen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Burritos • Mexikanisches Essen • Thailandisches Essen • Indisches Essen <p>Zusatzstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mononatriumglutamat • Süßstoffe (Aspartam, Saccharin)

Bereits 1993 berichtete Gillespie über ernährungsabhängige Zusammenhänge bei 237 Frauen und 13 Männern mit IC/BPS im Vergleich zu 10 gesunden Kontrollpersonen. Gemessen wurden Urin- und Blutwerte nach einer 24-stündigen Ernährungsumstellung. Patienten mit IC/BPS wurde eine umfangreiche Liste mit Lebensmitteln ausgehändigt ([Tabelle 8](#)), von denen während 24 Stunden „so viel wie möglich“ verzehrt werden sollten. Diese

Lebensmittel wurden definiert bzw. eingruppiert als „saure Lebensmittel“ und solche Lebensmittel, die reich an Tryptophan, Tyrosin, Tyramin, Phenylalanin und Aspartat sind, sowie die Süßstoffe Aspartam oder Saccharin enthalten [252].

Tabelle 8: Lebensmittel, die von IC/BPS-Patienten während 24 Stunden in einer Studie „so viel wie möglich“ verzehrt werden sollten [modifiziert nach [252]]

„Saure Lebensmittel“		Lebensmittel reich an Tyrosin, Tyramin, Tryptophan, Phenylalanin und Aspartat sowie den Süßstoffen Aspartam und Saccharin	
Alkoholische Getränke	Kaffee	Avocado	Nüsse
Apfelsaft	Cranberrys	Banane	Zwiebeln
rote / grüne Äpfel	Trauben	Bier	eingelegter Hering
Aprikosen	Guave	Brauhefe	Ananas
Cantaloupe-Melone	Zitronensaft	Feigen (Dose)	Pflaumen
Kohlensäurehaltige Getränke	Nektarine	Sekt/Champagner	Rosinen
Chili	Pfirsich	Käse	Roggenbrot
scharfe Lebensmittel	Ananas	Hühnerleber	Sauerrahm
Zitrusfrüchte (Zitrone, Limette, Orange, etc.)	Pflaumen	Schokolade	Sojasoße
	Erdbeere	Corned Beef	Wein
	Tee	Cranberrys	Joghurt
	Tomaten	Saubohnen	
	Essig	Limabohnen	Süßstoffe (Aspartam, Saccharin)
		Marmite (Würzpaste)	
		Mayonnaise	Vitaminpräparate mit Aspartat

Die Werte im Blut lagen bei den IC/BPS-Patienten nach 24 Stunden für Prolaktin und Serotonin niedriger als bei den Kontrollpersonen; für Histamin und Harnstoff wurden höhere Blutwerte ermittelt und bei Tryptophan bestanden keine Unterschiede. Im Urin der IC/BPS-Patienten kam es zum Anstieg von Indikanen, Kynurensäure und Xanthurensäure sowie dem pH-Wert gegenüber den Kontrollen. Erniedrigt waren Harnstoff und 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG); Tryptophan konnte nicht ermittelt werden. Bei 83% aller IC/BPS-Patienten kam es während der 24-Stunden-Ernährungsumstellung zur Zunahme der Schmerzen und Häufigkeit der Miktion. Bei 10 Patienten mit IC/BPS- wurde im Anschluss 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 niedriger waren die Werte für Prolaktin und Serotonin im Blut sowie für Tryptophan und MHPG im Urin. Hinsichtlich der Beschwerden stellten die 10 Patienten eine deutliche Verringerung der Schmerzen und der Miktionshäufigkeit fest und konnten bei erneuter Belastung Nahrungsmittel identifizieren, die das Auftreten von Symptomen auslösten, in einigen Fällen bereits 30 Minuten nach dem Verzehr [252].

Eine 2023 veröffentlichte Studie, in der Veteranen unter Verwendung des validierten *Shorter-Moldwin-Food-Sensitivity-Questionnaire* befragt wurden,

zeigte, dass IC/BPS-Betroffene signifikant häufiger sensibel auf Nahrungsmittel reagieren (70%) als Personen mit anderen Beckenschmerzen (37 %) oder Nicht-IC-Betroffene (32 %). Diese Befragung bestätigte eine Verschlechterung, vor allem durch saure (Früchte und Säfte) und scharfe Lebensmittel, (Diät-) Limonaden, koffeinhaltigen Kaffee oder Tee sowie alkoholische Getränke. Innerhalb der IC/BPS-Kohorte waren schwarze gegenüber weißen Patienten signifikant häufiger sensibler gegenüber alkoholischen und koffeinfreien Getränken [243].

Einige saure Obst- und Gemüsesorten (sowie deren Säfte) werden von Patienten mit IC/BPS- als symptomverschlechternd beschrieben: Grapefruit, Zitrone, Orange, Ananas und Tomaten/-produkte [242]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bislang unklar und wurden wissenschaftlich nicht untersucht.

Saure Lebensmittel sind dabei nicht gleichbedeutend mit harnansäuernden Eigenschaften. So ist anhand der PRAL-Werte (*Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH*) erkennbar, ob Lebensmittel (oder damit auch Kostformen) alkalisierend sind oder säuernde Effekte aufweisen. Unter den Getränken sind beispielsweise (Mineral-)Wasser, Obst-/Gemüsesäfte (einschließlich Zitrus säfte) und auch Kaffee, Wein und dunkles Bier (geringer Effekt) harnalkalisierend und demgegenüber z.B. Preiselbeersaft, helles Bier und Cola harnansäuernd [253, 254].

Ein Zusammenhang zwischen einer Beschwerdeverschlechterung IC/BPS-Betroffener und der Aufnahme von Zitronensäure/Zitraten über Lebensmittel (natürlich vorkommend in Früchten und Säften oder als Zusatzstoff in verarbeiteten Lebensmitteln) hat derzeit hypothetischen Charakter [240, 250]. Ein generelles Meiden von Zitronensäure/Zitraten ist daher nicht sinnvoll.

Erkenntnisse aus tierexperimentellen und In-vitro-Studien (keine Fütterungsstudien) belegen einen Zusammenhang zwischen Substanzen/Reizstoffen, die in Nahrungsmitteln enthalten sind und Beschwerden der Harnblase bzw. der unteren Harnwege. So wurden in dem Review von Gordon [255] folgende Substanzen benannt und die zugrunde liegenden Stoffwechselprozesse durch sie beschrieben:

- Künstliche Süßstoffe,
- Koffein,
- Zitrusprodukte (enthalten Ascorbinsäure),
- scharfe Lebensmittel (enthaltend u.a. Capsaicin) sowie
- kohlenensäurehaltige Limonaden (enthalten Ascorbinsäure, Zitronensäure, Phenylalanin und Farbstoffe).

Ergebnisse aus Tiermodellstudien deuten darauf hin, dass biogene Amine, wie Histamin oder Serotonin bei IC/BPS die Sensitivität von Blasenafferenzen erhöht [192, 256]. Biogene Amine kommen sowohl als natürliche Nahrungsbestandteile vor oder entstehen unter Beteiligung von Mikroorganismen. So entstehen z.B. bei der Herstellung von Käse Phenylethylamin, Tyramin, Tryptamin, Histamin, Putrescin und Cadaverin. Größere Mengen Histamin entstehen in mikrobiell hergestellten oder bakteriell kontaminierten oder verdorbenen Nahrungsmitteln. Besonders fermentierte und leicht verderbliche Lebensmittel wie Fisch, Käse, Fleisch und Wurst, Wein, Bier, Sauerkraut, Sojasoße und

Hefeextrakt können in Abhängigkeit von Alter, Lagerung, Kühlung, etc. größere Mengen Histamin enthalten [257]. Ob und inwieweit die orale Aufnahme von Histamin oder Histaminliberatoren aus Lebensmitteln oder Getränken Einfluss auf die Symptomatik nimmt, ist wissenschaftlich nicht belegt.

2.5.13. Histaminintoleranz

2.21 Statement

geändert 2024

Bisher gibt es keine Studien, die eine nahrungsmittelbedingte Histaminintoleranz bei IC/BPS eindeutig bestätigen.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

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.

Histamin ist ein biogenes Amin, das aus der Aminosäure Histidin gebildet wird und an vielen physiologischen Vorgängen beteiligt ist. Endogen gebildetes Histamin wird vor allem in Mastzellen und Basophilen gespeichert. Auch Darmbakterien wie beispielsweise Laktobazillen oder einige Gram-negative Bakterien können Histamin bilden. Histamin ist einer der wichtigsten Mediatoren IgE-, aber auch nicht IgE-abhängiger klinischer Reaktionen und wird durch die Histamin-N-Methyl-transferase sowie die Diaminoxidase (DAO) abgebaut. Exogen mit der Nahrung aufgenommenes Histamin wird überwiegend über DAO abgebaut. Das biogene Amin Histamin kommt sowohl als natürlicher Nahrungsbestandteil vor oder entsteht unter Beteiligung von Mikroorganismen. Neben Histamin gibt es weitere biogene Amine (z.B. Tryptamin, Tyramin, Putrescin, etc.), die den Histaminmetabolismus beeinflussen und wie Histamin selbst, auch Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen können [258].

Interessanterweise sind die meisten Nahrungsmittel des validierten Shorter-Moldwin-Nahrungsmittelunverträglichkeitsfragebogens [242] DAO-blockierend oder werden als Histaminliberator betrachtet. Einige der von Gillespie [252] bei IC/BPS genannten potentiell schädigenden Substanzen sind den biogenen Aminen oder deren Vorstufen zuzuordnen.

Die Existenz einer nahrungsmittelbedingten Histaminintoleranz wird aufgrund widersprüchlicher Evidenz in der Schulmedizin in Frage gestellt. Denn sowohl ein oraler Histaminprovokationstest als auch die Bestimmung der DAO-Aktivität im Serum oder des Histamins im Stuhl werden aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit von Symptomen (gilt für den Provokationstest) bzw. ihrer Aussagekraft kontrovers betrachtet [258, 259].

Die Symptome bei einer Histaminintoleranz können mehrere Organsysteme betreffen und sind komplex. Hierzu zählen gastrointestinale Symptome wie beispielsweise das Reizdarmsyndrom, Urtikaria, Rhinitis, Dyspnoe, Migräne und kardiovaskuläre Symptome, z.B. Palpitationen und Tachykardie [258-261].



Möglicherweise gehören IC/BPS-Symptome auch dazu, da sich in einer retrospektiven Untersuchung bei 65% von 97 IC/BPS-Patientinnen erhöhte Histaminwerte im Stuhl im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fanden [262].

3. Diagnostik

3.1. Differentialdiagnose

Da die IC/BPS als eine Ausschlussdiagnose gilt und es eine Vielzahl an verwechselbaren Krankheiten („confusable diseases“) gibt, ist eine breit gefächerte Differenzialdiagnostik indiziert.

So stellt beispielsweise eine Abgrenzung zur überaktiven Blase (overactive bladder, OAB), einem Symptomenkomplex, welcher ebenfalls eine Erkrankung der Harnblase beschreibt und geprägt ist von starkem Harndrang, mit erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie, welche mit oder ohne Dranginkontinenz einhergehen kann, eine komplexe Differenzialdiagnose dar. Sie wird u.a. durch eine Überaktivität des Detrusors ausgelöst [6-8]. 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 (hypersensitive Blase) wider, kann aber auch Symptome der OAB aufzeigen [8, 13, 29, 33, 37, 263, 264].

Eine Übersicht über die weiteren wesentlichen Differenzialdiagnosen im Bereich des Muskel-/Skelettsystems bzw. des Bindegewebes, gastrointestinaler Erkrankungen, gynäkologischer und neurogener Ursachen, psychischer Störungen und urologischer Erkrankungen, zeigt [Tabelle 9](#) (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

Diese Differenzialdiagnosen gilt es sowohl im Rahmen der Anamnese ([s. Kap. 3.2 Anamnese](#)) als auch im Rahmen der weiteren Diagnostik zu berücksichtigen.

Tabelle 9: Differenzialdiagnosen der IC/BPS [Nach: [265, 266]]

Erkrankungen des Muskel-/Skelettsystems und des Bindegewebes	Beckenbodendysfunktion Chronische Rückenschmerzen Fibromyalgie Hernien Maligne Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • des Muskel-/Skelettsystems und • des Bindegewebes Myofasziale Schmerzen, Triggerpunkte Narbenschmerzen Kokzygodynie Zytokinpolymorphismus (Individuelle genetische Entzündungsneigung (IL1 α , IL1 β , TNF α , IL1RA)) Neuralgien/Neuropathisches Schmerzsyndrom Nervenkompressionssyndrome
---	--

Gastrointestinale Erkrankungen	<p>Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen</p> <p>Chronische Obstipation</p> <p>Chronische intestinale Pseudoobstruktion</p> <p>Chronische Gefäßkrankheiten des Darmes (z.B. chronische Mesenterialischämie)</p> <p>Chronische Rektum und Analerkrankungen (z.B. Proktitis, Fissuren, Fisteln)</p> <p>Dünn- oder Dickdarmstenosen</p> <p>Divertikulose oder chronische Divertikulitis</p> <p>Maligne intestinale Erkrankungen</p> <p>Reizdarmsyndrom</p> <p>Briden</p> <p>Chronisches oder intermittierendes Analschmerzsyndrom</p> <p>Sonstige nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis (z.B. allergisch, alimentär, mikroskopisch, kollagen, lymphozytär, toxisch, aktinisch)</p> <p>Benigne und maligne Obstruktionen und Stenosen des GI-Trakts</p>
Gynäkologische Ursachen	<p>Hormonmangel</p> <p>Endometriose/Adenomyosis</p> <p>Vaginismus</p> <p>Adhäsionen</p> <p>Fehlbildungen</p> <p>Maligne gynäkologische Erkrankungen</p> <p>Leiomyome</p> <p>Ovarian retention syndrome/ovarian remnant syndrome (residual ovary syndrome)</p> <p>Dysmenorrhoe</p> <p>Pelvic inflammatory disease und deren Folgen (PID)</p> <p>Radiogene Veränderungen</p> <p>Venöse Stauung im kleinen Becken (pelvine Varikose)</p> <p>Zervikale Stenose mit Hämatometra</p> <p>Descensus genitalis</p> <p>Kolpitis (unspezifisch, bakteriell, STD, Vaginalmykose (Candida), Aktinomykose, atrophische, allergische, desquamativ, inflamatorisch, Fremdkörper)</p> <p>Vulvo-/Vestibulodynie</p> <p>Schmerzsyndrom nach Netzimplantation</p>
Neurogene Ursachen	<p>Herpes genitalis</p>



	<p>Nervenkompressionssyndrom</p> <p>Neuralgien/neuropathisches Schmerzsyndrom</p> <p>Varicella zoster</p>
Psychische Störungen	<p>Esstörungen (z. B. Anorexie, Bulimie)</p> <p>Anhaltende somatoforme Schmerzstörung</p> <p>Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren</p> <p>Undifferenzierte Somatisierungsstörung</p> <p>Somatoforme autonome Funktionsstörung des unteren Gastrointestinaltraktes bzw. des urogenitalen Systems</p> <p>Schmerzen im Rahmen von dissoziativen Sensibilitäts- und Empfindungsstörungen</p> <p>Posttraumatische Belastungsstörung</p> <p>Psychische Faktoren und Verhaltensfaktoren bei andernorts klassifizierten Krankheiten</p> <p>Anpassungsstörungen</p> <p>Affektive Störungen</p> <p>Schizophrene, schizotype und wahnhaftige Störungen</p> <p>Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom</p>
Urologische Erkrankungen	<p>Überaktive Blase</p> <p>Harnblasenfunktionsstörungen</p> <p>Chemozystitis</p> <p>Radiozystitis</p> <p>Chronische Harnwegsentzündungen (vor allem bakteriell, parasitär)</p> <p>Sexuell übertragene Erkrankungen (STD)</p> <p>Urethritis</p> <p>Chronische Prostatitis</p> <p>Maligne urologische Erkrankungen</p> <p>Urethralyndrom</p> <p>Urolithiasis</p>

3.2. Anamnese

3.1 Empfehlung

geändert 2024

Die zielgerichtete Anamnese der IC/BPS soll den Beginn, die Entwicklung und die Dauer der beklagten Symptome bis zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung erfassen, mögliche Auslöser der Symptome erfragen und systematisch (z.B. in Form einer Liste oder Tabelle mit Angabe der jeweiligen Symptomschwere) dokumentieren. Die Anamnese soll ferner Hinweise auf mögliche Differenzialdiagnosen liefern.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

3.2 Empfehlung

geändert 2024

Es soll eine aktuelle Therapie- und Medikationsliste im Rahmen der Anamnese bei IC/BPS erstellt werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (93%)

3.3 Empfehlung

geändert 2024

Sämtliche bekannte Komorbiditäten/Erkrankungen und deren Therapien sollen im Rahmen der Anamnese bei IC/BPS erfasst und beschrieben werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (93%)

Am Anfang einer Behandlung steht eine ausführliche Anamnese, die möglichst verschiedene Ebenen und Dimensionen erfasst.

Zunächst ist eine Dokumentation des Beginns und die Entwicklung der beklagten Symptome bis hin zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung sowie mögliche Auslöser der Symptome anzustreben (z. B. Pubertät, Sex, Infektionen, STD, Wechseljahre, Auslandsaufenthalte, Hormontherapie, Chemotherapie, Antiinfektiva).

Im Rahmen einer präzisen Symptombeschreibung sind insbesondere die Zeitpunkte der einsetzenden Beschwerden und ob und wann sich diese z. B. unter bestimmten Verhaltensweisen verstärkt oder verbessert haben von zentraler Bedeutung [267]. Um eine Endometriose abzugrenzen, ist eine mögliche Zyklusabhängigkeit der Schmerzen zu erfragen.

Zentrale Aspekte für die Anamnese:

- Lokalisation der Beschwerden (z. B. in der Harnblase, der Harnröhre, der Scheide oder im Unterbauch)
- Ausstrahlung der Beschwerden,
- Zu- oder Abnahme der Beschwerden z. B. bei Blasenfüllung oder Entleerung,
- Beschreibung/Qualität der Beschwerden (z.B. Druck, Drang, Brennen, Stechen),



- Zeitpunkt der Beschwerden (z.B. nach der Miktion, zyklisch, menstruationsabhängig, während oder nach der Penetration oder sexueller Stimulation),
- Geschlechtsverkehr (z.B. Orgasmus möglich oder verstärkt dieser die Beschwerden?)

Da eine IC häufig auch mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit einhergehen kann [243] ist eine Abhängigkeit der Beschwerden von der Nahrungsaufnahme nach Nahrungsmitteln und Nahrungsmittelunverträglichkeiten bereits anamnestisch differenziert zu dokumentieren. Dieses ermöglicht neben einem tieferen Verständnis der beklagten Beschwerden bereits verhaltenstherapeutische Ansätze für die weitere Therapie. Im Rahmen der Nahrungsmittelunverträglichkeiten ist das Erfassen von Abneigungen/der Vermeidung gegenüber/von bestimmten Nahrungsmitteln und der Gewichtsentwicklung sinnvoll, um eine Mangelernährung frühzeitig erkennen zu können.

Frage- und Dokumentationsbögen stellen für die Anamnese eine sinnhafte Ergänzung dar. Pollakisurie und Miktionsvolumen sollten durch ein dreitägiges Miktionsprotokoll erfasst werden [111]. Der **Deutsche Schmerz-Fragebogen** [268] wurde von der Arbeitsgruppe "Standardisierung und Ökonomie in der Schmerztherapie" der Deutschen Sektion der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) entwickelt und validiert [268] und basiert auf einem bio(medizinischen)-psychosozialen Schmerzmodell. Neben detaillierten Fragen zur phänomenologischen und mechanistischen Charakterisierung des zugrundeliegenden Schmerzproblems, visuellen Analogskalen zur Erfassung der Schmerzintensität und umfangreichen Verfahren zur Dokumentation bisheriger Therapiemaßnahmen und individueller Besonderheiten (Ko-Medikation, Begleiterkrankungen, etc.) wird auch das psychische Befinden und die demographische und sozialrechtliche Situation sowie die Lebensqualität der Patienten bewertet

Im Rahmen der modernen Schmerzdiagnostik stehen zudem noch folgende weitere Frage- und Dokumentationsbögen zur Verfügung:

- „O’Leary-Sant interstitial cystitis problem and symptom indices“ (ICPI/ICSI)*
- „Pelvic Pain and Urgency/Frequency patient symptom scale“ (PUF)*
- „Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score“ (BPIC-SS)*
- „Female Sexual Function Index“ (FSFI-d)
- „Brief Pain Inventory“ (BPI)
- „painDETECT Fragebogen“ (PD-Q)

* ICPI/ICSI, PUF und BPIC-SS sind noch nicht in deutscher Sprache validiert. Der BPIC-SS ist in einer linguistisch validierten deutschen Version verfügbar.

Im Rahmen der Anamnese ist auch die psychosoziale Kondition der Patienten zu erfassen (Stress, Beruf, Karriere, Freizeit, Hobbies, Sport, gesellschaftliche Aktivitäten, Partnerschaft, gelebte und gewünschte Sexualität, Angst, Depression, Hilflosigkeit) und der Einfluss der Erkrankung auf diese und umgekehrt [66, 269]. Kontrazeption, Schwangerschaften, Geburten und

Abbrüche, körperlicher sexueller oder psychischer Missbrauch, Suchtverhalten und Substanzmissbrauch stellen dabei zentrale und zu erfragende Aspekte dar.

Das Vorhandensein von somatischen Belastungsstörungen, welche sich bei IC/BPS-Patienten aufgrund des langjährig bestehenden Krankheitsbildes entwickeln können, ist anhand von drei Kriterien zu überprüfen und zu erkennen [94]:

Kriterium A

Somatische Symptome, die belasten oder zu Störungen des Alltagslebens führen.

Kriterium B

Psychologische Merkmale bezogen auf (ein) körperliche/s Symptom/e, übertriebene anhaltende Gedanken über die Ernsthaftigkeit vorliegender 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 Gesundheitsorgen aufgebracht werden (Verhaltensdimension).

Kriterium C

Symptombelastung ist persistierend (meist länger als sechs Monate).

Für die Diagnose einer somatischen Belastungsstörung nach DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) müssen die Kriterien A, B (mindestens eins von drei psychologischen Dimensionen) und C erfüllt sein [270, 271].

3.3. Biomarker

3.4 Statement

geändert 2024

Biomarker spielen in der heutigen klinischen Routine der IC/BPS keine Rolle.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Aktuell stehen noch keine Biomarker für IC/BPS zur Verfügung [272-276], obwohl schon sehr viele Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Ansätzen mögliche Biomarker vorgeschlagen haben. Abhängig von der Nachweismethode variieren die vorgeschlagenen Biomarker stark. Auch die Uneinigkeit der offiziellen internationalen Gremien über Definition, Nomenklatur und Terminologie der IC/BPS, die Schwierigkeit, Frühformen zu erkennen und die Überlappung der IC/BPS-Symptome mit Symptomen ähnlicher Krankheitsbilder (Urethrasyndrom, OAB, Vulvodynie oder Endometriose) tragen dazu bei, dass bis heute kein allgemein akzeptierter Marker gefunden worden ist [277].

Für die Diagnose der IC/BPS wären Biomarker wünschenswert. Verschiedene Forschungsansätze untersuchten inflammatorische, neurogene oder metabolische Marker. Quantifiziert wurden hauptsächlich Proteine, Metabolite oder RNA in Urin, Serum oder Blasengewebe [273-276]. Vorgeschlagene

Kandidaten für Biomarker sind Wachstumsfaktoren, Methylhistamin, Glykoproteine, Chemokine und Zytokine [275]. Die Möglichkeit der „Omics“-Analysen und das große „MAPP Research Network“ in den USA trugen zwar zum Verständnis der Pathophysiologie bei, brachten andererseits aber auch eine Vielfalt von weiteren möglichen Biomarkern hervor [274] ([Tabelle 10](#)).

Tabelle 10: Publikationen und Nachweismethoden zur Identifikation von Biomarkern im Urin bei IC/BPS

Publikationen und Nachweismethoden zur Identifikation von Biomarkern im Urin bei IC/BPS Publikation	Nachweismethode	Biomarker
Corocoran 2013 World J Urol [278]	Multiplex Zytokin Analyse (ELISA)	IL-16, VCAM-1, ICAM-1
Jiang 2020 Am J Physiol Renal Physiol [279]	Multiplex Zytokin Analyse (ELISA)	MCP-1, CXCL10, Eotaxin-1, IL-7, RANTES
Furuta 2018 Int Urogynecol J [280]	Immunassay Kit (ELISA)	VEGF, CXCL10
Vera 2018 Urology [281]	ELISA	Macrophage migration inhibitory factor
Lamb 2017 PlosOne [282]	ELISA, Zytokine (Bladder Permeability Defect Risk Score: BP-RS)	GRO, IL-6, IL-8
Niimi 2018 NAU [283]	ELISA, Chemokin/Zytokin-Kit	CXCL10
Tyagi 2012 J Urol [284]	ELISA, Chemokin/Zytokin-Kit	CXCL10, CXCL1, IL-6, NGF
Parsons 2020 Int J Urol [285]	Reversed Phase HPLC	1-Methyladenosin, 1-Methylguanin, N ² ,N ² -Dimethylguanin und L-Tryptophan

Keay 2001 Urology [286]	3H-Thymidin- Inkorporationsassay, ELISA	APF, EGF
Erickson 2007 J Urol [287]	3H-Thymidin- Inkorporationsassay, ELISA	APF
Siddiqui 2012 BMC Microbiol [142]	Microbiomics, Sequenzierung 16 S rRNA	Reduzierte Diversität der Keime, mehr vom Genus Lactobacillus
Kind 2016 Scientific Rep [288]	Metabolomics, GC-MS	Erythronsäure, Histidin
Parker 2016 EBioMedicine [289]	Metabolomics, LC-MS	Etiocolan-3 α -ol-17-one sulfat (Etio-S)
Wen 2015 J Proteome Res [290]	Metabolomics, NMR	Tyramine, 2-Oxoglutarate
Canter 2008 Am J Obstet Gynecol [291]	Proteomics, Polyacrylamide- Gele, Massenspektrometrie	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain (H)4
Liu 2020 J Cell Biochem [292]	RNA Isolation aus Exosomen (Vesikel) im Urin, Quantifizierung mit RT-qPCR	Long noncoding RNA (MEG3)
Blalock 2012 J Urol [293]	Genexpression Arrays mit RNA isoliert aus Urinsediment	Erhöhte Expression von Entzündungsgenen

Heute wird die IC/BPS nach wie vor aufgrund der klinischen Präsentation diagnostiziert. Die Harnblasenkapazität in Narkose wurde als Marker für die Ausprägung der IC/BPS vorgeschlagen [294, 295]. Die Blasenbiopsie dient zum Ausschluss einer Malignität und ist für eine Diagnose der HIC möglicherweise hilfreich, liefert aber keine histopathologische Diagnose [2, 9, 102, 154]. Erstaunlich ist, dass die Zystoskopie in den USA – im Gegensatz zu Europa und Japan – noch nicht zur Routinediagnostik gehört [5, 296].

3.4. Körperliche Untersuchung

3.5 Empfehlung

geändert 2024

Ein Schmerzmapping inklusive Dokumentation der Schmerzpunkte (Triggerpunkte) sollte bei IC/BPS-Patienten durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

3.6 Empfehlung

geändert 2024

Eine körperliche Untersuchung, inklusive einer rektalen Palpation bei männlichen Patienten oder eine vaginale Untersuchung bei weiblichen Patientinnen, soll bei IC/BPS-Symptomen durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Eine detaillierte körperliche Untersuchung der weiblichen und männlichen Genitalien sowie der Beckenregion ist notwendiger Bestandteil der diagnostischen Abklärung. Es gibt jedoch wenig Evidenz zum Ablauf der körperlichen Untersuchung bei IC/BPS-Symptomen.

Bei weiblichen Patientinnen ist die urogynäkologische Untersuchung in Steinschnittlage mit einer vaginalen Spiegeleinstellung mit geteilten Spekulen sinnvoll, um den urogynäkologischen Status zu erheben. Dabei werden die Fixierung der vaginalen Wände beurteilt und Hinweise auf eine Vaginitis, eine vaginalen Atrophie oder ein Harnröhrendivertikel beachtet [297]. Außerdem ist eine vaginale Palpation des Blasenbodens und der Urethra empfehlenswert, um Schmerzpunkte identifizieren zu können.

Im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit ist die gynäkologische Vorstellung von Frauen mit IC/BPS-Symptomen sinnvoll.

Bei Männern mit IC/BPS-Symptomen liefert die Untersuchung der penoskrotalen Region und die rektale Palpation der Prostata möglicherweise weitere Hinweise und ermöglicht darüber hinaus gegebenenfalls eine Identifikation der Schmerzregionen.

Besonderer Bedeutung kommt der Untersuchung des Beckenbodens zu, die unter [3.4.1](#) besprochen ist.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung ist ein Schmerzmapping durchzuführen. Dabei werden Schmerzpunkte erfasst.

3.4.1. Beckenbodenfunktionsuntersuchung

3.7 Empfehlung

geändert 2024

- a) Bevor eine körperliche Untersuchung bei IC/BPS durchgeführt wird, sollte im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung eine Aufklärung und konsensuelle Abstimmung über deren Inhalt und Ablauf erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

- b) Bei der vaginalen/rektalen Untersuchung sollte besonderes Augenmerk auf das Vorhandensein von Druckempfindlichkeit, Tenderpunkten und Tonuserhöhung als auch verminderter Relaxation der verschiedenen Beckenbodenmuskeln gelegt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

- c) Die vaginale/rektale Untersuchung sollte sensibel im Hinblick auf Ängste und Schmerzen durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Am Anfang jeder Beckenbodenevaluation steht eine ausführliche Anamnese [298]. Die anschließende körperliche Untersuchung dient dazu, funktionelle und strukturelle Defizite zu evaluieren. Eine beckenbodenspezifische Funktionsuntersuchung besteht aus Inspektion und einer vaginalen und/oder analen Palpation [7, 123, 124, 299]. Bei Bedarf werden weitere diagnostische Tests und Messinstrumente, wie beispielsweise Oberflächen-Elektromyographie (Biofeedback), Dynamometrie, Strain Elastographie oder Echographie angewandt [123, 127].

Bei der Inspektion in Ruhe werden Hautveränderungen, Narben, die Länge des Damms und die Öffnung des Hiatus beobachtet. Bei einer Kontraktion des Beckenbodens wird die perineale Elevation und bei der Relaxation die Vollständigkeit und zeitgerechte, deszendierende Bewegung des Perineums evaluiert. Weiterhin wird die Bewegung des Perineums während des Hustens beobachtet, wobei keine deszendierende Bewegung erwartet wird. Beim Pressen (wie zum Stuhlgang) wird ein deszendierendes Perineum und beim Valsalva-Manöver wird eine Elevation des Perineums erwartet. Bei der vaginalen/rektalen Palpation wird der Tonus des Beckenbodens beurteilt. Während einer Beckenbodenkontraktion erfolgt mithilfe der vaginalen/rektalen Palpation die Bewertung von Muskelkraft (bewertet mit u.a. der ICS-Skala oder der modifizierten Oxford-Skala), Kontraktionsrichtung (cranioventral), Ausdauer, Wiederholbarkeit der Kontraktionen, Anzahl der schnellen Kontraktionen, Relaxation nach der Kontraktion, Ko-Kontraktion mit dem M. transversus abdominis und dem urethralen Lift. Ein systematischer Review von Kapurubandara et al. über diagnostische Tests zur Erkennung von myofaszialen Schmerzen des Beckenbodens ergab keinen Konsens hinsichtlich diagnostischer Kriterien für Beckenbodenmyalgie mit oder ohne Tenderpoints [300]. Die vaginale Palpation bleibt der Goldstandard für das Assessment zur Evaluation

einer Beckenbodenmyalgie [300], wobei eine Druckempfindlichkeit bei der Untersuchung als ungewöhnlicher Befund bei asymptomatischen Individuen anzusehen ist [301]. Die vaginale Untersuchung der Beckenbodenmuskulatur zeigt sich als ein reproduzierbares Bewertungsinstrument mit guter Interrater- und Intrarater-Reliabilität [300]. Empfehlungen für die Palpation als Assessment bestehen aktuell auf Grundlage einer Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz und umfassen die Verwendung eines einzigen Fingers (62%, 34/55 Patienten), transvaginaler Palpation (75%, 41/55), Palpation der Levator-Ani-Muskulatur (87%, 48/55) und des M. obturator internus (45%, 25/55). Zusätzlich ist eine Erhebung des subjektiven Schmerzniveaus auf einer Skala (NRS, VAS) während der Palpation (51%, 28/55) sinnvoll.

Sowohl die beckenumgebenden Strukturen als auch zentralnervöse Mechanismen können Auswirkungen auf die Beckenbodenfunktion haben und sind möglichst zusätzlich zu untersuchen [123].

Die Muskulatur des Beckenbodens kontrahiert automatisch in Situationen, die als bedrohlich wahrgenommen werden [302]. Studienergebnisse zeigen, dass Frauen, die an IC/BPS leiden, bis zu doppelt so häufig sexualisierte Gewalterfahrungen gemacht haben als nicht Betroffene [60]. Trotz aktiver Nachfrage werden sexualisierte Gewalterfahrungen im medizinischen Kontext häufig nicht offengelegt und körperliche, insbesondere vaginale Untersuchungen können für Betroffene von Gewalt eine belastende Situation darstellen [303].

3.5. Urinuntersuchung

3.8 Statement

geändert 2024

Das Vorliegen einer akuten oder chronischen bakteriellen bzw. mykotischen Besiedlung oder Urogenitalinfektion bzw. ein Virusnachweis in Urin oder Harnblasengewebsprobe schließen das Vorhandensein einer IC/BPS nicht aus.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

3.9 Empfehlung

geändert 2024

Eine Urinuntersuchung hinsichtlich Mikrohämaturie, Leukozyturie, Nitriturie und bakterieller bzw. mykotischer Harnwegsinfektion soll bei IC/BPS erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

3.10 Empfehlung

geändert 2024

Eine sexuell übertragene Erkrankung (STD) sollte bei IC/BPS durch eine Nukleinsäure-Amplifikations-Technik (NAAT) wie z.B. PCR ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (95%)

3.11 Empfehlung**geändert 2024**

Im Falle einer sterilen Leukozyturie sollte bei IC/BPS ein Tuberkuloseausschluss erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

3.12 Empfehlung**geändert 2024**

Nach Viren, Archaeen, Mikrobiomveränderungen oder Biomarkern im Urin sollte außerhalb klinischer Studien bei IC/BPS nicht gesucht werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

3.13 Statement**geändert 2024**

Die Wertigkeit der Urinzytologie bei IC/BPS-Patienten zum Ausschluss eines Harnblasenkarzinoms als Differentialdiagnose ist nicht geklärt. Eine Urinzytologie ist einem Schnelltest vorzuziehen. Sie ersetzen keine Urethrozystoskopie.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Urinstatus und konventionelle Urinkultur

In einer Studie von Swamy et al. fand sich in einer gemischten Gruppe von 624 Patientinnen mit LUTS, OAB und/oder IC/BPS bei 79% eine mikroskopische Leukozyturie, bei 16% eine positive Urinkultur ($>10^5$ KBE/ml) und bei 7% eine Nitriturie [305]. 18% der IC/BPS-Patientinnen wiesen in einer Studie von Warren et al. bei Beginn der Beschwerden eine positive Urinkultur auf (14/23 E. coli) [121]. L-Formen von Bakterien mit fehlender Zellwand werden durch konventionelle Urinkulturen nicht entdeckt, fanden sich aber bei 50% (9/18) der Patienten mit IC/BPS (0/20 der Kontrollen) mit steriler Urinkultur bei Aydogan et al. (6/9 Pseudomonas aeruginosa) [115]. Al Hadithi et al. zeigte, dass bei 91 Harnblasenbiopsien von IC/BPS Patientinnen die PCR für 16s ribosomale DNA bei allen negativ war [306].

Sexuell übertragbare Erkrankungen

In einer Studie von Potts et al. fanden sich bei 23 von 48 (48%) der Patientinnen mit Verdacht auf IC/BPS in der Katheterurinkultur Mollicutes (22 Ureaplasma urealyticum, 1 Mycoplasma hominis) und keine Chlamydien [307]. Xie et al. zeigte, dass bei 146 Patientinnen mit Urethritis posterior als wichtiger Differentialdiagnose der IC/BPS bei 25% (37) Mycoplasma genitalium in der Urinkultur festgestellt wurde [308]. 12% der IC/BPS-Patientinnen bei Peters et al. berichteten anamnestisch über Chlamydieninfektionen [309]. In 91 Biopsien von IC/BPS Patientinnen fanden Al Hadithi et al. keine Chlamydien DNA [306]. In einer retrospektiven Analyse von 33 Harnblasen-PEs bei IC/BPS konnte per PCR ein Befall mit Gardnerella vaginalis ausgeschlossen werden [310].

Eine einheitliche Empfehlung zur Urinuntersuchung auf sexuell übertragbare Erreger, besonders bei symptomatischen Patienten mit negativer Urinkultur und

Pyurie, erfolgte in den diversen Guidelines aufgrund eines niedrigen Evidenzlevels, bis 2017 nicht [304]. Aufgrund der vorliegenden Daten empfahlen Combaz-Söhnchen und Kuhn 2017 in einer Übersichtsarbeit die Durchführung einer PCR-Untersuchung auf *Mycoplasma genitalium* und *hominis* sowie *Ureaplasma urealyticum* bei allen Patientinnen mit IC/BPS-Verdacht. Die Ergebnisse von Harnröhrenabstrichen waren dabei aussagekräftiger als von Morgenurin oder Vaginalabstrichen [311].

Aufgrund der vorliegenden Daten sind PCR-Panels bei Patienten mit IC/BPS zur Suche nach STD-Erregern (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*) eine sinnvolle Maßnahme. Im Detail verweisen wir auf die aktuell in Überarbeitung befindliche S2k-Leitlinie 059-006 "Sexuell übertragbare Infektionen (STI) - Beratung, Diagnostik, Therapie" [312].

Pilze

Daten zum konventionellen Nachweis von Pilzen in der Urinkultur bei Patienten mit IC/BPS- liegen bisher nicht vor. Bei Mikrobiomuntersuchungen mittels PCR im Mittelstrahlurin korrelierte die Symptomschwere bei IC/BPS mit dem Nachweis von Pilzen überhaupt, mehr unterschiedlichen Pilzspezies sowie dem Nachweis von *Candida* und *Malassezia* [313].

Archaea

Möglicherweise spielen Archaeen bei der Genese von Harnwegsinfektionen eine Rolle [113]. Untersuchungen zu einer möglichen Bedeutung bei IC/BPS gibt es bisher nicht.

Viren

Zahlreiche Viren können eine Zystitis auslösen oder in der Harnblase/im Urin gefunden werden (Adenoviren, Covid-19 Viren, Herpes simplex, Epstein-Barr-Viren, HIV, HPV, Influenzaviren, Polyomaviren, Zytomegalieviren) [111, 314, 315]. Mehrere Studien zeigen, dass durch PCR in bis zu 95% der Urinproben bei IC/BPS-Patienten Polyomaviren nachgewiesen werden können [316-318]. Bei Al Hadithi et al. waren 91 Blasenbiopsien von 91 IC/BPS Patienten negativ auf Adenoviren, CMV, Herpesvirus Typ 1 und 2 sowie HPV [306]. Jhang et al. berichteten über den Nachweis von EBV-DNA in den PEs von 46% ihrer IC/BPS-Patienten (n=28) versus 10% bei den Kontrollen (n=10) [315]. Aufgrund nur weniger therapeutischen Möglichkeiten und weiterhin unklarer Bedeutung des Virusnachweises ist ein routinemäßiger Virusnachweis im Urin bei v.a. IC/BPS zu vermeiden.

Tuberkulose

Eine Urogenitaltuberkulose als Differentialdiagnose ist insbesondere bei Vorliegen einer sterilen Leukozyturie auszuschließen [319].

Urinmikrobiomanalyse

Da Urinmikrobiomanalysen bei IC/BPS keine eindeutigen Ergebnisse ergeben haben, sind diese nicht außerhalb von klinischen Studien durchzuführen (Details und Literatur siehe [Kapitel 2.5.2 Infektionen](#) und [2.5.5 Mikrobiom](#))

Biomarker im Urin

Biomarker einschließlich Cytokine im Urin sind in der aktuellen klinischen Routine nicht einzusetzen (Details und Literatur siehe [Kapitel 3.3 Biomarker](#))

Ausschluss Harnblasenkarzinom

Die wichtige Differentialdiagnose Harnblasenkarzinom (BT) bei V.a. IC/BPS ist in der Regel durch die Urethrozystoskopie auszuschließen, da in ca. 1% der Fälle ein Harnblasenkarzinom initial nicht erkannt wird und 0,36% der IC/BPS-Patienten im Verlauf ein BT entwickeln [97] (siehe auch [Kapitel 2.4.4 Nichtharnblasenassoziierte Erkrankungen](#) und [3.1 Differentialdiagnose](#)). Wenn diese nicht zeitnah erfolgen kann, ist es möglich, Urinbefunde zu berücksichtigen. Stanford et al. berichteten bei 24% ihrer 100 IC/BPS-Patientinnen über eine Mikrohämaturie. Dabei waren alle Urinkulturen steril und endoskopisch fand sich bei allen Patientinnen kein Harnblasentumor [320]. In einer retrospektiven Studie fand sich bei 41% der IC/BPS-Patienten über 18 Monate mindestens eine Makrohämaturieepisode. 56 dieser 148 Patienten wurden mit Zytologie, Endoskopie und Probenentnahme weiter abgeklärt. Keiner wies einen Harnblasentumor auf [321]. Eine Mikrohämaturieabklärung bei Harnblasenkarzinomverdacht hat möglichst auch eine mikroskopische Beurteilung der Erythrozytenmorphologie zu umfassen [322]. Eine negative Urinzytologie schließt ein high grade Urothelkarzinom/Carcinoma in situ mit hoher Sicherheit aus [322]. Urinmarker sind zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms nicht zu verwenden [322]. Marker, die unspezifisch einen erhöhten Zellumsatz anzeigen, sind besonders anfällig für falsch-positive Ergebnisse, v.a. bei entzündlichen Differentialdiagnosen [322].

3.6. Spezifische Schmerzdiagnostik

3.14 Statement

geändert 2024

Die Abklärung der Schmerzen bei IC/BPS soll durch ein Basisassessment und den Einsatz von spezifischen Schmerzskalen wie GUPI, ICSI oder VAS erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

3.15 Statement

geändert 2024

Der V.a. eine begleitende chronische Schmerzerkrankung mit somatischen und psychischen Faktoren bei IC/BPS soll durch eine interdisziplinäre multimodale algesiologische Diagnostik („Assessment“) ergebnisoffen analysiert werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Die IC/BPS weist heterogene, teils individuell unterschiedliche Schmerzformen und –ausprägungen auf. Häufig sind chronische Beckenschmerzen (chronic pelvic pain, CPP) assoziiert. Für die Schmerzdiagnostik bei IC/BPS werden evidenzbasiert in Übereinstimmung zu den Empfehlungen für die Evaluierung von CPP analoge Vorgehensweisen empfohlen. Diese umfassen eine erweiterte Schmerzanalyse mit Berücksichtigung zentraler Sensitivierungssymptome inklusive psychischer, sozialer und umgebungsbedingter Einflussfaktoren (z.B. Schmerzgeneralisierung, unterschiedliche Schmerzformen, Hypersensitivierung, Schlafstörungen, psychische Erkrankungen). Ergänzend sollten neuralgiforme, neuropathische, nozioplastische und myofasziale Beschwerden differenziert werden. Das Vorliegen chronischer Kreuzschmerzen und eines Fibromyalgiesyndroms als auch gynäkologische und nicht-gynäkologische Schmerzursachen sollten identifiziert und berücksichtigt werden [323].

Im Einzelnen ist neben einem erweiterten Basisassessment [5] der Einsatz spezifischer Schmerzskalen, z.B. genito-urinary pain index (GUPI), interstitial cystitis symptom index (ICSI) oder visual analog scale (VAS), zur primären Schmerzerfassung als auch zur kontinuierlichen Beurteilung des Schmerztherapieerfolges grundlegend [5].

Diese Vorgehensweise entspricht den Empfehlungen für das Vorgehen beim Vorliegen chronischer Schmerzerkrankungen allgemein [324, 325]. Erfüllt eine Patientin mit IC/BPS auch die Kriterien für eine „Chronische Schmerzerkrankung mit somatischen und psychischen Faktoren (ICD-GM F45.41) [326], wird diese Erkrankung als eine eigenständige, zusätzliche Krankheitsentität gewertet [327]. Sie soll dann in einer interdisziplinären multimodalen algesiologischen Diagnostik („Assessment“) ergebnisoffen analysiert werden [328]. Die Diagnostik umfasst eine schmerzmedizinische, (schmerz)psychologische und (schmerz)physiotherapeutische Beurteilung unter Einbeziehung standardisierter Fragebögen (Deutscher Schmerzfragebogen mit Modul „Viszerale und urogenitale Schmerzen für Frauen/Männer“ [329, 330]) und eine abschließende Teambesprechung, in der die Indikationsstellung für eine interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie (IMST) erfolgen kann.

3.7. Zusätzliche Untersuchung

3.7.1. Urosonografie

3.16 Empfehlung

geändert 2024

Es soll bei IC/BPS eine Urosonographie erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Die Urosonografie dient zur weiteren Beurteilung urologischer Differenzialdiagnosen der IC. Andere Formen der Bildgebung haben derzeit nur einen limitierten Stellenwert und können eventuell optional durchgeführt werden. Die Durchführung neuer diffusionsgewichteter MRT-Studien des Beckens ist derzeit klinischen Studien vorbehalten und kann aufgrund der geringen Datenlage noch nicht ausreichend beurteilt werden [331, 332].

3.7.2. Uroflowmetrie

3.17 Empfehlung

geändert 2024

Es sollte bei IC/BPS eine Uroflowmetrie mit Restharnbestimmung erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Studiendaten zur Uroflowmetrie mit Restharnbestimmung bei IC/BPS liegen bisher nicht vor. Allerdings lassen sich damit wesentliche Probleme der Harnblasenfüllung und -entleerung darstellen.

3.7.3. Uroflow-EMG

3.18 Empfehlung

geändert 2024

Die Durchführung eines Uroflow-EMG kann bei IC/BPS erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Ergeben sich in der bisherigen Diagnostik Hinweise auf eine Beckenbodendysfunktion (siehe [Kapitel 2.5.3 Dysfunktion des Beckenbodens](#) und [Tabelle 9](#)) kann durch ein Uroflow-EMG eine ggf. gleichzeitig vorliegende funktionelle subvesikale Obstruktion erkannt werden.

3.7.4. Zystometrie und Druck-Fluss-Studie

3.19 Empfehlung

geändert 2024

Bei Bedarf kann die Durchführung einer Zystometrie und Druck-Fluss-Studie bei IC/BPS erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Das Vorliegen einer IC schließt eine gleichzeitig vorliegende Harnblasenfunktionsstörung nicht aus. Liegen hierfür Hinweise vor, kann eine urodynamische Untersuchung mit Füllzystometrie und Druckflussstudie wertvolle Zusatzinformationen zur Blasensensorik, Blasenkapazität, Detrusoraktivität und Blasenentleerung liefern [333]. Auch hier gibt es bisher keine kontrollierten Studien bei IC/BPS.

3.7.5. Urethrozystoskopie

3.20 Empfehlung

geändert 2024

a) Eine Urethrozystoskopie soll bei IC/BPS durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

3.20 Empfehlung**geändert 2024**

b) Die Durchführung unter Anästhesie soll angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

c) Unter Anästhesie kann eine Urethrozystoskopie um eine Hydrodistension erweitert werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Die Urethrozystoskopie dient zum einen zur Differenzialdiagnose anderer urologischer Pathologien mit ähnlichen Symptomen wie z. B. einer chronischen Zystitis, Blasensteinen und Blasentumoren.

Zum anderen sind mittels dieser Untersuchung IC-hinweisende Blasenschleimhautveränderungen erkennbar, wie petechiale Blutungen, Glomerulationen, Hypervaskularisationen oder ein pergamentartiges Urothel (IC vom Nicht-Hunner-Typ). Die Merkmale einer Hunnerläsion (IC vom Hunner-Typ) hingegen bestehen in einem rötlich, gefäßarmen Schleimhautareal mit zulaufenden Umgebungsgefäßen und bedeckenden Fibringerinnseln oder zentralen Narben. Durch die Anwendung des Narrow-Band-Imaging (NBI) bei der Urethrozystoskopie sind Schleimhautläsionen besser erkennbar [2, 334].

Ein bei der Standardzystoskopie ohne Hydrodistension „normal“ erscheinendes Blasenschleimhautrelief schließt eine IC jedoch nicht aus, Frühformen der IC ohne urethrozystoskopischen Befund können hier schwierig zu entdecken sein.

3.7.6. Diagnostische Hydrodistension**3.21 Empfehlung****geändert 2024**

a) Die Durchführung einer diagnostischen Hydrodistension soll bei unauffälliger Urethrozystoskopie oder ausgeprägten Symptomen bei IC/BPS durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

b) Eine Hydrodistension soll unter anästhetischen Bedingungen durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Liegt ein unauffälliger oder nicht eindeutiger Urethrozystoskopiebefund vor oder wenn die normale Urethrozystoskopie für die Patientin/den Patienten z. B. aufgrund von Blasenschmerzen oder geringem Miktionsvolumen nicht tolerabel ist, ist eine diagnostische Hydrodistension durchzuführen.

Diese Untersuchungstechnik ist immer in Narkose (Allgemein- oder Spinalanästhesie) oder unmittelbar nach EMDA durchzuführen, da die schon bestehenden Blasenschmerzen bei zunehmender Blasenfüllung der ohnehin meist reduzierten Blasenkapazität zunehmen und vegetative Reaktionen bei der Dehnung der Blasenwand auftreten können. Gegebenfalls ist auch eine Elektrokoagulation bei Blutungen notwendig.

Die Beobachtungen sind dabei möglichst immer standardisiert durchzuführen und nach Möglichkeit mit Fotodokumentation zu belegen. Die Untersuchung beginnt immer bei zunächst entleerter Harnblase. Es erfolgt ein Auffüllen der Harnblase unter permanenter Sicht (70°-Optik) mit definiertem Wasserdruck von 60-80 cm im Zulauf (NaCl, Purisole), entweder bis der Zulauf selbstständig stoppt (individuelle Narkosekapazität) oder eine Blasenkapazität von maximal 800 bis 1000 ml erreicht ist. Der intravesikale Füllungsdruck wird nachfolgend weiterhin unter Sicht 1 bis 3 min gehalten. Hierbei und bei der Entleerung wird dann unter Sicht beobachtet, ob sich die IC-typischen Schleimhautveränderungen wie z. B. Glomerulationen, Petechien, Mucosa-Cracking oder wasserfallartige Blutungen zeigen [335, 336].

3.8. Kaliumchlorid-(KCl)-Test

3.22 Statement

geändert 2024

Wegen der nicht einheitlichen Definitionen von cut-offs bzw. Normwerten und der (Schmerz-) Belastung der Patienten hat der KCl-Test in der Diagnostik der IC/BPS einen untergeordneten Stellenwert.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Der Kaliumchlorid-(KCl-)Test wird am wachen Patienten durchgeführt. Er gibt Aufschluss über ein erhöhtes Schmerzempfinden. 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 [337-339].

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, Strahlencystitis und bei akuter Harnwegsinfektion positiv (Sensitivität für LUDE - lower urinary dysfunctional epithelium). Bei 98,3% (Spezifität) der Gesunden ist er negativ [340, 341].

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 [342].

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 [9].

In einem modifizierten Test wird eine 0,2 molare KCl-Lösung verwendet, um die Schmerzhaftigkeit des Verfahrens zu reduzieren. Die Autoren konnten eine 30%ige Reduktion der maximalen Blasenkapazität bei IC/BPS-Patienten

gegenüber physiologischer NaCl 0,9% nachweisen. Die Untersuchung war schmerzlos bei allen Kontrollpersonen und 82% der IC-Patienten gegenüber einer Füllung mit physiologischer Kochsalzlösung [343].

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 zum Teil Lidocain (200 mg/10 ml) mit 8,4% Natriumbikarbonat kombiniert. Die Beschreibungen reichen von einer Einmal-Instillation für eine Stunde bis hin zur kontinuierlichen Gabe über zwei Wochen. Ein einheitliches, standardisiertes Vorgehen wurde noch nicht beschrieben [344, 345].

3.9. Biopsie der Harnblasenwand

3.23 Statement

geändert 2024

Für die Diagnosesicherung der IC/BPS spielen Biopsien aus der Harnblase eine untergeordnete Rolle.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

3.24 Statement

geändert 2024

Eine IC/BPS kann durch eine Biopsie weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

3.25 Empfehlung

geändert 2024

a) Blasenbiopsien sollten bei entsprechenden Hinweisen zum Ausschluss anderer Pathologien, insbesondere eines Carcinoma in situ, bei IC/BPS durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

b) Biopsien sollten aus der Blasenwand unter Einschluss des Detrusors erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

c) Bei makroskopisch unauffälligem Befund der Harnblase sollten außerhalb von Studien keine randomisierten Mehrfachbiopsien (Mapping) durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Blasenbiopsien sind wichtig, um andere Krankheiten, wie zum Beispiel ein Carcinoma in situ auszuschliessen, aber sie sind nicht essentiell für die Diagnose der IC/BPS. Die Histologie kann für die Diagnose der IC/BPS hilfreich sein [2]. Die Biopsie muss nicht zwingend aus einer Hunner Läsion entnommen werden.

Bei histologischen Untersuchungen von HIC Blasenbiopsien zeigte sich, dass das Urothel innerhalb der HL sehr stark defekt ist oder komplett fehlt und in Regionen ausserhalb der HL auch, aber weniger stark defekt ist [9]. Interessanterweise unterschieden sich Blasenbiopsien aus diesen beiden Regionen hinsichtlich der Entzündung wenig. Histologisch und auf Genexpressionsebene konnten dichte Lymphozyteninfiltrate resp. hohe Expressionen von Entzündungsmarkern in der ganzen Blase detektiert werden, auch dort, wo die Blasenwand zystoskopisch unauffällig schien (Pancystitis) [2, 4, 9, 155].

In der Praxis hat sich eine Probengröße von 3mm x 3mm x 3mm als günstig erwiesen, um damit genügend tief zu sein, um neben Urothel und Submucosa auch den Detrusor erfassen zu können. Dieses Volumen der Biopsie kann in der Regel nur mit einer Elektroresektion oder mit speziellen Biopsiezangen erreicht werden. Bei HIC ist die Biopsie vom Rand der HL und nicht vom Zentrum zu nehmen. Zur Darstellung von Lymphozyten und Urothel genügt die klassische Hämatoxylin-Eosin-Färbung [102].

3.10. Stuhlanalyse

3.26 Statement

geändert 2024

Zum jetzigen Zeitpunkt kann bei IC/BPS eine Stuhlmikrobiomanalyse nicht empfohlen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Mittlerweile werden Sequenztechniken mit einer spezifischeren Analyse des Darmmikrobioms kommerziell angeboten, die aber noch nicht Bestandteil der klinischen Routinediagnostik sind, da bis heute nicht klar ist, welche Bedeutung die meisten Bakterien für die Gesundheit haben [346, 347]. Das gilt auch für IC/BPS.

Allerdings gibt es in der Integrativen Medizin Stuhlanalysen mittels Kulturnachweis und Polymerasekettenreaktion, in denen Schlüsselbakterien wie beispielsweise *Faecalibacterium prausnitzii* bestimmt werden können. *Faecalibacterium prausnitzii*, einer der wichtigsten Butyratbildner [348], war in der bisher einzigen Darmmikrobiomuntersuchung bei IC/BPS vermindert [153]. Butyrat stärkt das Darmepithelium und stabilisiert die lokale Immunabwehr [349]. Es entsteht beim Abbau von löslichen Ballaststoffen.

3.11. Bildgebung

3.27 Statement

geändert 2024

Die radiologische Bildgebung ist kein Mittel zur Standarddiagnostik der IC/BPS. Es existieren weder Studien mit größeren Fallzahlen noch randomisierte Vergleichsstudien. Sie hat aber ihre Indikation im Rahmen der Differenzialdiagnostik.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

3.28 Empfehlung

geändert 2024

Die radiologische Bildgebung hat bei IC/BPS Studiencharakter. Sie kann unter Beachtung der Patientensicherheit vorgenommen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Radiologisch bildgebende Verfahren für die nicht invasive Diagnostik, Therapie oder Verlaufsbeobachtung bei der IC/BPS sind bisher nicht im klinischen Einsatz. Nur wenige Berichte beschreiben den Einsatz der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der IC/BPS.

Magnetresonanztomographie

In einer Machbarkeitsstudie wurde mittels 3T-MRT bei sechs Probanden die Blasenwanddicke untersucht. Die MR-Limitationen des Auflösungsvermögens für die Harnblasenwand wurde durch die Gabe einer Kontrastmittelmischung (Gadobutrol und Ferumoxytol), einer großen Auslesebandbreite für 5mm-Einzelschichten in T1-Wichtung und weiteren technischen Einstellungen reduziert. Es ließen sich bei den IC/BPS-Patientinnen (zwei Hunner-Typ IC und zwei Nicht-Hunner-Typ) gegenüber den zwei gesunden Probanden eine Reduktion der Blasenwanddicke nachweisen [350]. Das Füllungsvolumen der Harnblase während der Untersuchung wurde nicht beschrieben.

Eine veränderte Blasenwandpermeabilität und schmerzassoziierte Signalveränderungen im ZNS konnten Untersuchungen am Tiermodell und Menschen mittels kontrastmittelverstärktem diffusionsgewichtetem MRT zeigen. Kontrastmittel werden normalerweise von Membranen blockiert. Die verminderte Membranpermeabilität bei der IC/BPS durch gadolinumbasierte Kontrastmittel konnte insbesondere am Blasendach gezeigt und quantitativ gemessen werden [332, 350, 351].

Das Molekulare Target-MRT erlaubt die Bestimmung der Konzentrationen spezifischer molekularer Membranbestandteile in der Blasenwand. Dazu konnten Liganden-gekoppelte gadolinumhaltige Kontrastmittel eingesetzt werden, mit denen im Tiermodell u.a. das Tight junction-Protein Claudin, VEGFR1 oder Decorin bildmorphologisch dargestellt und dann quantifiziert werden konnte. Es gelang die sichere Differenzierung zwischen durch IC/BPS veränderter und gesunder Harnblase [332, 352].

Einen anderen Ansatz verfolgte eine Studie über die MR-gestützte Vermessung der muskulären Beckenstrukturen zur Beurteilung schmerzbedingter Tonusveränderungen. Dabei zeigte sich bei 15 IC/BPS Patientinnen gegenüber 15 Kontrollpersonen eine Verkürzung des M. puborektalis, was zu einem größeren posterioren Puborektalwinkel führte. Diese Anspannung der Beckenmuskulatur korrelierte mit einer von den Autoren beschriebenen anterioren Verschiebung des Beckenbodens als Surrogatparameter eines erhöhten Beckenbodentonus [353].

Computertomographie

Für die Computertomographie ergeben sich aktuell keine Einsatzmöglichkeiten bei der IC/PBS aufgrund der zu geringen Ortsauflösung und zusätzlichen Strahlenbelastung [354].

Nahfeldinfrarot-Fluoreszenzspektrometrie

Die Methode der Nahfeldinfrarotspektrometrie (NIR-II fluorescence imaging) unter Zuhilfenahme von injizierbaren und aktivierbaren Nanoprobe konnte Gewebedefekte bei der IC-BPS im Tiermodell nachweisen. Die sehr aufwendige Messtechnik ist in vivo einsetzbar. Die Methode ist experimentell, der klinische Einsatz ist bisher nicht verfügbar [354, 355].

4. Therapie

4.1. Konservative Therapie

4.1.1. Lebensstilveränderungen

4.1 Empfehlung

geändert 2024

Kleidung, sexuelle Praktiken, Ernährung, Getränke und sportliche Aktivitäten sollen bei IC/BPS individuell so gewählt werden, dass die Beschwerden nicht verschlechtert, sondern möglicherweise sogar verbessert werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.2 Empfehlung

geändert 2024

Unterkühlung und Stress sollen bei IC/BPS vermieden werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.3 Statement

geändert 2024

Wärme oder Kälte kann IC/BPS Beschwerden, insbesondere während Episoden mit Verschlechterung der Symptomatik, verbessern.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.4 Statement

geändert 2024

Blasentraining mit kontrollierter Flüssigkeitsaufnahme kann bei IC/BPS die Intensität und Häufigkeit des Harndrangs reduzieren.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.5 Empfehlung

geändert 2024

Rauchende IC/BPS Patienten sollen das Rauchen beenden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.6 Empfehlung

geändert 2024

Atemtechniken und Entspannungsübungen sollen von IC/BPS Patienten erlernt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Tabelle 11: Vom Patienten beeinflussbare Verhaltensfaktoren bei IC/BPS

Kleidung	Weite	Unterkühlung vermeiden	
Sexualpraktiken			
Ernährung	Diät	Erhöhte Trinkmenge	Art der Getränke
Sport			
Entspannung	Stressabbau	Stressvermeidung	Atmung
Miktionsverhalten	Miktionstraining		
Wärme-(Kälte-) Applikation			
Rauchen beenden			
Stärken der Eigenverantwortung			

Kleidung, sexuelle Praktiken, Ernährung und Getränke (saure, alkohol- und kohlen säurehaltige, Kaffee, schwarzer Tee), sportliche Aktivitäten, Entspannungstechniken, Unterkühlung, Miktionsverhalten und Stress können eine IC/BPS beeinflussen [241, 244, 356-362]. Rauchen verschlechtert die Beschwerden bei IC/BPS in den meisten Studien, möglicherweise durch Erhöhung des Thrombozyten aktivierenden Faktors in der Harnblase [60, 363, 364].

Wichtig ist, Patienten zu befähigen, an der Behandlung der IC/BPS teilzunehmen und Eigenverantwortung zu tragen. Sie sind Teil des behandelnden Teams. Durch die Behandler der verschiedenen Disziplinen erfolgt, neben den gezielten Therapien, auch immer eine Beratung zum Optimieren des Patientenverhaltens. Selbsthilfegruppen dienen Patienten neben den Mitgliedern des Therapeutenteams dazu, Techniken zu zeigen, die sie regelmäßig selbst praktizieren können oder in Momenten einer Krise. Dazu gehört im Analogieschluss zu anderen chronischen Schmerzzuständen u.a. das Erlernen einer richtigen Atmung, um das parasympathetische Nervensystem zu aktivieren. Außerdem inkludiert dies Entspannungstechniken wie autogenes Training oder Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson [357, 362].

Bis zu 96% der IC/BPS-Patienten berichten im Verlauf über akute Symptomverschlechterungen („flare ups“) [247]. Bei akuter Verschlechterung der Beschwerden kann eine Wärmeapplikation (Bäder, Wärmeflasche) die Beschwerden lindern [365]. Bei Lai et al. wurden bei flare ups neben medizinischen Therapien von den Patienten selbst folgende Maßnahmen eingesetzt: erhöhte Trinkmenge (75%), Ausruhen (57%), Kälte oder Wärme (47%), Diätumstellung (41%) und Entspannungstechniken (26%) neben

seltener eingesetzten Methoden wie Trinken von mit Backsoda versetztem Wasser sowie leichten sportlichen Aktivitäten. Durchschnittlich wurden bei flare ups 7,5 Strategien eingesetzt (5,2 bei Männern, 9,5 bei Frauen) [247]. Weitere Details zu Ernährung, Psyche und Physiotherapie können den Kapiteln [4.1.2 Ernährungsempfehlungen](#), [4.1.3 Psychische Aspekte](#) und [4.1.4 Physiotherapie](#) entnommen werden.

4.1.2. Ernährungsempfehlungen

4.7 Statement

geändert 2024

Individuelle Ernährungsgewohnheiten und einzelne Lebensmittel sind an der Ausprägung der IC/BPS beteiligt.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.8 Statement

geändert 2024

Eine anti-inflammatorische Ernährung kann bei IC/BPS dazu beitragen, Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.9 Empfehlung

geändert 2024

Es ist empfehlenswert, bei der Therapie von IC/BPS-Patienten eine gründliche Ernährungsanamnese durchzuführen, wobei auch Komorbiditäten berücksichtigt werden sollten. Auf Basis dieser Anamnese sollten Ernährungsdiagnosen abgeleitet und individuelle Ernährungsempfehlungen entwickelt werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, ein Ernährungsmonitoring durchzuführen und die Ergebnisse abschließend zu evaluieren (Nutrition Care Process).

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.10 Empfehlung

geändert 2024

a) Wenn es Anzeichen für eine Nahrungsmittelunverträglichkeit bei IC/BPS gibt, sollte ein Ernährungs-Symptom-Tagebuch geführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

b) Nach dieser Phase sollte eine individuell angepasste und zeitlich begrenzte Diät durchgeführt werden, bei der sowohl die vermuteten als auch andere potenziell symptomverschlechternde Lebensmittel und Getränke reduziert oder ausgeschlossen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

- c) Nach dieser Diätphase sollte eine Wiedereinführung (Re-Exposition) der reduzierten oder ausgeschlossenen Lebensmittel erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

- d) Es sollten keine generellen Verbotslisten verwendet oder empfohlen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

- e) Wenn es Anzeichen dafür gibt, dass oral aufgenommene biogene Amine (insbesondere Histamin) einen negativen Einfluss haben, sollte eine vorübergehende Ernährungsumstellung mit Karenz- und Testphase vorgenommen werden, die sich an der Leitlinie zum „Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin“ orientiert.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.11 Empfehlung

geändert 2024

Für die Umsetzung der Ernährungsempfehlungen bei IC/BPS ist begleitend eine individuelle Ernährungstherapie sinnvoll. Sie sollte durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft oder einen Ernährungsmediziner erfolgen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Bei vielen IC/BPS-Betroffenen lösen einzelne oder mehrere Lebensmittel oder Getränke eine Verschlechterung der Symptomatik aus. Vor diesem Hintergrund spielt zu Beginn das Führen eines Ernährungs-Symptom-Tagebuches mit einer daran anschließenden individualisierten und zeitlich begrenzten Reduktion oder ein Ausschluss sowohl der in Verdacht stehenden als auch weiterer potenziell symptomverschlechternder Lebensmittel und Getränke eine wichtige Rolle im Patienten-Management. Eine daran anschließende und in Schritten erfolgende Re-Exposition einzelner Lebensmittel ermöglicht u. U. einen Verdacht auf Symptomverschlechterung zu bestätigen oder zu widerlegen. Zudem wird ein dauerhaftes und gegebenenfalls nicht erforderliches starkes Einschränken der Lebensmittelauswahl verhindert, sodass damit auch einer Fehl- oder Mangelernährung vorgebeugt wird.

Gordon et al. [240] beschreiben die Bedeutung und Umsetzung des *Nutrition Care Process* für die Therapie der IC/BPS-Patienten, basierend auf der Ernährungsanamnese, der Ableitung von Ernährungsdiagnosen und den jeweiligen Interventionen und Empfehlungen, einschließlich eines Ernährungsmonitorings im Verlauf und abschließender Evaluation. Gordon [255] schlussfolgert in ihrem Review 2023 auf der Basis global analysierter Leitlinien u.a. zu IC/BPS bei erwachsenen Frauen, dass die Information der Patientinnen über die Grenzen der Evidenz von Ernährungsempfehlungen bedeutsam ist. Angesichts der Notwendigkeit, ernährungsbedingte komorbide Erkrankungen als Strategie zur Linderung u.a. von IC/BPS zu behandeln, ist der Stellenwert von qualifizierten Ernährungsfachkräften für eine Ernährungstherapie jedoch offensichtlich.

Zahlreiche Lebensmittel und Getränke konnten anhand des validierten *Shorter-Moldwin Food Sensitivity Questionnaire* entweder mit einer Verstärkung der Symptome in Zusammenhang gebracht oder als „wenig störend“ eingestuft werden. So wurden u.a. Kaffee, Tee, Alkohol, Limonaden, Fruchtsäfte, Zitrusfrüchte, Tomaten/-produkte und scharfe Gewürze/Speisen als symptomverschlechternd identifiziert (vgl. [Kapitel 2.5.12 Nahrungsmittel und -inhaltsstoffe](#)). Lebensmittel, wie Wasser, Milch, Birnen, (weiße) Kartoffeln, Reis, Hühnchenfleisch, Rindfleisch und Thunfisch sowie Flohsamenschalen wurden als „wenig störend“ ermittelt [242].

In einer Pilotstudie [246], randomisiert und im crossover-Design (n=10), wurden Effekte einer anti-inflammatorischen Diät (AID) bei IC/BPS betroffenen Frauen beobachtet. Die therapeutische Diät war pflanzenbasiert und reich an antioxidativen Vitaminen A, C und E, sowie Vitamin D, reich an Gewürzen wie Knoblauch, Ingwer, Oregano, Rosmarin und Thymian und arm an gesättigten Fettsäuren. Sie umfasst auf Lebensmittelebene Gemüse, fettarme Milchprodukte, Vollkornprodukte, Nüsse und Beeren, fetten Fisch (3-4 Mahlzeiten pro Woche), Fleisch (kein rotes Fleisch) und fleischlose Gerichte sowie ausschließlich Olivenöl als Fettquelle. Die therapeutische Diät basiert auf dem energieadjustierten *Dietary Inflammatory Index* (E-DII) [366, 367] und dem Meiden der Lebensmittel, die von Shorter et al. bei IC/BPS als symptomverschlechternd identifiziert worden waren [242, 250]. Qualitative und quantitative Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese Ernährung Symptome lindern und die Lebensqualität verbessern kann [246].

Oh-Oka [249] beschreibt, dass durch eine gezielte diätetische Intervention und ernährungstherapeutische Begleitung die Symptome bei IC/BPS-Betroffenen (n=30) gegenüber einer Kontrollgruppe (n=10) auch ein Jahr nach dem Beginn der Intervention statistisch signifikant gebessert werden konnten. Sowohl die speziell entwickelte diätetische Kost als auch die der Kontrollgruppe waren energie- (1.500 kcal) und nährstoffdefiniert. Die Interventionsgruppe vermied in Anlehnung an Leitlinienempfehlungen aus Japan, Europa, Amerika und Kanada u.a. Tomaten/-produkte, Soja/-produkte, bestimmte Gewürze und Lebensmittel mit bestimmten Gewürzzutaten (u.a. Pfeffer, Curry, Senf und Meerrettich), Zitrusfrüchte sowie Lebensmittel mit stark säuerlichem Geschmack (Koffein, Zitronensäure oder Kohlensäure enthaltend). Ergänzend wurden die Patienten der Interventionsgruppe über weitere Lebensmittel informiert, die ein geringes Exazerbationsrisiko der Symptomatik bei IC/BPS haben und solche, die vermieden werden sollten [249, 252]. Die Auswahlkriterien dieser ergänzenden Lebensmittel sind weder nachvollziehbar noch textlich beschrieben. Das folgende Beispiel zeigt deutlich die Diskrepanz: „Cheddar“, als potenziell aromatisierter (mit Chili, Bier, Whisky, etc.) und vor allem gereifter Käse (mind. 14 Monate) gilt als risikoarm, dagegen sind an anderer Stelle „gereifter Käse“ sowie stark kaliumreiche Lebensmittel zu vermeiden. Diese wurden weder benannt, noch wurde auf Zubereitungshinweise hingewiesen, die zum Verlust von Kalium führen. Es existieren keine Literaturangaben, die eine Kaliumreduzierung über Lebensmittel und Getränke thematisieren oder empfehlen.

Einige der von Gillespie [252] bei IC/BPS genannten potenziell schädigenden Substanzen sind den biogenen Aminen oder deren Vorstufen zuzuordnen.

Ein generelles Meiden von Lebensmitteln, die biogene Amine (vor allem Histamin) oder deren Vorstufen enthalten, ist nicht sinnvoll, da die Gehalte stark variieren können [258].

4.1.3. Psychische Aspekte

4.12 Empfehlung

geändert 2024

Psychische Faktoren bei IC/BPS sollten primär erfasst werden.

Dazu können Fragebögen wie der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und der Patient Health Questionnaire (PHQ-D) verwendet werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Bei Betroffenen mit IC/BPS sollten bereits in der Basisanamnese psychische Einflussfaktoren und Komorbiditäten wie Ängstlichkeit und Depressivität erhoben und dokumentiert werden. Im besten Falle sollten dafür standardisierte Fragebögen verwendet werden, wie beispielsweise die deutsche Version des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und des Patient Health Questionnaire (PHQ-D). Fragebögen helfen dabei im Verlauf, Veränderungen standardisiert zu dokumentieren [368, 369].

Durch das langanhaltende Krankheitsbild der IC/BPS kann sich eine psychosomatische Belastung entwickeln. Dies äußert sich u.a. dadurch, dass die Lebensqualität in vielen Bereichen immer weiter eingeschränkt wird [94].

4.1.3.1. Therapie psychischer Aspekte

4.13 Empfehlung

geändert 2024

Behandelnde Personen sollen frühzeitig psychosoziale Aspekte in der Behandlung der IC/BPS berücksichtigen und ansprechen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.14 Empfehlung

geändert 2024

Bei psychischen Komorbiditäten und Begleitsymptomen bei IC/BPS soll eine psychotherapeutische/psychosomatische Mitbehandlung initiiert werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.15 Empfehlung

geändert 2024

Der Einsatz von Psychopharmaka kann im Rahmen der Behandlung physischer Symptome bei IC/BPS sinnvoll sein und sollte sich an den Leitlinien der jeweiligen Symptome orientieren.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

In der Behandlung der IC/BPS hat sich bis jetzt keine kurative Therapie durchsetzen können. Das primäre Ziel der Behandlung bleibt es, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern [304, 370].

Die psychotherapeutische/psychosomatische Mitbehandlung ist dabei ein wichtiger Behandlungspfeiler. Beim Vorliegen komorbider psychischer Störungen wie z.B. Depressionen, Erschöpfung oder Beschwerden ohne erkennbare organische Ursache (u.a. Unwohlsein, Schmerzen, Kältegefühl, Stauungsgefühl) sollte bereits möglichst frühzeitig eine psychotherapeutische/psychosomatische Mitbehandlung initiiert werden [14, 371-373].

Auch wenn keine psychische Diagnosestellung erfolgt, sprechen die Erkenntnisse der Literatur dafür, dass psychologische Aspekte der IC/BPS in engem Zusammenhang mit der Lebensqualität und der Schwere der somatischen Symptome stehen. Die Behandlung der IC/BPS sollte von Beginn an multidisziplinär sein und biopsychosozial orientierte Interventionen beinhalten [92]. Verschiedene Aspekte wie katastrophisierende Gedanken und Hilflosigkeit zeigen einen Effekt auf den Zusammenhang von depressiven Episoden und Schmerzerleben über die Zeit [92, 372, 374].

Betroffenen Personen können profitieren, wenn maladaptive Gedanken, die Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung, die Stressresilienz, das Selbstwirksamkeitserleben und die innere Einstellung zur Erkrankung bearbeitet werden. Stressmanagementtechniken und Strategien zur Verbesserung der Selbstwirksamkeit sind wichtige Mittel zur Behandlung und können eine erhöhte Lebensqualität zur Folge haben [372]. Insbesondere die kognitiv behaviorale Verhaltenstherapie (CBT) hat sich als effektive Therapie erwiesen. Weitere Therapieoptionen wie Hypnose, zeigten ebenfalls positive Ergebnisse. Anlässlich der fehlenden Daten kann zu anderen psychotherapeutischen Therapierichtungen keine valide Aussage getroffen werden.

Da eine klassische psychotherapeutische/psychosomatische Behandlung aufgrund der Kapazitäten nicht immer durchführbar ist, sollte auf zur Verfügung stehende Möglichkeiten wie textbasierte oder videobasierte Verfahren oder Minimal Contact Therapie zurückgegriffen werden. Auch die primär behandelnde Person kann durch ein enges therapeutisches Verhältnis zu einer Symptomlinderung und einer Steigerung der Lebensqualität beitragen. Dabei ist es wichtig, den betroffenen Personen ein nachvollziehbares Behandlungskonzept, realistische Behandlungsziele und ein plausibles individuelles Krankheitsmodell zu vermitteln. Auch über den Zusammenhang zwischen Emotionen und somatischer Symptomatik sollte frühzeitig informiert

werden. Eine umfassende Diagnostik im Vorfeld sollte gemeinsam besprochen werden, um möglicherweise, für die Betroffenen bedrohliche Differenzialdiagnosen auszuschließen und katastrophisierende Gedanken sowie krankheitsbezogene Ängste zu minimieren. Es ließ sich zeigen, dass überhöhte Therapieerwartungen sowie übermäßige Sorge ein negativer Prädiktor für die Lebensqualität und die Symptomschwere sein können.

Eine gute Kommunikation mit dem Arzt ist ein zentrales Mittel zur Optimierung der Behandlungsgestaltung sowie der Erhaltung und Verbesserung der Compliance. Trauma und Missbrauch sollten zu Beginn der Exploration bedacht und bei ausreichend vertrauensvoller Arzt-Patient-Beziehung behutsam exploriert werden. Es sollte beachtet werden, dass die Nacherzählung eines Traumas eine Retraumatisierung bedeuten kann. Bei Bedarf sollte eine Überweisung in ein psychiatrisches/psychotherapeutisches/psychosomatisches Setting erfolgen [375].

Im subsyndromalen Bereich treten Erschöpfung (u.a. als Folge der verminderten Schlafdauer und/oder -qualität), depressive Symptome (u.a. als Folge der nicht vorhersehbaren „Schmerzwellen“ und als Reaktion auf das häufige Wasserlassen) und Progredienzängste auf. Psychoedukative Gruppenangebote stellen eine Möglichkeit dar, dysfunktionales Verhalten (u.a. sozialer Rückzug) zu reduzieren und Bewältigungsstrategien auszuweiten. Der Austausch mit dem Partner oder anderen Betroffenen, z.B. in einer Rehabilitationsklinik oder in Selbsthilfegruppen ist ein gutes Instrument, um eigene Erfahrungen zu validieren, als „Krankheitsnormalität“ zu erkennen und selbstsichere Strategien im Umgang mit dem sozialen Umfeld zu entwickeln. Die Förderung von Coping Mechanismen kann zu einem mildereren Verlauf der IC/BPS und zu einer gesteigerten Lebensqualität führen [357, 372, 376, 377].

In der Literatur sind folgende positiven Einflussfaktoren zu finden: intaktes soziales Umfeld, Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe (IC-Network), psychologische Einzelgespräche, der Einsatz der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR) sowie verhaltenstherapeutische Techniken zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung und Schmerzbewältigung [357, 372, 376, 377].

Die Behandlung mit Mirtazapin und Amitriptylin wird andernorts diskutiert (siehe [Kapitel 4.3.2 Amitriptylin](#) und [4.3.3 Mirtazapin](#)). Zur Behandlung mit Duloxetin liegen bezüglich der IC/BPS keine validen Daten vor.

4.1.3.2. Mind-Body medizinische Betreuung

4.16 Empfehlung

geändert 2024

Zur Stärkung der Selbstwirksamkeit und zum Stressabbau sollten bei IC/BPS ergänzend auch mind-body-medizinische Behandlungsoptionen empfohlen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Die Mind-Body Medizin (MBM) ergänzt die medizinische Forschung und Praxis um verhaltens- und lebensstilorientierte Ansätze. Ziel ist die Entwicklung gesundheitsfördernder Haltungen und Verhaltensweisen im Alltag, um u.a. die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die allgemeine Stressbewältigungsfähigkeit zu verbessern. MBM ist kein Ersatz, sondern Ergänzung und Erweiterung psychologischer Behandlungsoptionen. Dabei zielt die MBM explizit auf die Aktivierung und Stärkung der Gesundheitsressourcen und der Resilienz der Patienten über den Rahmen der Behandlung der Grunderkrankung hinaus.

Daten zu IC/BPS bestätigen die Wichtigkeit und Notwendigkeit eines solchen Behandlungsangebotes: Es hat sich herausgestellt, dass die Emotionsregulation ein wichtiger Faktor für den Umgang mit der Erkrankung darstellt. Durch negative Wahrnehmung, eingeschränkte Bewältigungsstrategien und schlechte emotionale Regulierung verschlimmern sich die Symptome. Umgekehrt führen positive Verhaltens- und Bewältigungsstrategien sowie adaptive Emotionsregulation zu besserer psychischer und körperlicher Verfassung [378].

“Mindfulness-based stress reduction” (MBSR)

In einer kleinen, randomisierten klinischen Studie mit n=20 Teilnehmern erhielt die eine Gruppe zusätzlich zur Standardbehandlung einen MBSR-Kurs, die andere Standardbehandlung. Die Teilnehmer des MBSR-Kurses hatten nach Abschluss signifikant geringere Symptome, in den Sub-Erhebungen ergaben sich jedoch keine Signifikanzen (Schmerz, sexuelle Funktion, mentale Befindlichkeit). Nun war diese Studie sehr klein und möglicherweise "underpowered" [358].

In einer kleinen Beobachtungsstudie nahmen 12 Betroffene an einem MBSR-Kurs teil. Nach Kursende hatten sich Schlüsselsymptome wie Schmerzen und Distress signifikant gebessert [379].

Hypnose

29 Teilnehmer wurden entweder in die Hypnosegruppe oder die Standardgruppe randomisiert. Die Hypnosebehandlung bestand aus 3 eins-zu-eins Sitzungen über 4 Wochen und einem web-basierten Tool zur täglichen Praxis. Nach Interventionsende zeigte sich in der Hypnosegruppe lediglich die Lebensqualität signifikant höher als gegenüber der Kontrolle. Ansonsten zeigten sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede [380]. Es ist also nicht auszumachen, inwieweit Hypnose bei der Behandlung einer IC/BPS sinnvoll ist.

Meditative Bewegungsformen

Zur Wirksamkeit von Yoga gibt es aktuell nur eine kleine Beobachtungsstudie mit 8 Teilnehmern, die über 3 Monate an einem Yoga-Programm teilnahmen. Nach den 3 Monaten hatte sich die Schmerzen der Teilnehmer signifikant verbessert [381]. Ein Gruppenprogramm, das für Patienten mit chronischen Bauchschmerzen entwickelt worden ist, erzielte bei den 16 Teilnehmerinnen signifikante Besserungen bezüglich Schmerzen und Wohlbefinden [382].

Genauere Aussagen zur Wirksamkeit von Tai Chi Chuan bzw. Qi Gong lassen sich nicht machen, da hier nur allgemeine Studien vorliegen, die Verbesserungen des körperlichen Befindens, Stressabbau, Entspannung und sogar eine Stärkung des Immunsystems erzielt hatten [383].

4.1.4. Physiotherapie (incl. Tenderpunkttherapie)

4.17 Empfehlung

geändert 2024

Eine Beckenbodenphysiotherapie soll bei Patienten mit einem erhöhten Beckenbodentonus, myofaszialen Schmerzen oder Tenderpunkten und IC/BPS durch speziell ausgebildete Physiotherapeutinnen und -therapeuten kontext- und befundorientiert angewendet werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Betroffene von IC/BPS weisen häufig einen erhöhten Tonus und myofasziale Schmerzen im Beckenboden auf [130, 134, 353]. Spezialisierte physiotherapeutische Behandlungen des Beckenbodens können den erhöhten Tonus der Beckenbodenmuskeln reduzieren und somit Schmerzen, Harndrang, Miktionsfrequenz und die Lebensqualität verbessern [135]. Wirksam zur Tonusregulation sind Kontraktions-Relaxationstechniken der Beckenbodenmuskeln, die durch Biofeedback unterstützt werden können [135, 384, 385]. Myofasziale Techniken wie Bindegewebsmassage, Thiele Massage, Tenderpunkt (Triggerpunkt) Behandlungen und manuelle Dehnungen der Beckenboden- sowie synergistischen Muskulatur sind laut verschiedenen Studien effektiv in der Reduktion von Schmerzen und der Verbesserung von Symptomen wie Pollakisurie, Nykturie und imperativem Harndrang [385-389]. Diese Reduktion der Symptome ist signifikant effektiver, wenn im Rahmen der Behandlungen zusätzlich die Selbstwirksamkeit erhöht und ein Eigenübungsprogramm erarbeitet wird. Wirkungen zur Regulation des Muskeltonus im Beckenboden, Interventionen zur allgemeinen Entspannung, Atemübungen und eine Mobilisation umliegender Strukturen sowie Übungen zur Verbesserung der posturalen Kontrolle sind dabei sinnvolle und zweckdienliche Bestandteile der Eigenübungen [385, 387, 390]. Darüber hinaus liefern Physiotherapeutinnen Betroffenen oftmals eine gute Unterstützung, indem sie über neurophysiologische Mechanismen chronischer Schmerzen aufklären und individuell angepasste Lebensstilmodifikationen zu Stressregulation und Verbesserung des Schmerzcopings vermitteln [299, 391, 392].

Eine systematische Übersichtsarbeit von Abreu-Mendes et al. konkludiert, dass, trotz der hohen Prävalenz, die myofasziale Komponente des IC/BPS-Syndroms bislang unterbewertet und unzureichend behandelt wurde. Myofaszialer Schmerz muss bei allen Betroffenen von Beckenschmerzsyndromen untersucht werden und die Behandlung der myofaszialen Schmerzkomponente ist wichtig für den gesamten Behandlungserfolg [131]. Weitere Studien sind dringend erforderlich, um die Rolle der einzelnen physiotherapeutischen Interventionsmöglichkeiten zu evaluieren und genauer zu definieren [393].

4.1.4.1. Osteopathie

4.18 Empfehlung

geändert 2024

Betroffenen kann bei IC/BPS eine osteopathische Behandlung empfohlen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Osteopathie ist eine Behandlungsmöglichkeit für IC/BPS, bei der nicht ausschließlich die Blase behandelt wird, sondern auf Basis von anatomischen Zusammenhängen der ganze Körper befundet und abweichende Zustände mittels manueller Behandlungen normalisiert werden, um die Selbstheilungskräfte des Körpers zu aktivieren [394]. Osteopathische Behandlungen agieren auf den Säulen der Biomechanik, Atmung-Zirkulation, Stoffwechsel-Energie, Neurologie und dem Verhalten [394]. Für IC/BPS konnten bis dato noch keine wissenschaftlichen Studien bezüglich der Wirksamkeit von Osteopathie gefunden werden, allerdings gibt es Studienergebnisse, die allgemein auf eine Wirksamkeit von Osteopathie bei chronischen Schmerzen [394] und bei chronischen Beckenschmerzen hinweisen [395]. Ginkel und Kolleginnen (2024) befragten 217 IC-Betroffene in den Niederlanden zu ihrer Wahrnehmung und Bewertung verschiedener Therapieoptionen, die sie ausprobiert hatten. Osteopathie hatten 44 (23 %) der Teilnehmenden in Anspruch genommen. 64 % der Befragten gaben keinen Effekt der osteopathischen Behandlung an, während 31% eine Schmerzlinderung erfuhren. Ebenfalls wurden positive Effekte hinsichtlich Harndrang, Miktionsfrequenz und Schlafqualität berichtet [396].

4.2. Orale medikamentöse Therapie

4.2.1. Pentosanpolysulfat (PPS)

4.19 Empfehlung

geändert 2024

PPS soll gemäß den Zulassungsbedingungen entsprechenden Patienten mit Glomerulationen oder Hunner-Läsionen bei IC/BPS als Basistherapie, eingebettet in flankierende Maßnahmen, angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (91%)

4.20 Statement**geändert 2024**

Letztlich ist ein kausaler Zusammenhang einer hochdosierten, langfristigen Therapie bei IC/BPS mit Pentosanpolysulfat und einer pigmentären Makulopathie zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher belegt. Es wäre auch denkbar, dass es sich bei der Makulopathie um eine Folge der Interstitiellen Zystitis selbst handelt. Obwohl das Risiko sehr gering ist, sollten wegen der potenziell schwerwiegenden Folge eines irreversiblen Visusverlustes Patienten unter einer Dauertherapie mit PPS regelmäßig augenärztlich untersucht werden und über mögliche Frühsymptome (Verlust von Sehkraft) aufgeklärt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Pentosanpolysulfat (PPS) ist ein heparinartiges Polysaccharid, das halbsynthetisch aus Buchenrinde gewonnen wird. Die Substanz hat mit der isolierten Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa und fibrinolytischen Effekten mild gerinnungshemmende Wirkungen, sodass die Substanz ursprünglich für die Therapie der Claudicatio intermittens eingesetzt wurde. In der Blase wird ein Ersatz der körpereigenen Glycosaminoglycanschicht auf dem Urothel postuliert, die physiologischerweise das Eindringen von Noxen wie Nahrungsbestandteile, Kalium-Ionen oder sauren Valenzen aus dem Urin in das Urothel verhindert [191]. Dieser Mechanismus wird als einer der möglichen Ursachen in der Pathophysiologie des chronischen Blasenschmerzsyndroms bzw. der Interstitiellen Zystitis angenommen. Weitere, immunsupprimierende Effekte der Substanz, wie z. B. die Hemmung der Freisetzung von Histamin aus Mastzellen, sind beschrieben [397-402]. Die Substanz wurde 1996 von der FDA in den USA und 2017 in Europa von der European Medicines Agency (EMA) zur Therapie der IC bzw. des chronischen Blasenschmerzsyndroms zugelassen. Pentosanpolysulfat-Natrium ist in Deutschland als einziges orales Präparat zur Therapie der IC/BPS zugelassen.

Effektivität

Eine Metaanalyse der 4 existierenden Zulassungsstudien aus dem Jahr 1997 bestätigte eine statistisch signifikante Besserung des Blasenschmerzes, der Urgency und der Pollakisurie gegenüber Placebo. Verbesserungen der Nykturie erreichten nicht das Signifikanzniveau [403]. Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2019 fand 6 die Einschlusskriterien erfüllende randomisierte Untersuchungen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Therapie mit Pentosanpolysulfat zu statistisch signifikanten Verbesserungen der Gesamtzufriedenheit, des Beckenschmerzes und des Harndranges führt [404]. Auch in weiteren plazebokontrollierten Studien konnte eine statistisch signifikante Wirksamkeit bei einer Nebenwirkungsrate unterhalb der in der Placebo-Gruppe gezeigt werden [405]. Langzeitstudien belegen einen Wirkbeginn nach 3 – 6 Monaten; hier lag die Gesamt-Nebenwirkungsquote bei 4 % [406]. Die Wirksamkeit ist besser, wenn sie in einer frühen Phase der Erkrankung begonnen wird. So zeigten sich signifikant stärkere Verbesserungen im O'Leary-Sant Symptomen- und Lebensqualitätsindex, wenn der Therapiebeginn innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung im Vergleich zu einem späten Beginn nach 24 Monaten lag [407].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören neben allergischen Symptomen ein reversibler Haarausfall, Diarrhoen, Übelkeit und Kopfschmerzen. Die Substanz ist mild blutverdünnend, der Effekt wird auf 1/15el der Aktivität einer Heparinisierung geschätzt [408]. Bei einer vorhandenen hämorrhagischen Diathese muss eine strenge Indikationsstellung erfolgen. Eine aktive Blutung (nicht die Menstruation) stellt eine Gegenanzeige dar. Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie bedürfen einer besonderen Überwachung.

Sowohl in Deutschland als auch europaweit ist die Zulassung und damit auch die Kostenerstattung auf den Nachweis von Glomerulationen bzw. eines Hunner-Ulcus in einer Distensionszystoskopie gebunden. Da ein sog. Hunner-Ulcus nur in 12% der IC-Patienten darstellbar ist und vermutlich ein spätes Narbenstadium abbildet [409], kommt damit dem Nachweis von Glomerulationen in der korrekt durchgeführten Distensionszystoskopie in Narkose eine zentrale Rolle zu. Dies ist besonders vor dem Hintergrund, dass die Therapie mit PPS bei frühem Therapiebeginn wirksamer ist als bei einem späten [407], ein Argument für eine im Krankheitsverlauf frühe Indikationsstellung zur Distensionszystoskopie.

Dosierung

In Titrationsstudien hat sich eine Dosierung von 3 x 100 mg Pentosanpolysulfat-Natrium als äquieffektiv zu höheren Dosierungen aber effektiver als niedrigere Dosierungen gezeigt, so dass die genannte Dosierung in der Therapie zur Anwendung kommt [410]. Eine Kombination mit intravesikal instilliertem Pentosanpolysulfat [411] oder anderen Substanzen ist möglich.

Zusammenfassend wird bei der Anwendung der einzigen, zur Therapie der IC/BPS zugelassenen oralen Substanz empfohlen, eine Dosierung von 3 x 100 mg unverändert einzusetzen, nach 6 Monaten eine Reevaluation der Symptome vorzunehmen und die Therapie dann ggf. fortzuführen. Die Therapie ist möglichst stets in ein Gesamtkonzept einzubetten, welches auch andere orale oder intravesikal zu instillierenden Substanzen und Therapieformen, wie Physiotherapie oder Ernährungsberatung, umfasst.

Kostenerstattung (Stand Mai 2023)

Aktuell besteht eine gerichtliche Auseinandersetzung zwischen dem GKV-Spitzenverband und der zuständigen Vertriebsfirma von Pentosanpolysulfat über die Kostenerstattung. Daher ist PPS aktuell in Deutschland vorübergehend nicht im Vertrieb. Aufgrund der europaweiten, weiter bestehenden Zulassung, die auch in Deutschland gilt, ist PPS aber nach wie vor im Bereich der gesetzlichen und privatärztlichen Krankenversicherung verordnungs- und erstattungsfähig. In diesem Fall kann PPS lt. § 73 AMG aus einem anderen Land im europäischen Wirtschaftsraum mit einer Abrechnungsgenehmigung frei importiert werden. Die Krankenkassen sind nach europäischem und deutschen Recht dazu verpflichtet, dem Import zuzustimmen und die Kosten zu übernehmen. Diese organisatorischen Hemmnisse haben zu sinkenden Verschreibungszahlen von PPS in Deutschland geführt.

Zusammenhang Pentosanpolysulfat und pigmentierte Makulopathie

2018 publizierte der amerikanische Augenarzt William Pearce in Georgia eine retrospektive Analyse von Krankenakten einer Augenklinik zwischen Mai 2015 und Oktober 2017 [412]. Es fanden sich hierunter – bei unbekannter Gesamtzahl – 38 Patienten, die gleichzeitig unter einer Therapie mit Pentosanpolysulfat standen. 6 davon (16 %) wiesen eine Sonderform der sog. Makuladegeneration, die sog. pigmentäre Makulopathie auf. Hierbei handelt es sich um eine durch Altersvorgänge oder auch im Rahmen einer diabetischen Retinopathie auftretenden Degeneration der die Netzhaut ernährenden Bindegewebsschichten. Diese kann als „trockene“ Form durch die Einlagerung von Stoffwechselabbauprodukten („Drusen“) oder als „feuchte“ Form, die gekennzeichnet ist durch eine Neovaskularisierung mit Einblutungen, vorkommen. Die Inzidenz in Deutschland beträgt rund 300.000 Neuerkrankungen.

In der monozentrischen Serie von Pearce handelte es sich bei den Betroffenen ausschließlich um weibliche Patienten mit einem mittleren Alter von 60 Jahren, die im Mittel über mehr als 15 Jahre (144-240 Monate) in 5 Fällen 400 mg, in einem Fall 300 mg Pentosanpolysulfat erhalten hatten.

In ähnlicher Systematik berichtete der Urologe Jenelle Foote in einem Poster bei dem AUA-Kongress 2019 über 10 Patienten mit pigmentärer Makulopathie unter Pentosan aus dem gleichen Datenpool der Augenklinik in Georgia, die im Mittel über 186 Monate eine kumulative Dosis von 2062 Gramm Pentosanpolysulfat erhalten hatten [413]. Inwieweit hier eine Schnittmenge zu der von Pearce beschriebenen Fallsammlung bestand, wurde nicht mitgeteilt. Ebenfalls blieb die Anzahl der retrospektiv untersuchten Patientenakten und somit die exakte Prozentzahl der Betroffenen im Unklaren.

Beide Autoren postulierten einen Zusammenhang zur Pentosanpolysulfat-Medikation, mahnten jedoch weiteren Forschungsbedarf an.

Einen möglichen pathophysiologischen Link zwischen der Einnahme von Pentosanpolysulfat und der pigmentären Makulopathie postulierte Tyler Greenlee, der einen negativen Effekt des Antagonismus von Pentosanpolysulfat auf den sog. Fibroblast growth factor FGF-1 auf Regenerationsvorgänge in der sog. Müllerschen Glia, der Ernährungsschicht der Retinozyten, als möglichen pathophysiologischen Mechanismus sah [414].

Dies führte zu dem Versand eines Rote-Hand-Briefes an die beteiligten Fachgruppen, Urologen und Augenärzte. In diesem wird auf den möglichen Zusammenhang zwischen der langfristigen, hochdosierten Einnahme von Pentosanpolysulfat und einer pigmentären Makulopathie hingewiesen und eine regelmäßige augenärztliche Untersuchung unter der Therapie empfohlen.

Zwei systematische Untersuchungen unternahmen den Versuch mit statistischen Methoden ein u. U. erhöhtes Makulopathie-Risiko unter Pentosanpolysulfat zu belegen bzw. auszuschließen. Cassie Ludwig et al. betrachteten über 227.325 Patienten mit IC/BPS aus einer Krankenkassendatenbank [415]. Ausgeschlossen wurden Diabetiker, die ein per se erhöhtes Risiko einer Makulopathie aufweisen. Die Häufigkeit einer

Makulopathie unter allen Patienten, die eine Pentosan-Verschreibung einlösten, betrug 2,37 %, die ohne Pentosan-Einnahme 2,77 %. Die Unterschiede waren nicht signifikant, auch nicht in der Analyse der eingenommenen Dosen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass kein Zusammenhang zwischen der beschriebenen Makulopathie und Pentosanpolysulfat besteht.

Eine matched-cohort-analysis nahmen Nieraj Nain et al. vor. Sie verglichen 3012 Patienten mit der Einnahme von Pentosanpolysulfat mit 15.060 Kontroll-Patienten ohne Einnahme nach 5 Jahren und analog 1604 mit 8017 Patienten nach 7 Jahren [416]. Während nach 5 Jahren der Pentosaneinnahme die multivariate Analyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang belegen konnte, hatten Pentosanpolysulfat-Patienten nach 7 Jahren mit einer OR von 1,41 ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko an einer Makulopathie zu erkranken.

4.2.2. Alpha-1-Blocker

4.21 Empfehlung

geändert 2024

Alpha-1A-Blocker können als medikamentöse Therapie bei Personen mit IC/BPS und der Kombination von Schmerzen und Pollakisurie erwogen werden. Es liegen keine größeren hochqualitativen Studien vor.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

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 Blasenhalsses und der Prostata. Vor allem zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wird Tamsulosin eingesetzt. Als Dosierung sind üblicherweise 0,4 mg/d vorgesehen [417].

Es kann in Abhängigkeit der Dosierung zu einem Absetzen des Medikamentes aufgrund erhöhter Nebenwirkungen kommen [418]. Die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen sind Schwindel, retrograde Ejakulationen, Herzklopfen, schnelle Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall mit Kreislaufschwäche, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselfieber und Schnupfen [417].

Silodosin ist ein hoch selektiver Alpha1A-Blocker mit wenig kardiovaskulären Nebenwirkungen. Eine Studie mit 20 Patientinnen mit IC/BPS wurde mit 8mg Silodosin, welches bis 16mg auftitriert werden konnte, unternommen [419]. In dieser Studie gab es bei 65% (n=11) eine klinisch signifikante Verbesserung der Schmerzen und der Pollakisurie.

4.2.3. Histamin-H1-Antagonisten (Hydroxyzin)

4.22 Empfehlung

geändert 2024

Hydroxyzin kann zur Therapie der IC/BPS erwogen werden. Dabei ist eine Kombinationstherapie zu bevorzugen.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Histamin-Rezeptoren auf Detrusormuskelzellen exprimiert werden [420]. Bei IC/BPS-Patienten konnte dabei beobachtet werden, dass die Expression des H1-Rezeptors neben anderen Rezeptoren gegenüber Kontrollpatienten erhöht war [421].

Der Histamin-H1-Antagonist Hydroxyzin inhibiert die Mastzellaktivierung, die durch nervale Stimulation ausgelöst werden kann. Zusammen mit einer anticholinergen, anxiolytischen, sedativen und analgetischen Wirkung erklärt dies die Reduktion der Symptome bei einer Off-Label Behandlung von IC/BPS-Patienten mit 25-75 mg/d Hydroxyzin am Abend. Die Hauptnebenwirkungen sind Sedierung und Schwäche. Hydroxyzin ist möglichst nicht parallel mit Alkohol, bei Lactoseintoleranz, Glaukom, Harnwegsobstruktion, gastrointestinalen Motilitätsstörungen, Myasthenia gravis oder Demenz einzunehmen. Die verlängerte Elimination bei älteren und leber- oder niereninsuffizienten Patienten ist zu berücksichtigen [417, 422-424].

Theoharides und Sant berichteten in einer offenen, nicht Placebo kontrollierten Studie über einen Rückgang des IC-Symptomscores um 40% unter 75 mg Hydroxyzin und um 55% in der Untergruppe mit anamnestischen Allergien [425].

In nicht placebokontrollierten Studien war die Kombinationstherapie aus Hydroxyzin und Pentosanpolysulfat (48% Besserung der Symptome um > 50%) sowie aus Hydroxyzin, Verhaltensänderung, Nitrofurantoin, einem Kombinationsharnantiseptikum und einer Harnblasendistension (Abfall O'Leary-Sant Symptom Index von 12,5 auf 6,7 nach durchschnittlich 10,2 Monaten [$p < 0,05$]) erfolgreich [426, 427].

In einer Studie mit 2x2-faktoriellen Versuchsplan wurden die Wirksamkeit von Placebo, von Hydroxyzin allein, von PPS allein mit der Kombination Hydroxyzin/PPS verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass die Wirksamkeit von Hydroxyzin allein bei den IC/BPS-Patienten nicht statistisch signifikant besser als Placebo war. Die Dosierung lag zwischen 25-75 mg/d [423]. Kontrollierte Studien zu weiteren H1-Blockern bei IC/BPS liegen bisher nicht vor.

4.2.4. Histamin-H2-Antagonisten (Cimetidin)

4.23 Empfehlung

geändert 2024

Cimetidin soll bei der Therapie der IC/BPS bei Erwachsenen eingesetzt werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (88%)

4.24 Empfehlung**geändert 2024**

H2-Antagonisten sollen bei der Therapie der IC/BPS bei Kindern nicht eingesetzt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Bei molekularhistopathologischen Analysen von Biopsien der Blasenwand von Patienten mit IC/BPS wurde eine vermehrte Expression von H1-, H2-, H3- und H4-Rezeptoren, purinergen P2X-Rezeptoren (P2X1, 2, 3) und cholinergen muskarinischen Rezeptoren (M2, M3) nachgewiesen [421, 428]. Daher liegt ein therapeutischer Ansatz durch eine entsprechende Blockade der vermehrt exprimierten Rezeptoren nahe.

Der Histamin-2-Rezeptorantagonist Cimetidin ist bei der IC/BPS Off-Label-Behandlung einzusetzen (2 x 400 mg) [424]. Der Therapieerfolg tritt bei Cimetidin rasch ein [429]. Bei den insgesamt seltenen Nebenwirkungen ist neben Allergien besonders auf Herzrhythmusstörungen, eine Erhöhung der Transaminasen, eine Suppression des Knochenmarks, Hautveränderungen und neurologische Nebenwirkungen zu achten [424, 430]. 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 sechs von neun Patienten (66%) zu einer Besserung. Vier der sechs Patienten zeigten eine komplette Remission der Symptome über zwei Jahre. Nebenwirkungen traten nicht auf [431]. Insgesamt lagen die Ansprechraten unter Cimetidin in den unkontrollierten Studien zwischen 57 und 100%. Komplette Remissionen wurden in durchschnittlich 46% berichtet [429, 431-433]. In einer prospektiven, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie an 36 Patienten über drei 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 [434]. Bei einer Umfrage der britischen IC-Selbsthilfegruppe berichteten 36% über den Einsatz von Cimetidin [435]. Bei einer chinesischen Arbeitsgruppe korrelierte die Tatsache der Expression von Histaminrezeptoren bei IC-Patienten nicht mit dem Therapieerfolg durch Cimetidin oder Amitriptylin [428].

Trotz fehlender Daten wurde Cimetidin auch bei der kindlichen IC/BPS empfohlen, da die Substanz bei gastroösophagealem Reflux bei Kindern erfolgreich eingesetzt wurde [430]. Laut Fachinformation ist der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter kontraindiziert [424].

Aktuell ist Cimetidin in Deutschland nicht mehr erhältlich, kann aber aus dem europäischen Ausland bezogen werden. In der klinischen Anwendung erfolgt zur Zeit eine Substitution durch Famotidin. Diese ist bisher ohne wissenschaftliche Evidenz bei der Therapie der IC/BPS.

4.2.5. Leukotrienrezeptor-Antagonisten

4.25 Empfehlung

geändert 2024

Montelukast kann zur Therapie der IC/BPS erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Der einzige in Deutschland zugelassene Leukotrienrezeptor-Antagonist Montelukast kann die Mastzell-vermittelte Entzündungsreaktion signifikant mindern. Im Tiermodell der IC/BPS, induziert durch Cyclophosphamid, zeigte sich das auch in der Harnblase [436]. Montelukast, zur Behandlung von Asthma bronchiale zugelassen, kann ggf. off-label mit 10 mg am Abend bei IC/BPS ebenfalls eingesetzt werden. Hauptnebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Erhöhung der Transaminasen, Hautausschlag, Kopfschmerzen und Fieber. Eine Dosisanpassung bei Älteren, Niereninsuffizienten und Leberinsuffizienten ist nicht erforderlich [424]. Allerdings liegt zum Einsatz bei der IC/BPS nur eine Pilotstudie mit zehn Patienten vor. Hier war von einer Besserung bei acht von 10 Patienten die Rede [437], neben einer positiven Kasuistik [438].

4.2.6. Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5)

4.26 Empfehlung

geändert 2024

Ein Therapieversuch oder eine begleitende Therapie mit einem PDE-5 Hemmer kann off-label bei IC/BPS vorgenommen werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (91%)

Phosphodiesterasen (PDE's) beeinflussen den Tonus der glatten Muskulatur. Der Wirkungsmechanismus findet auf intrazellulärer transkriptioneller und posttranskriptioneller Ebene mit Beeinflussung des zyklischen Nukleotidspiegel (cAMP und cGMP) statt [439].

Sowohl cAMP und cGMP sind Vermittler verschiedener Signalwege, die an der Freisetzung von Hormonen, Neurotransmittern und Zytokinen beteiligt sind. Erhöhte Konzentrationen dieser zyklischen Nukleotide führen auch zur Phosphorylierung einer Vielzahl von regulatorischen Proteinen, einschließlich Transkriptionsfaktoren und Ionenkanälen sowie zur Regulierung zahlreicher physiologischer Prozesse der Immunantwort, Kontraktion der glatten Muskulatur, Apoptose und des Zellwachstums [440]. Signifikante Muskelrelaxationen wurden für unselektive PDE-Hemmer und insbesondere PDE1-Hemmer im in-vitro Experiment gezeigt [441], eine glattmuskuläre Relaxation wurde für die Subtypen 1, 3, 4, und 5 beschrieben [439].

Die muskelrelaxierende Wirkung der PDE-5-Hemmer wird bisher hauptsächlich zur Muskelrelaxation des Schwellkörpergewebes bei erektiler Dysfunktion, aber auch bei männlicher LUTS (lower urinary tract symptoms) eingesetzt. PDE5 befindet sich im Zytosol glattmuskulärer Gefäßmuskelzellen und hydrolysiert

spezifisch cGMP. Der Nachweis größerer PDE5-Level gelingt hauptsächlich pulmonal, in glatter Muskulatur, Blutplättchen und im Corpus cavernosum. PDE5 ist in endothelialen Caveolae lokalisiert, wo es die NO-Synthase3-Aktivität moduliert [442].

PDE-Hemmer beeinflussen neben der relaxierenden Wirkung auch unmittelbar die Entzündungsmechanismen und die Aktivität von nervalen Antworten [443]. Für den PDE5-Hemmer Lodenafil konnte eine antinozizeptive Wirkung in Nagetiermodellen für entzündlich bedingte und neuropathische Schmerzen durch Aktivierung des NO/cGMP/Proteinkinase-G-Stoffwechsels und K⁺-Kanalöffnung beschrieben werden. Eine Hyperpolarisierung der Nozizeptoren führte zu einer geringeren Aktivierung der spinalen Synapsen und Gliazellen. Die PDE5-Hemmung konnte neuroplastische Veränderungen im Rückenmark blockieren und der Schmerzentstehung entgegenwirken [444]. Für Sildenafil konnte im Tiermodell eine Reduktion des oxidativen Stresses durch die Herabregulierung der Expression von NADPH-Oxidase, iNOS und HO-1 sowie den proinflammatorischen Zytokinen IL-1 β , IL-1Ra und TNF α festgestellt werden. Die Spiegel der antiinflammatorischen oder neuroprotektiven Zytokine IL-6 und IL-10 blieben dagegen unverändert [445]. Im Mausmodell konnte durch PDE5-Hemmer eine gesteigerte afferente Aktivität des pelvinen Nervenplexus gemessen werden, eine Modulation der Blasenwahrnehmung wurde damit postuliert [446].

Diese Untersuchungen des Wirkmechanismus der PDE5-Hemmer auf das Entzündungsgeschehen erlauben eine Rationale für den Off-Label-Einsatz bei entzündlichen Erkrankungen wie der IC/BPS.

In einer multizentrischen Single-arm Studie konnte bei 12 von 14 Patienten nach 4 und 12 Wochen eine signifikante Verbesserung im O'Leary-Sant Symptom Score, des Schmerzes, der Lebensqualität und der funktionellen Blasenkapazität sowie hinsichtlich der Reduktion der Miktionsfrequenz erhoben werden. Bei der IC/BPS vom Nicht-Hunner Typ ergab sich ein diskret besserer, aber insignifikanter Effekt [419].

Unter 25 mg des PDE-5 und 6-Hemmers Sildenafil als Dauermedikation über drei Monate konnte in einer randomisierten multizentrischen Studie bei IC/BPS-Patientinnen der O'Leary-Sant IC Symptom und Problem Index sowie der Harndrang und die funktionelle Blasenkapazität gegenüber Placebo statistisch signifikant während der Studienperiode und drei Monate darüber hinaus verbessert werden. Es traten nur leichte bis mäßig ausgeprägte, passagäre Nebenwirkungen auf [447].

Ein Einzelfallbericht beschreibt den erfolgreichen Einsatz von Tadalafil 5mg bei einer Hunner-Typ IC/BPS beim Mann [448].

Nicht für die IC/BPS, aber hinsichtlich des chronischen Beckenschmerzes bei chronischer Prostatitis existieren randomisierte, teils placebokontrollierte Studien. Nach mindestens 4 Wochen oraler Einnahme von 5mg Tadalafil konnte eine signifikante Verbesserung des prostatitisassoziierten Schmerzes und der Lebensqualität verzeichnet werden [449-452]. Bei Frauen konnte eine Schmerzreduktion bei primärer Dysmenorrhöe nachgewiesen werden [453, 454].

Für die antiinflammatorischen PDE4-Hemmer Roflumilast und Apremilast zur Asthma- und COPD-Therapie existieren bis zum heutigen Zeitpunkt keine Berichte über den Einsatz bei der IC/BPS.

4.2.7. Nifedipin

4.27 Empfehlung

geändert 2024

Nifedipin kann für die Therapie der IC/BPS eingesetzt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Der Kalziumkanal-Antagonist Nifedipin hat bei der Behandlung der IC/BPS Wirkung gezeigt [455]. 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 [456]. In einer Pilotstudie wurden 10 Patientinnen 30 mg verabreicht und bei vier Patientinnen, die keine Symptomlinderung erfuhren, auf 60 mg pro Tag titriert. Innerhalb von vier Monaten zeigten fünf Patienten einen Rückgang der Symptom-Werte um mindestens 50%, drei der fünf waren danach ohne Beschwerden.

Bei Fleischmann et al. 1991 wies die Interleukin-2-Inhibitor-Aktivität im Urin vor der Nifedipin-Therapie auf das Vorhandensein von zellvermittelten Entzündungen hin. Nach vier Monaten der Therapie war die Interleukin-2-Inhibitor-Aktivität im Urin bei sieben von neun Patienten unabhängig von der Schwere der Symptome normal, was darauf hindeutete, dass Nifedipin eine immunsuppressive Wirkung ausübte [456]. Fleischmann et al. 1994 empfehlen die Nifedipin-Therapie für mindestens drei Monate durchzuführen. Patienten, die nicht gut auf Nifedipin reagierten, waren die mit einer Beckenbodendystonie [455]. Neben den zwei genannten Studien wurden keine weiteren Daten zu diesem Thema in letzter Zeit publiziert.

Obwohl Nifedipin ein wirksames, gut toleriertes, orales Medikament ist, muss der wahre Wert von Nifedipin für Patienten mit IC/BPS noch durch prospektiv angelegte, randomisierte klinische Studien mit dem Vergleich von Nifedipin und Placebo oder anderen anerkannten IC/BPS-Medikamenten bestätigt werden [455].

4.2.8. Immunsuppressiva und Immunmodulatoren

4.28 Empfehlung

geändert 2024

Eine Anwendung von Immunsuppressiva und hier insbesondere Cyclosporin A, kann im Einzelfall bei IC/BPS erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

Cyclosporin A, Azathioprin und Methotrexat sind Immunsuppressiva, die zur Behandlung von IC geeignet sind. Cyclosporin wird in einer

Expertenmeinung in Fällen von therapierefraktärer IC/BPS, insbesondere bei Hunnerschen Ulzera empfohlen [457].

In der Praxis spielen Immunsuppressiva für die Behandlung der IC/BPS keine wesentliche Rolle [458-463].

Intravesikales Tacrolimus in Verbindung mit DMSO brachte bei 13 von 24 Patienten eine Verbesserung [464].

Insgesamt bleibt die Datenlage hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie schwach, weil die Studien nur kleine Fallzahlen enthalten.

4.2.9. Monoklonale Antikörper

4.29 Statement

geändert 2024

Monoklonale Antikörper und Thrombomodulin sind zur Therapie der IC/BPS bisher nicht ausreichend untersucht und off-label. Vorliegende randomisierte und placebokontrollierte klinische Phase 2-Studien an kleinen Patientengruppen wiesen nur in einigen Parametern signifikante Verbesserungen nach. Die eingesetzten Antikörper richten sich gegen die Entzündungsmediatoren TNF- α und NGF.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.30 Statement

geändert 2024

Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern und Thrombomodulin bei der IC/BPS hat Studiencharakter. Unter Beachtung der Patientensicherheit kann diese Therapie im Rahmen von Studien vorgenommen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Humangenetische Verfahren ermöglichen die gezielte Entwicklung von monoklonalen Antikörpern. In Analogie zur hochspezifischen Therapie, wie z.B. bei Tumorerkrankungen, sind Antikörper auch eine immuntherapeutische Option bei der IC/BPS. Die bisher untersuchten monoklonalen Antikörper zielen auf die Bindung an die proinflammatorischen Mediatoren TNF- α (Adalimumab, Certolizumab) und NGF (Tanezumab, Fulranumab).

Es existieren mehrere klinische Studien, welche Verbesserungen (Schmerz und Harndrang) durch die Anwendung von monoklonalen Antikörpern bei der IC/BPS beschreiben. Deren Ergebnisse basieren alle auf kleineren Patientenzahlen und sind nicht immer signifikant, auch aufgrund des ausgeprägten Placeboeffektes bei IC/BPS Studien [465]. Die Studien schlossen jeweils heterogene Patientengruppen ein und sind nicht untereinander vergleichbar. Sie liefern jedoch wertvolle Ergebnisse, die weit über tierexperimentelle Studien hinausgehen. Für den routinemäßigen klinischen Einsatz stehen die monoklonalen Antikörper aber noch nicht zur Verfügung.

Adalimumab, ein vollständig menschlicher, rekombinanter, monoklonaler Antikörper gegen TNF- α , ist bereits für die Behandlung von Psoriasis-Arthritis,

Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und weiteren Autoimmunerkrankungen von der FDA zugelassen. In einer randomisierten doppelblinden und placebokontrollierten Studie von Bosch et al. [466] konnte eine effektive Verbesserung der Blasenschmerzsyndrome innerhalb der Verumgruppe gemessen werden, jedoch nicht signifikant besser als in der Placebogruppe.

Certolizumab Pegol ist ein rekombinantes, PEGyliertes Antikörper-Fab'-Fragment mit Spezifität für menschliches TNF- α und zur Therapie des Morbus Crohn bereits gut untersucht [467]. Bei Patienten mit IC/BPS wurde in einer randomisierten Studie eine signifikante Verbesserung (Reduktion von Schmerz und Harndrang) gegenüber der Placebogruppe nach 18 Wochen Behandlung nachgewiesen [468].

Tanezumab, ein humanisierter monoklonaler Anti-NGF-Antikörper, bindet mit hoher Affinität und Spezifität an NGF [469]. Therapieerfolge ließen sich mit Tanezumab bereits bei Gelenksarthrosen und chronischem Rückenschmerz nachweisen [470-472]. Für IC/BPS Patienten wurden in einer Phase 2-Studie eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke und des Drangempfindens gemessen. Veränderungen im verwendeten *O'Leary-Sant Symptom Score* oder der Miktionsfrequenz ließen sich aber nicht nachweisen [469]. Eine andere Studie mit dem Fokus auf Patienten mit chronischer Prostatitis und Beckenbodenschmerz konnte nur eine moderate, insignifikante Verbesserung des Schmerzempfindens messen, klare Veränderungen der Miktionsfrequenz oder im *chronic prostatitis symptom index score* ergaben sich nicht [473]. Für Tanezumab wurden zwar keine neurotoxischen, aber häufig neuropathische Veränderungen als Nebenwirkung beschrieben [470, 471, 474].

Fulranumab, ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, ebenfalls gegen NGF, wurde in einer multizentrischen doppelblinden Studie zur Behandlung der IC/BPS untersucht. Die Studie wurde von der FDA vorzeitig beendet aufgrund der Annahme, dass die gesamte Antikörperklasse gegen NGF mit der rapid progressiven Osteonekrose und -arthritis assoziiert sein könnte, obwohl solche *adverse events* im Rahmen dieser Studie nicht gemeldet wurden [475].

Thrombomodulin α ist ein endotheliales Membranprotein, dass die Thrombin-abhängige Degradation von HMGB1 fördert. Das Kernprotein HMGB1 (High-Mobility-Group-Protein B1) wird aus Makrophagen und anderen Zellen freigesetzt und ist ein hoch potenter Entzündungsmediator, dessen Rolle bei der IC/BPS diskutiert wird [476, 477]. Tierexperimentelle Arbeiten mit induziertem Blasenschmerzsyndrom konnten schmerztherapeutische Erfolge aufweisen [477-480]. Klinische Studien existieren bisher nicht.

4.2.10. Muskelrelaxanzien

4.31 Empfehlung

geändert 2024

Muskelrelaxanzien können bei hypertonem, nicht relaxierenden Beckenboden und IC/BPS eingesetzt werden, auch wenn die Evidenzlage schwach ist.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

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 Fluorchinolonen und anderen Cytochrom-P450-hemmenden Medikamenten zu erhöhten Serumkonzentrationen des Tizanidins im Blutplasma [481].

Bei der Behandlung des chronischen Beckenschmerzsyndroms wurden Alpha-2-Agonisten in Kombination mit Analgetika eingesetzt [482]. Tizanidin wird zudem bei einer Vielzahl von Erkrankungen, die mit spastischen Symptomkomplexen assoziiert sind, angewendet. Die Dosierung sollte zwischen 2-6 mg/Tag liegen [483].

4.2.11. Antiinfektive Therapie

4.32 Empfehlung

geändert 2024

Eine antimikrobielle Therapie soll bei Patienten mit IC/BPS, außer bei klinisch eindeutig nachgewiesenen bakteriellen oder mykotischen Begleitinfektionen und in kontrollierten Studien, nicht durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.33 Empfehlung

geändert 2024

Eine antibiotische Therapie bei einer eindeutigen bakteriellen Harnwegsinfektion begleitend zur IC/BPS soll nach den Empfehlungen zur unkomplizierten Zystitis der S3-Leitlinie zu unkomplizierten Harnwegsinfektionen durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.34 Empfehlung

geändert 2024

Eine antibiotische Therapie bei asymptomatischer Bakteriurie und IC/BPS soll nur vor schleimhautverletzenden Prozeduren und ggf. zur Eradikation hygienisch/infektiologisch bedeutsamer Erreger durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.35 Empfehlung**geändert 2024**

Bei Nachweis von Erregern sexuell übertragbarer Erkrankungen soll bei IC/BPS eine antibiotische Therapie resistenzgerecht erfolgen.

Gesamtabstimmung: Konsens (93%)

4.36 Empfehlung**geändert 2024**

Eine Impfung gegen Hepatitis B und Herpes zoster (ab dem 50. Lebensjahr) soll bei IC/BPS durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Antibiotika/Harntraktdesinfektionsmittel

Warren et al. behandelten jeweils 25 IC/BPS Patienten nach Ausschluss einer bakteriellen Harnwegsinfektion mit $\geq 10^5$ KBE/ml über 18 Wochen mit Placebo oder Rifampicin in sequentieller Kombination mit 6 weiteren Antibiotika und einem Antimykotikum. Der Therapieerfolg war unter Verum mit 48% Besserung nicht statistisch besser als unter Placebo (24%, $p=0,14$). Die Nebenwirkungsrate war unter den Antibiotika mit 80% signifikant höher als unter Placebo (40%) ($p=0.009$) [121].

In einer Studie von Burkhard et al. erhielten 103 Frauen mit Harndrang, Pollakisurie, chronischen Harnröhren- oder Beckenschmerzen, häufiger Dyspareunie und/oder anamnestisch häufig rezidivierenden Harnwegsinfektionen und trigonaler Leukoplakie (durchschnittliche Symptombdauer: 60 Monate, Spanne 3-480), trotz nur 15% positiver Urinkulturen, Doxycyclin über 3 Wochen und Hexetidin- oder Cidopiroxolamin-Vaginaltabletten über 10 Tage. Der Partner wurde ebenfalls mit Doxycyclin über 2 Wochen behandelt und es wurde für 4 Wochen ein Kondom benutzt. Nach der Studie waren 71% symptomfrei oder gebessert [484].

Bei Nickel et al. konnte bei Nachweis einer signifikanten Bakterienzahl im Urin bei IC/BPS-Patienten durch antibiotische Therapie keine signifikante Besserung der Symptomatik erzielt werden [116].

Bei Zhang et al. wurde bei 27 Frauen mit IC/BPS bei 11 (41%) in Urin oder Blasenexzidat Nanobakterien nachgewiesen. Nach kombinierter Behandlung mit Tetrazyklin täglich p.o. und zweimal wöchentlich intravesikal über 3 Monate waren die Nanobakterien in allen Urinkulturen nicht mehr nachweisbar und in 8/11 der Kontrollblasenbiopsien auch nicht. Die Symptomatik war statistisch signifikant gebessert ($p<0,01$) [485].

Jocham et al. berichteten bei einer retrospektiven Patientenbefragung von 270 Patienten mit IC/BPS (6% männlich) über einen Antibiotikaeinsatz bei 58%, der bei 36% zu einer Besserung geführt hatte (50% unverändert, 14% verschlechtert) [50].

62% der 133 IC/BPS-Patienten und 70% der 69 behandelnden Ärzte berichteten in der Studie von Tirlapur und Khan über den nicht regelkonformen Einsatz einer niedrig dosierten antibiotischen Langzeitprophylaxe [486].

Swamy et al. berichteten bei 624 Patienten mit LUTS durch IC/BPS, aber auch OAB oder Belastungsharninkontinenz und einer Leukozyturie bei Einsatz von Methenamin und eines von 5 verschiedenen Antibiotika in volltherapeutischer Dosis ohne Kontrollgruppe über durchschnittlich 383 Tage über einen Rückgang des Symptomscores um 70%. Bei Erreichen von Symptombefreiheit und fehlender Leukozyturie wurde die Behandlung bei 36% erfolgreich beendet. Nach Abbruch der Studie wegen einer Lungenfibrose unter Nitrofurantoin kam es bei 90% der noch in der Studie befindlichen 221 Patienten zum Wiederauftreten der Symptome. 42% der Patienten berichteten über Nebenwirkungen, 1% über Durchfall [305, 487].

Bei negativer konventioneller Urinkultur sank in einer Studie von Aydogan et al. bei 13 von 26 IC/BPS-Patienten bei Nachweis bakterieller L-Formen und nach testentsprechender antibiotischer Therapie der O'Leary Sant Symptom and Problem Index statistisch signifikant ($p < 0,05$) [115].

Die positiven Ergebnisse des Antibiotikaeinsatzes, auch bei steriler Urinkultur, können z.T. durch nicht-antibiotische Effekte erklärt werden. Antibiotika können antiinflammatorische und gefäßmodulierende Wirkungen aufweisen [488]. Ceftriaxon reduzierte im Durstversuch an Ratten die viszerale Hypersensitivität [489].

Zu bemerken bleibt, dass bei IC/BPS gleichzeitig bakterielle Zystitiden und asymptomatische Bakteriurien auftreten können [121, 490]. Bei eindeutiger Klinik und Bakteriennachweis ist eine leitliniengerechte Therapie der begleitenden Zystitis einzuhalten [491]. Eine Bakteriurie ohne eindeutige klinische Infektsymptomatik muss nur vor schleimhautverletzenden Prozeduren und ggf. zur Eradikation hygienisch/infektiologisch bedeutsamer Erreger therapiert werden [116, 491].

Vor dem Hintergrund zunehmender Resistenzen und gravierender Kollateralschäden (u.a. Zunahme Resistenzgenpool, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Oesophagitis, Diabetes mellitus, Harnsteinbildung, Adipositas und mangelnde Wirksamkeit von Immuntherapien bei Karzinomen) ist der Einsatz von Antibiotika bei IC/BPS auf klar umrissene Indikationen oder Studien zu beschränken [5, 304, 491-497].

Pilze

Daten zur antimykotischen Therapie bei Nachweis von Pilzen bei IC/BPS liegen bisher trotz Abhängigkeit der Symptomschwere vom Nachweis von Pilzen überhaupt, von mehr unterschiedlichen Pilz-Species sowie dem Nachweis von Candida und Malassezia und vermehrtem Pilznachweis bei Flare ups nicht vor, [117, 313].

Sexuell übertragbare Erkrankungen

Potts et al. konnten durch antibiotische Therapie bei 23 von 48 (48%) Patientinnen mit V.a. IC/BPS und Nachweis von *Ureaplasma urealyticum* (n=22) oder *Mycoplasma hominis* (n=1) bei allen die Erreger eliminieren und den Symptomscore sowie die Pollakisurie statistisch signifikant verbessern (91% Responder) ($p < 0,001$) [307].

Viren

In einer Studie von Eisen et al. fanden sich bei einem 60jährigen Mann mit Hunnerschen Ulzera und Glomerulationen bei Distension keine Polyomaviren-DNA in der Harnblasenbiopsie, aber bei mehreren Kontrollen im Urin. Nach dreimaliger intravesikaler Anwendung von 375 mg Cidofovir in wöchentlichen Abständen sistierten Pollakisurie, Nykturie, Algurie und imperativer Harndrang über ein Follow-up von 8 Monaten. Die Polyomaviruslast im Urin sank dabei deutlich [498].

In einer prospektiven, randomisierten, Doppelblindstudie von Shen et al. erhielten 52 Patientinnen mit IC/BPS über 6 Monate entweder Interferon oder Hyaluronsäure intravesikal. Schmerz (-1,3; 95% CI, -2,3 bis -0,3; $p = 0,02$), Interstitial Cystitis Symptom Index (-3,0; 95% CI, -5,3 bis -0,7; $p = 0,01$) und Interstitial Cystitis Problem Index (-2,5; 95% CI, -4,5 bis -0,4; $p = 0,02$) besserten sich unter Interferon statistisch signifikant gegenüber Hyaluronsäure. Die Änderungen der sekundären Endpunkte Miktionsfrequenz, funktionelle Harnblasenkapazität und Nykturie waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. 22 von 26 (85%) berichteten unter Interferon über eine mäßige oder ausgeprägte Besserung der Symptomatik. Die Anzahl der Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich, eine Patientin beendete die Hyalurontherapie wegen mangelnder Wirksamkeit [499].

Unter 2 x 500 mg Valacyclovir p.o. pro Tag über 4 Wochen besserte sich die VAS für Schmerz bei 28 IC/BPS-Patienten in einer Studie von Kuo et al. statistisch signifikant von 7,5 [5,52–9,0] auf 5,0 [1,5–6,0] ($p = 0,0003$). Bei 14,2%-igem Epstein-Barr-Virus-(EBV-)Nachweis vor Beginn der Therapie fanden sich nach der Therapie keine EBV-Viren mehr (bei 30 Kontrollen kein EBV-Nachweis). Alle gemessenen Cytokine im Urin (IL-1 β , IL-8, IL-10, TNF α) nahmen unter der Therapie signifikant ab. Es traten nur 3 geringfügige Nebenwirkungen ohne Abbruch der Studie auf [500].

Impfungen

Bei erhöhtem Risiko für Hepatitis B und C sowie Herpes zoster Infektionen sind Impfungen gegen Hepatitis B und Herpes zoster bei IC/BPS sinnvoll [59, 65, 501].

4.3. Schmerztherapie

4.3.1. Allgemeines

4.37 Statement

geändert 2024

Die allgemeine Schmerztherapie bei IC/BPS sollte sich nach den Behandlungskriterien chronischer Schmerzerkrankungen richten. Dabei sollte eine interdisziplinäre multimodale schmerztherapeutische Vorgehensweise angewendet werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.38 Statement

geändert 2024

Die medikamentöse Schmerztherapie für IC/BPS sollte analog zu den Prinzipien anderer chronischer Schmerzerkrankungen erfolgen. Eine interdisziplinäre multimodale schmerztherapeutische Vorgehensweise mit der Kombination von pharmakologischen mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen wird aktuell als am effektivsten beurteilt.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.39 Empfehlung

geändert 2024

Zur Wirksamkeit von Nicht-Opioiden und Opioiden bei IC/BPS besteht nur eine geringe bis unklare Evidenz. Sie sollten mit nicht-medikamentösen Vorgehensweisen kombiniert werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

4.40 Statement

geändert 2024

Es sollte berücksichtigt werden, dass NSAR und Opioide bei IC/BPS auch Histamin freisetzen und dadurch die Beschwerdesymptomatik verstärken oder aufrechterhalten können.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Einführung

Der Behandlung von Schmerzen bei IC/BPS sollte ein biopsychosoziales Krankheitsmodell zugrunde gelegt werden. Grundlage dafür ist eine veränderte Schmerzverarbeitung auf peripherer und zentraler Ebene. Der Mechanismus der zentralen Sensitivierung kann eine reduzierte Schmerzhemmung mit anhaltenden Schmerzen und Schmerzausbreitung nach sich ziehen. Sowohl myofasziale Dysbalancen als auch psychische Beeinträchtigungen können zusätzliche Einflussfaktoren sein [5]. IC/BPS zeigt zudem häufig Überlappungen mit anderen viszeralen Schmerzsyndromen (viszero-viszerale Kreuzsensitivierung, viszero-somatische Konvergenz zwischen viszeralem Organen und Gehirn) [323]. Vor der Schmerztherapie sollte eine spezifische

Diagnostik bei chronischen IC/BPS-Schmerzen erfolgen (Details siehe [Kapitel 3.2 Anamnese](#) und [3.6 Spezifische Schmerzdiagnostik](#))

IMST (Interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie)

Die IMST wird als „*inhaltlich eng abgestimmte interdisziplinäre und integrative Behandlung in Kleingruppen unter Einbindung von somatischen, körperlich und psychologisch übenden sowie psychotherapeutischen Verfahren*“ an speziellen Schmerzzentren durchgeführt [324, 502].

Ein umfassender interdisziplinärer multimodaler schmerztherapeutischer Ansatz wird für die IC/BPS empfohlen [5]. Hintergrund für eine solche Herangehensweise ist die weitgehend unbekannte Pathophysiologie von IC/BPS mit einer oft heterogenen und multifaktoriell bedingten Beschwerdeausrprägung, die ein symptomatisches, individualisiertes Schmerzmanagement mit einer Schmerzlinderung, aber auch einer verbesserten Lebensqualität zum Ziel hat. Im Einzelnen sollte bei der IC/BPS eine Kombination medikamentöser und nicht-medikamentöser, psychologischer (z.B. Stressmanagement) und physiotherapeutischer (z.B. manuelle Therapie) Verfahren erfolgen [5]. Die nicht-medikamentösen Therapieansätze umfassen auch eine ausführliche Edukation zur Chronizität der Erkrankung und zu den therapeutischen Ansätzen bei IC/BPS, die eine Symptomkontrolle häufig erst durch vielfältige Therapiekombinationen ermöglicht. Spezifische Selbstfürsorgestrategien sowie beschwerde- und schmerzadaptierte verhaltens- und bewegungsspezifische Vorgehensweisen werden empfohlen [5].

Erste kombinierte verhaltenstherapeutische und physiotherapeutische Ansätze zur Behandlung chronischer Beckenbodenschmerzen weisen auf eine Reduktion von Depressivität und Schmerz hin [503]. Der schmerzmodulierende Effekt einer spezifischen kognitiven Verhaltenstherapie für IC/BPS wird in aktuellen Studien betont [504].

Die Effektivität der Behandlung sollte regelmäßig klinisch und anhand standardisierter Fragebögen überprüft, ineffektive Maßnahmen sollten beendet und die Diagnose eines IC/BPS sollte bei fehlender Verbesserung nach multimodalen Therapieansätzen neu überdacht werden [5].

Medikamentöse Schmerztherapie und deren Stellenwert bei der IC/BPS

Da zur medikamentösen Schmerztherapie bei der IC/BPS kein einheitliches Behandlungskonzept vorliegt, kann nur auf einzelne Medikamentengruppen verwiesen werden. Folgende Analgetika oder sogenannte Ko-Analgetika können mit geringer, sehr geringer oder unklarer Evidenz bezüglich einer schmerzlindernden Wirkung bei IC/BPS eingesetzt werden: Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin), Antidepressiva (z.B. Duloxetin), Opioide und Cannabinoide [29, 393, 505].

Die Evidenzbasis in Bezug auf viszerale nozizeptive und neuropathische Schmerzanteile ist für den Einsatz von Cannabinoiden schwach [506, 507].

Eine Behandlung mit retardierten Opioiden gilt als individueller Therapieversuch und sollte nur bei nachweislich klinischem Effekt mit ausreichender Verträglichkeit durchgeführt werden. Die Opioidtherapie sollte unter Beachtung der Empfehlungen nach LONTS [508] erfolgen.

Da das häufig als Kombinationsmedikament eingesetzte Amitriptylin nicht zusammen mit Tramadol eingesetzt werden sollte, sollte vorzugsweise retardiertes Tilidin/Naloxon als erstes Opioid eingesetzt werden. Bei mangelndem Ansprechen von Tilidin kann der Einsatz stark wirksamer Opioiden der Stufe III des WHO-Stufenschemas (vorzugsweise Hydromorphon) erwogen werden. Um zusätzliche neuropathische Schmerzkomponenten zu berücksichtigen kann eine Kombination aus Metamizol oder Opioiden mit antineuropathisch wirksamen Medikamenten (Antikonvulsiva oder Antidepressiva) verwendet werden. Ob bei positivem Pain-detect-Fragebogen (40% der IC/BPS-Patientinnen) antineuropathisch wirksame Medikamente besser wirksam sind, wurde bisher nicht untersucht. Es ist zu beachten, dass NSAR und Opioiden möglicherweise auch Histamin freisetzen und dadurch die Beschwerden der IC/BPS sogar verstärkt werden können [50, 53, 372, 424].

Nur wenige hochwertige Studien haben sich mit Analgetika befasst, die bei der IC/BPS verwendet werden können. In einem aktuellen systematischen Review inklusive Netzwerk-Metaanalyse wurden, neben anderen Parametern, die VAS (visuelle Analogskala für Schmerz) und der Likert-Score (verbale Ratingskala für Schmerz) zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit pharmakologischer Interventionen bei IC/BPS bewertet [509]. Für die VAS konnten sieben RCTs (n = 706) ausgewertet werden. Keine der Behandlungen war Placebo signifikant überlegen. Die abgeleitete Hierarchie bei der VAS war: Cyclosporin A > Amitriptylin > Certolizumab Pegol > Botulinumtoxin A > Lipotoxin > Placebo > Fulranumab. Der VAS-Score verbesserte sich in der Cyclosporin-A-Gruppe signifikant im Vergleich zur Pentosan-Polysulfat-Natrium-Gruppe. Cyclosporin A wies die größte Verbesserung des VAS-Scores auf. Für den Likert-Score wurden sieben RCTs (n = 611) analysiert. Keine der Behandlungen war signifikant besser als Placebo oder eine andere Gruppe. Die abgeleitete Hierarchie lautete: Tanezumab > Botulinumtoxin A > PSD597 > BCG > Placebo > Chondroitinsulfat. Tanezumab wies die größte Verbesserung im Likert-Score auf [509].

Für CPP bei Frauen wurde eine medikamentöse Therapie mit Progesteron, die Kombination von Progesteron und Goserelin, Gabapentin und Amitriptylin mit geringer bis moderater Qualität der positiven Evidenz bewertet [510].

Die intravesikale Therapie mit Lokalanästhetika zeigt hinsichtlich eines schmerzlindernden Effektes in einer Metaanalyse eine sehr geringe Evidenz [393].

In den [Kapiteln 4.3.2 Amitriptylin](#), [4.3.3 Mirtazapin](#), [4.2.10 Muskelrelaxanzien](#) und [4.3.4 Antikonvulsiva](#) wird auf die mögliche Wirksamkeit von Amitriptylin, Mirtazapin, Muskelrelaxanzien und Antikonvulsiva hingewiesen.

4.3.2. Amitriptylin

4.41 Statement

geändert 2024

Amitriptylin kann besonders i. R. einer Schmerztherapie einschleichend mit einer Initialdosis von 10 mg am Abend bei IC/BPS gegeben werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

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 bis 73% der Patienten reduziert werden [511-513]. 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 Placebo signifikant [514].

Eine 2004 durchgeführte randomisierte placebo-kontrollierte Studie zeigte einen signifikanten Behandlungserfolg in der Amitriptylin-Gruppe für die Symptome Schmerz und Harndrang, während Miktionshäufigkeit und Blasenkapazität keine signifikanten Verbesserungen aufzeigten [514]. Eine im Jahr 2010 durchgeführte größere multizentrische, randomisierte placebo-kontrollierte 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 [515].

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 eintrat [516].

Nichtkontrollierte oder Doppelblindstudien zeigten eine moderate Wirksamkeit. Die Ansprechrate war signifikant höher als die der Placebo-Gruppe bei einer Behandlung von mindestens 50 mg als Einzeldosis [515]. Amitriptylin verändert den Stoffwechsel und das Sättigungsgefühl, was zu Gewichtszunahme führen kann. Außerdem können zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten [417]. Amitriptylin kann die Diaminoxidase (DAO) blockieren und somit den Histaminabbau blockieren.

4.3.3. Mirtazapin

4.42 Statement

geändert 2024

Mirtazapin kann als Alternative zu Amitriptylin i. R. einer Schmerztherapie verordnet werden insbesondere dann, wenn eine Unverträglichkeit gegen Amitriptylin vorliegt oder Bedenken hinsichtlich einer anticholinergen Last bestehen. Auf die fehlende Zulassung bei IC/BPS sei hingewiesen.

Gesamtabstimmung: Konsens (93%)

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 [33, 50, 417, 513, 517-519]. Studienergebnisse zur Therapie bei IC/BPS liegen nicht vor. Mirtazapin wird einschleichend mit einer Initialdosis von 15 mg am Abend dosiert.

4.3.4. Antikonvulsiva

4.43 Empfehlung

geändert 2024

Antikonvulsiva können zur Schmerztherapie bei IC/BPS eingesetzt werden, insbesondere, wenn stechende, neuropathisch erscheinende Schmerzen vorhanden sind.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

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 Pregabalins sind dabei mit in die Risiko-Nutzen-Bewertung einzubeziehen [520, 521]. Die Nebenwirkungen sind bei einschleichender Dosierung und niedriger Startdosis 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.

Gabapentin ist ebenfalls ein Antikonvulsivum mit potenziellem Benefit hinsichtlich der C-Faser vermittelten Schmerz sensation. Größere hochqualitative Studien liegen hier nicht vor, die Medikation wird in Leitlinien zur Therapie der IC/BPS empfohlen [304].

4.4. Komplementärmedizinische Therapie

4.4.1. Akupunktur

4.44 Empfehlung

geändert 2024

Zusammenfassend kann auch unter Zugrundelegung neuerer Untersuchungen die Wirkung einer Akupunkturbehandlung auf die IC/BPS nicht abschließend beurteilt werden. Hierzu sind die Methoden, Einschlusskriterien und Ergebnisse bei geringen Fallzahlen zu inkohärent. Wegen der fehlenden Nebenwirkungen kann die Akupunktur im Sinne eines Heilversuchs erwogen werden, solange der Einsatz wirksamerer Therapiemodalitäten nicht verzögert wird.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Hinweise zur Wirksamkeit einer Elektroakupunktur belegten Li et al. im Tierversuch. Die Elektroakupunktur zeigte bei Ratten, bei denen eine IC-

ähnliche Alteration der Blase durch die intraperitoneale Cyclophosphamid-Injektion erzeugt wurde, positive Effekte auf urodynamisch gemessene Schmerzschwellen und Entzündungsmediatoren im Urin [522].

Bei der Arbeit von Ignashov und Coautoren handelt es sich um einen Review über die Wirkung diätetischer Maßnahmen, pflanzlicher Therapeutika und Akupunktur. Die Autoren kommen zu einer Bewertung der Akupunktur als „vielversprechend“ [523].

Die Untersuchung von Lv et al. stellt eine chinesische, randomisierte Untersuchung an 2 x 34 Patienten mit IC/BPS dar. Es wurde eine Elektroakupunktur mit jeweils 4 sacralen und abdominellen Elektroden, über die 3 x pro Woche für jeweils 50 Minuten stimuliert wurde, mit einer Instillationstherapie („Kontrollarm“) verglichen. In diesem „Kontrollarm“ wurden 3 x pro Woche ein Gemisch aus Heparin, Lidocain, Bikarbonat und Gentamycin für jeweils eine Stunde in die Blase instilliert. Als Erfolgsparameter dienen der O´Leary-Symptomenscore, die visuelle Schmerzanalogskala, die Miktionsfrequenz in 24 Stunden und das Blasenvolumen nach 1, 3 und 6 Monaten. Es kam zu einer statistisch signifikant besseren Gesamt-Erfolgsrate nach 6 Monaten von 87,5% in der Akupunktur-Gruppe gegenüber 69,7% bei der als „Kontrollgruppe“ bezeichneten Instillationsgruppe ($p < 0,01$). Die Veränderungen der genannten Einzelparameter unterschieden sich ebenfalls zugunsten der Akupunktur-Gruppe jeweils mit einem $p < 0,05$. Die Autoren schlussfolgern, dass die Elektroakupunktur die Symptomatik einer IC bzw. eines BPS verbessern kann, aber weiterer Forschungsbedarf besteht [524]. Die Studie weist diverse methodische Mängel auf, so wurde sie nicht vorab zentral registriert, die Randomisierung bleibt im Dunkeln (z.B. Randomisierungstafel), die Vergleichsgruppe erhielt nicht den Goldstandard. Bei rein chinesischen Studien bleibt auch immer ein Restzweifel bezüglich eines politisch gewollten Ergebnisses.

11 Patienten mit Elektroakupunktur und 10 Patienten mit einer Minimal-Akupunktur verglichen Bresler et al. In beiden Gruppen verbesserten sich im Brief Pain Inventory SF die Punktwerte für den stärksten Schmerz nach 6 und 12 Wochen signifikant ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Signifikant stärkere Verbesserungen zeigten sich bei der Schmerz-Interferenz in der Gruppe der Elektroakupunktur mit einem $p = 0,049$ nach 6, nicht jedoch nach 12 Wochen. Ebenfalls kam es durch beide Therapiemodalitäten zu einer Verbesserung der Punktwerte in der Pain Catastrophizing Scale [525].

4.4.2. Intravesikales Ozon

4.45 Empfehlung

geändert 2024

Intravesikales Ozon kann bei therapierefraktären IC/BPS-Patienten erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Intravesikales Ozon hat antientzündliche, zytoprotektive, antioxidative, vasodilatierende, die Angiogenese stimulierende, antimikrobielle und immunmodulierende Effekte [526, 527].

Bei 16 Non-Responderinnen auf die konventionelle Therapie mit IC/BPS erfolgte zweimal pro Woche über 3 Wochen die Instillation von 2,5 mg Ozon in einem Volumen von 60 ml. Das Ozon sollte 15 Minuten in der Harnblase belassen werden. Bis auf urethrales Missempfinden durch den Katheter bei 9 Patientinnen traten keine Nebenwirkungen auf. Der Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index (ICSI/ICPI) sank von 31,5 bei Studienbeginn auf 2,0 (-92,3%) bei der Follow-Up-Visite 180 Tage nach der letzten Instillation. Der ICSI sank von 17,0 auf 0,5 (-97,5%). Bei 4 Patientinnen mit initial nur moderatem Ansprechen bis zum Therapieende (ICSI – 62,3%) besserte sich der ICSI bis zum Studienende noch deutlich (-90,3%), was für eine prolongierte Wirksamkeit des intravesikalen Ozons spricht [527].

4.4.3. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT)

4.46 Statement

geändert 2024

Es liegen nur wenige Untersuchungen am Menschen zur extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT) bei IC/BPS vor. Unterschiedliche Studienprotokolle, nicht standardisierte Applikatoren und die methodische Schwierigkeit, das Zielorgan Harnblase, das im Gegensatz zu einem orthopädischen Triggerpunkt nicht tastbar ist, sich je nach Füllungszustand unterschiedlich darstellt und nicht oberflächlich gelegen ist, können die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse erklären.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

Die Extrakorporale Stosswellentherapie (ESWT) ist eine nicht-invasive Therapieform, die in der Orthopädie zur Behandlung von verschiedenen Schmerzsyndromen und Erkrankungen des Bewegungsapparates seit etwa 20 Jahren angesetzt wird. Hierzu gehört der „Tennisellenbogen“ oder der „Fersensporn“ (Fasziitis plantaris). Außerhalb des Körpers durch ein „Handstück“ erzeugte Schallwellen, können Gewebsschichten durchdringen und sollen zu einer Induktion regenerativer Prozesse führen.

Wang et al. konnten in tierexperimentellen Untersuchungen bei einem durch Salzsäure induzierten IC-Modell bei Ratten bei ESWT-behandelten Tieren eine Verbesserung zytomanometrischer Parameter, eine Reduktion von Mastzellen im histologischen Präparat und eine geringere Ausschüttung der eine Destruktion von Mitochondrien ausdrückenden Biomarkern, wie Zytochrom C, bei einer Zahl von 32 untersuchten Tieren nachweisen [528]. Auch diverse auf oxidativen Stress abzielenden Untersuchungen an Ratten in einem Cyclophosphamid-induzierten IC-Modell demonstrierten einen positiven Einfluss bei den ESWT-behandelten Tieren. So wurde die Urin-Ausscheidung von Albumin und Interleukin 6 gesenkt sowie die Integrität der Blasenepithelien und der Collagen-Textur bei ESWT-behandelten Tieren verbessert [529]. Durch eine andere Arbeitsgruppe konnte bei dem gleichen IC-Modell histologisch eine Reduktion der Schäden an der urothelialen Integrität – neben einer Reduktion durch die Cyclophosphamid-Behandlung hochregulierter

Entzündungsmediatoren - gesehen werden [530]. Bei 40 Ratten, bei denen Antikörper gegen Uroplakin 3, einem für die Stabilität von urothelialen Zellverbänden verantwortlichen Protein, ein IC-Modell etablierten, führte die ESWT-Behandlung zu einer Verbesserung des Schmerzlevels, des Miktionsmusters und einer Reduktion von inflammatorischen Biomarkern wie TNF-Alpha oder nerve growth factor NGF [531].

Erste Fallkontrollstudien weisen auf Effekte am Menschen hin: Jhang zeigte nach einer 8x wöchentlich vorgenommenen ESWT-Behandlung statistisch signifikante Effekte der Therapie im Vergleich zum Vorniveau bei dem O`Leary-Symptomenscore und der Miktionshäufigkeit im 3-Tage-Miktionsprotokoll sowie der hiermit gemessenen Blasenkapazität; der Vergleich urodynamischer Parameter verfehlte jedoch das Signifikanzniveau [532]. In einem doppelblinden Design mit einem Kontrollarm ohne Energieabgabe erzielten Chuang et al. in einer 4 x wöchentlich durchgeführten ESWT zwar eine signifikante Reduktion des Schmerzniveaus in dem ESWT-Arm, die Verbesserung der Miktionsfrequenz war aber nicht signifikant [533]. In einer weiteren Studie an 25 IC-Patienten kombinierten Shen et al. die Messung des O`Leary Symptomen Scores und der Visuellen Schmerz-Analog-Skala mit der Messung der Ausscheidung von inflammatorischen Urinmarkern wie Interleukin 4 und 9. Während die ESWT-Behandlung nach 4 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der klinischen Parameter im Vergleich mit Plazebo führte, zeigte die Messung der Urin-Markern nach 4 Wochen ein uneinheitliches Bild – nach 12 Wochen waren die Veränderungen für keinen Marker signifikant [534].

Eine Empfehlung kann derzeit nicht getroffen werden.

4.4.4. Pulsierende Elektromagnetische Felder (PEMF)

4.47 Statement

geändert 2024

PEMF sind ein nebenwirkungsfreies, nicht invasives, physikalisches Verfahren bei IC/BPS. Die Art der Anwendung und die Wirksamkeit ist noch nicht ausreichend geklärt (Dauer, Parameter) und bedarf noch weiterer kontrollierter Studien.

Gesamtabstimmung: Konsens (93%)

4.48 Empfehlung

geändert 2024

Die Therapie mit PEMF kann im Rahmen der Therapie bei IC/BPS (HIC/NHIC) angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

Hauptanwendungsgebiete von pulsierenden elektromagnetischen Feldern (PEMF) sind die Entzündungsmodulation und die Beschleunigung der Heilung und damit einhergehend die Reduktion von Schmerzen, weshalb sie für die Anwendung bei IC/BPS interessant sind [535].

PEMF werden seit über 40 Jahren in der therapeutischen Anwendung erforscht [536-545]. Zum Einsatz kommen bei PEMF niederfrequente elektromagnetische Felder von unterschiedlicher Frequenz und unterschiedlicher magnetischer Flussdichte. Meist werden Frequenzen < 30 kHz verwendet und die magnetische Flussdichte liegt im Mikro- bis Millitesla-Bereich. Die Anwendungsdauer umfasst in Grundlagenforschung und klinischen Studien ein weites Spektrum von wenigen Minuten bis mehrere Stunden und Tage am Stück [546-548].

In der Regel werden moderne nichtinvasive PEMF-Geräte auf oder in der Nähe des Behandlungsortes angebracht [538, 549]. Die niederfrequente elektromagnetische Strahlung durchdringt alle Körpergewebe sowie textile Materialien von z. B. Verbänden und Bekleidung. Die Stärke des Feldes nimmt mit zunehmender Entfernung von der Strahlungsquelle ab [550]. Jüngere Geräteversionen sind für die selbständige Anwendung durch den Patienten konzipiert, wobei die Designs von Spulen über Matten bis hin zu kabellosen Handgeräten reichen [538, 551, 552].

Aus der Forschung sind keine geräteassoziierten Nebenwirkungen von PEMF bei regulärem Einsatz (Patienten ohne Kontraindikationen) bekannt. Kontraindiziert ist PEMF insbesondere bei Patienten mit aktiven Implantaten, nicht MRT-gängigen Implantaten, Tumoren, Kortikoidinjektionen sowie in Schwangerschaft und Stillzeit [553].

Der Wirkmechanismus von elektromagnetischen Feldern ist nicht vollständig geklärt. In Zell- und Tierstudien konnte gezeigt werden, dass es zu einer Modulation verschiedener Zytokine kommt, insbesondere IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α [554-557] auf der einen und IL-10 [558] auf der anderen Seite. Die Modulation findet auf den Ebenen der Gen- und/oder Proteinexpression statt.

Darüber hinaus führt PEMF zu einer Polarisierung von Makrophagen in den M2-Makrophagensubtyp [558], welcher antiinflammatorisch und heilungsfördernd wirkt. In Studien konnte gezeigt werden, dass PEMF eine Differenzierung von Stammzellen in Osteoblasten [559] und Chondrozyten [560] fördert und die Dichte wie auch Funktionalität von A_{2A}- und A₃-Rezeptoren hochreguliert [557, 561]. Adenosin-Rezeptoren spielen eine Rolle in der Modulation von Entzündungen.

Elektromagnetische Felder beeinflussen spannungsgesteuerte Calciumionenkanäle und erhöhen den Calciumeinstrom in die Zellen. Sie lösen auf diesem Wege wahrscheinlich eine Reihe von Zellreaktionen aus, darunter die Erhöhung der NO-Konzentration [562, 563] sowie Proliferation und Differenzierung von Stammzellen [564]. Niederfrequente elektromagnetische Felder können umgekehrt einen inhibierenden Effekt auf Tumorstammzellen haben und deren Apoptose fördern, was auf die veränderten Calciumkanäle dieser Zellen zurückgeführt wird [564].

PEMF wurde in einer kleinen unverblindeten Pilotstudie bei interstitieller Zystitis bzw. Blasenschmerzsyndrom eingesetzt. Die eingeschlossenen Patienten ($n = 10$, alle weiblich, mittleres Alter 52 Jahre) wiesen eine nicht blasenzentrierte IC/BPS auf, mit Schmerzwerten ≥ 6 auf der NRS und einer Blasenkapazität unter

Narkose von >400 ml. Neun Patienten hatten vor Einschluss eine Hydrodistension erhalten, bei keinem konnten Hunner-Läsionen nachgewiesen werden. Daten von acht Patienten wurden ausgewertet. Nach vier Wochen PEMF-Therapie fielen die mittleren NRS-Level von 7 (Baseline) auf 4, sieben von acht Patienten berichteten eine signifikante Schmerzreduktion von ≥ 2 auf der NRS bzgl. des Beckenschmerzes. Signifikante Verbesserungen zeigten sich außerdem in ICSI (Interstitial Cystitis Symptom Index), ICPI (Interstitial Cystitis Problem Index), F-GUPI (Female Genitourinary Pain Index) und PUF (Pelvic Pain and Urgency/Frequency) sowie bei der Nykturie und der Anzahl der täglichen Blasenentleerungen. Die Lebensqualität stieg in den Bereichen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und körperliche Schmerzen signifikant an. Bei keinem Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Symptome; es wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Stimulation erfolgte über einen Zeitraum von vier Wochen zweimal täglich für jeweils acht Minuten mit 33 Hz und steigender magnetischer Flussdichte von 3,5 μT auf 10 μT [565].

De Pedro Negri et al. führten 2022 ein Review zur Therapie von chronischem Beckenschmerz mit Magnetfeldern und elektromagnetischen Feldern durch. Fünf klinische Studien (gesamt $n = 278$) wurden in das Review eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Studien war Schmerz. In vier Studien konnte eine signifikante mittel- bis langfristige Schmerzreduktion mit elektromagnetischen Feldern erzielt werden. Bei Frequenzen von 50 Hz zeigten sich in allen fünf Studien Effekte hinsichtlich Ödemrückgang und Gewebeheilung. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass elektromagnetische Therapie sowohl allein als auch in Kombination bei Patienten mit chronischem Beckenschmerz wirksam sein kann [535].

Hinsichtlich verschiedener weiterer pathophysiologischer Grundlagen der IC/BPS, z. B. der verminderten Expressierung von Tight Junction Protein Zonula occludens-1 sowie E-Cadherin [505] oder der verminderten Phagozytosenaktivität bei gleichzeitig erhöhter Anzahl von Autophagosomen in Detrusorzellen [566], gibt es Hinweise aus anderen Indikationen und der Grundlagenforschung, dass PEMF auch auf diesen Ebenen modulierend wirken könnte. Um die Wirkmechanismen von PEMF auf Zell-Zell-Verbindungen, Apoptose und Autophagie, aber auch auf mesenchymale Stammzellen, die bei IC/BPS [567] eine Rolle spielen, besser zu verstehen, bedarf es weiterer Forschung.

4.4.5. Hinweise aus der Phytotherapie

4.49 Statement

geändert 2024

Die Phytotherapie kann bei der Therapie der IC/BPS eine Rolle spielen. Es gibt bestimmte Pflanzen, die Eigenschaften besitzen, die helfen können, die Histaminreaktion im Körper zu modulieren. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Wirksamkeit von Phytotherapie von vielen Faktoren abhängt und individuell variieren kann.

Gesamtabstimmung: Konsens (93%)

4.50 Empfehlung**geändert 2024**

Phytotherapie kann zur Therapie der IC/BPS angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Im Rahmen der komplexen Pathophysiologie der IC wird auch Histamin als wichtiger biochemischer Faktor diskutiert. Einige Pflanzen können dazu beitragen, die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen zu hemmen oder die Aktivität der Diaminoxidase (DAO), dem Hauptenzym für den Histaminabbau, zu unterstützen. Obwohl es keine formalen Studien zur Phytotherapie bei interstitieller Cystitis gibt, deuten Maßnahmen aus der Erfahrungsmedizin auf potenzielle Therapieansätze hin.

Eine Kombination aus Rosmarin (*Rosmarini folium*), Tausendgüldenkraut (*Centaurii herba*) und Liebstöckel (*Levistici radix*) (als Arzneimittel erhältlich) kann histaminreduzierende oder -stabilisierende Wirkungen haben. Die Wirkung ist dabei multimodal (anti-inflammatorisch, anti-nozizeptiv, anti-oxidativ, spasmolytisch). Die anti-inflammatorische und analgetische Wirkung wurde in experimentellen Tiermodellen gezeigt [568]. Ebenso wurde bei Patientinnen mit akuter Cystitis nach der Einnahme dieser Kräuter eine Reduktion der inflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8 im Urin festgestellt [569]. Es zeigte sich zudem eine ähnliche Wirksamkeit wie bei Antibiotika bei der Linderung von Symptomen der akuten Cystitis (Harndrang, Schmerzen beim Wasserlassen, Gefühl einer unvollständigen Blasenentleerung, Schmerzen im Unterbauch, Blut im Urin) [570].

Hauhechelwurzel, Katzenbart und Goldrutenkraut (als Arzneimittel in Deutschland erhältlich) sind histaminarme Kräuter, die aufgrund ihrer eigentlichen Indikation „zur Durchspülung bei bakteriellen und entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege“ geeignet sein können, obwohl aktuell spezifische Studien für IC/BPS noch fehlen. Es liegt zudem keine Beschränkung der Anwendungsdauer vor.

Die Hauhechelwurzel (*Ononis spinosa* L.) bringt analgetische und anti-inflammatorische Eigenschaften mit. Hauhechelwurzelextrakt wirkt sowohl auf direkt antinozizeptivem Wege analgetisch als auch indirekt durch Hemmung proinflammatorischer Enzyme, die die Entzündungszeichen mildern [571, 572].

Für Katzenbartblätter (*Orthosiphon*) wird eine entkrampfende Wirkung diskutiert. So wurde unter anderem an isoliertem Bauchmuskelgewebe von Fröschen gezeigt, dass die acetylcholin-induzierte Muskelkontraktion effektiv reduziert wird [573].

Goldrutenkraut (*Solidago virgaurea* L.) verfügt über eine gut untersuchte signifikante antiinflammatorische Wirkung, einschließlich der Hemmung proinflammatorischer Enzyme (wie beispielsweise der Leukozytenelastase) durch die aus der Goldrute isolierten Saponine, Flavonoide und Kaffeesäure [574, 575]. Darüber hinaus können Estersaponine die Synthese antientzündlicher Glucocorticoide stimulieren [572, 575]. Die Goldrute wirkt

ebenfalls entkrampfend, was an menschlichem Blasengewebe nachgewiesen werden konnte [572].

Klinische Erfahrungen legen zudem nahe, dass Tees mit antihistaminerg wirkenden Kräutern, wie Brennnessel, Schachtelhalm, Zistrose, Pfefferminz, Kamille, Ingwer und Hibiskus, den Patienten helfen können, ähnlich wie bei Mastozytose oder Histaminintoleranz.

Zur Wirksamkeit von pflanzlichen Arzneimitteln bei Chronic Pelvic Pain Syndrome/Prostatitis liegt eine aktuelle Cochrane Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse vor [576]. Die Daten zu Phytotherapeutika oder traditionellen chinesischen Kräutern stammen allerdings aus lauter Einzelstudien, die für Cranberries, Pollen-Extrakt, einer Kombination aus Calendula-Curcuma bzw. einige TCM- Rezepturen positive Ergebnisse zeigten. Rückschlüsse zu einer evidenzbasierten Effektivität sind daher nicht möglich.

4.4.6. Nahrungsergänzungsmittel

4.51 Statement

geändert 2024

Es gibt bislang, außer zu L-Arginin, keine plazebo-kontrollierten randomisierten Studien zur Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bei IC/BPS.

Gesamtabstimmung: Konsens (93%)

4.52 Empfehlung

geändert 2024

Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln kann aufgrund der mangelnden Studienlage bei IC/BPS nicht empfohlen werden. Dennoch kann probatorisch ein individueller Therapieversuch unternommen werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (93%)

Laut einer Fragebogenuntersuchung zu Nahrungsergänzungsmitteln nahmen IC/BPS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne IC/BPS statistisch signifikant häufiger Cranberries ein. Eine Aussage über deren Wirksamkeit ist allerdings aus diesen Daten nicht abzuleiten [248]. Eine internetbasierte Befragung unter 1982 IC/BPS-Patienten ergab, dass die Einnahme von Calciumglycerophosphat (ein Antazidum, das vor IC-symptomverstärkendem Essen eingenommen wird) sowie Fischöl oder Omega-3-Supplementen, Vitamin D oder Probiotika zur signifikanten Beschwerdebesserung führte. Aloe Vera-Kapseln oder -Saft, chinesische Kräuter, Quercetin und ein quercetinhaltiges Nahrungsergänzungsmittel mit Chondroitin, Glucosamin und Hyaluronsäure waren nur bei einem Teil der Patienten hilfreich. Calciumglycerophosphat, Aloe Vera-Kapseln oder -Saft, das bereits genannte quercetinhaltige Nahrungsergänzungsmittel und Glucosamin/Chondroitin wirkten am besten, wenn die Diagnose weniger als ein Jahr zurücklag [241]. In weiteren Fragebogenuntersuchungen gab es neben Calciumglycerophosphat auch bei Natriumbicarbonat einen Trend zur Symptomenverbesserung [133, 244, 577]. Vitamin C-Supplementierung hingegen führte zu einer Symptomenzunahme. Angaben zu Dosis und/oder Häufigkeit der Einnahme lagen allerdings nicht vor

[133]. Bis heute gibt es, außer zu L-Arginin, keine plazebo-kontrollierten randomisierten Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln bei IC/BPS. Studien zu L-Arginin, Quercetin alleinig oder in dem schon erwähnten Kombinationsprodukt und zu chinesischen Kräutern sowie Tees kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen [244, 383, 578-580]. Auch sind die Fallzahlen in den meisten Studien klein. Letzteres gilt auch für eine Studie mit Palmitoylethanolamid (PEA), einem Fettsäureamid, das vermutlich am Endocannabinoidrezeptor CB1 wirkt und zur Behandlung von chronischen Schmerzen eingesetzt wird. In dieser 6-monatigen Studie bei IC/BPS-Patienten mit einem Kombinationspräparat aus mikronisiertem Palmitoylethanolamid (400mg) und dem Phenol Polydatin (40 mg) kam es zu einer signifikanten Symptomenverbesserung. Der Therapieeffekt hielt auch noch 2 Monate nach Therapieende an [581].

Die Einnahme von chinesischen Kräutern konnte das Auftreten psychischer Erkrankungen wie Depressionen und Ängste bei IC/BPS-Patienten nicht verhindern [582].

In vitro-Studien an TNF- α stimulierten Blasenepithelzellen zeigten eine Abnahme proinflammatorischer Zytokin-mRNA-Expression durch Lavendel- und Eukalyptusöle [583]. Ob die positive Wirkung von Kurkuma [584-586], Berberin [585], Houttuynia cordata [587], indischem Weihrauch [588], Kreuzkümmel [589] und N-Acetylcystein [590] in IC/BPS-Tiermodellen bei Mäusen oder Ratten auch auf den Menschen übertragbar sein wird, müssen erst Studien zeigen.

Die Einnahme des Vulkanminerals Klinoptilolith-Zeolith ist möglicherweise eine sinnvolle Ergänzung bei Vorliegen einer Histaminerhöhung im Stuhl. Daten bei IC/BPS gibt es nicht [579, 591].

4.4.7. Neuraltherapie

4.53 Empfehlung

geändert 2024

Ein Therapieversuch mittels Neuraltherapie kann bei IC/BPS vorgenommen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Die Neuraltherapie ist ein traditionell angewandtes, wissenschaftlich nur teilweise belegtes Verfahren aus dem Bereich der Komplementärmedizin. Durch die Infiltration vegetativer Nervenbereiche mit einem Lokalanästhetikum an weiterleitenden Bahnen oder auch schmerzfernen Arealen soll eine Fernwirkung erreicht werden [359, 592, 593]. Erkenntnisse der neuronalen Überaktivität, therapeutische Effekte die Neuraltherapie und sakralen Neuromodulation zeigen hierbei Analogien.

Die Wirkungsweise beruht auf mehreren Ansatzpunkten, der Unterbrechung visceraler nocirezeptiver Schmerzstimuli und deren Reflexantworten, Senkung der sympathisch-afferenten Kopplung und damit Minderung iterativer Rückkopplungen sowie Suppression synaptischer Langzeitpotenzierung [594, 595]. Eine Wirkung nach Infiltration schmerzferner Areale lässt sich durch ein neuronales und biochemisches „Crosstalk“ belegen [596, 597]. Mit der

Nervenblockade kann eine Schmerzfreiheit oder Einregulierung der Schmerzschwelle erreicht werden [598-600]. Myogelosen von Muskeln, die mit der Blase in einem Regelkreis stehen, sollen entspannt werden [601].

Chronische, sich überschneidende Schmerzzustände, wie unter anderem z. B. beim Reizdarmsyndrom oder der Fibromyalgie, haben minimal identifizierbare Ursprünge einer organischen Erkrankung oder gar Verletzung, stellen aber eine große Herausforderung bei der Schmerzbehandlung dar. Diese Störungen, die durch starke viszerale Schmerzen gekennzeichnet sind, lassen sich bei Frauen 2-3 mal häufiger beobachten als bei Männern. Eine mögliche Ursache wird in der Wirkung von Sexualsteroiden, wie 17β -Östradiol (E2) auf den Fortpflanzungstrakt, vermutet [602]. Dies ließe Überlegungen zu, die ein häufigeres Auftreten der IC/BPS bei Frauen erklären.

Es existieren weder randomisierte oder placebokontrollierte Studien, noch Berichte über größeren Patientenzahlen zur Anwendung der Neuraltherapie bei der IC/BPS.

In einer Einzelfallbeschreibung konnte ein langjähriger chronischer Beckenschmerz beim Mann durch die Neuraltherapie geheilt werden [603].

In einer älteren Publikation konnte für 10 Patientinnen mit sensorischer oder sensomotorischer Urgency nach wiederholter paraurethraler Lokalanästhesie urodynamisch eine signifikante Kapazitätsverbesserung festgestellt werden, 3 von 10 Patientinnen waren schmerzfrei. Langzeitwirkungen sind nicht beschrieben worden [604].

Obwohl nur wenige Publikationen zum Einsatz der Neuraltherapie bei der IC/BPS existieren, sind Behandlungserfolge für andere Schmerzformen bzw. Erkrankungen hinreichend beschrieben. Das Verfahren der Neuraltherapie ist insgesamt sehr nebenwirkungsarm [593], ein Einsatz bei der IC/BPS ist somit eine Therapieoption.

4.4.8. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

4.54 Empfehlung

geändert 2024

Transkranielle Magnetstimulation kann in therapierefraktären Fällen bei IC/BPS-Patienten erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

TMS ist eine nicht-invasive und schmerzlose neurophysiologische Behandlungstechnik. Sie ruft unter der aufgesetzten Behandlungselektrode einen elektrischen Strom und eine Depolarisation der darunter liegenden kortikalen Neurone hervor. So kann die Erregbarkeit von schmerzsteuernden Neuronen modifiziert werden [605].

In einer randomisierten, prospektiven Doppelblindstudie in crossover Design (TMS versus Scheinbehandlung) erhielten 13 von 15 auswertbare IC/BPS-Medikamentenversager in zwei Wochen 2 mal 5 Sitzungen à 20 Minuten. Die Spule wurde dabei auf den sogenannten M1-Punkt oberhalb des primären

Motorcortex aufgesetzt. Nach einer Wash-out-Phase von 6 Wochen wurde das Verfahren nach demselben Schema gewechselt (TMS → Scheinbehandlung oder umgekehrt). Bei den durch ausführliche Fragebögen erhobenen Resultaten fanden sich signifikante Besserungen für Schmerzen, LUTS und Lebensqualität bei den Kontrollen nach der Verum-Behandlung. Wesentliche Nebenwirkungen traten nicht auf [605].

In einer Studie von Nizard et al. wurde eine 68-jährige Frau mit ausgeprägten Schmerzen (VAS 8/10) und Pollakisurie (24/d, davon 10x Nykturie) trotz Dekompression des N. pudendus, Implantation eines spinalen Schmerzschrittmachers, Harnblasendistension und Therapie mit Pentosanpolysulfat durch 16 Sitzungen TMS über dem dorsolateralen präfrontalen Cortex rechts und links komplett schmerzfrei, bei deutlicher Abnahme der Pollakisurie (10 Miktionen/d, 2x Nykturie), deutlicher Verbesserung von Schlaf und Fatigue sowie nahezu normalisierten Alltagsaktivitäten [606].

4.4.9. Glitazone

4.55 Empfehlung

geändert 2024

Der Einsatz von Glitazonen zur Behandlung der IC/BPS kann derzeit nicht empfohlen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

In Zellkulturen haben Agonisten des Peroxisomproliferator aktivierten Rezeptors γ eine positive Wirkung auf die Urothelzellendifferenzierung und Produktion der Barriereproteine einschließlich des Uroplakins gezeigt. In einem Cyclophosphamid induziertem Chemozystitismodell bei Ratten konnte durch Zufuhr von Pioglitazon per Magensonde die Blasenkapazität und Miktionshäufigkeit im Bereich der nicht behandelten Kontrollen gehalten werden. Die urotheliale Integrität war in der Pioglitazongruppe besser als in der unbehandelten Cyclophosphamidgruppe [607].

Die als Antidiabetika eingesetzten Glitazone können möglicherweise durch ihren die Urothelproliferation fördernden Effekt positiv bei IC/BPS wirken. Zu bedenken ist bei einem Einsatz am Menschen die diskrepante Datenlage zur Förderung des Harnblasenkarzinomrisikos durch Glitazone. Hier ist eventuell eine orale kürzere Therapie oder eine intravesikale Anwendung zu diskutieren. Daten zum Einsatz bei IC/BPS Patienten liegen bisher nicht vor [607].

4.4.10. Stammzelltherapie

4.56 Statement

geändert 2024

Für die Stammzelltherapie bei der IC/BPS existieren bisher fast ausschließlich nur tierexperimentelle Ergebnisse. Ausreichend verwertbare klinische Studien existieren nicht. Es sind bisher keine randomisierten kontrollierten Studien für den Einsatz am Menschen publiziert.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.57 Statement

geändert 2024

Die Stammzelltherapie hat bei IC/BPS Studiencharakter. Sie kann unter Beachtung der Patientensicherheit im Rahmen von Studien vorgenommen werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

Die stammzellbasierte Behandlung befindet sich in der Erforschungsphase. Bisherige Ergebnisse lassen auf ein großes Potential als Therapie zur Heilung von Gewebeschäden bei verschiedenen Krankheiten schließen. Die Stammzelltherapie wird bereits bei diversen akuten und chronischen Erkrankungen (kardiale, neurologische, skelettale und pulmonale Erkrankungen, rheumatoide Arthritis, degenerative ossäre und chondrale Läsionen, Diabetes, Autoimmunerkrankungen, erektile Dysfunktion, Ureterrekonstruktion) untersucht oder bereits in klinischen Studien getestet [608-611].

Stammzellen besitzen aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften entzündungshemmende und immunregulatorische Fähigkeiten, sie können in das Blasengewebe eindringen und sich in differente Zelltypen ihrer Abstammungslinien differenzieren, einschließlich Urothelzellen und glattmuskulärer Zellen. In der Urologie beschränkt sich die Entwicklung der Stammzelltherapie größtenteils auf mesenchymale Stammzellen, bei denen es sich um multipotente Stammzellen handelt, die aus erwachsenen Geweben isoliert werden. Im Vergleich zu embryonalen Stammzellen und induzierten pluripotenten Stammzellen weisen mesenchymale Stammzellen in vivo eine geringere Tumorgenität auf, wodurch sie bei klinischen Behandlungen sicherer sind [612-615]. Mesenchymale Stammzellen lassen sich aus verschiedenen erwachsenen Geweben wie Plazenta, Fruchtwasser, Urin, Nabelschnurblut, Knochenmark, Fettgewebe oder anderen Geweben isolieren. Mesenchymale Stammzellen besitzen die Eigenschaften echter Stammzellen und behalten gleichzeitig die Eigenschaften der Vorläuferzellen der Gewebequelle (Heterogenität) [616, 617].

Unabhängig von der Zellquelle regenerieren aus menschlichem Gewebe gewonnene mesenchymale Stammzellen geschädigtes Harnblasengewebe, wirken immunsuppressiv und immunmodulativ, reduzieren den oxidativen Stress, unterdrücken apoptotische Prozesse und restaurieren die histologische und molekulare Integrität der Harnblasenwand [616, 618, 619].

Aus Urin gewonnene mesenchymale Stammzellen zeigten im Tiermodell eine größere antiinflammatorische Wirkung, als aus Adipozyten, Knochenmark oder Skelettmuskeln gewonnene Stammzellen. Die höhere Expression von Urothelmarkern (UP II, UP1a), der Tight-Junction-Proteine (Cingulin, E-Cadherin, ZO-1, ZO-2) sowie von Epithelmarkern (CK-AE1/AE3, CK-20) führen zu einer größeren Abnahme der Blasenwandpermeabilität [620-622]. Auch eine Hemmung des NLRP3-Inflammasoms über mesenchymale Stammzellen wurde beschrieben [187]. Urinbasierte mesenchymale Stammzellen lassen sich ohne invasiven chirurgischen Eingriff aus Urin isolieren, sie gelten als geeignete und sichere Zellquellen. Die beste therapeutische Wirkung dieser Stammzellen zeigte sich bei submuköser Injektion im Vergleich zu einer transurethralen Instillation oder periphervenöser Injektion [614, 616, 617, 621].

Es existieren zahlreiche Publikationen, die die positiven Effekte der Stammzelltherapie im Tiermodell belegen und deren Wirkungsweisen beschreiben, obgleich der Prozess der Stammzellpräparation sehr kompliziert ist [623-631].

Die Tierexperimente liefern wertvolle Informationen als Modell für präklinische Studien. Für die Anwendung am Menschen existieren aber nur sehr wenige Publikationen.

Lander et al. berichtete 2019 über die Anwendung einer stromalen vaskulären Fraktion (Mischung aus Adipozyten, glatten Muskelzellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Blutzellen, endothelialen Progenitorzellen, multipotenten adulten Stammzellen, hämatopoetischen und vaskulären Vorläuferzellen) nach Gewinnung aus autologem Fettgewebe an 91 Frauen und 18 Männern im Rahmen einer multizentrischen Studie bei IC/BPS-Patienten. Nach Injektion im Blasenbereich hatte sich im Follow-up von einem Jahr eine statistische Verbesserung der Symptomscores bei 78 Patienten ergeben [609]. Die Studie konnte eine hohe Sicherheit aufzeigen, jedoch mangelt die Aussagekraft über die Wirksamkeit an einer fehlenden Kontrollgruppe und Randomisierung, an unbekanntem Transplantationszellzahlen und kurzer Nachbeobachtungszeit mit ausbleibender klinischer Nachuntersuchung. Auch wurden in der Studie keine reinen Stammzellfraktionen, sondern ein Zellgemisch injiziert.

Eine klinische Phase-1 Studie von Shin et al. 2022 berichtet die Anwendung von menschlichen mesenchymalen Stammzellen, gewonnen aus humanen embryonalen Stammzellen, durch transurethrale Blasenwandinjektionen. Insgesamt konnten Ergebnisse von 3 Patienten über ein Jahr Nachbeobachtungszeit erhoben werden. Es zeigte sich teilweise Symptomverbesserungen und nur bei einem Patienten eine Verkleinerung von Hunner-Ulcera [632].

Es existieren bis zum Zeitpunkt der Leitlinien-Erstellung keine klinischen Studien über die Anwendung von Stammzellen am Menschen bei der IC/BPS mit größeren Fallzahlen, randomisierten Patientengruppen und notwendiger Doppelverblindung sowie langfristiger Nachbeobachtung. Die Stammzelltherapie steht nicht für den klinischen Einsatz zur Verfügung.

4.4.11. Autologes emulgiertes Fett

4.58 Empfehlung

geändert 2024

Autologes emulgiertes Fett als intravesikale Injektion, zusammen mit thrombozytenreichem Plasma, kann bei therapierefraktärer IC/BPS erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (95%)

Durch Liposuktion gewonnenes autologes Fettgewebe wird nach Emulgierung und Filtration als Nanofett in der plastischen Chirurgie zur Gewebstransformation nach Hauttransplantation genutzt. Es enthält eine heterogene Population von Stammzellen und eine extrazelluläre Matrix. Die Kombination aus Nanofett und autologem thrombozytenreichem Plasma (PRP) wurde wegen biozellulärer synergistischer Effekte in der Behandlung von Narben und Ulzera eingesetzt [633].

Die Ergebnisse der alleinigen Therapie der IC/BPS mit Thrombozyten angereichertem Plasma gibt [Kapitel 4.4.12 Plättchenreiches Plasma](#) wieder.

6 IC/BPS Patientinnen erhielten insgesamt viermal in 3-monatigen Abständen eine kombinierte intravesikale Injektion an 10 Stellen mit Nanofett und PRP nach Hydrodistension in Narkose. Bis auf eine subkutane Blutung an der Fettentnahmestelle traten keine Komplikationen auf. Nach einem Follow-up von 6 Monaten waren Schmerzen (VAS: 8,2 → 1,7), IC/BPS-Symptomatik und die Beeinträchtigung durch die Symptomatik signifikant gebessert [633].

4.4.12. Plättchenreiches Plasma (PRP)

4.59 Statement

geändert 2024

Auf Grund der unzureichenden Datenlage, der uneinheitlichen Protokolle und der nicht standardisierten Zusammensetzung der Präparationen kann eine Empfehlung zu dem Einsatz von platelet rich plasma (PRP) bei IC/BPS momentan nicht ausgesprochen werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

Plättchenreiches Plasma (platelet rich plasma, PRP) ist ein Medizinprodukt, das aus dem körpereigenen Serum eines Patienten hergestellt wird und eine Fülle von Wachstumsfaktoren und Zytokinen enthält. Diese wirken sich günstig z. B. auf Wundheilung und chronisch regenerative Prozesse in vielen verschiedenen Indikationen aus. PRP wird bei einer Reihe von orthopädischen, chirurgischen, dermatologischen und urologischen Erkrankungen, hier u. a. bei rezidivierender Zystitis, der Induratio penis plastica und der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Dieser Wirkmechanismus auf der einen Seite und die Pathophysiologie der Interstitiellen Zystitis auf der anderen Seite lassen einen Einsatz von PRP als intravesikale Injektion bei der IC theoretisch sinnvoll erscheinen [634].

Eine Fallkontrollstudie an 40 Patienten, die über 4 Monate eine monatliche Injektion erhielten, belegte eine statistisch signifikante Verbesserung der

Visuellen Schmerzanalogskala, des O´Leary-Sant Symptomenscores, der Blasenkapazität und des Miktionsmusters [635, 636].

Die gleiche Arbeitsgruppe konnte 3 Jahre später nach 4 monatlichen intravesikalen Injektionen von PRP bei 19 Patienten nicht nur eine Verbesserung urodynamischer Parameter sowie diverser Scores (u. a. VAS und O´Leary Symptomenscore) nachweisen, sondern auch eine Zunahme von „Barriere-Funktion-Markern“ wie Cytokeratin 5, 14 und 20 sowie TGF- β im Urin zeigen [637].

Über eine Gruppe von 63 Patienten mit einer singulären PRP-Injektion in einer besonders hohen Dosierung berichteten Jiang et al. aus der gleichen chinesischen Arbeitsgruppe. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung von IC-Symptomen und der maximalen Flow-Rate nach 3 Monaten. Der Vergleich mit der historischen Arbeit an 19 Patienten mit der 4-fachen Injektion einer niedrigen Dosierung im Monatsabstand demonstrierte jedoch eine geringere Verbesserung der Erfolgsparameter, so dass die Autoren bei der Limitation der Abwesenheit eines echten Kontrollarmes, die 4malige Injektion favorisierten [638].

4.5. Intravesikale Therapie

4.5.1. Heparin

4.60 Empfehlung

geändert 2024

Heparin kann als intravesikale Therapie bei IC/BPS verwendet werden. Zur Dosierung kann mangels Dosisfindungsstudien keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Bei IC/BPS wird die intravesikale Off-Label Anwendung von 10.000 bis 50.000 Einheiten Heparin zur Regeneration der Glykosaminglykanschicht eingesetzt. Heparin wird als Monotherapie oder häufiger in Kombination mit anderen Substanzen wie Lidocain/Bupivacain, Triamcinolon und Natriumhydrogenkarbonat als „intravesikaler Cocktail“ instilliert [639].

In der Regel erfolgen die Instillationen dreimal pro Woche über 3 Wochen oder einmal wöchentlich über 6 bzw. 12 Wochen, häufig gefolgt von einer Erhaltungsdosis einmal pro Monat. Es sind keine kommerziellen vorkonfektionierten Instillationslösungen erhältlich.

Durch Adhäsion des Heparins an das Harnblasenurothel wird die Integrität der Harnblasenmukosa rekonstituiert und die transepitheliale Migration von irritierenden Substanzen wie Kalium verhindert [640, 641]. Mehr als die Hälfte der behandelten Patienten berichtete über eine Besserung der Symptome, auch noch ein Jahr nach der Behandlung [642, 643].

Bei der Behandlung mit Heparin, Lidocain und Natriumhydrogenkarbonat über 12 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 Besserung in 76,7% der Fälle beobachtet werden. Dieser Effekt war über eine Dauer von sechs Monaten zu beobachten und konnte sowohl bei Patienten mit HIC als auch NHIC erzielt werden [644]. Die Besserung der Symptome „Schmerz“ und „Drang“ hielt nach Instillation von Heparin und alkalisiertem Lidocain für 12 Stunden an [645].

Bei 30-50% der Patienten traten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel auf [646].

Im Vergleich zu DMSO- oder Triamcinolon-Instillationen waren Heparin-Instillationen bei neu diagnostizierter IC/BPS weniger effektiv [647].

Die Kombination aus Bupivacain, Heparin und Trimacinolon zeigte sich DMSO-Instillationen unterlegen [648].

Die kombinierte Instillation von 25.000 IU Heparin, 2% Lidocain und 5% Natriumbicarbonat mit einer Hydrodistension und Fulgurisierung bei der HIC führte zu einem additiven Effekt [649].

4.5.2. Hyaluronsäure (HA)

4.61 Empfehlung

geändert 2024

Hyaluronsäure sollte als intravesikale Therapie bei IC/BPS angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Hyaluronsäure/Hyaluronan (HA) ist ein natürliches, in der Mukusschicht der Harnblase vorkommendes Glykosaminglykan (GAG) mit wichtigen Funktionen bei der Zellproliferation und Zellmigration. Unter der Vorstellung, dass HA die GAG-Schicht der Harnblasenschleimhaut reparieren kann, wird es bei entzündlichen Erkrankungen der Blase wie chronischer Zystitis, Radiozystitis, Blasenschmerzsyndrom und auch bei der interstitiellen Zystitis eingesetzt [104, 650-652].

Im Tiermodell konnte der anti-inflammatorische Effekt der HA-Instillationen durch Reduktion der Interleukin-Konzentration und Mastzellen sowie sämtlicher Entzündungszellen (Monozyten, T- und B-Lymphozyten) in der Blasenbiopsie nachgewiesen werden [653-656].

Zahlreiche klinische Studien zeigten einen moderaten (56%) bis guten Effekt (75-94%). Der bis zu 80%ige Behandlungserfolg korrelierte mit einem positivem Kaliumchlorid-Test. Der Effekt hielt bis zu 15 Monate an [657-664].

Die Dosierungen der in den Studien verwendeten Präparate sind unterschiedlich. In der Regel werden 40 mg/50 ml HA instilliert. Es gibt aber auch Protokolle mit 120mg/50 ml.

Die Anwendungsschemata sind ebenfalls nicht einheitlich. In der Regel erfolgen initial 4-6 x wöchentliche Instillationen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 2-wöchigen über monatlichen bis hin zu längeren Intervallen [665]. Die Effektivität scheint nicht von den Behandlungsschemata abzuhängen. In einer randomisierten Studie mit 60 Patienten fanden sich vergleichbare Effekte in der

Gruppe (n=30), die 4 x eine wöchentliche Instillation und danach 5 monatliche Instillationen erhielten, und der Gruppe (n=30), die 2 x alle 14 Tage eine Instillation bekamen [666].

Bei IC/BPS-Patienten wirkten sich die Instillationen positiv auf sämtliche krankheitsspezifischen Symptome wie Miktionsfrequenz, Nykturie, Harndrang, Blasenschmerz, Blasenkapazität und Symptom-Scores (O`Leary-Sant, ICSI, ICPI) aus. Urodynamisch korrelierte die Symptomverbesserung mit einem erhöhten Volumen bei erstem Harndrang und einer erhöhten cystometrischen Blasenkapazität [667].

Schmerzen sprechen aber in der Regel früher und besser an als Drangsymptome. Von 103 Frauen mit einer durchschnittlichen Schmerzdauer von 5 Jahren, konnte bei 73,8% die Schmerzen und bei 47,6% die Blasenspeichersymptome gebessert werden [668]. Patienten mit geringen Schmerzen und kleiner Blasenkapazität hatten eine schlechtere Ansprechrate als Patienten mit starken Schmerzen und großer Blasenkapazität [668, 669].

Bei einem Viertel der Patienten konnte nach intravesikaler HA-Instillationen der Glomerulationsgrad in der zystoskopischen Kontrolle reduziert werden, 57% zeigten jedoch den gleichen Glomerulationsgrad und einige sogar ausgeprägtere Glomerulationen. Eine eindeutige Korrelation zwischen dem Glomerulationsgrad und der Symptombesserung konnte somit nicht nachgewiesen werden [670].

Außer leichten irritativen Symptomen durch die Katheterisierung traten in sämtlichen Studien keine Nebenwirkungen auf [659]. Es konnte keine Toxizität der HA verzeichnet werden, daher hat sich auch die Anwendung in der Schwangerschaft ab der 10. Schwangerschaftswoche als effektiv und sicher gezeigt [671].

HA-Instillationen werden häufig mit oralen oder anderen intravesikalen Substanzen zum Aufbau der GAG-Schicht oder zur Schmerztherapie kombiniert:

Die Kombination von intravesikaler HA 1 x pro Woche und oralem Chondroitinsulfat 3 x täglich 2 Kapseln à 0,39 g über 12 Wochen zeigte ein signifikant besseres Ansprechen als die alleinige Instillation [672].

Die Anwendung von HA-Instillationen zwischen Botox-Injektionen konnte in therapierefraktären Fällen die Schmerzen nach 3 und 6 Monaten signifikant besser reduzieren als bei alleiniger Instillationsbehandlung [673].

Die Kombination mit Lidocain führte zu einer sofortigen Schmerzreduktion bei 70% der behandelten Patienten [674].

Kombinationspräparate mit anderen GAG-aufbauenden Substanzen sind kommerziell erhältlich und werden klinisch eingesetzt (siehe [Kapitel 4.5.4 Kombination aus Hyaluronsäure \(HA\) und Chondroitin-Sulfat \(CS\) Kombination](#)).

In vitro konnte durch Anwendung modifizierter HA-Formulierungen (Hyaluronsäure und Hydeal-D, dem Benzylester von HA) die Mucosadhäsion und die antiinflammatorische Aktivität gesteigert werden [675]. Neue Applikationsformen als thermosensitives Hydrogel, das bei Raumtemperatur flüssig und daher gut zu instillieren ist, aber bei Körpertemperatur sofort nach

1 Minute fester wird und daher bis zu 5 Tage in der Blase verbleiben kann, könnten daher die Wirksamkeit der HA-Instillationen in Zukunft erhöhen [676, 677].

4.5.3. Chondroitin-Sulfat

4.62 Empfehlung

geändert 2024

Chondroitin-Sulfat sollte Patienten mit IC/BPS zur intravesikalen Therapie angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Das natürlich in der Harnblase vorkommende saure Mucopolysaccharid Chondroitinsulfat (CS) macht circa 1/3 aller Proteoglykane in der Glykosaminoglykanschicht der gesunden Harnblase aus. Die Instillation von Chondroitin-Sulfat bindet an geschädigte Urothelzellen und verbessert deren Regeneration in vitro [678-680].

Im Tiermodell konnte die Reduktion von Entzündungszellen wie Neutrophilen und Mastzellen nach intravesikaler Instillation von CS nachgewiesen werden [681].

Auch in vivo wird die intravesikale Verabreichung von CS zur Regeneration der GAG-Schicht eingesetzt. Die Dosierschemata und Anwendungsprotokolle sind sehr heterogen.

Anhand der experimentell ermittelten Bindungskapazität sollten in der klinischen Anwendung 400 mg CS pro Instillation appliziert werden, um einen maximalen Effekt zu erzielen [681].

In der Regel wird 2%-iges CS verwendet, das kommerziell als Fertigspritze (80 mg/40ml) erhältlich ist und initial 4 bis 6 x 1-mal wöchentlich und danach einmal im Monat bis zur Besserung oder zum Abbruch der Behandlung instilliert wird.

Mehrere Studien konnten eine signifikante Verbesserung der Symptome bei fast allen Formen chronischer Zystitiden inklusive IC/BPS nachweisen [641, 682].

In einer Studie von Steinhoff et al. sprachen in der Anwendung bei 18 IC-Patienten 46,2% gut, 15,4% mäßig und 30,8% teilweise darauf an; nur 7,7% waren Therapieversager. Patienten mit positivem KCl-Test zeigten ein besseres Ansprechen [682].

In der größten Studie mit 286 Patienten, die 8 CS-Instillationen erhielten, waren funktionelle Blasenkapazität, Miktionsfrequenz am Tag und in der Nacht sowie die Schmerz- und Drang-Scores signifikant verbessert [683].

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei 98 Frauen, die allerdings nur mit 20ml 2%-igem CS versus 20 ml inaktiver Lösung behandelt wurden, zeigten 38% in der Verum-Gruppe und 31,3% in der Sham-Gruppe nach 8 wöchentlichen Instillationen eine Verbesserung der Symptome. Der geringe Unterschied führte zur Schlussfolgerung, dass CS als Monotherapie in

der Behandlung der IC/BPS nicht geeignet sei [684]. Dies wurde in einer weiteren randomisierten, Placebo-kontrollierte Studie widerlegt, bei der von 213 IC/BPS-Patienten in der Verum-Gruppe 43,2% gegenüber 27,4% in der Sham-Gruppe ein globales Ansprechen zeigten [685].

Eine aktuelle Studie, in der 62 Frauen mit IC/BPS jeweils 15 Instillationen mit intravesikalem 0,2%-igem CS (80 ml/40 mg) erhielten (4 x im Wochenabstand und danach im 4-Wochenabstand), zeigte einen guten und langanhaltenden Effekt: Nach 4 Wochen und damit 4 Instillationen gaben 37% eine gute und 40% eine milde Verbesserung der Symptome an; bei 22,5% zeigte sich kein Effekt. Nach 1 Jahr hatten sogar 79% eine gute und 21 % eine leichte Verbesserung, sodass insgesamt alle Patientinnen von der Instillation profitiert hatten [686].

Alle 10 Patienten, die auf vorausgegangene DMSO-Instillationen nicht ansprachen und eine CS-Instillation erhielten, hatten in der Kontrolle nach 10 Wochen eine 80%-ige Verbesserung ihrer Symptome, wobei die Nykturie als Erstes ansprach, gefolgt von Drang und Schmerz. Nach 24 Wochen bzw. 10 Instillationen waren die Symptome noch um 70% gebessert. Alle Patienten tolerierten die Therapie ausgezeichnet, Nebenwirkungen traten nicht auf [687].

In einer vergleichenden Studie zwischen der Instillation von CS und Hyaluronsäure (HA) zeigte sich, dass intravesikales CS bezüglich der Reduktion der Miktionsfrequenz über 24 Stunden und der Nykturie der intravesikalen HA leicht überlegen war [688].

Neue Substanz-Modifikationen mit Oligomerisation von CS, die zu einer „Super-GAG“ führen, könnten in Zukunft die Effektivität der Instillationen steigern [689].

4.5.4. Kombination aus Hyaluronsäure (HA) und Chondroitin-Sulfat (CS)

4.63 Statement

geändert 2024

Alle Instillationssubstanzen zur GAG-Schicht-Restitution zeigen bei IC/BPS einen Effekt. Unklar ist, welche den besten Effekt hat, welche Dosierung optimal ist, wie lang die Substanz in der Blase belassen werden muss und wie die Anwendungsintervalle und Therapiedauer festgelegt werden sollen.

Kombinationspräparate aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat enthalten höhere Wirkstoffkonzentrationen als Monopräparate und scheinen einen Wirksamkeitsvorteil zu haben.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

4.64 Empfehlung**geändert 2024**

Die Kombination aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat sollte dem Patienten mit IC/BPS angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

Zunehmend wird die Kombinationstherapie aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat (HA/CS) eingesetzt [690, 691]. Kommerziell erhältliche Kombinationspräparate mit HA/CS enthalten in 50 ml Fertigspritzen 800 mg HA (1,6%) und 1.000 mg CS (2%) und ggf. noch zusätzlich Calciumchlorid (0,88%). Die Applikations-Schemata sind unterschiedlich. In der Regel werden im 1. Monat wöchentliche Instillationen und ab dem 2. Monat 4-wöchentliche Instillationen vorgenommen. Andere Schemata sehen aber auch 2-wöchentliche Instillationen im 2. Monat sowie 4-wöchentliche Instillationen im 3. und 4. Anwendungsmonat vor [692]. Nach 4-maliger wöchentlicher und 4-maliger 4-wöchentlicher Instillation konnte ein erstes Ansprechen 2 Wochen nach Abschluss der Instillationen festgestellt werden, das sich in den folgenden 3 Monaten weiter verstärkte [690].

Die kombinierte HA/CS-Instillation führte im Kurzzeitverlauf nach 12-wöchiger Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik bei 60% der Patienten [693-695].

In der Langzeit-Anwendung über 3 Jahre konnte die Miktionsfrequenz von 17,8 am Tag auf 15,5 nach 9 Monaten und 11,9 nach 3 Jahren gesenkt werden. Die Miktionsvolumina stiegen von initial 136,8 ml über 143,9 ml nach 9 Monaten auf 180,8 ml nach 3 Jahren an [641, 696].

Die zystoskopische Kontrolle nach 4-maliger wöchentlicher und danach 2-malig 2-wöchentlicher Instillation eines HA/CS-Kombinationspräparates zeigte bei 19/21 Patientinnen einen positiven Effekt auf die Blasenschleimhaut, die makroskopisch wieder komplett unauffällig imponierte, was mit einer Verbesserung der klinischen Symptome korrelierte [697].

Die Instillation einer Kombination aus HA/CS nach Fulgurierung von Hunner-Läsionen bei 78 Patienten mit HIC reduzierte die Rückfallrate von 86% bei der alleinigen Fulgurierung auf 47%. Die Verbesserung der Symptome hielt über 1 Jahr an [698].

Im Vergleich zu Resiniferatoxin erzielte die HA/CS-Kombinationstherapie schlechtere Ergebnisse [699].

Im Vergleich zu DMSO zeigte die HA/CS-Instillation ebenbürtige Ergebnisse bei besserer Verträglichkeit: Eine randomisierte Studie bei 110 Frauen mit IC/BPS, die 13 wöchentliche Instillationen mit HA (1,6%)/CS (2%) oder DMSO (50%) erhielten, zeigte eine vergleichbare Reduktion der Schmerzen auf der VAS und Besserung der Lebensqualität in beiden Gruppen, bei deutlich weniger therapiebedingten Nebenwirkungen in der HA/CS-Gruppe (DMSO: 22,22% versus HA/CS: 1,35%). Bei 30,56% in der DMSO-Gruppe versus 14,86% in der HA/CS-Gruppe wurde mindestens eine Nebenwirkung beschrieben, sodass

infolge des höheren Sicherheitsprofils die HA/CS-Instillationen bevorzugt werden sollten [700].

Einige systematische Reviews fassen die zahlreichen Studien, in denen sich der positive Effekt aller GAG-reparierender Substanzen bestätigt hat, zusammen [104, 701, 702]. Sowohl bei Hyaluronsäure (HA), Chondroitinsulfat (CS) und der Kombination aus beiden (HA/CS), konnte der Zellschaden in der GAG-Schicht des Urothels und die Entzündungsreaktionen gleichermaßen signifikant verbessert werden, sodass alle Präparate zur Therapie der IC/BPS angewendet werden können. Präparate mit höherer Ca⁺⁺ Konzentration hatten eine höhere anti-inflammatorische Aktivität und eine bessere Muco-Adhäsivität [689]. Hochmolekulare Hyaluronsäure scheint gegenüber den anderen Instillationssubstanzen schneller und intensiver zu wirken.

Die vergleichenden Studien zwischen den einzelnen Substanzen und zu den Kombinationspräparaten kamen zu diskrepanten Ergebnissen: während sich in einigen Studien die Ergebnisse der Mono- und Kombinationstherapie nicht unterschieden [654, 688, 703], zeigten andere Doppelblindstudien die Überlegenheit der HA/CS-Kombinationstherapie [688, 692, 700, 704-708]. Die Verträglichkeit aller Substanzen war gleich, Harnwegsinfektionsraten lagen zwischen 0-17,4% [703].

Nach wie vor ist daher unklar, welche Substanz den besten Effekt hat, wie lang die Substanz in der Blase belassen werden muss und wie die optimale Dosierung, die Anwendungsintervalle sowie die Dauer der Behandlung bestimmt werden können [706]. Erste Effekte werden bereits nach durchschnittlich 1,31 Instillationen beobachtet [702].

4.5.5. Lidocain

4.65 Empfehlung

geändert 2024

Eine intravesikale Therapie mit Lidocain bei IC/BPS kann auch zur akuten lokalen Schmerztherapie erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Blaseninstillationen mit Lokalanästhetika zeigen bei der interstitiellen Zystitis akute schmerzlindernde Effekte. Zusätzlich können sie auch diagnostisch zur Verifizierung eines blasenzentrierten Schmerzes verwendet werden [709].

Meist wird Lidocain 2%-ig instilliert. Lidocain hat eine kurze Halbwertszeit von 1-3 Stunden und blockiert sensorische Nervenfasern der Blase. Weitere Vorteile sind die Hemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen sowie die entzündungshemmende Wirkung auf die eosinophile Aktivität [344]. Alternativen bei Lidocainüberempfindlichkeit sind Scandicain oder Bupivacain.

In einer multizentrischen Studie mit 102 erwachsenen Patienten (99 Frauen) mit der klinischen Diagnose IC/BPS wurde über 5 Tage eine tägliche intravesikale Instillation mit 10 ml einer Lösung aus 200 mg Lidocain (5 ml), alkalisiert in 8,4% Natriumbikarbonat (5 ml) im Vergleich zu einer Placebo-

Lösung durchgeführt. Am Tag 8 (3 Tage nach letzter Instillation) gaben signifikant mehr Patienten (30%) in der Verumgruppe eine moderate bis deutliche Verbesserung ihrer Blasenbeschwerden, z. B. Blasenschmerzen, Urgency und Miktionsfrequenz, als in der Placebogruppe (10 %) an. Am Tag 15 (10 Tage nach letzter Instillation) verspürten 24% in der Verumgruppe noch eine deutliche Beschwerdeverbesserung im Vergleich zu 12% in der Placebogruppe, dies war jedoch statistisch nicht mehr signifikant [345].

Laut Literatur liegt bis dato keine einheitliche Empfehlung zur Lidocain-Dosis, Einwirkzeit, Häufigkeit der Instillationen und Dauer der Lidocain-Instillationstherapie vor, zudem gibt es kein Fertigpräparat i.S. eines Medizinproduktes zum Instillieren. Eine Empfehlung vor längerfristiger Therapieplanung ist, 10-20 ml 2%-iges Lidocain, mit oder ohne Alkalisierung, täglich für eine Woche i.S. einer Testphase zu instillieren [344].

Eine Kombination von Lidocain mit Dexamethason konnte eine statistisch signifikante Steigerung des Blasenvolumens erreichen. Dabei wurde die Electromotive drug administration-Methode (EMDA[®]) angewandt ([siehe Kapitel 4.5.11 Electromotive Drug Administration](#)) [710].

Einen wirkungsverbessernden Effekt hat Lidocain auch bei gleichzeitiger Kombination mit anderen Substanzen wie Heparin und Hyaluronsäure (siehe [Kapitel 4.5.1 Heparin](#) und [4.5.2 Hyaluronsäure](#)).

4.5.6. Dimethylsulfoxid (DMSO)

4.66 Empfehlung

geändert 2024

Eine intravesikale Therapie mit steriler DMSO-Lösung kann als Zweitlinientherapie bei IC/BPS mit umsichtiger und kontrollierter Verwendung durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (91%)

Die Wirksamkeit der intravesikalen Therapie mit Dimethylsulfoxid (DMSO) beruht auf seinen antientzündlichen, analgetischen, muskelrelaxierenden, bakteriostatischen und kollagenolytischen Eigenschaften [711, 712].

Im Tierversuch konnte zudem gezeigt werden, dass durch DMSO eine Freisetzung von NO aus den Hinterwurzelganglien und der Harnblase angeregt wird. Somit könnte die DMSO-Wirkung auch auf einer Desensibilisierung der nozizeptiven Signalwege beruhen [713].

DMSO (50 ml/50%) ist für die Blaseninstillationstherapie nicht in steriler Form als Fertigprodukt in Deutschland erhältlich. Es ist unter dem Handelsnamen RIMSO-50[®] das einzige von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Präparat zur Blaseninstillationstherapie bei IC/BPS in den USA. In der Guideline für IC/BPS der American Urological Association (AUA) wird DMSO nur als Zweitlinientherapie mit umsichtiger und kontrollierter Verwendung empfohlen [709, 714].

Randomisierte und nicht randomisierte Studien zeigten einen positiven Effekt von DMSO bei IC/BPS Patienten. Bis zu 80 % der Patienten berichteten über

eine Reduktion ihrer subjektiven Beschwerden wie Miktionsfrequenz, Blasenschmerzen und teilweise auch eine Verbesserung der Blasenkapazität [647, 711, 715-717].

Vor allem Patienten mit Hunner-Typ-IC reagierten positiv auf eine DMSO-Behandlung, insbesondere in Kombination mit einer Hydrodistension. Der Behandlungserfolg der Hydrodistension wurde durch eine intravesikale DMSO-Behandlung im Anschluss durch Verlängerung des beschwerdefreien Intervalls deutlich verbessert [709, 711, 712].

Bei der Behandlung werden üblicherweise 50 ml 50-prozentiges DMSO, verdünnt in physiologischer Kochsalzlösung, in die Harnblase instilliert. Die Verweildauer beträgt in der Regel 10 bis maximal 20 Minuten. Die Behandlungsintervalle variieren in der Literatur von mehrmals in der Woche, einmal pro Woche, einmal alle 2 Wochen bis zur ggf. unbegrenzten monatlichen Erhaltungsbehandlung [709, 711, 712, 715-717].

In einer Übersichtsarbeit mit Zusammenfassung aller möglichen Blaseninstillationstherapien gemäß der Studienlage wird von den Autoren empfohlen, DMSO (50 ml/50%) mit einer intravesikalen Verweilzeit von maximal 20 min zunächst einmal pro Woche für 6 Wochen zu instillieren. Bei guter Wirksamkeit ist nachfolgend einmal pro Monat eine Instillation möglich [718].

Die typischen Nebenwirkungen wie knoblauchähnlicher Atem bzw. Hautgeruch und aggravierte Blasenschmerzen können in der frühen Behandlungsphase auftreten [711, 718]. Das Risiko einer Linsentrübung wurde bisher nur im Tierversuch beschrieben [718].

Gemäß der Studienlage zeigt die DMSO-Instillation die gleiche Wirksamkeit in der Schmerzreduktion wie Hyaluron/Chondroitinsulfat. Aufgrund der geringeren Nebenwirkungen ist jedoch möglichst Hyaluron/Chondroitinsulfat zu präferieren [700, 719].

In einer prospektiven randomisierten, kontrollierten multizentrischen Studie war DMSO 50 ml/50% gegenüber Chondroitinsulfat (CS) 2% in der Wirksamkeit der Blaseninstillationstherapie deutlich unterlegen. In der CS-Gruppe berichteten 72,7% über eine mäßige bis deutliche Verbesserung ihrer Symptome (versus nur 14% in der DMSO-Gruppe) mit deutlicher Reduzierung der Schmerzen, der Nykturie und des O'Leary-Sant- Questionnaire Scores bei deutlich besserer Verträglichkeit von Chondroitinsulfat. In der DMSO-Gruppe brachen 57% der Teilnehmer vorzeitig die Studie ab, da es unter Instillation und/oder danach zu erheblichen Harnblasenschmerzen kam, ein unerträglicher Knoblauchgeruch auftrat und eine mangelnde Wirksamkeit vorlag. Die hohe Studienabbruchrate in der DMSO-Gruppe führte zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie [714].

4.5.7. Intravesikales Oxybutinin

4.67 Empfehlung

geändert 2024

Bei therapieresistenter IC/BPS kann der Einsatz von intravesikalem Oxybutynin erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Das Ausmaß einer Harnblaseninstabilität bei IC/BPS wird kontrovers diskutiert, bei Angaben von 14-30% in der Literatur. In einer Placebo-kontrollierten Studie an 36 Frauen mit IC/BPS wurde Oxybutynin intravesikal (10 mg in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung 1 x 1/d über 1 Woche, einmal pro Woche über 6 Wochen und einmal pro Monat über 3 Monate) verabreicht. In beiden Gruppen traten statistisch signifikante Verbesserungen des Symptom Problem Index, der Miktionshäufigkeit, des durchschnittlichen Miktionsvolumens, der funktionellen Harnblasenkapazität, des 1. Gefühls der Harnblasenfüllung, der zystometrischen Harnblasenkapazität und des zystometrischen Volumens beim 1. Harndrang auf. Im Vergleich mit der Placebogruppe waren die Verbesserungen in der Verumgruppe statistisch signifikant ausgeprägter. In der Verumgruppe fiel eine Patientin nach 7 Wochen aus, Angaben zu Nebenwirkungen wurden nicht gemacht [720].

4.5.8. Onabotulinumtoxin A

4.68 Empfehlung

geändert 2024

Die intravesikale Injektion von Onabotulinumtoxin A (BTXa) kann Patienten mit IC/BPS angeboten werden. Es handelt sich um eine Off-Label-Therapie.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Infolge seiner verschiedenen Wirkmechanismen wird die Botulinumtoxininjektionstherapie auch bei IC/BPS eingesetzt. Botulinumtoxin (Onabotulinumtoxin A, BTXa) greift in der Blasenwand auf verschiedenen Ebenen in die Signaltransduktion ein. Einerseits blockiert BTXa die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin in präsynaptischen efferenten Nervenfasern. Somit kann die durch Acetylcholin aktivierte Muskelkontraktion nicht stattfinden, es kommt zur Lähmung von Detrusor und Urethra-Sphinkter [721]. Interessanterweise reduziert sich nach BTXa-Injektion auch die Anzahl der cholinergen Rezeptoren M2 und M3 [722], was die Muskelaktivität noch zusätzlich reduziert.

Neben der Inhibition der Acetylcholinausschüttung blockiert BTXa auch die sensorische Signalübertragung. BTXa hemmt die ATP Freisetzung aus efferenten Nervenfasern [723]. BTXa inhibiert auch die C-Fasern [724]. Vier und 16 Wochen nach BTXa-Injektion konnten signifikant weniger P2X3- und TRPV1-Rezeptoren, verantwortlich für die afferente Übertragung von Drang- und Schmerzreizen, in Nervenfasern nachgewiesen werden [725]. BTXa blockiert die

Insertion von TRPV1 in die Zellmembran mit dem gleichen Mechanismus wie es die Acetylcholinausschüttung blockiert [724].

BTXa inhibiert auch die Freisetzung von Substanz P und CGRP (calcitonin gene related peptide), d.h. von entzündungs- und schmerzvermittelnden Neurotransmittern [724, 726]. Nach BTXA-Injektion nimmt die Konzentration von Substanz P und NGF (Nervenwachstumsfaktor) im Blasengewebe ab. Botox hat dadurch auch einen anti-inflammatorischen und anti-nozizeptiven Effekt [721].

Bei Blasendehnung werden Dehnungssensoren aktiviert und Acetylcholin und ATP aus den Urothelzellen ausgeschüttet. Afferente Nerven werden aktiviert und der Miktionsreflex wird induziert [721]. BTXa reduziert auch die urethrale ATP Freisetzung [727] und blockiert so den Miktionsreflex [721].

BTXa-Injektionen in die Blase von IC/BPS Patienten führten zu einer Schmerzreduktion, zu einer Erhöhung der funktionellen und zystoskopischen Blasenkapazität und zu einer Verminderung der Drangepisoden und Miktionshäufigkeit (Frequency) [722, 728]. Die Erfolgsrate war nach 3-4 wiederholten BTXa-Sessionen à je 100 Einheiten höher als nach einmaliger Session [729, 730]. Prinzipiell lässt die BTXa-Wirkung aber nach 6-12 Monaten nach und die Injektion muss wiederholt werden [5, 731].

Die intravesikale BTXa-Therapie in Kombination mit Hydrodistension war besser als die alleinige Hydrodistension [732]. 200 Einheiten BTXa hatten einen ähnlichen Effekt wie 100 Einheiten, hatten aber ausgeprägtere Nebenwirkungen [732]. In der Praxis werden meist 100 Einheiten BTXa verwendet [731].

In einer Studie wurden HIC und NHIC mit BTXa therapiert, die Resultate waren ähnlich gut [733]. In einer anderen Studie half BTXa nur bei der Hälfte der NHIC-Fälle und bei HIC gar nicht [734]. Bei Patienten mit schwerer HIC genügt BTXa alleine nicht [731].

Eine mögliche Komplikation nach BTXa-Injektion ist eine Restharnbildung bis zum Harnverhalt mit konsekutivem Selbstkatheterismus. Die Symptome sind aber meist vorübergehend. Präoperativ müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, da insbesondere bei IC/BPS-Patienten der transurethrale Katheterismus schmerzhaft sein kann [5].

In einigen Studien wurde BTXa nur ins Trigonum injiziert, aufgrund der Idee, dass dort die Anzahl an Schmerzneuronen am höchsten ist. In den meisten Studien wurde in die ganze Blase injiziert, aufgrund der Idee, dass so die Entzündung besser therapiert werden kann [731]. Tatsächlich machte es beim direkten Vergleich keinen Unterschied, ob nur ins Trigonum, in die ganze Blase inkl. Trigonum oder in die ganze Blase ohne Trigonum injiziert wurde [735].

Interessanterweise scheint BTXa in der Blasenwand zu diffundieren. Bei einer Meerschweinchenblase wurde BTXa auf einer Seite in die Blasenwand injiziert. Die BTXa-Aktivität, d.h. die enzymatische Spaltung des Target-Proteins SNAP-25 (synaptosome-associated protein 25), konnte auch auf der anderen Blasenseite nachgewiesen werden. Bei grösserer Verdünnung war die Wirkung sogar besser, d.h. der Diffusionsbereich grösser. BTXa spaltete das SNAP-25 Protein vor allem in den cholinergen Nerven, aber auch in den sensorischen und

adrenergen Nerven. BTXa musste injiziert werden, Instillationen nützten nichts [736].

BTXa ist von der amerikanischen FDA nicht als Therapie von IC/BPS zugelassen. Auch in Deutschland ist die BTXa-Injektion nur für die idiopathische überaktive Blase und die neurogene Detrusorüberaktivität von Querschnitt- und MS-Patienten zugelassen und daher bei IC/BPS ein off-label-use. Trotzdem wird BTXa in der amerikanischen AUA Leitlinie als Therapiemöglichkeit vorgeschlagen, wenn andere Behandlungen nicht zum Erfolg geführt haben (Evidenzstärke Grad C) [5]. Die europäische EAU Leitlinie sagt, dass BTXa zusammen mit Hydrodistension besser ist als die alleinige Hydrodistension (Evidenzlevel 1b). Weiter gibt die EAU eine starke Empfehlung für Blasenwand- und Trigonuminjektion plus Hydrodistension, sofern die intravesikale Instillation nicht erfolgreich war [737].

4.5.9. Kortikosteroide und Lokalanästhetika Injektion

4.69 Empfehlung

geändert 2024

Die Injektionstherapie mit Lokalanästhetika und/oder Kortikosteroiden kann bei IC/BPS erwogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Es existieren nur wenige Veröffentlichungen zur transurethralen Injektionsbehandlung mit Kortikosteroiden um oder in Hunner Läsionen bei der IC/BPS. Eine erste Publikation aus dem Jahr 1956 von Johnston et al. beschreibt die lokale Kortisoninjektion in Hunner-Läsionen an drei Patienten mit guter Symptomverbesserung [738].

Einige neuere Veröffentlichungen beschrieben weitere Erfolge. Eine Studie von Cox et al. zeigte, dass eine Injektion von Kortikosteroiden (Triamcinolon 10 ml 40mg/ml; in 0,5 Aliquots) in den submukosalen Raum des Zentrums und der Peripherie der Läsionen mittels endoskopisch kontrollierter Injektion und Bupivacain (0,5%; 10ml) in die Harnblasenwand die Behandlung der HL unterstützte [739].

In einer anderen Arbeit konnte gezeigt werden, dass Triamcinolon Injektionen sowohl bei HIC und NHIC mit positivem Therapieeffekt bei mehr als 50% der Behandelten (n=30) hilfreich waren. Offenbar sind die Effekte stärker, je älter der Patient und je höher der Schmerzindex ist [740].

Eine internationale Expertengruppe hatte in einem Treffen „Hunnerläsion versus Non-Hunnerläsion bei IC/BPS“ auf dem „International Consultation of Interstitial Cystitis Japan 2018“ unter anderem die Therapieerfolge bei intravesikaler Behandlung diskutiert und die oben getroffenen Aussagen bestätigt. Als ein Vorteil der oben dargestellten Therapie wird auch gesehen, dass sie in einem ambulanten Setting in niedriger Dosis durchführbar sind [344, 741, 742].

4.5.10. Hydrodistension

4.70 Empfehlung

geändert 2024

Die Hydrodistension sollte Patienten mit IC/BPS im Rahmen der Diagnostik auch als Therapieoption angeboten werden. Bei Verbesserung der Symptome kann die Hydrodistension wiederholt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Die Zystoskopie mit Hydrodistension ist als diagnostisches und therapeutisches Verfahren bei der IC/BPS, sowohl bei der NHIC als auch der HIC ein etabliertes Vorgehen [296].

In der Literatur wird die Hydrodistension der Blase mit und ohne Urethrozystoskopie beschrieben, unter Allgemein- und Regionalanästhesie sowie auch in Kombination mit der EMDA-Therapie. Die Dauer der Hydrodistension lag zwischen wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden. Der verwendete Druck variierte je nach Studie zwischen 10-100 cm H₂O [743]. Al'-Shukri et al. zeigten, dass eine Hochdruckdistension mit über 80 cm H₂O und über mehr als 10 Minuten jedoch nicht durchzuführen ist. Eine Distensionszeit von 2 Minuten unter optischer Kontrolle hat sich als optimal erwiesen [744].

Die empfohlene standardisierte Durchführung der Hydrodistension [335] wird in [Kapitel 3.7.6 Diagnostische Hydrodistension](#) beschrieben.

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 [203]. Der zu erwartende Effekt ist daher eher eine Reduktion der Blasenschmerzen als eine tatsächliche Steigerung der Blasenkapazität und Reduktion der Miktionsfrequenz.

Die meisten Studien zeigten eine 50%ige Besserung der Symptome, insbesondere der Schmerzen, aber auch eine Vergrößerung der Blasenkapazität. Nach einem Monat waren noch 45% der Symptome gebessert. Die Wirkung hielt einige Monate an [744].

Während 3 Monate nach der Hydrodistension noch 53,8% von 52 IC/BPS-Patienten Verbesserungen aufzeigten, sank der Effekt nach 6 Monaten auf 25% bzw. nach 12 Monaten auf 13,5% [745]. Bei den Patienten, die auf die Hydrodistension ansprachen, reduzierten sich die Symptome signifikant gegenüber den Patienten, die nicht auf die Hydrodistension ansprachen: Die Miktionsfrequenz am Tag reduzierte sich um 50,3% vs. 16,9%, die Nykturie um 49,4% vs. 20,5%, die Blasenschmerzen auf der VAS um 68,1% vs. 7,4% sowie der ICSI-Score um 48% vs. 6,1%. Und auch im UPOINT-System hatten die Patienten mit positivem Effekt nach Hydrodistension eine signifikante Symptom-

Reduktion, wobei am besten die O-Domäne (92,9%), gefolgt von der U-Domäne (42,9%) und der T-Domäne (42,9%) ansprach.

Eine Kombination mit einer Fulgurisation bietet sich bei Hunner Läsionen an und erhöht den Effekt der alleinigen Fulgurisierung, was erklärt, dass nicht nur die Hunner Läsionen, sondern auch eine „normal“ erscheinende Blasenschleimhaut für die Auslösung des Blasenschmerzes verantwortlich ist. Bei zusätzlicher Hydrodistension zur Fulgurisierung waren die Schmerzscores nach 2, 4 und 6 Monaten signifikant geringer und die Versagerrate lag nur bei 17,4% gegenüber 36,4%. Die funktionelle Blasenkapazität und der Harndrang unterschied sich in beiden Gruppen jedoch nicht [746].

Die Hydrodistension wird zudem eingesetzt, um bei anderen intravesikalen Verfahren wie der Instillationstherapie mit Heparin [649], der EMDA-Therapie [747] oder der Botulinumtoxin-Injektion [748, 749] die Effektivität zu erhöhen.

Durch die Vorbehandlung mit einer Hydrodistension konnte außerdem in einer randomisierten Studie der Effekt und die Compliance einer oraler Therapie von 300 mg Pentosanpolysulfat am Tag signifikant verbessert werden [750].

Patienten mit positivem Kalium-Hypersensitivitätstest scheinen besser auf die Hydrodistension anzusprechen [688].

Ebenso scheint der Nachweis einer Mastozytose ein Prognosefaktor für das Ansprechen auf die Hydrodistension zu sein. Alle Patienten mit Mastozytose in der Biopsie zeigten eine Verbesserung der Symptome, die zudem 8 Monate länger anhielt als bei den Patienten ohne Mastozytose, bei denen nur die Hälfte der Patienten eine Symptomreduktion erfuhr [751].

Bei Spinalkanalstenosen und beim Reizdarmsyndrom als Begleiterkrankung war die Wirksamkeit der Hydrodistension reduziert [752].

Die Hydrodistension kann wiederholt werden, auch wenn die therapeutische Signifikanz einer Wiederholung unklar ist. Eine Studie mit 168 Patienten, die mindestens 2 x mittels Hydrodistension behandelt wurden (637 Hydrodistensions-Prozeduren) zeigte über die Jahre keine signifikante Verbesserung der Blasenkapazität [753]. Allerdings konnte durch mehrfache Hydrodistensionen über einen Zeitraum von 11 Jahren eine Reduktion der Blasenkapazität verhindert werden [754]. Und auch die wiederholte Hydrodistensionen mit Fulgurisierung von Hunner Läsionen führten nicht nur zu einer Reduktion der Symptome, sondern tendenziell auch zu einer Vergrößerung der Blasenkapazität und nicht zu einer Schrumpfung der Blase [755].

4.5.11. Electromotive Drug Administration

4.71 Empfehlung

geändert 2024

Die EMDA-Therapie sollte bei IC/BPS angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (95%)

Die EMDA-Methode (**e**lectromotive **d**rug **a**dministration) basiert auf dem Prinzip der Iontophorese, Elektroosmose und Elektroporation. 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 tiefere Blasenwandschichten zu befördern und den Effekt zu verstärken, ohne die Nebenwirkungen zu erhöhen [756-758].

Die EMDA-Anwendung in der Harnblase wird bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt. Neben der Lokalanästhesie, dem oberflächlichen Blasen tumor, der überaktiven Blase, chronischen Harnwegsinfektionen und der Radiozystitis stellt auch die IC/BPS eine Indikation dar [759].

Für die verschiedenen Indikationen haben sich empirisch unterschiedliche EMDA-Prozeduren etabliert, die sich hinsichtlich der Zusammensetzung der Applikationslösungen und der elektrischen Parameter unterscheiden.

Bei der IC/BPS wird die EMDA-Therapie als lokale Schmerztherapie und zur Reduktion der Pollakisurie und Nykturie eingesetzt.

In der Regel wird heute das Lokalanästhetikum Naropin, Dexamethason und Epinephrin über einen Spezialkatheter mit Silberdrahtelektrode instilliert. Der Katheter dient dabei als transurethrale Anode, suprapubische Hautelektroden als Kathode. Der Strom wird mit dem Applikationsgerät „Physionizer“ verabreicht, mit dem festgelegte Stromparameter eingestellt werden.

Die Anwendungsschemata sind nicht standardisiert. Bewährt hat sich eine Anwendung am Tag eins, nach einer Woche und nach weiteren vier Wochen mit Fortsetzung in individuell erforderlichen Intervallen.

Kontraindikationen wie Schwangerschaft, akute Harnwegsinfektionen, aktive medizinische Implantate, die Einnahme von Antikoagulantien oder ein vesikorenalereflux müssen beachtet werden. Nebenwirkungen sind selten, können aber infolge intravasaler Wirkung der Lokalanästhetika und des Epinephrins in Einzelfällen kardiovaskuläre Folgen haben [760].

Die EMDA kann als 1-Stufen-Therapie mit Hydrodistension, als 2-Stufen-Therapie mit zusätzlicher Applikation einer die GAG-Schicht aufbauenden Substanz oder als 3-Stufen-EMDA mit zusätzlicher lokaler Verabreichung eines Antibiotikums (Amikacin) angewandt werden.

Die Lokalanästhesie der Blase, ermöglicht in der 1-Stufen-EMDA eine Hydrodistension der Blase wie unter Vollnarkose. So konnten Rose et al zeigen, dass der Effekt der Hydrodistension in Kombination mit der EMDA-Therapie, dem Effekt der Hydrodistension in Vollnarkose äquivalent ist [761, 762].

Schon in früheren Studien, bei denen Lidocain und Epinephrin unter EMDA-Bedingungen bei maximal gedehnter Harnblase verabreicht wurden, konnte eine signifikante Erhöhung der Blasenkapazität, eine Reduktion der Schmerzen sowie

der Miktionsfrequenz erreicht werden. 66% der behandelten Patienten beschrieben die Wirksamkeit als anhaltend [763]. 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 [710]. In einer weiteren Studie mit gleichem Therapieschema berichteten 62% von 13 Patienten über einen kompletten Rückgang der Symptome. Zudem zeigten 66% der Behandelten eine erhöhte Blasenkapazität [747].

In der 2-Stufen-Therapie werden zusätzlich Medikamente zum Aufbau der GAG-Schicht wie Hyaluronsäure oder Pentosanpolysulfat appliziert.

Eine randomisierte Studie, die den Effekt der Hyaluronsäure-Instillation mit und ohne EMDA-Bedingungen verglich, zeigte nach 12 Monaten eine signifikant bessere Schmerzreduktion in der EMDA-Gruppe, die nach 24 Monaten nicht mehr nachweisbar war [764].

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 durch EMDA. Damit stellt die EMDA-Methode die am besten wirksame invasive Therapie in dieser Studie dar [50].

4.6. Interventionelle/operative Therapie

4.6.1. Transurethrale Resektion und Fulguration

4.72 Empfehlung

geändert 2024

Die transurethrale Destruktion der Hunner Läsionen durch Fulguration soll Patienten mit HIC angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Bei der Hunner-IC (HIC) kann als operative Maßnahme die transurethrale Resektion oder Fulguration der HL eingesetzt werden. Damit werden die Wunden versiegelt, die Blutungen gestillt sowie das defekte Urothel und die sensorischen Nervenfasern vernichtet. Es entsteht Narbengewebe. Dadurch können die Blasenschmerzen reduziert werden [98, 728].

Grundsätzlich werden drei Methoden zur operativen Entfernung der HL angewendet: die Fulguration (TUC, transurethral coagulation), die Resektion (TUR, transurethral resection) und die Laserbehandlung. Die Behandlung ist sehr erfolgreich mit „response rates“ von 57% bis 100% [728]. Nicht nur die Schmerzen (-42% bis -95% Reduktion) [728], sondern auch Harndrang, Miktionshäufigkeit und Nykturie verbesserten sich [83, 742, 765].

Nach der Behandlung hielt die Symptomreduktion für mehrere Monate bis über 2 Jahre an, bei den meisten Patienten musste die Behandlung aber wiederholt werden. Die durchschnittliche Dauer zwischen den Behandlungen lag zwischen 7 und 29 Monaten [83]. Bei der HIC war eine Hydrodistension kombiniert mit TUC der HL wirksamer als die alleinige Hydrodistension [752].

In einer monozentrischen RCT mit 126 HIC-Patienten wurden TUC und TUR verglichen. Die symptomfreie Zeit betrug in beiden Studiengruppen 12 Monate. Auch die Schmerzreduktion und die Miktionsfrequenzen verbesserten sich in beiden Studienarmen gleich. Die Inzidenz von Blasenverletzungen war in der TUR Gruppe (7,9%) höher als in der TUC Gruppe (3,4%) [766].

Wiederholte operative Entfernungen der HL führten in einigen Studien zu einer verminderten Blasenkapazität [767, 768], in anderen Studien nicht [755, 769].

In der amerikanischen AUA Leitlinie wird beim Nachweis von HL die TUC und/oder die Injektion von Triamcinolon (Kortikosteroid) empfohlen (Evidenzstärke Grad C) [5]. Wenn HL vorhanden sind, ist gemäss japanischer Leitlinie eine TUC indiziert, wenn möglich zusammen mit einer Hydrodistension [2]. Die europäische EAU-Leitlinie sagt, dass die transurethrale Behandlung (Koagulation und Laser) bei HIC wirksam sein kann (Evidenzlevel 3). Weiter gibt die EAU für HIC eine starke Empfehlung zur transurethralen Resektion der HL [737].

4.6.2. Sakrale Neuromodulation (SNM)

4.73 Empfehlung

geändert 2024

Die sakrale Neuromodulation (SNM) kann bei IC/BPS angeboten werden, wenn mehrere konservative Therapieverfahren keinen ausreichenden Erfolg zeigen. Vor allem sollte die SNM in Erwägung gezogen werden, bevor größere Operationen wie z.B. Zystektomien in Erwägung gezogen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Bei einer sakralen Neuromodulation (SNM) wird eine Elektrode uni- oder bilateral von dorsal her in bzw. durch das Sakralforamen S3 (manchmal auch S4) in die nächste Nähe des Sakralnerven S3 eingebracht, welcher hierdurch permanent stimuliert werden kann. Voraussetzung für eine dauerhafte Implantation eines solchen Modulationssystems ist eine vorherige erfolgreiche Probestimulation, die entweder mittels einfacher temporärer Elektrode (PNE-Test) oder mit der bereits für die permanente Stimulation vorgesehenen vierpoligen *tined-lead* Elektrode erfolgt.

Nach einer Probephase und Evaluation der Veränderungen kann (bei Erfolg) eine Festimplantation des Neuromodulators erfolgen.

Eine Empfehlung für die Bevorzugung einer uni- oder bilateralen Implantation kann nicht gegeben werden, da bisher zu wenig Daten für eine Metaanalyse vorgelegen haben [770].

Für die reine Schmerzbehandlung bei der IC/BPS ist das Verfahren derzeit nicht zugelassen. Die SNM ist aber zugelassen für die Behandlung der OAB und Drangharninkontinenz, einer Symptomatik, die bei IC/BPS Patienten zumeist vorliegt.

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

Es ist zurzeit noch unklar, welcher Patientenkreis von dieser Behandlungsmethode am meisten profitiert [771-779].

In einer Versorgungsstudie konnten Jocham et al. zeigen, dass sechs von 13 Patienten (46%) den Effekt als hat „sehr gut geholfen“ oder „spürbar geholfen“ beschrieben [50]. Srivastava untersuchte in einem Übersichtsartikel alle Publikationen zwischen 1950 und 2011 [780]. Dabei zeigte sich ein erfolgreiches Ansprechen in der Testphase bei 70,8% der Patienten (170/244). Weitere Studien berichteten eine Erfolgsrate zwischen 52 und 84% [781, 782]. Neun Studien zeigten einen Schmerzrückgang im Langzeit-Follow-Up, eine Studie zeigte bei 80% der Patienten eine globale Verbesserung.

In einer systematischen Metaanalyse konnten 17 Studien mit insgesamt 583 Patienten eingeschlossen werden. Die gepoolte Analyse demonstrierte eine statistisch hochsignifikante Reduktion des Beckenschmerzes (VAS -3,99), Verbesserung im Interstitial Cystitis Problem und Symptom Index Score (-6,34 resp. -7,17), Reduktion der Nykturie (-1,08) und Miktionsfrequenz (-7,45) sowie eine Steigerung des durchschnittlichen Miktionsvolumens (+95ml). Die gepoolte Erfolgsrate lag bei 84%, der Langzeiterfolg bei noch 76%.

Eine weitere Studie beschreibt einen Langzeiterfolg mit einer dauerhaften Schmerzreduktion um mindestens 50% nach fünf Jahren bei 72% der Patienten [783].

Ein aktuelles Review konnte belegen, dass bei 26 ausgewerteten Studien mit 850 CPPS-Patienten und einem Follow-up von durchschnittlich 3,5 Jahren in der Hälfte aller Studien eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik erreicht werden konnte und alle Studien eine Besserung der Lebensqualität der Betroffenen zeigte [784].

In einer weiteren Metaanalyse erscheint die SNM im Interstitial Cystitis Symptom Index nach der Cyclosporintherapie anderen Verfahren überlegen [785]. Im direkten Vergleich der Anwendung von Botulinumtoxin gegenüber der SNM konnte keine Empfehlung gegeben werden, da die Studienlage dazu bisher zu heterogene Ergebnisse liefert [786]. Problematisch erscheint auch die schwierige Unterscheidung der verschiedenen Beckenschmerzsyndrome. Nicht wenige Studien inkludieren Patienten allgemein mit chronischem Beckenschmerz. Eine Beurteilung der Wirksamkeit nur bei IC/BPS-Patienten ist damit nur eingeschränkt möglich.

4.6.3. Pudendale Neuromodulation (PNM)

4.74 Empfehlung

geändert 2024

Die pudendale Neuromodulation (PNM) kann bei IC/BPS angeboten werden, wenn konservative Therapieverfahren keinen ausreichenden Erfolg zeigen. Die PNM sollte in Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Die PNM wird technisch ähnlich der sakralen Neuromodulation (SNM) durchgeführt. Die Stimulation erfolgt zumeist kontinuierlich über eine operativ implantierte Elektrode, platziert im Verlauf des sensomotorisch wirkenden Nervus pudendus. Die Reizleitung erfolgt zu den sakralen Nervenwurzeln L5-S3. Die Wirkungsweise wird über eine Inhibierung oder Modulation der C-Fasern und A δ -afferenter Antworten erreicht [787].

In einer prospektiven, einfachblinden Crossover-Studie zur sakralen Neuromodulation versus pudendalen Neuromodulation (PNM) für Patienten mit IC/BPS (n=22) ergab die PNM eine Verbesserung von insgesamt 59% der Symptome, während die SNM 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 [779].

Bei Patienten mit Beckenschmerz und Pudendusneuralgie hat in einer Arbeit die pudendale Stimulation nach erfolgloser sakraler Stimulation Erfolge gezeigt [788].

Eine neuere belgische Studie an 16 Patienten zeigte eine signifikante Besserung der Schmerzsymptomatik durch pudendale Neuromodulation bei vorrangig perinealen Schmerzen [789]. Das bestätigt auch ein Review einer spanischen Arbeitsgruppe [790].

Ein US-amerikanisches Review bestätigte den positiven Effekt verschiedener Techniken der Neuromodulation auf die Schmerzsymptomatik bei IC/BPS [791].

4.6.4. Perkutane tibiale Nervenstimulation (PNTS)

4.75 Empfehlung

geändert 2024

Die nicht invasive, perkutane oder transkutane Nervus tibialis Stimulation (pNTS/tNTS) kann bei IC/BPS neben anderen konservativen Verfahren parallel angewandt werden. Die invasive NTS mit implantierbaren Elektroden kann bei unzureichendem konservativen Therapieansprechen angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Konsens (92%)

Das Verfahren der Nervus tibialis Stimulation beruht auf der elektrischen Beeinflussung auf nervaler Ebene analog der sakralen Neuromodulation. Das Verfahren ist weniger invasiv, aber zeitaufwendiger. Eine tibiale Stimulation kann perkutan über Klebeelektroden (pNTS) über eine zu platzierende Nadelelektrode (tNTS) oder über eine dauerhaft implantierte Elektrode am oder in der Nähe des Nervs selbst mittels Induktionsstrom vorgenommen werden. Unterschiede bestehen in der Invasivität - je nach Wahl der Methode.

Mit auf dem Markt befindlichen Implantat Systemen lassen sich neben Intervall-Stimulationen auch kontinuierliche Stimulationen realisieren. Reviews aus China (2022) und den USA (2020) haben die aktuellen Daten zusammengefasst und sehen ähnlich positive Effekte auf Symptome einer LUTS wie bei der sakralen Neuromodulation [792, 793].

Bisher existieren nur wenige Daten über die Wirksamkeit der Nervus-tibialis - Stimulation bei der IC/BPS [777, 778, 794, 795]. Eine erste randomisierte placebo-kontrollierte, verblindete Studie von 2009 [796] konnte die Wirksamkeit des Verfahrens beim chronischen Beckenschmerzsyndrom, nicht aber direkt für die IC belegen.

Zwei türkische Arbeiten [789, 796] zeigten an knapp 40 IC-Patientinnen (30 min, 1 x wöchentlich) bzw. 16 IC-Patientinnen (hier 2 x wöchentliche Behandlung) eine Verbesserung sowohl der LUTS als auch der Schmerzsymptomatik nach 12-wöchiger Behandlung [789, 797].

Zum gleichen Ergebnis kam eine US-amerikanische Studie mit ähnlichem Studien-Design [798], allerdings mit einer kleineren Kohorte von nur 16 Patientinnen. Auch hier zeigten sich positive Effekte auf Schmerzsymptomatik und LUTS [798].

Frühere Arbeiten zeigten diese Ergebnisse nicht. Ragab et al. beschrieb für 20 IC-Patientinnen nach intermittierender pNTS-Anwendung einmalig pro Woche über 12 Wochen keine signifikante Verbesserung. Erhoben wurde die Ergebnisse mit verschiedenen Patientenscores [777].

Eine prospektive, unverblindete Studie an 18 IC-Patientinnen mit pNTS-Anwendung (zweimalig pro Woche über fünf Wochen) konnte keine Veränderung in der Schmerzskala erheben, jedoch Verbesserungen im nächtlichen Blasenvolumen und anderen IC-Scores darlegen [799].

Ein positives Ansprechen einer pNTS bei Symptomen des LUTS konnte dagegen in mehreren randomisiert kontrollierten Studien nachgewiesen werden. So wurde eine Vergrößerung des Blasenvolumens von 56-150 ml, ein späteres Einsetzen des ersten Harndranges und eine Minderung des Ruhetonus beschrieben werden. Die Durchführung der pNTS ist nicht standardisiert. Insgesamt wurde die pNTS als ein sicheres und effektives Verfahren angesehen. Behandlungen mit dauerhafter und intermittierender Stimulation von einmal täglich bis einmal wöchentlich sind beschrieben. Vergleichbare Baseline und Follow-up Untersuchungen sowie statistisch vergleichbare Werte sind in den vorliegenden Fallberichten und Studien aber nicht enthalten [800].

Eine signifikante Vergrößerung der Blasenkapazität und Blasentonusminderungen durch die pNTS lassen sich urodynamisch zwar nachweisen [801]. Auf die Schmerzen bei der IC/BPS scheint die pNTS jedoch nur einen geringen Effekt zu haben, teilweise kann der Schmerz sogar verstärkt werden [794].

Da Antimuskarinika in einigen Studien bessere Ergebnisse im Vergleich zur pNTS zeigten, wurde die pNTS zumindest bei der überaktiven Blase nur als Zweitlinientherapie bei der OAB eingeordnet [802].

4.6.5. Hyperbare Sauerstoff-Therapie

4.76 Empfehlung

geändert 2024

In der Gesamtschau sollte die hyperbare Sauerstoff-Therapie zum Portfolio der ergänzenden Behandlungsoptionen der IC/BPS gezählt werden, wenn die Ergebnisse anderer konservativer Behandlungen nicht zufriedenstellend sind.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Bei der hyperbaren Sauerstofftherapie wird dem Patienten 100% Sauerstoff unter Überdruck appliziert. Die hieraus resultierende sehr erhebliche Gewebehyperoxie geht mit weitreichenden therapeutisch nutzbaren Effekten wie der Besserung der Versorgung hypoxischer Gewebeareale über antiödematöse Wirkungen bis hin zu komplexen und bislang noch nicht voll aufgeklärten inflammations- und immunmodulierenden Effekten einher. Hyperbare Oxygenation erhöht den Diffusionsgradienten für Sauerstoff auch in schlecht perfundiertem Gewebe erheblich und sie fördert die Neovaskularisation. Hinzu kommt eine generelle antiödematöse Wirkung durch moderate Vasokonstriktion, für die unter anderem eine Reduzierung an lokal verfügbarem NO verantwortlich gemacht wird [803]. Für die Vermittlung der inflammations- und immunmodulierenden Effekte gilt nach aktuellem Forschungsstand vor allem die vermehrte intramitochondriale Bildung von Sauerstoffradikalen als ursächlich, die über eine Verschiebung des Radikalgleichgewichtes in das Sauerstoffsensing der Zelle eingreift [804, 805].

Der Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie als Therapieoption bei hämorrhagischer Cystitis nach Bestrahlung blickt auf eine nahezu 30-jährige Erfahrung zurück [806-809], die Erfahrungen bei IC/BPS sind etwas jüngeren Datums mit noch insgesamt begrenzter und damit auch nicht eindeutiger Datenlage [810-812].

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 [813].

In einer Fallstudie mit zwei IC/BPS-Patienten wurde gezeigt, dass eine Reduktion der Symptome durch die hyperbare Sauerstofftherapie induziert wird [814]. Ein positiver Effekt konnte vor allem bei Patienten mit Hunner-Typ-IC [813] und solchen, die eine DMSO-Behandlung erhielten, festgestellt werden [815].

In einer kleineren randomisierten Doppelblind-Studie konnten 3/14 Patienten im Zuge der hyperbaren Sauerstofftherapie als Responder mit anhaltender Verbesserung im 12-Monats-Follow-up identifiziert werden versus 0/7 Patienten der Sham-Kontrollgruppe, was allerdings bei der kleinen Fallzahl das Signifikanzniveau nicht erreichte [816, 817].

Die Effekte der hyperbaren Sauerstofftherapie auf eine experimentell erzeugte prolongierte Zystitis wurden kürzlich auch in einem Mausmodell (H_2O_2 -Instillation) aufwendig untersucht, mit signifikanten und relevanten positiven Befunden auf die klinische Symptomatik der Tiere, histologischen Befunde der Blase und Inflammationsmarker [818].

In der Gesamtschau ist die hyperbare Sauerstoff-Therapie zum Portfolio der ergänzenden Behandlungsoptionen zu zählen, sofern die Ergebnisse anderer konservativer Behandlungen nicht zufriedenstellend sind [819]. Möglicherweise ist bei Patienten mit Hunner-Typ-IC mit einem besseren Ansprechen auf die hyperbare Sauerstoff-Therapie zu rechnen, wenngleich in einer kleinen Studie aus 2017 bei 5/6 Patienten mit ulzerativer IC und auch bei 1/2 Patienten mit nicht-ulzerativer IC ein gutes Ansprechen auf die Therapie zu verzeichnen war [820]. Wenn Patienten auf die hyperbare Sauerstofftherapie gut ansprechen, kann erwartet werden, dass der positive Effekt dieser Behandlung mindestens 12 Monate anhält [816]. Zudem ist die Behandlung nicht-invasiv und wiederholbar [821]. Die hyperbare Sauerstofftherapie steht jedoch nicht überall zur Verfügung, ist mit höheren Kosten verbunden und mit einer Überdruckbelastung des Patienten.

4.6.6. Zystektomie, Augmentation und Harnableitung

4.77 Statement

geändert 2024

Die Harnableitung bleibt eine Ultima Ratio für Patienten mit IC/BPS, deren Lebensqualität durch Schmerz, Drang und Pollakisurie zerstört ist und bei denen die komplette Ausschöpfung der konservativen und weniger invasiven Behandlungsmöglichkeiten keine zufriedenstellenden Ergebnisse brachte.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.78 Empfehlung

geändert 2024

Die Patienten mit zu operierender IC/BPS sollen über die verschiedenen Formen der Harnableitung und insbesondere die Option einer kontinenten Harnableitung auch nach Urethrektomie in Form eines katheterisierbaren Nabelpouches aufgeklärt werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

4.79 Empfehlung**geändert 2024**

Patienten mit therapierefraktärer IC/BPS sollen nach Ausschöpfung aller konservativen und weniger invasiven Therapiefomen zur Verbesserung der Lebensqualität die Zystektomie mit Harnableitung angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

4.80 Empfehlung**geändert 2024**

Auf die mögliche Symptompersistenz bei Belassen von Harnröhre oder Anteilen der Blase sollen die zu operierenden Patienten mit IC/BPS hingewiesen werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (96%)

Als Ultima Ratio in therapieresistenten Fällen bleibt bei Schmerz- bzw. Beschwerdepersistenz und hohem Leidensdruck nur eine operative Intervention, um die Lebensqualität der Betroffenen mit IC/BPS zu verbessern [822-824].

Die Entscheidung für die Wahl des operativen Verfahrens, ob Blasenaugmentation, orthotoper Blasenersatz (Neoblase), inkontinente bzw. kontinente heterotope Harnableitung mit und ohne Zystektomie, muss dabei mit den Betroffenen nach ausführlichem präoperativem Gespräch über die verfahrensspezifischen Vor- und Nachteile bzw. die krankheitsrelevanten möglichen Folgen individuell getroffen werden. Insbesondere müssen auch Geschlechterunterschiede berücksichtigt werden.

Bei Frauen gibt es nach Entfernung der Blase aufgrund einer benignen Blasenenerkrankung keine konklusiven Daten, welche Form der Harnableitung oder Blasenrekonstruktion sich auf die Lebensqualität, die funktionellen Ergebnisse wie Kontinenz, Miktion und Sexualität sowie die Selbstwahrnehmung der Patientin am besten auswirkt [825].

Die Cochrane Database konnte weder 2003 noch in ihrem Update von 2012 bei bleibend schlechter Studienqualität keine Evidenz finden, ob bei benigner Grunderkrankung, wie sie die IC/BPS darstellt, eine Blasenrekonstruktion oder eine Harnableitung zu empfehlen ist. Weiterhin fehlen die vorgeschlagenen Multicenter-Studien, um hier Empfehlungen abgeben zu können [826, 827].

In der Literatur werden die Erfolgsraten der einzelnen operativen Verfahren sehr diskrepanz angegeben. Die Fallzahlen sind in der Regel klein, die operativen Techniken sehr heterogen. Die meisten Studien betreffen Frauen mit IC/BPS - Männer sind nur vereinzelt eingeschlossen.

Obwohl nach operativer Intervention mit oder ohne Harnableitung eine Beschwerdefreiheit von bis zu 80% erwartet werden kann, muss in Anbetracht der peri- und postoperativen Komplikationen bis zu 27% und der möglichen Beschwerdepersistenz von 20% und mehr die Indikation kritisch gestellt werden [828, 829].

Insbesondere die Notwendigkeit, die Blase zu entfernen, um Schmerzfreiheit zu erzielen, wird kontrovers diskutiert.

Von 20 Patienten, die eine alleinige Harnableitung per Ileumkonduit erhielten, musste nur bei 2 Patienten eine sekundäre Zystektomie wegen persistierender Schmerzen durchgeführt werden, während von 3 Patienten, die primär eine Zystektomie erhielten auch ein Patient persistierende Schmerzen trotz Entfernung der Blase angab. Die Autoren kamen daher zu der Schlussfolgerung, dass es keinen Unterschied in der Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität macht, ob die Blase entfernt wird oder nicht [830]. Zu der gleichen Schlussfolgerung kamen Redmond & Flood, deren 9 Patienten, die eine alleinige Harnableitung erhielten, eine deutliche Verbesserung ihrer Schmerzscores und keine Komplikationen bei Belassung der Blase hatten [831].

Im Gegensatz dazu mussten in der Studie von Andersen et al., 12 von 20 Patienten, die eine supravvesikale Harnableitung mit Ileumkonduit unter Belassung der Blase erhielten, im weiteren Verlauf wegen persistierenden Blasenschmerzen eine sekundäre Zystektomie erhalten, während die 5 Patienten mit primärer Zystektomie und Harnableitung schmerzfrei waren. Je länger der Krankheitsverlauf der Patienten war, desto wahrscheinlicher war die Persistenz der Schmerzen. Patienten mit einem durchschnittlichen Krankheitsverlauf von 5 Jahren hatten eine gute Prognose, schmerzfrei zu werden [832].

Auch in der Studie von Brandt wurden nur 6/30 primär zystektomiert. Von den 24 Patienten, bei denen initial nur eine Harnableitung durchgeführt wurde und die Blase erhalten wurde, erhielten 8 eine sekundäre Zystektomie wegen persistierender Schmerzen. Insbesondere Patienten mit Hunnerläsionen sprachen besser auf die Harnableitung an. Bei älteren Frauen mit geringer ausgeprägten präoperativen Schmerzen und geringerem Schmerzmittelgebrauch scheint die alleinige Harnableitung ohne Zystektomie auszureichen [833].

Der bessere Erfolg bzgl. der Schmerzfreiheit bei primärer Zystektomie wird durch den Review von Osman bestätigt. Eingeschlossen waren 450 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 54 Jahren aus 20 Studien. 90% waren Frauen, die durchschnittliche Dauer der Symptome betrug 60 Monate. Die verschiedenen operativen Techniken verteilten sich auf subtotale Zystektomie mit Zystoplastik (48,6%), Zystektomie mit orthotoper Neoblase (21,9%), Zystektomie mit Ileumkonduit (11,2%) und Harnableitung ohne Zystektomie (18,3%). Bei 77,2% der Patienten war eine Reduktion der Symptome zu verzeichnen, mit einer höheren Erfolgsrate bei den zystektomierten Patienten. Von den Patienten mit verbliebender Blase oder Anteilen der Blase mussten 6,9% sekundär die Blase entfernt werden und ggf. die Harnableitung konvertiert werden. Die Komplikationsrate lag bei 26,5%, die Mortalität bei 1,3% [834].

Während bei allen 13 Patienten in einer Studie von Akiyama et al. nach totaler Zystektomie und Harnableitung mit Ileumkonduit postoperativ keine Blasenschmerzen mehr auftraten, waren 3 von 4 nach supratrigonaler Zystektomie mit Zystoplastik nicht schmerzfrei. Diese Patienten benötigten den intermittierenden Katheterismus (ISK) zur Blasenentleerung. Die

Zufriedenheitsrate war mit 76,9 % bei den Patienten mit Zystektomie und Ileumkonduit signifikant höher als mit 25% bei den Patienten mit orthotopem Blasenersatz [835].

Auch Queissert et al. identifizierten den notwendigen ISK als Risikofaktor für eine Beschwerdepersistenz bzw. -rückkehr. Sie untersuchten 26/27 Patienten mit Hunner-IC (HIC) im Langzeitverlauf durchschnittlich 14 Jahre nach supratrigonaler Zystektomie und Blasenaugmentation. 2 Patienten mussten schon früh wegen persistierender Schmerzen nachoperiert werden. Von den verbliebenen 24 Patienten war bei 65,2% eine sehr starke und bei 30,4% eine starke Verbesserung, entsprechend einer Erfolgsrate von 95,6%. 32% der Patienten mussten die Blase per intermittierendem Selbstkatheterismus entleeren, darunter alle 5 Patienten, die keine Schmerzfreiheit hatten [836].

Der Frage, ob eine Urethrektomie erforderlich ist, ging die Arbeit von Yang et al. nach. Hier zeigte sich keine Korrelation zwischen der Angabe von Harnröhrenschmerzen und vorheriger transvaginaler Urethrektomie, sodass eine routinemäßige Urethrektomie für nicht erforderlich erachtet wurde [837].

Bei der Entscheidung zum orthotopen Blasenersatz müssen bei Patienten mit IC/BPS neben der Persistenz der Schmerzen in der Harnröhre vor allem die funktionellen Ergebnisse, wie sie bei Frauen nach Neoblase bei Blasenkarzinom beschrieben worden sind, berücksichtigt werden. In einer Studie über 74 Patientinnen mit Zystektomie und Neoblase nach Blasenkrebs, waren nur 18/74 komplett kontinent und konnten restharnfrei spontan miktionsieren. 29 hatten eine nächtliche Inkontinenz und 27 mussten bei hohen Restharnwerten katheterisieren. Vor allem die nächtliche Inkontinenz beeinträchtigte das soziale Leben mehr als eine inkontinente Harnableitung [838]. In einem systematischen Review von Vekimäe et al. lagen die Inkontinenzraten am Tag zwischen 0-42%, die Inkontinenzraten in der Nacht zwischen 0-58% und die Selbstkatheterisierungsrate zwischen 9,5-78% [839].

In der Arbeit von Linn erhielten 17/23 Patienten (22 Frauen, 1 Mann) eine subtrigonale Zystektomie mit orthotoper Blasensubstitution mit Ileocoecalpouch. 82% der Patienten waren danach beschwerdefrei, 41% mussten allerdings danach den intermittierenden Selbstkatheterismus wegen Blasenentleerungsstörungen anwenden. Von den 6 Patienten, die eine supratrigonale Zystektomie erhielten, waren alle beschwerdefrei und konnten spontan Wasser lassen [840].

Bei Blasenaugmentation oder supratrigonaler Zystektomie waren 14/18 komplett schmerzfrei, 2/18 Patienten waren komplette Versager [841].

In einem Patientengut mit 34 Frauen und 1 Mann, von denen 6 mit Zystektomie und Ileumkonduit und 29 mit supratrigonaler Zystektomie und Enteroplastik behandelt wurden, hatten 2 Patientinnen nach supratrigonaler Zystektomie persistierende Schmerzen und bei einer traten nach kurzer Zeit wieder Schmerzen auf. Die Blasenkapazität und die Miktionsfrequenz am Tag und in der Nacht war bei allen Patienten gebessert [842].

Bei den meisten Studien wird die exakte Operationstechnik nicht beschrieben. Eine Ausnahme macht die Studie von Kochakarn et al. In dieser Studie erhielten

35 Frauen, bei denen die Blase 0,5 cm unterhalb des Blasenhalbes entfernt wurde, eine Ileumneoblase nach Studer. Alle Patientinnen waren postoperativ in ihrer Lebensqualität und ihren Schmerzen signifikant gebessert, tags und nachts kontinent, 94,3% konnten die Blase spontan entleeren, 2 benötigten den intermittierenden Selbstkatheterismus [843].

Wenn eine Differenzierung zwischen HIC und NHIC vorgenommen wurde, zeigte sich in allen Studien, dass Patienten mit HIC besser von der operativen Therapie profitierten als Patienten mit NHIC.

Die supratrigonale Zystektomie mit Ileozystoplastik brachte bei Peeker et al. nur bei der HIC gute Ergebnisse, Patienten mit NHIC waren alle Therapieversager und benötigten sekundär eine Trigonumresektion und einen Kock Pouch [844].

Bei Rössberger et al. waren 28/34 Patienten mit HIC unabhängig vom Erhalt der Blase und unabhängig vom Typ der Harnableitung postoperativ komplett beschwerdefrei gegenüber nur 3/13 Patienten mit NHIC [845].

Bei Kim et al. konnte bei allen 40 Patienten mit HIC mit supratrigonaler Zystektomie und Ileozystoplastik eine signifikante Verbesserung aller Symptome erzielt werden. 5 Patienten benötigten den ISK zur Blasenentleerung [846].

Und auch die aktuelle Studie von Yu et al. bestätigte die subtotale Zystektomie mit Blasenaugmentation als sicher und effektiv bei der HIC [847].

Die präoperative Messung der Blasenkapazität in Narkose wurde als wichtiger Prädiktor für den Erfolg nach supratrigonaler oder subtotaler Zystektomie identifiziert. Patienten mit großer Blasenkapazität (>250 ml in Narkose) werden seltener beschwerdefrei als Patienten mit kleiner kontrakter Blase [848].

Dagegen war die Histologie mit Mastzellennachweis oder die Histologie des Trigonums bei Nielsen et al. nicht ausschlaggebend, ob ein Patient postoperativ beschwerdefrei wird [849].

Mehrere Studien zeigten, dass bei Patienten mit NHIC, großer Blasenkapazität (Narkosekapazität >250 ml) und sehr ausgeprägtem Schmerzsyndrom ein Belassen der Blase oder Anteilen davon mit einem hohen Risiko an Beschwerdepersistenz verbunden ist. Hier sollte primär eine totale Zystektomie durchgeführt werden [833, 845, 848, 849]. Eine sekundäre Zystektomie mit oder ohne Umwandlung der Harnableitung ist nach stattgehabter Voroperation technisch schwieriger und mit einer höheren Komplikationsrate und höheren Belastung für die Patienten verbunden.

In einer weiteren Studie zeigte sich, dass die primäre komplette Zystourethrektomie mit Anlage eines Ileumkonduits oder eines Pouches mit katheterisierbarem Nabelstoma in diesen Fällen die bevorzugten Methoden sind, um die Beschwerden sicher und anhaltend zu beseitigen. Eine längere Operationszeit und ein längerer stationärer Aufenthalt müssen bedacht werden. Die kontinente Harnableitung ist zwar technisch aufwendig, komplikationsreicher und birgt als Hauptrisiko Probleme mit dem Kontinenzmechanismus wie Stomainsuffizienz oder Stomastenose, ist jedoch



gerade für Frauen die einzige Möglichkeit, auch nach Urethrektomie eine kontinente Harnableitung zu erhalten [850].

Nach wie vor ist ungeklärt, zu welchem Zeitpunkt ein invasiver Eingriff indiziert ist, bei welchen Patienten die Blase belassen werden kann und eine Harnumleitung über eine kontinente oder inkontinente heterotope Harnableitung ausreichend ist, um Schmerzfreiheit zu erreichen oder welche Patienten eine komplette Blasenentfernung oder nur Teilentfernung (supra- oder infratrigonal) benötigen, um schmerz- bzw. beschwerdefrei zu werden. Unklar ist auch, bei welchen Patienten eine Zystektomie mit kompletter Urethrektomie notwendig ist, um Schmerz- bzw. Beschwerdefreiheit zu erzielen.

Somit spielt neben den patientenspezifischen Faktoren, auch die Präferenz des Operateurs bei der Wahl des Operationsverfahrens eine entscheidende Rolle.

5. Rehabilitations-Maßnahmen

5.1 Empfehlung

geändert 2024

Bei Versagen konservativer ambulanter Therapiemaßnahmen bei IC/BPS soll vor invasiveren Therapiemaßnahmen eine stationäre urologische Rehabilitation angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

5.2 Empfehlung

geändert 2024

Nach Zystektomie mit Harnableitung soll bei IC/BPS eine stationäre urologische Rehabilitation angeboten werden.

Gesamtabstimmung: Starker Konsens (100%)

Für IC/BPS-Patienten sind vielfältige ambulante Therapiemöglichkeiten 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 (Reha) dar, welche in dafür spezialisierten, urologischen Rehabilitationskliniken durchgeführt werden kann. Voraussetzung für die bei oft ausgeprägter Pollakisurie vorzugsweise stationäre Reha ist die Rehabilitationsfähigkeit der Patienten (Motivation für die Rehabilitationsmaßnahmen, ausreichend stabile Situation zur Durchführung der geplanten Maßnahmen). Dort wird den Patienten eine multimodale fachspezifische Therapie angeboten, welche verschiedenste Aspekte des Krankheitsbildes miterfasst. Dabei kommen Patientenschulung mit Beratung zur Lebensführung, Optimierung der medikamentösen Therapie, Harnblasentraining, Verhaltenstraining, Physiotherapie, Sport, Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren, psychologische Mitbetreuung, Massagen einschließlich lokaler Triggerpunktmassagen bei Bedarf, Bäder und weitere Wasseranwendungen, Wärmebehandlung, Instillationen, Elektrotherapie, Sozialberatung und Ernährungsberatung zum Einsatz [372, 388, 810, 851-855].

Bei einer fehlenden Besserung der Symptomatik durch ambulante Verfahren sowie drohender Arbeitsunfähigkeit oder drohender Verlust der Autonomie ist bei den Rentenversicherungsträgern (Berufstätige) oder den Krankenkassen (Rentner) eine stationäre Rehabilitation zu beantragen, bevor invasivere Verfahren, wie z. B. eine Neuromodulation oder die Zystektomie zur Anwendung kommen [373, 854]. Nach Zystektomie mit Harnableitung ist zudem das Angebot einer fachspezifischen, stationären urologischen Anschlussheilbehandlung/ Anschlussrehabilitation sinnvoll [373, 854].

Nach einer in der Regel Vielzahl von Behandlungsverfahren im ambulanten Setting, erfolgt die stationäre Rehabilitation nicht nach einem

Standardtherapieschema. Vielmehr wird bei der Aufnahmeuntersuchung nach eingehendem Gespräch mit dem Patienten und der Durchsicht der vorliegenden Vorbehandlungsberichte ein individueller Plan zur weiteren Diagnostik und Behandlung zusammengestellt. In regelmäßigen Abständen, in der Regel zweimal pro Woche, wird der Effekt der durchgeführten Maßnahmen überprüft und bei Bedarf erfolgt eine Anpassung der Maßnahmen im Verlauf [372, 854].

Vahlensieck et al. zeigte, dass hinsichtlich der Schmerzsymptomatik bei IC/BPS durch eine stationäre Rehabilitation bei 61,9% der Patienten eine Besserung erzielt werden konnte, die bei 47,6% auch bis zu 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 [853]. Durch differenzierte urologische Rehabilitationsmaßnahmen zeigte sich in einer aktuelleren Studie von Vahlensieck et al., dass bei 50% der Patienten eine Verringerung der Schmerzen auf der 10stufigen VAS um zwei und mehr Stufen erreicht wurde. Der durchschnittliche Schmerz sank von 6,2/10 auf 4,5/10. Insgesamt waren 85% der IC/BPS-Patientinnen mit dem Rehabilitationsverlauf zufrieden oder zum Teil zufrieden und 55% mit dem Ergebnis [372].

Während der Rehabilitation hat möglichst auch eine sozialmedizinische Beurteilung mit Bestimmung des Grades der Behinderung (GdB) anhand der Versorgungs-Medizin Verordnung (VersMedV), Anlage 2 zu erfolgen (siehe [Tabelle 12](#)) [372, 856]. Bei sehr stark ausgeprägten Schmerzen ist der GdB ggf. noch um 10-20 zu erhöhen [372]. Nach Zystektomie und Harnableitung ist die sozialmedizinische Beurteilung individuell anhand der dann vorhandenen Beeinträchtigungen vorzunehmen [372, 854].

Im die Reha zusammenfassenden ausführlichen Rehabilitationsbericht sind neben der ausführlichen Anamnese, Diagnostik, den durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen und der sozialmedizinischen Beurteilung weitere Empfehlungen, z. B. zur Medikation und weiteren Behandlungsalternativen wie eine ambulante Psychotherapie oder die Anbindung an ein ambulantes Schmerzzentrum aufzuführen.

Tabelle 12: GdB bei IC/BPS [Nach: VersMedV 2019, Kap. 12.2.1 [856]]

Chronische Harnwegsentzündungen (insbesondere chronische Harnblasenentzündung)	GdB
leichten Grades (ohne wesentliche Miktionsstörungen)	0-10
stärkeren Grades (mit erheblichen und häufigen Miktionsstörungen)	20-40
chronische Harnblasenentzündung mit Schrumpfblase (Fassungsvermögen unter 100 ml, Blasentenesmen)	50-70

6. Literaturverzeichnis

1. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *European urology*. 2008;53(1):60-7.
2. Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, Furuta A, Ueda T, Maeda D, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2020;27(7):578-89.
3. Akiyama Y, Homma Y, Maeda D. Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review. *Histol Histopathol*. 2019;34(1):25-32.
4. Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, et al. Hunner-Type (Classic) Interstitial Cystitis: A Distinct Inflammatory Disorder Characterized by Pancystitis, with Frequent Expansion of Clonal B-Cells and Epithelial Denudation. *PloS one*. 2015;10(11):e0143316.
5. Clemens JQ, Erickson DR, Varela NP, Lai HH. Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *The Journal of urology*. 2022;208(1):34-42.
6. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*. 2002;21(2):167-78.
7. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourology and urodynamics*. 2010;29(1):4-20.
8. Homma Y. Hypersensitive bladder: A solution to confused terminology and ignorance concerning interstitial cystitis. *International Journal of Urology*. 2014;21:43-7.
9. Regauer S, Gamper M, Fehr MK, Viereck V. Sensory hyperinnervation distinguishes bladder pain syndrome/interstitial cystitis from overactive bladder syndrome. *The Journal of urology*. 2017;197(1):159-66.
10. Fall M, Pecker R. Classic Interstitial Cystitis: Unrelated to BPS. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2015;10(1):95-102.
11. Wein AJ. Re: Classic Interstitial Cystitis: Unrelated to BPS. *The Journal of urology*. 2016;196(1):116-7.
12. Homma Y. Lower urinary tract symptomatology: its definition and confusion. *International journal of urology*. 2008;15(1):35-43.
13. Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MJ, Frawley H, Nordling J, et al. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. *Neurourology and urodynamics*. 2016.
14. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of urology*. 2011;185(6):2162-70.
15. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *The Journal of urology*. 2015;193(5):1545-53.
16. Bschleipfer T, Doggweiler R, Schultz-Lampel D, de Jong J, Gonsior A, Hensen J, et al. [Diagnosis and treatment of interstitial cystitis (IC/PBS) : S2k guideline of the German Society of Urology]. *Der Urologe Ausg A*. 2019;58(11):1313-23.
17. D BTDRM-HBS-L. S2K-Leitlinie – Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis (IC/BPS). Online: AWMF; 2018.
18. Akiyama Y, Maeda D, Katoh H, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, et al. Molecular Taxonomy of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Based on Whole Transcriptome Profiling by Next-Generation RNA Sequencing of Bladder Mucosal Biopsies. *The Journal of urology*. 2019;202(2):290-300.
19. Meijlink JM. Interstitial cystitis and the painful bladder: a brief history of nomenclature, definitions and criteria. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21 Suppl 1:4-12.
20. Parsons JK, Parsons CL. The historical origins of interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2004;171(1):20-2.
21. Teichman JM, Thompson IM, Taichman NS. Joseph Parrish, tic douloureux of the bladder and interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2000;164(5):1473-5.
22. Skene AJC. Diseases of the Bladder and Urethra in Women. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 1879;101(19):667-8.

23. Hunner Guy L. A Rare Type of Bladder Ulcer in Women; Report of Cases. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 1915;172(18):660-4.
24. Bourque JP. Surgical management of the painful bladder. *The Journal of urology*. 1951;65(1):25-35.
25. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology*. 1978;12(4):381-92.
26. Wein AJ, Hanno PM, Gillenwater JY. *Interstitial Cystitis: An Introduction to the Problem*. Interstitial Cystitis: Springer London; 1990. p. 3-15.
27. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology*. 1997;49(5A Suppl):64-75.
28. Birder LA, Andersson KE, Kanai AJ, Hanna-Mitchell AT, Fry CH. Urothelial mucosal signaling and the overactive bladder-ICI-RS 2013. *Neurourology and urodynamics*. 2014;33(5):597-601.
29. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *International Journal of Urology*. 2016;23(7):542-9.
30. Fall M, Nordling J, Cervigni M, Dinis Oliveira P, Fariello J, Hanno P, et al. Hunner lesion disease differs in diagnosis, treatment and outcome from bladder pain syndrome: an ESSIC working group report. *Scand J Urol*. 2020;54(2):91-8.
31. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) World Health Organization; 2025 [Available from: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en#1650709285>].
32. Charrua A, Pinto R, Taylor A, Canelas A, Ribeiro-da-Silva A, Cruz CD, et al. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. *Neurourology and urodynamics*. 2015;34(5):489-96.
33. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009;16(7):597-615.
34. Park JM. Is interstitial cystitis an underdiagnosed problem in children? A diagnostic and therapeutic dilemma. *Urology*. 2001;57(6):30-1.
35. Davis N, Brady C, Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;175:30-7.
36. Anger JT, Dallas KB, Bresee C, De Hoedt AM, Barbour KE, Hoggatt KJ, et al. National prevalence of IC/BPS in women and men utilizing veterans health administration data. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:925834.
37. Yamada Y, Nomiya A, Niimi A, Igawa Y, Ito T, Tomoe H, et al. A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. *Translational andrology and urology*. 2015;4(5):486-90.
38. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Annales chirurgiae et gynaecologiae Fenniae*. 1975;64(2):75-7.
39. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *The Journal of urology*. 1999;161(2):549-52.
40. Berry SH, Elliott MN, Suttorp M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *The Journal of urology*. 2011;186(2):540-4.
41. Choe JH, Son H, Song YS, Kim JC, Lee JZ, Lee KS. Prevalence of painful bladder syndrome/interstitial cystitis-like symptoms in women: a population-based study in Korea. *World journal of urology*. 2011;29(1):103-8.
42. Lee M-h, Tsai W-c. The epidemiologic status of interstitial cystitis and its associated factors of interstitial cystitis in Taiwan. *International Journal of Urology*. 2010;17:A378-A9.
43. McLennan MT. Interstitial Cystitis: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Presentation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2014;41(3):385-95.
44. Kliesch S. Epidemiology of interstitial cystitis. *Der Urologe Ausgabe A*. 2000;39(6):527-9.
45. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2004;63(1):17-21.
46. Bogart LM, Suttorp MJ, Elliott MN, Clemens JQ, Berry SH. Prevalence and correlates of sexual dysfunction among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urology*. 2011;77(3):576-80.
47. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ, Ibrahim IA, Diokno AC, Graziottin A. Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case-control study. *Urology*. 2007;70(3):543-7.

48. Chien MJ, Chien CH, Huang XY, Chiang YT. The life experiences of women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A qualitative phenomenological study. *J Adv Nurs*. 2023;79(12):4607-20.
49. Lee JW, Yoo KH, Choi H. Prevalence of Bladder Pain Syndrome-like Symptoms: a Population-based Study in Korea. *J Korean Med Sci*. 2021;36(46):e293.
50. Jocham D, Froehlich G, Sandig F, Ziegler A. Die Versorgungssituation von Patienten mit interstitieller Zystitis in Deutschland. *Der Urologe*. 2013;52(5):691-702.
51. Rais-Bahrami S, Friedlander JI, Herati AS, Sadek MA, Ruzimovsky M, Moldwin RM. Symptom profile variability of interstitial cystitis/painful bladder syndrome by age. *BJU international*. 2012;109(9):1356-9.
52. Toozs-Hobson P, Gleeson C, Cardozo L. Interstitial cystitis—still an enigma after 80 years. *BJOG-An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1996;103(7):621-4.
53. Moormann O, Gralow I. Chronischer Beckenbodenschmerz. *Der Schmerz*. 2014;28(3):305-10.
54. Oberpenning F, van Ophoven A, Herwig R, Piechota H. Diagnostik der interstitiellen Zystitis. *Der Urologe Ausgabe A*. 2000;39(6):530-4.
55. Vahlensieck W, Oberpenning F, Stratmeyer R, Wördehoff A, van Ophoven A. Interstitielle Cystitis: Bis zu 100 Miktionen täglich. *ÄP Urologie*. 2005;17(5):28-31.
56. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *The Journal of urology*. 2010;184(4):1358-63.
57. Clemens JQ, Elliott MN, Suttorp M, Berry SH. Temporal ordering of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and non-bladder conditions. *Urology*. 2012;80(6):1227-31.
58. Doiron RC, Kogan BA, Tolls V, Irvine-Bird K, Nickel JC. Childhood bladder and bowel dysfunction predicts irritable bowel syndrome phenotype in adult interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2017;11(8):255-9.
59. Keller JJ, Chen YK, Lin HC. Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *BJU international*. 2012;110(11):E903-9.
60. Laden BF, Bresee C, De Hoedt A, Dallas KB, Scharfenberg A, Saxena R, et al. Comorbidities in a Nationwide, Heterogenous Population of Veterans with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Urology*. 2021;156:37-43.
61. Warren JW, Morozov V, Howard FM, Wesselmann U, Gallicchio L, Langenberg P, et al. Before the onset of interstitial cystitis/bladder pain syndrome, the presence of multiple non-bladder syndromes is strongly associated with a history of multiple surgeries. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;76(1):75-9.
62. Fan YH, Lin AT, Lu SH, Chuang YC, Chen KK. Non-bladder conditions in female Taiwanese patients with interstitial cystitis/hypersensitive bladder syndrome. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(8):805-9.
63. Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg*. 2013;11(3):233-7.
64. Overholt TL, Evans RJ, Lessey BA, Matthews CA, Hines KN, Badlani G, et al. Non-bladder centric interstitial cystitis/bladder pain syndrome phenotype is significantly associated with co-occurring endometriosis. *The Canadian journal of urology*. 2020;27(3):10257-62.
65. Hsu CY, Lin CL, Kao CH. Association between Chronic Interstitial Cystitis and Herpes Zoster. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7).
66. McKernan LC, Walsh CG, Reynolds WS, Crofford LJ, Dmochowski RR, Williams DA. Psychosocial comorbidities in Interstitial Cystitis/Bladder Pain syndrome (IC/BPS): A systematic review. *Neurourology and urodynamics*. 2018;37(3):926-41.
67. McKernan LC, Johnson BN, Reynolds WS, Williams DA, Cheavens JS, Dmochowski RR, et al. Posttraumatic stress disorder in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Relationship to patient phenotype and clinical practice implications. *Neurourology and urodynamics*. 2019;38(1):353-62.
68. Fischer-Grote L, Fössing V, Aigner M, Boeckle M, Fehrmann E. Comorbidities of bladder pain syndrome in the context of the HITOP distress category: a systematic review and meta-analysis. *International urogynecology journal*. 2022;33(9):2335-56.
69. Wen J-Y, Lo T-S, Chuang Y-C, Ho C-H, Long C-Y, Law K-S, et al. Risks of interstitial cystitis among patients with systemic lupus erythematosus: A population-based cohort study. *International Journal of Urology*. 2019;26(9):897-902.

70. Lee CK, Tsai CP, Liao TL, Huang WN, Chen YH, Lin CH, et al. Overactive bladder and bladder pain syndrome/interstitial cystitis in primary Sjögren's syndrome patients: A nationwide population-based study. *PLoS one*. 2019;14(11):e0225455.
71. Yueh HZ, Yang MH, Huang JY, Wei JC. Risk of Autoimmune Diseases in Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:747098.
72. Han E, Killinger KA, Turner KM, Gilleran J, Tenney D, Peters KM. Small Fiber Polyneuropathy in Hunner Lesion and Non-Hunner Lesion Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2021;27(1):e91-e5.
73. Overholt TL, Matthews CA, Evans RJ, Badlani G, Ahn C, Simon T, et al. Small Fiber Polyneuropathy Is Associated With Non-Bladder-Centric Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2021;27(9):581-5.
74. Yang MH, Huang JY, Chen SL, Wei JC. Association of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome with Stress-Related Diseases: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med*. 2021;10(23).
75. Chung SD, Lin CC, Liu SP, Lin HC. Obstructive sleep apnea increases the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based matched-cohort study. *Neurourology and urodynamics*. 2014;33(3):278-82.
76. Chung KH, Liu SP, Lin HC, Chung SD. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis is associated with anxiety disorder. *Neurourology and urodynamics*. 2014;33(1):101-5.
77. Chung SD, Huang CC, Lin HC, Kao LT. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis is associated with asthma: A case-control study. *Neurourology and urodynamics*. 2018;37(5):1773-8.
78. Keller JJ, Liu SP, Lin HC. A case-control study on the association between rheumatoid arthritis and bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2013;32(7):980-5.
79. Chang KM, Lee MH, Lin HH, Wu SL, Wu HC. Does irritable bowel syndrome increase the risk of interstitial cystitis/bladder pain syndrome? A cohort study of long term follow-up. *International urogynecology journal*. 2021;32(5):1307-12.
80. Wu CC, Chung SD, Lin HC. Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A population-based study. *Neurourology and urodynamics*. 2018;37(4):1413-8.
81. Chen HM, Lin CC, Kang CS, Lee CT, Lin HC, Chung SD. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis increase the risk of coronary heart disease. *Neurourology and urodynamics*. 2014;33(5):511-5.
82. Chung SD, Xirasagar S, Lin CC, Ling W, Li HC, Lin HC. Increased risk of ischemic stroke among women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a cohort study from Taiwan. *Neurourology and urodynamics*. 2015;34(1):44-9.
83. Lai HH, Pickersgill NA, Vetter JM. Hunner Lesion Phenotype in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of urology*. 2020;204(3):518-23.
84. Nickel JC, Tripp DA. Clinical and psychological parameters associated with pain pattern phenotypes in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of urology*. 2015;193(1):138-44.
85. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *The Journal of urology*. 2008;180(4):1378-82.
86. Garba K, Avery M, Yusuf M, Abdelwahab O, Harris S, Birch BR, et al. The relationship between illness perception and worsening of interstitial cystitis/painful bladder syndrome symptoms: A cross-sectional study. *Neurourology and urodynamics*. 2021;40(8):2020-5.
87. El Khoudary SR, Talbott EO, Bromberger JT, Chang CC, Songer TJ, Davis EL. Severity of interstitial cystitis symptoms and quality of life in female patients. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(9):1361-8.
88. Mellado BH, Falcone AC, Poli-Neto OB, Rosa ESJC, Nogueira AA, Candido-Dos-Reis FJ. Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133(2):199-201.
89. Till SR, As-Sanie S, Schrepf A. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(1):22-36.
90. Tripp DA, Nickel JC, Krsmanovic A, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, et al. Depression and catastrophizing predict suicidal ideation in tertiary care patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2016;10(11-12):383-8.
91. Tonyali S, Yilmaz M. Sexual Dysfunction in Interstitial Cystitis. *Curr Urol*. 2017;11(1):1-3.
92. Della Camera PA, Borrello L, Antonelli P. (213) Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Systematic Review Regarding Anxiety and Depression. *The Journal of Sexual Medicine*. 2024;21(Supplement_2).

93. Leue C, Kruiemel J, Vrijens D, Masclee A, van Os J, van Koeveringe G. Functional urological disorders: a sensitized defence response in the bladder–gut–brain axis. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(3):153-63.
94. Von Känel R, Georgi A, Egli D, Ackermann D. Die somatische Belastungsstörung: Stress durch Körpersymptome. *Primary and Hospital Care*. 2016;16(10):192-5.
95. Sutcliffe S, Colditz GA, Pakpahan R, Bradley CS, Goodman MS, Andriole GL, et al. Changes in symptoms during urologic chronic pelvic pain syndrome symptom flares: findings from one site of the MAPP Research Network. *Neurourology and urodynamics*. 2015;34(2):188-95.
96. Keller J, Chiou HY, Lin HC. Increased risk of bladder cancer following diagnosis with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2013;32(1):58-62.
97. Wu MP, Luo HL, Weng SF, Ho CH, Chancellor MB, Chuang YC. Risk of Urinary Tract Carcinoma among Subjects with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Nationwide Population-Based Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7495081.
98. Birder L, Andersson KE. Urothelial signaling. *Physiol Rev*. 2013;93(2):653-80.
99. Katnik-Prastowska I, Lis J, Matejuk A. Glycosylation of uroplakins. Implications for bladder physiopathology. *Glycoconj J*. 2014;31(9):623-36.
100. Hurst RE, Meerveld BG, Wisniewski AB, VanGordon S, Lin H, Kropp BP, et al. Increased bladder permeability in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Translational andrology and urology*. 2015;4(5):563-71.
101. Gamper M, Viereck V, Eberhard J, Binder J, Moll C, Welter J, et al. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *International urogynecology journal*. 2013;24(12):2049-57.
102. Gamper M, Regauer S, Welter J, Eberhard J, Viereck V. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *The Journal of urology*. 2015;193(6):1994-2000.
103. Jhang JF, Ho HC, Jiang YH, Lee CL, Hsu YH, Kuo HC. Electron microscopic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and their association with clinical condition. *PloS one*. 2018;13(6):e0198816.
104. Wyndaele JJJ, Riedl C, Taneja R, Lovász S, Ueda T, Cervigni M. GAG replenishment therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2019;38(2):535-44.
105. Birder LA. Pathophysiology of interstitial cystitis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2019;26 Suppl 1:12-5.
106. Schwalenberg T, Stolzenburg JU, Ho TP, Mallock T, Hartenstein S, Alexander H, et al. Enhanced urothelial expression of human chorionic gonadotropin beta (hCGbeta) in bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC). *World journal of urology*. 2012;30(3):411-7.
107. Arya LA, Northington GM, Asfaw T, Harvie H, Malykhina A. Evidence of bladder oversensitivity in the absence of an infection in premenopausal women with a history of recurrent urinary tract infections. *BJU international*. 2012;110(2):247-51.
108. Chuang FC, Kuo HC. Increased urothelial cell apoptosis and chronic inflammation are associated with recurrent urinary tract infection in women. *PloS one*. 2013;8(5):e63760.
109. Jhang JF, Lin TY, Ho HC, Jiang YH, Hsu YH, Birder LA, et al. Deficits of urothelial cell proliferation, cytoskeleton, and barrier function protein expressions in patients with recurrent and persistent urinary tract infections. *Low Urin Tract Symptoms*. 2021;13(2):203-9.
110. Neuhaus J, Berndt-Paetz M, Gonsior A. Biomarkers in the Light of the Etiopathology of IC/BPS. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12).
111. Vahlensieck W. Blasen- und Harnröhreninfektionen. In: Michel MS, W. Thüroff J, Janetschek G, Wirth MP, editors. *Die Urologie: in 3 Bänden*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2023. p. 645-70.
112. Vahlensieck W, Schmitz HJ. Parasitäre Urogenitalinfektionen. In: Hofstetter A, editor. *Urogenitale Infektionen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999. p. 463-505.
113. Grine G, Lotte R, Chirio D, Chevalier A, Raoult D, Drancourt M, et al. Co-culture of *Methanobrevibacter smithii* with enterobacteria during urinary infection. *eBioMedicine*. 2019;43:333-7.
114. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):128-38.
115. Aydogan TB, Gurpinar O, Eser OK, Mathyk BA, Ergen A. A new look at the etiology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: extraordinary cultivations. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(11):1961-7.
116. Nickel JC, Shoskes DA, Irvine-Bird K. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2010;76(4):799-803.

117. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, Mullins C, van Bokhoven A, Lucia MS, et al. Assessment of the Lower Urinary Tract Microbiota during Symptom Flare in Women with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP Network Study. *The Journal of urology*. 2016;195(2):356-62.
118. Stanford E, McMurphy C. There is a low incidence of recurrent bacteriuria in painful bladder syndrome/interstitial cystitis patients followed longitudinally. *International urogynecology journal*. 2007;18(5):551-4.
119. Winter BJ, O'Connell HE, Bowden S, Carey M, Eisen DP. A Case Control Study Reveals that Polyomaviruria Is Significantly Associated with Interstitial Cystitis and Vesical Ulceration. *PloS one*. 2015;10(9):e0137310.
120. Peters KM, Killinger KA, Ibrahim IA. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2009;73(2):258-62.
121. Warren JW, Brown V, Jacobs S, Horne L, Langenberg P, Greenberg P. Urinary tract infection and inflammation at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2008;71(6):1085-90.
122. Quaghebeur J, Petros P, Wyndaele JJ, De Wachter S. The innervation of the bladder, the pelvic floor, and emotion: A review. *Auton Neurosci*. 2021;235:102868.
123. Frawley H, Shelly B, Morin M, Bernard S, Bø K, Digesu GA, et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for pelvic floor muscle assessment. *Neurourology and urodynamics*. 2021;40(5):1217-60.
124. Messelink B, Benson T, Berghmans B, Bø K, Corcos J, Fowler C, et al. Standardization of terminology of pelvic floor muscle function and dysfunction: report from the pelvic floor clinical assessment group of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*. 2005;24(4):374-80.
125. Worman RS, Stafford RE, Cowley D, Prudencio CB, Hodges PW. Evidence for increased tone or overactivity of pelvic floor muscles in pelvic health conditions: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(6):657-74.e91.
126. Dias N, Zhang C, Spitznagle T, Lai HH, Zhang Y. High-Density Surface Electromyography Assessment of Pelvic Floor Dysfunction in Women with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *The Journal of urology*. 2020;204(6):1275-83.
127. Kadah S, Soh SE, Morin M, Schneider M, Heron E, Frawley H. Is there a difference in pelvic floor muscle tone between women with and without pelvic pain? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2023;20(1):65-96.
128. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Diokno AC. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2007;70(1):16-8.
129. Moody CC, Fashokun TB. Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis and High Tone Pelvic Floor Dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(3):585-97.
130. Abe-Takahashi Y, Kitta T, Ouchi M, Chiba H, Higuchi M, Togo M, et al. Examination of pelvic floor muscle elasticity in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome using real-time tissue elastography. *International urogynecology journal*. 2022;33(3):619-26.
131. Abreu-Mendes P, Baranowski AP, Berghmans B, Borovicka J, Cottrell AM, Dinis-Oliveira P, et al. Myofascial Pelvic Pain: Best Orientation and Clinical Practice. Position of the European Association of Urology Guidelines Panel on Chronic Pelvic Pain. *Eur Urol Focus*. 2023;9(1):172-7.
132. Yu WR, Chuang FC, Chang WC, Kuo HC. Pelvic Floor Myofascial Pain Might Influence Treatment Outcome of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Prospective Study. *Pain physician*. 2022;25(8):E1315-e22.
133. Bassaly R, Downes K, Hart S. Dietary consumption triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2011;17(1):36-9.
134. Ackerman AL, Jackson NJ, Caron AT, Kaufman MR, Routh JC, Lowder JL. Myofascial urinary frequency syndrome is a novel syndrome of bothersome lower urinary tract symptoms associated with myofascial pelvic floor dysfunction. *Sci Rep*. 2023;13(1):18412.
135. van Reijn-Baggen DA, Han-Geurts IJM, Voorham-van der Zalm PJ, Pelger RCM, Hagens-van Miert C, Laan ETM. Pelvic Floor Physical Therapy for Pelvic Floor Hypertonicity: A Systematic Review of Treatment Efficacy. *Sex Med Rev*. 2022;10(2):209-30.
136. Padoa A, McLean L, Morin M, Vandyken C. The Overactive Pelvic Floor (OPF) and Sexual Dysfunction. Part 2: Evaluation and Treatment of Sexual Dysfunction in OPF Patients. *Sex Med Rev*. 2021;9(1):76-92.
137. Grundy L, Brierley SM. Cross-organ sensitization between the colon and bladder: to pee or not to pee? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;314(3):G301-g8.

138. Greenwood-Van Meerveld B, Mohammadi E, Tyler K, Van Gordon S, Parker A, Towner R, et al. Mechanisms of Visceral Organ Crosstalk: Importance of Alterations in Permeability in Rodent Models. *The Journal of urology*. 2015;194(3):804-11.
139. Fitzgerald JJ, Ustinova E, Koronowski KB, de Groat WC, Pezzone MA. Evidence for the role of mast cells in colon-bladder cross organ sensitization. *Auton Neurosci*. 2013;173(1-2):6-13.
140. Yoshimura N, Oguchi T, Yokoyama H, Funahashi Y, Yoshikawa S, Sugino Y, et al. Bladder afferent hyperexcitability in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21 (Suppl 1):18-25.
141. Atmani K, Wuestenberg F, Baron M, Bouleté I, Guérin C, Bahlouli W, et al. Bladder-colon chronic cross-sensitization involves neuro-glial pathways in male mice. *World J Gastroenterol*. 2022;28(48):6935-49.
142. Siddiqui H, Lagesen K, Nederbragt AJ, Jeansson SL, Jakobsen KS. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. *BMC microbiology*. 2012;12:205.
143. Meriwether KV, Lei Z, Singh R, Gaskins J, Hobson DTG, Jala V. The Vaginal and Urinary Microbiomes in Premenopausal Women With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome as Compared to Unaffected Controls: A Pilot Cross-Sectional Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:92.
144. Bresler L, Price TK, Hilt EE, Joyce C, Fitzgerald CM, Wolfe AJ. Female lower urinary tract microbiota do not associate with IC/PBS symptoms: a case-controlled study. *International urogynecology journal*. 2019;30(11):1835-42.
145. Nickel JC, Stephens-Shields AJ, Landis JR, Mullins C, van Bokhoven A, Lucia MS, et al. A Culture-Independent Analysis of the Microbiota of Female Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Participants in the MAPP Research Network. *J Clin Med*. 2019;8(3).
146. Jacobs KM, Price TK, Thomas-White K, Halverson T, Davies A, Myers DL, et al. Cultivable Bacteria in Urine of Women With Interstitial Cystitis: (Not) What We Expected. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2020.
147. Nickel JC, Ehrlich GD, Krol JE, Ahmed A, Sen B, Bhat A, et al. The bacterial microbiota of Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BJU international*. 2022;129(1):104-12.
148. Zheng Z, Hu J, Li W, Ma K, Zhang C, Li K, et al. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals novel urinary microenvironmental signatures in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):266.
149. Abernethy MG, Rosenfeld A, White JR, Mueller MG, Lewicky-Gaup C, Kenton K. Urinary Microbiome and Cytokine Levels in Women With Interstitial Cystitis. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):500-6.
150. Xu H, Tamrat NE, Gao J, Xu J, Zhou Y, Zhang S, et al. Combined Signature of the Urinary Microbiome and Metabolome in Patients With Interstitial Cystitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;Volume 11 - 2021.
151. Joyce C, Halverson T, Gonzalez C, Brubaker L, Wolfe AJ. The Urobiomes of Adult Women With Various Lower Urinary Tract Symptoms Status Differ: A Re-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:860408.
152. Wolfe AJ, Rademacher DJ, Mores CR, Evans RJ, Overholt T, Halverson T, et al. Detection of Bacteria in Bladder Mucosa of Adult Females. *The Journal of urology*. 2023;209(5):937-49.
153. Braundmeier-Fleming A, Russell NT, Yang W, Nas MY, Yaggie RE, Berry M, et al. Stool-based biomarkers of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Sci Rep*. 2016;6:26083.
154. Gamper M, Viereck V, Eberhard J, Binder J, Moll C, Welter J, et al. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *International urogynecology journal*. 2013;24(12):2049-57.
155. Gamper M, Viereck V, Geissbühler V, Eberhard J, Binder J, Moll C, et al. Gene expression profile of bladder tissue of patients with ulcerative interstitial cystitis. *BMC Genomics*. 2009;10(1):199.
156. Allen-Brady K, Norton PA, Cannon-Albright L. Risk of associated conditions in relatives of subjects with interstitial cystitis. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2015;21(2):93-8.
157. Cassão VD, Reis ST, Pimenta R, Lucon M, Leite KRM, Srougi M, et al. Single nucleotide polymorphism analysis in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *PloS one*. 2019;14(4):e0215201.
158. Warren JW, Keay SK, Meyers D, Xu J. Concordance of interstitial cystitis in monozygotic and dizygotic twin pairs. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):22-5.
159. Tunitsky E, Barber MD, Jeppson PC, Nutter B, Jelovsek JE, Ridgeway B. Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis in Twin Sisters. *The Journal of urology*. 2012;187(1):148-52.
160. Altman D, Lundholm C, Milsom I, Peeker R, Fall M, Iliadou AN, et al. The Genetic and Environmental Contribution to the Occurrence of Bladder Pain Syndrome: An Empirical Approach in a Nationwide Population Sample. *European urology*. 2011;59(2):280-5.

161. Kujala MM, Tammela TL, Pöyhönen A, Forsell T, Pasanen S, Paananen I, et al. Prevalence of autoimmune disorders among bladder pain syndrome patients' relatives. *Scand J Urol*. 2021;55(1):72-7.
162. Karamali M, Shafabakhsh R, Ghanbari Z, Eftekhar T, Asemi Z. Molecular pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on gene expression. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12301-8.
163. Liu J, Zhang Y, Li S, Sun F, Wang G, Wei D, et al. Bioinformatics analysis of the Hub genes and key pathways of interstitial cystitis pathogenesis. *Neurourology and urodynamics*. 2020;39(1):133-43.
164. Arai T, Fuse M, Goto Y, Kaga K, Kurozumi A, Yamada Y, et al. Molecular pathogenesis of interstitial cystitis based on microRNA expression signature: miR-320 family-regulated molecular pathways and targets. *J Hum Genet*. 2018;63(5):543-54.
165. Gheinani AH, Burkhard FC, Monastyrskaya K. Deciphering microRNA code in pain and inflammation: lessons from bladder pain syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(20):3773-89.
166. Liu BK, Jin XW, Lu HZ, Zhang X, Zhao ZH, Shao Y. The Effects of Neurokinin-1 Receptor Antagonist in an Experimental Autoimmune Cystitis Model Resembling Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Inflammation*. 2019;42(1):246-54.
167. Sanchez Freire V, Burkhard FC, Kessler TM, Kuhn A, Draeger A, Monastyrskaya K. MicroRNAs may mediate the down-regulation of neurokinin-1 receptor in chronic bladder pain syndrome. *Am J Pathol*. 2010;176(1):288-303.
168. Liu S, Feng S, Luo D. Analysis of key genes and micro-RNA-mRNA regulatory networks in women with ulcerative interstitial cystitis/pain bladder syndrome. *International urogynecology journal*. 2019;30(9):1487-95.
169. Han Y, Chen J, Zhao X, Liang C, Wang Y, Sun L, et al. MicroRNA expression signatures of bladder cancer revealed by deep sequencing. *PloS one*. 2011;6(3):e18286.
170. Inouye BM, Hughes FM, Jr., Sexton SJ, Purves JT. The Emerging Role of Inflammasomes as Central Mediators in Inflammatory Bladder Pathology. *Curr Urol*. 2018;11(2):57-72.
171. Tudrej KB, Piecha T, Kozłowska-Wojciechowska M. Role of NLRP3 inflammasome in the development of bladder pain syndrome interstitial cystitis. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287218818030.
172. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407-20.
173. Ramachandran RA, Lupfer C, Zaki H. The Inflammasome: Regulation of Nitric Oxide and Antimicrobial Host Defence. *Adv Microb Physiol*. 2018;72:65-115.
174. Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:707-35.
175. Odom MR, Hughes FM, Jr., Jin H, Purves JT. Diabetes causes NLRP3-dependent barrier dysfunction in mice with detrusor overactivity but not underactivity. *American journal of physiology Renal physiology*. 2022;323(6):F616-f32.
176. Ungerbäck J, Belenki D, Jawad ul-Hassan A, Fredrikson M, Fransén K, Elander N, et al. Genetic variation and alterations of genes involved in NFκB/TNFAIP3- and NLRP3-inflammasome signaling affect susceptibility and outcome of colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2012;33(11):2126-34.
177. Paramel GV, Sirsjö A, Fransén K. Role of genetic alterations in the NLRP3 and CARD8 genes in health and disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:846782.
178. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301-5.
179. Demirel I, Persson A, Brauner A, Särndahl E, Kruse R, Persson K. Activation of the NLRP3 Inflammasome Pathway by Uropathogenic Escherichia coli Is Virulence Factor-Dependent and Influences Colonization of Bladder Epithelial Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:81.
180. Lindblad A, Johansson C, Persson K, Demirel I. The role of caspase-1, caspase-4 and NLRP3 in regulating the host cell response evoked by uropathogenic Escherichia coli. *Sci Rep*. 2022;12(1):2005.
181. Xu G, Huang R, Xia W, Jiang B, Xiao G, Li Y. Associations between inflammasome-related gene NLRP3 Polymorphisms (rs10754558 and rs35829419) and risk of bladder cancer in a Chinese population. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(11):e23973.
182. Zhang A, Yu J, Yan S, Zhao X, Chen C, Zhou Y, et al. The genetic polymorphism and expression profiles of NLRP3 inflammasome in patients with chronic myeloid leukemia. *Hum Immunol*. 2018;79(1):57-62.
183. Poli G, Fabi C, Bellet MM, Costantini C, Nunziangeli L, Romani L, et al. Epigenetic Mechanisms of Inflammasome Regulation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16).
184. Kiran S, Rakib A, Singh UP. The NLRP3 Inflammasome Inhibitor Dapansutrile Attenuates Cyclophosphamide-Induced Interstitial Cystitis. *Front Immunol*. 2022;13:903834.

185. Hughes FM, Jr., Vivar NP, Kennis JG, Pratt-Thomas JD, Lowe DW, Shaner BE, et al. Inflammasomes are important mediators of cyclophosphamide-induced bladder inflammation. *American journal of physiology Renal physiology*. 2014;306(3):F299-308.
186. Hughes FM, Jr., Hirshman NA, Inouye BM, Jin H, Stanton EW, Yun CE, et al. NLRP3 Promotes Diabetic Bladder Dysfunction and Changes in Symptom-Specific Bladder Innervation. *Diabetes*. 2019;68(2):430-40.
187. Zhang C, Huang Y, Ouyang F, Su M, Li W, Chen J, et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells alleviate neuroinflammation and mechanical allodynia in interstitial cystitis rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):80.
188. Hughes FM, Jr., Sexton SJ, Ledig PD, Yun CE, Jin H, Purves JT. Bladder decompensation and reduction in nerve density in a rat model of chronic bladder outlet obstruction are attenuated with the NLRP3 inhibitor glyburide. *American journal of physiology Renal physiology*. 2019;316(1):F113-f20.
189. Wang X, Yin H, Fan L, Zhou Y, Tang X, Fei X, et al. Shionone alleviates NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis in interstitial cystitis injury. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107132.
190. Chen L, Lv L, Zhang L, Gao Z, Liu Y, Wang S, et al. Metformin ameliorates bladder dysfunction in a rat model of partial bladder outlet obstruction. *American journal of physiology Renal physiology*. 2021;320(5):F838-f58.
191. Grundy L, Caldwell A, Brierley SM. Mechanisms Underlying Overactive Bladder and Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Front Neurosci*. 2018;12:931.
192. Konthapakdee N, Grundy L, O'Donnell T, Garcia-Caraballo S, Brierley SM, Grundy D, et al. Serotonin exerts a direct modulatory role on bladder afferent firing in mice. *The Journal of Physiology*. 2019;597(21):5247-64.
193. Szallasi A. Vanilloid (capsaicin) receptors in health and disease. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(1):110-21.
194. Liu HT, Kuo HC. Increased expression of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 in the bladder predicts the response to intravesical instillations of resiniferatoxin in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU international*. 2007;100(5):1086-90.
195. Homma Y, Nomiya A, Tagaya M, Oyama T, Takagaki K, Nishimatsu H, et al. Increased mRNA expression of genes involved in pronociceptive inflammatory reactions in bladder tissue of interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2013;190(5):1925-31.
196. Burnstock G. Purinergic signalling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signalling*. 2014;10(1):103-55.
197. Kumar V, Chapple CR, Surprenant A, Chess-Williams R. Enhanced adenosine triphosphate release from the urothelium of patients with painful bladder syndrome: a possible pathophysiological explanation. *The Journal of urology*. 2007;178 4 Pt 1:1533-6.
198. Wada N, Ameda K, Furuno T, Okada H, Date I, Kakizaki H. Evaluation of prostaglandin E2 and E-series prostaglandin receptor in patients with interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2015;193(6):1987-93.
199. Stromberga Z, Chess-Williams R, Moro C. The five primary prostaglandins stimulate contractions and phasic activity of the urinary bladder urothelium, lamina propria and detrusor. *BMC Urology*. 2020;20(1):48.
200. Lin YH, Chiang BJ, Liao CH. Mechanism of Action of Botulinum Toxin A in Treatment of Functional Urological Disorders. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2).
201. Moore DC, Cohn JA, Dmochowski RR. Use of Botulinum Toxin A in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)*. 2016;8(4):88.
202. Christmas TJ, Rode J, Chapple CR, Milroy EJ, Turner-Warwick RT. Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990;416(5):447-51.
203. Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment. *BJU international*. 2009;104(10):1476-81.
204. Sheng W, Zhang H, Ruth KH. Could urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? A meta-analysis. *Neurourology and urodynamics*. 2017;36(7):1703-10.
205. Tonyali S, Ates D, Akbiyik F, Kankaya D, Baydar D, Ergen A. Urine nerve growth factor (NGF) level, bladder nerve staining and symptom/problem scores in patients with interstitial cystitis. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(2):159-63.
206. Chuang YC, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *The Journal of urology*. 2001;165(3):975-9.

207. Jhang JF, Birder LA, Jiang YH, Hsu YH, Ho HC, Kuo HC. Dysregulation of bladder corticotropin-releasing hormone receptor in the pathogenesis of human interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Sci Rep.* 2019;9(1):19169.
208. Lucas HJ, Brauch CM, Settas L, Theoharides TC. Fibromyalgia--new concepts of pathogenesis and treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(1):5-10.
209. Kronenberg RM. Dauerhaftes Sistieren einer schweren Symptomatik von „Chronic Pelvic Pain Syndrome“/Chronisch abakterieller Prostatitis nach Injektion von Procain (Neuraltherapie) an den Plexus vesicoprostaticus. Fallbericht und Literaturreview mit Beschreibung möglicher Wirkmechanismen: Universität Bern.
210. Nickel JC. Opioids for chronic prostatitis and interstitial cystitis: lessons learned from the 11th World Congress on Pain. *Urology.* 2006;68(4):697-701.
211. Stein PC, Torri A, Parsons CL. Elevated urinary norepinephrine in interstitial cystitis. *Urology.* 1999;53(6):1140-3.
212. Kim SW, Son HS, Troya IS, Kim JY, Kim MJ, Fraser MO, et al. Autonomic response during bladder hydrodistention reflects the severity of symptoms in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics.* 2017;36(3):677-82.
213. Martinez-Martinez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martinez-Lavin M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases.* 2014;20(3):146-50.
214. Stav K, Lang E, Fanus Z, Leibovici D. Autonomic response during bladder hydrodistention in patients with bladder pain syndrome. *The Journal of urology.* 2012;188(1):117-21.
215. Williams DP, Chelimsky G, McCabe NP, Koenig J, Singh P, Janata J, et al. Effects of Chronic Pelvic Pain on Heart Rate Variability in Women. *The Journal of urology.* 2015;194(5):1289-94.
216. Lai HH, Gardner V, Ness TJ, Gereau RWt. Segmental hyperalgesia to mechanical stimulus in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: evidence of central sensitization. *The Journal of urology.* 2014;191(5):1294-9.
217. Fuoco MB, Irvine-Bird K, Curtis Nickel J. Multiple sensitivity phenotype in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada.* 2014;8(11-12):E758-61.
218. Chelimsky G, Simpson P, McCabe N, Zhang L, Chelimsky T. Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain. *The Journal of urology.* 2016;196(2):429-34.
219. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain.* 2013;154(11):2310-6.
220. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Geerts M, Oakes M, Church TJE, Waxman SG, et al. Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial. *Brain.* 2019;142(2):263-75.
221. Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *European urology.* 2004;45(5):662-9.
222. Larsen S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1982;54(3):283-6.
223. Kastrup J, Hald T, Larsen S, Nielsen VG. Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *British journal of urology.* 1983;55(5):495-500.
224. Aldenborg F, Fall M, Enerbäck L. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology.* 1986;58(3):411-6.
225. Akiyama Y, Maeda D, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, et al. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics.* 2018;37(2):650-7.
226. Chatterjea D, Martinov T. Mast cells: versatile gatekeepers of pain. *Mol Immunol.* 2015;63(1):38-44.
227. Regauer S, Eberz B, Beham-Schmid C. Mast cell infiltrates in vulvodynia represent secondary and idiopathic mast cell hyperplasias. *Apmis.* 2015;123(5):452-6.
228. Fariello JY, Moldwin RM. Similarities between interstitial cystitis/bladder pain syndrome and vulvodynia: implications for patient management. *Translational andrology and urology.* 2015;4(6):643-52.
229. Ochodnický P, Cruz CD, Yoshimura N, Michel MC. Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target. *Neurourology and urodynamics.* 2011;30(7):1227-41.

230. Saban R. Angiogenic factors, bladder neuroplasticity and interstitial cystitis-new pathobiological insights. *Translational andrology and urology*. 2015;4(5):555-62.
231. Rosamilia A, Cann L, Dwyer P, Scurry J, Rogers P. Bladder microvasculature in women with interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 1999;161(6):1865-70.
232. Kiuchi H, Tsujimura A, Takao T, Yamamoto K, Nakayama J, Miyagawa Y, et al. Increased vascular endothelial growth factor expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: its association with pain severity and glomerulations. *BJU international*. 2009;104(6):826-31.
233. Tamaki M, Saito R, Ogawa O, Yoshimura N, Ueda T. Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors. *The Journal of urology*. 2004;172(3):945-8.
234. de Rijk MM, Wolf-Johnston A, Kullmann AF, Maringer K, Sims-Lucas S, van Koeveringe GA, et al. Stress-Induced Changes in Trophic Factor Expression in the Rodent Urinary Bladder: Possible Links With Angiogenesis. *Int Neurourol J*. 2022;26(4):299-307.
235. Cao J, Papadopoulou N, Kempuraj D, Boucher WS, Sugimoto K, Cetrulo CL, et al. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol*. 2005;174(12):7665-75.
236. Boucher W, Kempuraj D, Michaelian M, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone-receptor 2 is required for acute stress-induced bladder vascular permeability and release of vascular endothelial growth factor. *BJU international*. 2010;106(9):1394-9.
237. Peng CH, Jhang JF, Shie JH, Kuo HC. Down regulation of vascular endothelial growth factor is associated with decreased inflammation after intravesical OnabotulinumtoxinA injections combined with hydrodistention for patients with interstitial cystitis--clinical results and immunohistochemistry analysis. *Urology*. 2013;82(6):1452.e1-6.
238. Zaslau S, Sparks S, Riggs D, Jackson B, Kandzari SJ. Pentosan polysulfate (Elmiron): in vitro effects on prostate cancer cells regarding cell growth and vascular endothelial growth factor production. *Am J Surg*. 2006;192(5):640-3.
239. Lin CC, Lin AT, Yang AH, Chen KK. Microvascular Injury in Ketamine-Induced Bladder Dysfunction. *PLoS one*. 2016;11(8):e0160578.
240. Gordon B, Shorter B, Sarcona A, Moldwin RM. Nutritional considerations for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1372-9.
241. O'Hare PG, 3rd, Hoffmann AR, Allen P, Gordon B, Salin L, Whitmore K. Interstitial cystitis patients' use and rating of complementary and alternative medicine therapies. *International urogynecology journal*. 2013;24(6):977-82.
242. Shorter B, Ackerman M, Varvara M, Moldwin RM. Statistical validation of the shorter-moldwin food sensitivity questionnaire for patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of urology*. 2014;191(6):1793-801.
243. Jarman A, Janes JL, Shorter B, Moldwin R, De Hoedt AM, Barbour KE, et al. Food Sensitivities in a Diverse Nationwide Cohort of Veterans With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol*. 2023;209(1):216-24.
244. Whitmore KE. Complementary and alternative therapies as treatment approaches for interstitial cystitis. *Rev Urol*. 2002;4(Suppl 1):S28-S35.
245. Friedlander JI, Shorter B, Moldwin RM. Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU international*. 2012;109(11):1584-91.
246. Gordon B, Blanton C, Ramsey R, Jeffery A, Richey L, Hulse R. Anti-Inflammatory Diet for Women with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: The AID-IC Pilot Study. *Methods and Protocols*. 2022;5(3):40.
247. Lai HH, Vetter J, Song J, Andriole GL, Colditz GA, Sutcliffe S. Management of Symptom Flares and Patient-reported Flare Triggers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS)-Findings From One Site of the MAPP Research Network. *Urology*. 2019;126:24-33.
248. Lin KB, Wu MP, Lin YK, Yen YC, Chuang YC, Chin HY. Lifestyle and behavioral modifications made by patients with interstitial cystitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):3055.
249. Oh-Oka H. Clinical Efficacy of 1-Year Intensive Systematic Dietary Manipulation as Complementary and Alternative Medicine Therapies on Female Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Urology*. 2017;106:50-4.
250. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2007;178(1):145-52.

251. Sutcliffe S, Jemielita T, Lai HH, Andriole GL, Bradley CS, Clemens JQ, et al. A Case-Crossover Study of Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome Flare Triggers in the MAPP Research Network. *The Journal of urology*. 2018;199(5):1245-51.
252. Gillespie L. Metabolic appraisal of the effects of dietary modification on hypersensitive bladder symptoms. *Br J Urol*. 1993;72(3):293-7.
253. Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc*. 1995;95(7):791-7.
254. Schwalfenberg GK. The alkaline diet: is there evidence that an alkaline pH diet benefits health? *J Environ Public Health*. 2012;2012:727630.
255. Gordon B. Nutritional Considerations for Bladder Storage Conditions in Adult Females. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(19).
256. Grundy L, Caldwell A, Garcia Caraballo S, Erickson A, Schober G, Castro J, et al. Histamine induces peripheral and central hypersensitivity to bladder distension via the histamine H(1) receptor and TRPV1. *American journal of physiology Renal physiology*. 2020;318(2):F298-f314.
257. Weiß C. Biogene Amine. *Ernährungs Umschau*. 2009;56(3):172-9.
258. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Dölle-Bierke S, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA) as well as the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI). *Allergol Select*. 2021;5:305-14.
259. Layer P, Andresen V, Allescher H, Bischoff SC, Claßen M, Elsenbruch S, et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol*. 2021;59(12):1323-415.
260. Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021;13(4).
261. Jarisch R. Histaminintoleranz: Ursachen, Symptome, Behandlung: Alles für ein beschwerdefreies Leben. Vom Entdecker der HIT. 1 ed: Trias Verlag; 2021.
262. Hessdoerfer E. Stool and vaginal microbiota tests as a diagnostic tool in women with Painful Bladder Syndrome / Interstitial Cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2018.
263. Ueda T, Kanemitsu N, Ukimura O, Yoshimura N. MP72-10 Characterization of non-hunner type interstitial cystitis using narrow band imaging (NBI)-assisted cystoscopy in 1298 cases. *The Journal of urology*. 2016;195(4):e955-e6.
264. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *The Journal of urology*. 1991;145(4):732-5.
265. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. S2k-Leitlinie Chronischer Unterbauchschmerz der Frau. AWMF; 2022. Contract No.: 016-001.
266. Deutsche Gesellschaft für Urologie. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Cystitis / Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS). AWMF; 2018. Contract No.: 043-050.
267. Pape J, Falconi G, De Mattos Lourenco TR, Doumouchtsis SK, Betschart C. Variations in bladder pain syndrome/interstitial cystitis (IC) definitions, pathogenesis, diagnostics and treatment: a systematic review and evaluation of national and international guidelines. *International urogynecology journal*. 2019;30(11):1795-805.
268. Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pfingsten M. [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz*. 2002;16(4):263-70.
269. Windgassen S, McKernan L. Cognition, Emotion, and the Bladder: Psychosocial Factors in bladder pain syndrome and interstitial cystitis (BPS/IC). *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2020;15(1):9-14.
270. Löwe B, Levenson J, Depping M, Hüsing P, Kohlmann S, Lehmann M, et al. Somatic symptom disorder: a scoping review on the empirical evidence of a new diagnosis. *Psychol Med*. 2022;52(4):632-48.
271. D'Souza RS, Hooten WM. Somatic Symptom Disorder. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
272. Belknap S, Blalock E, Erickson D. The Challenges of Interstitial Cystitis: Current Status and Future Prospects. *Drugs*. 2015;75(18):2057-63.

273. Magalhaes TF, Baracat EC, Doumouchsis SK, Haddad JM. Biomarkers in the diagnosis and symptom assessment of patients with bladder pain syndrome: a systematic review. *International urogynecology journal*. 2019;30(11):1785-94.
274. Masterson JM, Castañeda PR, Kim J. Pathophysiology and Clinical Biomarkers in Interstitial Cystitis. *Urol Clin North Am*. 2023;50(1):39-52.
275. Lin HY, Lu JH, Chuang SM, Chueh KS, Juan TJ, Liu YC, et al. Urinary Biomarkers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Its Impact on Therapeutic Outcome. *Diagnostics (Basel)*. 2021;12(1).
276. Akiyama Y. Biomarkers in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome with and without Hunner Lesion: A Review and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12).
277. Argade S, Chermansky C, Tyagi P. Biomarkers for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(1):87-90.
278. Corcoran AT, Yoshimura N, Tyagi V, Jacobs B, Leng W, Tyagi P. Mapping the cytokine profile of painful bladder syndrome/interstitial cystitis in human bladder and urine specimens. *World journal of urology*. 2013;31(1):241-6.
279. Jiang YH, Jhang JF, Hsu YH, Ho HC, Wu YH, Kuo HC. Urine cytokines as biomarkers for diagnosing interstitial cystitis/bladder pain syndrome and mapping its clinical characteristics. *American journal of physiology Renal physiology*. 2020;318(6):F1391-f9.
280. Furuta A, Yamamoto T, Suzuki Y, Gotoh M, Egawa S, Yoshimura N. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder. *International urogynecology journal*. 2018;29(7):961-6.
281. Vera PL, Preston DM, Moldwin RM, Erickson DR, Mowlazadeh B, Ma F, et al. Elevated Urine Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Inflammatory Bladder Conditions: A Potential Biomarker for a Subgroup of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients. *Urology*. 2018;116:55-62.
282. Lamb LE, Janicki JJ, Bartolone SN, Peters KM, Chancellor MB. Development of an interstitial cystitis risk score for bladder permeability. *PloS one*. 2017;12(10):e0185686.
283. Niimi A, Igawa Y, Aizawa N, Honma T, Nomiya A, Akiyama Y, et al. Diagnostic value of urinary CXCL10 as a biomarker for predicting Hunner type interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2018;37(3):1113-9.
284. Tyagi P, Killinger K, Tyagi V, Nirmal J, Chancellor M, Peters KM. Urinary chemokines as noninvasive predictors of ulcerative interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2012;187(6):2243-8.
285. Parsons CL, Argade S, Evans RJ, Proctor J, Nickel JC, Rosenberg MT, et al. Role of urinary cations in the etiology of interstitial cystitis: A multisite study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2020;27(9):731-5.
286. Keay SK, Zhang C-O, Shoenfelt J, Erickson DR, Whitmore K, Warren JW, et al. Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis. *Urology*. 2001;57(6, Supplement 1):9-14.
287. Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, et al. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2007;177(2):556-60.
288. Kind T, Cho E, Park TD, Deng N, Liu Z, Lee T, et al. Interstitial Cystitis-Associated Urinary Metabolites Identified by Mass-Spectrometry Based Metabolomics Analysis. *Scientific Reports*. 2016;6:39227.
289. Parker KS, Crowley JR, Stephens-Shields AJ, van Bokhoven A, Lucia MS, Lai HH, et al. Urinary metabolomics identifies a molecular correlate of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in a Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network Cohort. *EBioMedicine*. 2016;7:167-74.
290. Wen H, Lee T, You S, Park SH, Song H, Eilber KS, et al. Urinary metabolite profiling combined with computational analysis predicts interstitial cystitis-associated candidate biomarkers. *J Proteome Res*. 2015;14(1):541-8.
291. Canter MP, Graham CA, Heit MH, Blackwell LS, Wilkey DW, Klein JB, et al. Proteomic techniques identify urine proteins that differentiate patients with interstitial cystitis from asymptomatic control subjects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(5):553.e1-.e6.
292. Liu F, Chen Y, Liu R, Chen B, Liu C, Xing J. Long noncoding RNA (MEG3) in urinal exosomes functions as a biomarker for the diagnosis of Hunner-type interstitial cystitis (HIC). *J Cell Biochem*. 2020;121(2):1227-37.
293. Blalock EM, Korrekt GS, Stromberg AJ, Erickson DR. Gene expression analysis of urine sediment: evaluation for potential noninvasive markers of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of urology*. 2012;187(2):725-32.

294. Plair A, Evans RJ, Langefeld CD, Matthews CA, Badlani G, Walker SJ. Anesthetic Bladder Capacity is a Clinical Biomarker for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Subtypes. *Urology*. 2021;158:74-80.
295. Schachar JS, Evans RJ, Parks GE, Zambon J, Badlani G, Walker SJ. Histological evidence supports low anesthetic bladder capacity as a marker of a bladder-centric disease subtype in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International urogynecology journal*. 2019;30(11):1863-70.
296. Taneja R, Pandey S, Priyadarshi S, Goel A, Jain A, Sharma R, et al. Diagnostic and therapeutic cystoscopy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis: systematic review of literature and consensus on methodology. *International urogynecology journal*. 2023;34(6):1165-73.
297. "Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)", "Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)", "Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)". *Harninkontinenz der Frau*. AWMF; 2021.
298. Baessler K, O'Neill SM, Maher CF, Battistutta D. A validated self-administered female pelvic floor questionnaire. *International urogynecology journal*. 2010;21(2):163-72.
299. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, Abramov Y, Almeida FG, Berghmans B, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *International urogynecology journal*. 2017;28(2):191-213.
300. Kapurubandara SC, Lowes B, Sansom-Daly UM, Deans R, Abbott JA. A systematic review of diagnostic tests to detect pelvic floor myofascial pain. *International urogynecology journal*. 2022;33(9):2379-89.
301. Kavvadias T, Pelikan S, Roth P, Baessler K, Schuessler B. Pelvic floor muscle tenderness in asymptomatic, nulliparous women: topographical distribution and reliability of a visual analogue scale. *International urogynecology journal*. 2013;24(2):281-6.
302. van der Velde J, Everaerd W. The relationship between involuntary pelvic floor muscle activity, muscle awareness and experienced threat in women with and without vaginismus. *Behav Res Ther*. 2001;39(4):395-408.
303. Roberts ST, Watlington CG, Nett SD, Batten SV. Sexual trauma disclosure in clinical settings: addressing diversity. *J Trauma Dissociation*. 2010;11(2):244-59.
304. Malde S, Palmisani S, Al-Kaisy A, Sahai A. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. *BJU international*. 2018;122(5):729-43.
305. Swamy S, Barcella W, De Iorio M, Gill K, Khasriya R, Kupelian AS, et al. Recalcitrant chronic bladder pain and recurrent cystitis but negative urinalysis: What should we do? *International urogynecology journal*. 2018;29(7):1035-43.
306. Al-Hadithi HN, Williams H, Hart CA, Frazer M, Adams EJ, Richmond DH, et al. Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome. *The Journal of urology*. 2005;174(1):151-4.
307. Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology*. 2000;55(4):486-9.
308. Xie J, Li X, Lü Y, Huang C, Long X, Liu Y, et al. Female chronic posterior urethritis is underestimated in patients with lower urinary tract symptoms. *Translational andrology and urology*. 2021;10(8):3456-64.
309. Peters KM, Carrico DJ, Diokno AC. Characterization of a clinical cohort of 87 women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2008;71(4):634-40.
310. Agarwal M, Dixon RA. A study to detect *Gardnerella vaginalis* DNA in interstitial cystitis. *BJU international*. 2001;88(9):868-70.
311. Combaz-Söhnchen N, Kuhn A. A Systematic Review of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in Urogynaecology. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(12):1299-303.
312. AWMF. S2k-Leitlinie: Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie. AWMF; 2018. Report No.: 059 – 006.
313. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, Mullins C, van Bokhoven A, Anger JT, et al. Urinary fungi associated with urinary symptom severity among women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS). *World journal of urology*. 2020;38(2):433-46.
314. Jhang J-F, Hsu Y-H, Peng C-W, Jiang Y-H, Ho H-C, Kuo H-C. Epstein-Barr Virus as a Potential Etiology of Persistent Bladder Inflammation in Human Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *The Journal of urology*. 2018;200(3):590-6.
315. Jhang J-F, Liu C-D, Hsu Y-H, Chen C-C, Chen H-C, Jiang Y-H, et al. EBV infection mediated BDNF expression is associated with bladder inflammation in interstitial cystitis/bladder pain syndrome with Hunner's lesion. *The Journal of Pathology*. 2023;259(3):276-90.

316. Fioriti D, Penta M, Mischitelli M, Degener AM, Pierangeli A, Gentile V, et al. Interstitial cystitis and infectious agents. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18(4):799-804.
317. Peng L, Jin X, Li B-y, Zeng X, Liao B-h, Jin T, et al. Integrating single-cell RNA sequencing with spatial transcriptomics reveals immune landscape for interstitial cystitis. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2022;7(1):161.
318. Robles MTS, Cantalupo PG, Duray AM, Freeland M, Murkowski M, van Bokhoven A, et al. Analysis of viruses present in urine from patients with interstitial cystitis. *Virus Genes.* 2020;56(4):430-8.
319. Ma H, Wang Y, Liu J, Du L, Wang X, Wang Y. Misdiagnosis of Systemic Lupus Erythematosus Combined with Urinary Tuberculosis Leading to Tuberculous Meningitis: A Case Report and Literature Review. *Infect Drug Resist.* 2023;16:4677-86.
320. Stanford EJ, Mattox TF, Parsons JK, McMurphy C. Prevalence of benign microscopic hematuria among women with interstitial cystitis: implications for evaluation of genitourinary malignancy. *Urology.* 2006;67(5):946-9.
321. Gomes CM, Sánchez-Ortiz RF, Harris CF, Wein AJ, Rovner E. Significance of hematuria in patients with interstitial cystitis: review of radiographic and endoscopic findings. *Urology.* 2001;57 2:262-5.
322. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0. AWMF; 2020. Report No.: 032/038OL.
323. Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, Rapkin A. Chronic Pelvic Pain in Women: A Review. *Jama.* 2021;325(23):2381-91.
324. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Diezemann A, Gralow I, Irnich D, et al. [Multimodal pain therapy for treatment of chronic pain syndrome. Consensus paper of the ad hoc commission on multimodal interdisciplinary pain management of the German Pain Society on treatment contents]. *Schmerz.* 2014;28(5):459-72.
325. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Gralow I, Irnich D, Klimczyk K, et al. [Multimodal pain therapy: principles and indications]. *Schmerz.* 2009;23(2):112-20.
326. Nilges P, Rief W. [F45.41: chronic pain disorder with somatic and psychological factors : a coding aid]. *Schmerz.* 2010;24(3):209-12.
327. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27.
328. Casser HR, Arnold B, Brinkschmidt T, Gralow I, Irnich D, Klimczyk K, et al. [Multidisciplinary assessment for multimodal pain therapy. Indications and range of performance]. *Schmerz.* 2013;27(4):363-70.
329. Elsenbruch SK, Laura Ricarda; Siedentopf, Friederike; Häuser, Winfried. Modul für viszeral und urogenitale Schmerzen - Männer. Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.; 2019.
330. Elsenbruch SK, Laura Ricarda; Siedentopf, Friederike; Häuser, Winfried. Modul für viszeral und urogenitale Schmerzen - Frauen. Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.; 2019.
331. Daniele P, Cesare R, Bright OH, Nicolo F, Barbara G, Federica M, et al. Role of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Urology.* 2020;141:55-9.
332. Towner RA, Smith N, Saunders D, Hurst RE. MRI as a Tool to Assess Interstitial Cystitis Associated Bladder and Brain Pathologies. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12).
333. Vij M, Srikrishna S, Cardozo L. Interstitial cystitis: diagnosis and management. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2012;161(1):1-7.
334. Ueda T, Nakagawa M, Okamura M, Tanoue H, Yoshida H, Yoshimura N. New cystoscopic diagnosis for interstitial cystitis/painful bladder syndrome using narrow-band imaging system. *International journal of urology.* 2008;15(12):1039-43.
335. Kaftan BT, Wiedemann A. Hydrodistension der Harnblase zur Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Urol.* 2018;49(2):127-30.
336. Hsu LN, Tsai YS, Tong YC. Low-pressure hydrodistension induces bladder glomerulations in female patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Neurourology and urodynamics.* 2022;41(1):296-305.
337. Kuo YC, Kuo HC. Potential factors that can be used to differentiate between interstitial cystitis/painful bladder syndrome and bladder oversensitivity in women. *International journal of clinical practice.* 2012;66(2):146-51.
338. Parsons CL. The potassium sensitivity test: a new gold standard for diagnosing and understanding the pathophysiology of interstitial cystitis. *Journal of Urology.* 2009;182:432-4.

339. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology*. 2003;62(6):976-82.
340. Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU international*. 2005;96(7):1063-6.
341. Kuo H-C. Urodynamic study and potassium sensitivity test for women with frequency-urgency syndrome and interstitial cystitis. *Urologia internationalis*. 2003;71(1):61-5.
342. Jiang Y-H, Jhang J-F, Kuo H-C. Revisiting the role of potassium sensitivity testing and cystoscopic hydrodistention for the diagnosis of interstitial cystitis. *PloS one*. 2016;11(3):e0151692.
343. Daha LK, Riedl CR, Hohlbrugger G, Knoll M, Engelhardt PF, Pflüger H. Comparative assessment of maximal bladder capacity, 0.9% NaCl versus 0.2 M KCl, for the diagnosis of interstitial cystitis: a prospective controlled study. *The Journal of urology*. 2003;170(3):807-9.
344. Henry RA, Morales A, Cahill CM. Beyond a simple anesthetic effect: lidocaine in the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2015;85(5):1025-33.
345. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU international*. 2009;103(7):910-8.
346. Allaband C, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, Minich JJ, Tripathi A, Brenner DA, et al. Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):218-30.
347. Hoffmann DE, von Rosenvinge EC, Roghmann MC, Palumbo FB, McDonald D, Ravel J. The DTC microbiome testing industry needs more regulation. *Science*. 2024;383(6688):1176-9.
348. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, et al. Phylogenetic Relationships of Butyrate-Producing Bacteria from the Human Gut. *Applied and Environmental Microbiology*. 2000;66(4):1654-61.
349. Salvi PS, Cowles RA. Butyrate and the Intestinal Epithelium: Modulation of Proliferation and Inflammation in Homeostasis and Disease. *Cells*. 2021;10(7).
350. Tyagi P, Janicki J, Moon CH, Kaufman J, Chermansky C. Novel contrast mixture achieves contrast resolution of human bladder wall suitable for T1 mapping: applications in interstitial cystitis and beyond. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(3):401-9.
351. Smith N, Saunders D, Lerner M, Zalles M, Mamedova N, Cheong D, et al. In vivo and ex vivo assessment of bladder hyper-permeability and using molecular targeted magnetic resonance imaging to detect claudin-2 in a mouse model for interstitial cystitis. *PloS one*. 2020;15(10):e0239282.
352. Towner RA, Wisniewski AB, Wu DH, Van Gordon SB, Smith N, North JC, et al. A Feasibility Study to Determine Whether Clinical Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging can Detect Increased Bladder Permeability in Patients with Interstitial Cystitis. *The Journal of urology*. 2016;195 3:631-8.
353. Ackerman AL, Lee UJ, Jellison FC, Tan N, Patel M, Raman SS, et al. MRI suggests increased tonicity of the levator ani in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International urogynecology journal*. 2016;27(1):77-83.
354. Ogawa T, Tyagi P, Ishizuka O, Ueda T, Chancellor MB, Chermansky CJ, et al. Recent Developments in Imaging in BPS/IC. *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2019;14(4):301-7.
355. Xue D, Wu D, Lu Z, Neuhaus J, Zebibula A, Feng Z, et al. Structural and Functional NIR-II Fluorescence Bioimaging in Urinary System via Clinically Approved Dye Methylene Blue. *Engineering*. 2023;22:149-58.
356. Vahlensieck W. *Interstitielle Cystitis und Diät*. Köln: Biermann Verlag; 2002.
357. Muendner-Hensen B, BJT, Wagenlehner FME, Matsumoto T, Cho YH, Krieger JN, Shoskes D, Naber KG. Patient contributions to treatment decisions in BPS/IC. *Urogenital Infections and Inflammations*. 2017.
358. Kanter G, Komesu YM, Qaedan F, Jeppson PC, Dunivan GC, Cichowski SB, et al. Mindfulness-based stress reduction as a novel treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a randomized controlled trial. *International urogynecology journal*. 2016;27(11):1705-11.
359. Wördehoff A. *Interstitielle Cystitis The State of the Art*. Köln: Biermann Verlag; 2002.
360. Hsieh C-H, Chang W-C, Huang M-C, Su T-H, Li Y-T, Chang S-T, et al. Hydrodistention plus bladder training versus hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;51(4):591-5.
361. Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM. The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *The Journal of urology*. 1993;149(3):465-9.

362. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-30.
363. Kispert SE, Marentette J, Campian EC, Isbell TS, Kuenzel H, McHowat J. Cigarette smoke-induced urothelial cell damage: potential role of platelet-activating factor. *Physiol Rep.* 2017;5(5).
364. Kullmann FA. A new player in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: platelet-activating factor - PAF and its connection to smoking. *Physiol Rep.* 2017;5(7).
365. Webster DC, Brennan T. Self-care strategies used for acute attack of interstitial cystitis. *Urol Nurs.* 1995;15(3):86-93.
366. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689-96.
367. Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr.* 2019;10(2):185-95.
368. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP, Herrmann-Lingen C. Hospital anxiety and depression scaledeutsche Version; HADS-D. 3., aktual. u. neu normierte Aufl. ed. Huber
Bern: Huber; 2011.
369. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W. PHQ-D: Gesundheitsfragebogen für Patienten ; Manual Komplettversion und Kurzform: Pfizer GmbH; 2002.
370. Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada.* 2016;10(5-6):E136-e55.
371. Rouke W, Kahn SAA, Ahmed K, Masood S, Dasgupta P, Khan MS. Painful Bladder Syndrome/ Interstitial Cystitis: Aetiology, evaluation and management. *Archives of Italian Urology and Andrology.* 2014;86(2):126-31.
372. Vahlensieck W, El Idrissi R, Gerhard-Franke U, Huber M, Jenner J, Zermann D-H. Rehabilitation von Patienten mit Interstitieller Cystitis/Bladder Pain Syndrom (IC/BPS). *Aktuelle Urol.* 2021;52(06):575-82.
373. Vahlensieck W. Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom (IC/BPS). *Die Urologie.* 2023;62(6):582-9.
374. Crawford A, Tripp DA, Nickel JC, Carr L, Moldwin R, Katz L, et al. Depression and helplessness impact interstitial cystitis/bladder pain syndrome pain over time. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada.* 2019;13(10):328-33.
375. Raphael E, Van Den Eeden SK, Gibson CJ, Tonner C, Thom DH, Subak L, et al. Interpersonal violence and painful bladder symptoms in community-dwelling midlife to older women. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):230.e1-.e10.
376. Ginting JV, Tripp DA, Nickel JC, Fitzgerald MP, Mayer R. Spousal support decreases the negative impact of pain on mental quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU international.* 2011;108(5):713-7.
377. Lee MH, Wu HC, Lin JY, Tan TH, Chan PC, Chen YF. Development and evaluation of an E-health system to care for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International Journal of Urology.* 2014;21(S1):62-8.
378. Katz L, Tripp DA, Carr LK, Mayer R, Moldwin RM, Nickel JC. Understanding pain and coping in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BJU international.* 2017;120(2):286-92.
379. Shatkin-Margolis A, White J, Jedlicka AE, Tam T, Hill A, Yeung J, et al. The effect of mindfulness-based stress reduction on the urinary microbiome in interstitial cystitis. *International urogynecology journal.* 2022;33(3):665-71.
380. Soriano AJ, Schnur JB, Harvie HS, Newman DK, Montgomery GH, Arya LA. Pilot randomized controlled trial of a hypnosis intervention for women with bladder pain syndrome. *Neurourology and urodynamics.* 2021;40(8):1945-54.
381. Khandwala S, Cruff J. The Role of Yoga in the Management of Bladder Pain Syndrome: A Single-Arm Pilot Study. *Adv Mind Body Med.* 2020;34(4):4-9.
382. Huang AJ, Rowen TS, Abercrombie P, Subak LL, Schembri M, Plaut T, et al. Development and Feasibility of a Group-Based Therapeutic Yoga Program for Women with Chronic Pelvic Pain. *Pain Med.* 2017;18(10):1864-72.
383. Pang R, Ali A. The Chinese approach to complementary and alternative medicine treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Translational andrology and urology.* 2015;4(6):653-61.
384. Borrego-Jimenez PS, Flores-Fraile J, Padilla-Fernández BY, Valverde-Martinez S, Gómez-Prieto A, Márquez-Sánchez MT, et al. Improvement in Quality of Life with Pelvic Floor Muscle Training and Biofeedback in Patients with Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis. *J Clin Med.* 2021;10(4).

385. Hacad CR, Lucon M, Milhomem SAR, Bruschini H, Tanaka C. Association of physical therapy techniques can improve pain and urinary symptoms outcomes in women with bladder pain syndrome. A randomized controlled trial. *Int Braz J Urol.* 2022;48(5):807-16.
386. Oyama IA, Rejba A, Lukban JC, Fletcher E, Kellogg-Spadt S, Holzberg AS, et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology.* 2004;64(5):862-5.
387. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Chan C. Integration of myofascial trigger point release and paradoxical relaxation training treatment of chronic pelvic pain in men. *The Journal of urology.* 2005;174(1):155-60.
388. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Nathanson BH, Nevin Smith J. Equal Improvement in Men and Women in the Treatment of Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome Using a Multi-modal Protocol with an Internal Myofascial Trigger Point Wand. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2016;41(2):215-24.
389. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, et al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *The Journal of urology.* 2012;187(6):2113-8.
390. Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *The Journal of urology.* 2001;166(6):2226-31.
391. Bittelbrunn CC, de Fraga R, Martins C, Romano R, Massaneiro T, Mello GVP, et al. Pelvic floor physical therapy and mindfulness: approaches for chronic pelvic pain in women-a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(3):663-72.
392. Zimney K, Van Bogaert W, Louw A. The Biology of Chronic Pain and Its Implications for Pain Neuroscience Education: State of the Art. *J Clin Med.* 2023;12(13).
393. Imamura M, Scott NW, Wallace SA, Ogah JA, Ford AA, Dubos YA, et al. Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):Cd013325.
394. Licciardone JC, Schultz MJ, Amen B. Osteopathic Manipulation in the Management of Chronic Pain: Current Perspectives. *J Pain Res.* 2020;13:1839-47.
395. Ruffini N, D'Alessandro G, Pimpinella A, Galli M, Galeotti T, Cerritelli F, et al. The Role of Osteopathic Care in Gynaecology and Obstetrics: An Updated Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2022;10(8).
396. Ginkel CV, Martens F, Scholtes M, Heesakkers J, Janssen DAW. Quality of Life and Treatment Modalities in Patients with Interstitial Cystitis: The Patients' Perspective. *Healthcare (Basel).* 2024;12(4).
397. Sadhukhan PC, Tchetgen MB, Rackley RR, Vasavada SP, Liou L, Bandyopadhyay SK. Sodium pentosan polysulfate reduces urothelial responses to inflammatory stimuli via an indirect mechanism. *The Journal of urology.* 2002;168(1):289-92.
398. Chiang G, Patra P, Letourneau R, Jeudy S, Boucher W, Green M, et al. Pentosanpolysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *The Journal of urology.* 2000;164(6):2119-25.
399. Chiang G, Patra P, Letourneau R, Jeudy S, Boucher W, Green M, et al. Pentosanpolysulfate (Elmiron) is a potent inhibitor of mast cell histamine secretion. *Adv Exp Med Biol.* 2003;539(Pt B):713-29.
400. Anderson VR, Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs.* 2006;66(6):821-35.
401. Wu J, Guan TJ, Zheng S, Grosjean F, Liu W, Xiong H, et al. Inhibition of inflammation by pentosan polysulfate impedes the development and progression of severe diabetic nephropathy in aging C57B6 mice. *Lab Invest.* 2011;91(10):1459-71.
402. Sanden C, Mori M, Jogdand P, Jönsson J, Krishnan R, Wang X, et al. Broad Th2 neutralization and anti-inflammatory action of pentosan polysulfate sodium in experimental allergic rhinitis. *Immun Inflamm Dis.* 2017;5(3):300-9.
403. Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology.* 1997;50(1):39-43.
404. van Ophoven A, Vonde K, Koch W, Auerbach G, Maag KP. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(9):1495-503.
405. Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology.* 1990;35(6):552-8.
406. Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology.* 1997;49(5A Suppl):93-9.

407. Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. *Urology*. 2008;71(1):57-61.
408. European Medicines Agency. Elmiron : EPAR – Public assessment report 2022 [updated 15/07/2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elmiron>.
409. Doiron RC, Tolls V, Irvine-Bird K, Kelly KL, Nickel JC. Clinical Phenotyping Does Not Differentiate Hunner Lesion Subtype of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Relook at the Role of Cystoscopy. *The Journal of urology*. 2016;196(4):1136-40.
410. Nickel JC, Forrest J, Barkin J, Payne C, Mosbaugh P. Safety and efficacy of up to 900 mg/day polysulfate sodium (elmiron) in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):122-3.
411. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *The Journal of urology*. 2008;179(1):177-85.
412. Pearce WA, Chen R, Jain N. Pigmentary Maculopathy Associated with Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1793-802.
413. Foote J, Hanif A, Jain N. MP47-03 CHRONIC EXPOSURE TO PENTOSAN POLYSULFATE SODIUM IS ASSOCIATED WITH RETINAL PIGMENTARY CHANGES AND VISION LOSS. *Journal of Urology*. 2019;201.
414. Greenlee T, Hom G, Conti T, Babiuch AS, Singh R. Re: Pearce et al.: Pigmentary maculopathy associated with chronic exposure to pentosan polysulfate sodium (*Ophthalmology*. 2018;125:1793-1802). *Ophthalmology*. 2019;126(7):e51.
415. Ludwig CA, Vail D, Callaway NF, Pasricha MV, Moshfeghi DM. Pentosan Polysulfate Sodium Exposure and Drug-Induced Maculopathy in Commercially Insured Patients in the United States. *Ophthalmology*. 2020;127(4):535-43.
416. Jain N, Li AL, Yu Y, VanderBeek BL. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1093-7.
417. Mutschler E, et al. *Pharmakologie kompakt; Allgemeine und Klinische Pharmakologie, Toxikologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2016.
418. Wilt TJ, MacDONALD R, Nelson D. Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *The Journal of urology*. 2002;167(1):177-83.
419. Mendes PA, Dias N, Simaes J, Dinis P, Cruz F, Pinto R. Daily low dose of tadalafil improves pain and frequency in bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients. *Turk J Urol*. 2022;48(1):82-7.
420. Neuhaus J, Weimann A, Stolzenburg J-U, Dawood W, Schwalenberg T, Dorschner W. Histamine receptors in human detrusor smooth muscle cells: physiological properties and immunohistochemical representation of subtypes. *World journal of urology*. 2006;24(2):202-9.
421. Neuhaus J, Schulte-Baukloh H, Stolzenburg J-U, Speroni di Fenizio P, Horn L-C, Ruffert H, et al. Individual receptor profiling as a novel tool to support diagnosis of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC). *World journal of urology*. 2012;30(5):693-700.
422. Minogiannis P, El-Mansoury M, Betances Ja, Sant GR, Theoharides TC. Hydroxyzine inhibits neurogenic bladder mast cell activation. *International Journal of Immunopharmacology*. 1998;20(10):553-63.
423. Sant GR, Probert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A Pilot Clinical Trial of Oral Pentosan Polysulfate And Oral Hydroxyzine in Patients With Interstitial Cystitis. *The Journal of urology*. 2003;170(3):810-5.
424. Vahlensieck W, Kaftan B, Schultz-Lampel D, Bschleipfer T. Interstitielle Zystitis (IC). In: Merseburger AS, Kramer MW, editors. *Medikamente in der Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. p. 189-230.
425. Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology*. 1997;49(5A Suppl):108-10.
426. Hanley RS, Stoffel JT, Zaghera RM, Mourtzinou A, Bresette JF. Multimodal therapy for painful bladder syndrome / interstitial cystitis: pilot study combining behavioral, pharmacologic, and endoscopic therapies. *Int Braz J Urol*. 2009;35(4):467-74.
427. Rosenberg MT, Hazzard MA, Page SA. Patient response in a screened population for interstitial cystitis. *Comprehensive Therapy*. 2006;32(4):248-53.
428. Shan H, Zhang EW, Zhang P, Zhang XD, Zhang N, Du P, et al. Differential expression of histamine receptors in the bladder wall tissues of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis - significance in the responsiveness to antihistamine treatment and disease symptoms. *BMC Urol*. 2019;19(1):115.

429. Lewi H. Cimetidine in treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 1995;45(6):1088.
430. Sea J, Teichman JM. Paediatric painful bladder syndrome/interstitial cystitis: diagnosis and treatment. *Drugs*. 2009;69(3):279-96.
431. Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 1994;44(4):614-6.
432. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, Blackford HN, Dennis P. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU international*. 2001;88(3):183-6.
433. Lewi H. Medical therapy in interstitial cystitis: the essex experience. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):120.
434. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU international*. 2001;87(3):207-12.
435. Tincello DG, Walker AC. Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;118(1):91-5.
436. Gunizi OC, Kol A, Gunizi H. Can montelukast sodium be an alternative treatment in the treatment of interstitial cystitis? *Niger J Clin Pract*. 2023;26(4):397-403.
437. Bouchelouche K, Nordling J, Hald T, Bouchelouche P. Treatment of interstitial cystitis with montelukast, a leukotriene D(4) receptor antagonist. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):118.
438. Wajih Ullah M, Lakhani S, Sham S, Rehman A, Siddiq W, Siddiqui T. Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis Successful Treatment with Montelukast: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2018;10(6):e2876.
439. Keravis T, Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signalling network: benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments. *Br J Pharmacol*. 2012;165(5):1288-305.
440. Nunes AK, Rapôso C, Luna RL, Cruz-Höfling MA, Peixoto CA. Sildenafil (Viagra®) down regulates cytokines and prevents demyelination in a cuprizone-induced MS mouse model. *Cytokine*. 2012;60(2):540-51.
441. Truss MC, Uckert S, Stief CG, Kuczyk M, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. I. Identification and characterization. *Urol Res*. 1996;24(3):123-8.
442. Gebaska MA, Stevenson BK, Hemnes AR, Bivalacqua TJ, Haile A, Hesketh GG, et al. Phosphodiesterase-5A (PDE5A) is localized to the endothelial caveolae and modulates NOS3 activity. *Cardiovasc Res*. 2011;90(2):353-63.
443. Kitta T, Tanaka H, Mitsui T, Moriya K, Nonomura K. Type 4 phosphodiesterase inhibitor suppresses experimental bladder inflammation. *BJU international*. 2008;102(10):1472-6.
444. Vieira MC, Monte FBM, Eduardo Dematte B, Montagnoli TL, Montes GC, da Silva JS, et al. Antinociceptive Effect of Lodenafil Carbonate in Rodent Models of Inflammatory Pain and Spinal Nerve Ligation-Induced Neuropathic Pain. *J Pain Res*. 2021;14:857-66.
445. Garcia LA, Hlaing SM, Gutierrez RA, Sanchez MD, Kovanecz I, Artaza JN, et al. Sildenafil attenuates inflammation and oxidative stress in pelvic ganglia neurons after bilateral cavernosal nerve damage. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):17204-20.
446. Ito H, Chakrabarty B, Drake MJ, Fry CH, Kanai AJ, Pickering AE. Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, augments sphincter bursting and bladder afferent activity to enhance storage function and voiding efficiency in mice. *BJU international*. 2019;124(1):163-73.
447. Chen H, Wang F, Chen W, Ye X, Zhou Q, Shao F, et al. Efficacy of daily low-dose sildenafil for treating interstitial cystitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial--treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome with low-dose sildenafil. *Urology*. 2014;84(1):51-6.
448. Demirtaş A, Sönmez G, Tombul Ş T, Demirtaş T. Is Tadalafil an Effective Treatment Option for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome? A Report of a Challenging Case. *Cureus*. 2021;13(7):e16717.
449. Benelli A, Mariani S, Varca V, Gregori A, Barrese F, Cappa M. Once-daily 5 mg tadalafil oral treatment for patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ther Adv Urol*. 2018;10(12):377-81.
450. Hedlund P. Nitric oxide/cGMP-mediated effects in the outflow region of the lower urinary tract--is there a basis for pharmacological targeting of cGMP? *World journal of urology*. 2005;23(6):362-7.
451. Pineault K, Ray S, Gabrielson A, Herati AS. Phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy provides sustained relief of symptoms among patients with chronic pelvic pain syndrome. *Translational andrology and urology*. 2020;9(2):391-7.

452. Tawfik AM, Radwan MH, Abdulmonem M, Abo-Elenen M, Elgamal SA, Aboufarha MO. Tadalafil monotherapy in management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *World journal of urology*. 2022;40(10):2505-11.
453. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Sildenafil citrate in the treatment of pain in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2013;28(11):2958-65.
454. Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):390-400.
455. Fleischmann J. Calcium channel antagonists in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*. 1994;21(1):107-11.
456. Fleischmann JD, Huntley HN, Shingleton WB, Wentworth DB. Clinical and immunological response to nifedipine for the treatment of interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 1991;146(5):1235-9.
457. Ogawa T, Ishizuka O, Ueda T, Tyagi P, Chancellor MB, Yoshimura N. Pharmacological management of interstitial cystitis /bladder pain syndrome and the role cyclosporine and other immunomodulating drugs play. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):495-505.
458. Forrest JB, Payne CK, Erickson DR. Cyclosporine A for refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome: experience of 3 tertiary centers. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1186-91.
459. Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H, Ahonen J, Alfthan O. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 1996;155(5):1591-3.
460. Huai Q, Kim H-Y, Liu Y, Zhao Y, Mondragon A, Liu JO, et al. Crystal structure of calcineurin–cyclophilin–cyclosporin shows common but distinct recognition of immunophilin–drug complexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(19):12037-42.
461. Moran PA, Dwyer PL, Carey MP, Maher CF, Radford NJ. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39(4):468-71.
462. Oravisto KJ, Alfthan OS. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *European urology*. 1976;2(2):82-4.
463. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *The Journal of urology*. 2004;171(6):2138-41.
464. Mishra NN, Riedl C, Shah S, Pathak N. Intravesical tacrolimus in treatment of intractable interstitial cystitis/bladder pain syndrome - A pilot study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2019;26 Suppl 1:68-72.
465. Probert KJ, Payne C, Kusek JW, Nyberg LM. Pitfalls in the design of clinical trials for interstitial cystitis. *Urology*. 2002;60(5):742-8.
466. Bosch PC. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of adalimumab for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *The Journal of urology*. 2014;191(1):77-82.
467. Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab' fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease: exploring a new mechanism of action. *BioDrugs*. 2008;22(5):331-7.
468. Bosch PC. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Certolizumab Pegol in Women with Refractory Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *European urology*. 2018;74(5):623-30.
469. Evans RJ, Moldwin RM, Cossons N, Darekar A, Mills IW, Scholfield D. Proof of concept trial of tanezumab for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1716-21.
470. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic knee pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Pain*. 2012;13(8):790-8.
471. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain*. 2011;152(10):2248-58.
472. Zhao D, Luo MH, Pan JK, Zeng LF, Liang GH, Han YH, et al. Based on minimal clinically important difference values, a moderate dose of tanezumab may be a better option for treating hip or knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720x211067639.
473. Nickel JC, Atkinson G, Krieger JN, Mills IW, Pontari M, Shoskes DA, et al. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2012;80(5):1105-10.
474. Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings EL, Greenberg HS, Smith MD, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1202-11.

475. Wang H, Russell LJ, Kelly KM, Wang S, Thippawong J. Fulranumab in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: observations from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Urol.* 2017;17(1):2.
476. Hiramoto S, Tsubota M, Yamaguchi K, Okazaki K, Sakaegi A, Toriyama Y, et al. Cystitis-Related Bladder Pain Involves ATP-Dependent HMGB1 Release from Macrophages and Its Downstream H(2)S/Ca(v)3.2 Signaling in Mice. *Cells.* 2020;9(8).
477. Tsujita R, Tsubota M, Sekiguchi F, Kawabata A. Role of high-mobility group box 1 and its modulation by thrombomodulin/thrombin axis in neuropathic and inflammatory pain. *Br J Pharmacol.* 2021;178(4):798-812.
478. Irie Y, Tsubota M, Maeda M, Hiramoto S, Sekiguchi F, Ishikura H, et al. HMGB1 and its membrane receptors as therapeutic targets in an intravesical substance P-induced bladder pain syndrome mouse model. *J Pharmacol Sci.* 2020;143(2):112-6.
479. Tanaka J, Yamaguchi K, Ishikura H, Tsubota M, Sekiguchi F, Seki Y, et al. Bladder pain relief by HMGB1 neutralization and soluble thrombomodulin in mice with cyclophosphamide-induced cystitis. *Neuropharmacology.* 2014;79:112-8.
480. Ye S, Mahmood DFD, Ma F, Leng L, Bucala R, Vera PL. Urothelial Oxidative Stress and ERK Activation Mediate HMGB1-Induced Bladder Pain. *Cells.* 2023;12(10).
481. Giovannitti Jr JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesthesia progress.* 2015;62(1):31-8.
482. Dalpiaz O, Kerschbaumer A, Mitterberger M, Pinggera G, Bartsch G, Strasser H. Chronic pelvic pain in women: still a challenge. *BJU international.* 2008;102(9):1061-5.
483. Nickel JC, Baranowski AP, Pontari M, Berger RE, Tripp DA. Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management. *Rev Urol.* 2007;9(2):63-72.
484. Burkhard FC, Blick N, Hochreiter WW, Studer UE. Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *The Journal of urology.* 2004;172(1):232-5.
485. Zhang QH, Shen XC, Zhou ZS, Chen ZW, Lu GS, Song B. Decreased nanobacteria levels and symptoms of nanobacteria-associated interstitial cystitis/painful bladder syndrome after tetracycline treatment. *International urogynecology journal.* 2010;21(1):103-9.
486. Tirilapur SA, Khan KS. An assessment of clinicians' and patients' experiences in the management of bladder pain syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):241-5.
487. Swamy S, Kupelian AS, Khasriya R, Dharmasena D, Toteva H, Dehpour T, et al. Cross-over data supporting long-term antibiotic treatment in patients with painful lower urinary tract symptoms, pyuria and negative urinalysis. *International urogynecology journal.* 2019;30(3):409-14.
488. Al-Banna NA, Pavlovic D, Gründling M, Zhou J, Kelly M, Whynot S, et al. Impact of antibiotics on the microcirculation in local and systemic inflammation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(1-2):155-69.
489. Holschneider DP, Wang Z, Chang H, Zhang R, Gao Y, Guo Y, et al. Ceftriaxone inhibits stress-induced bladder hyperalgesia and alters cerebral micturition and nociceptive circuits in the rat: A multidisciplinary approach to the study of urologic chronic pelvic pain syndrome research network study. *Neurourology and urodynamics.* 2020;39(6):1628-43.
490. Stanford E, McMurphy C. There is a low incidence of recurrent bacteriuria in painful bladder syndrome/interstitial cystitis patients followed longitudinally. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction.* 2007;18(5):551-4.
491. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (Hrsg.). S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. AWMF. 2024.
492. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(10):1290-8.
493. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016;352(6285):544-5.
494. Fenneman AC, Weidner M, Chen LA, Nieuwdorp M, Blaser MJ. Antibiotics in the pathogenesis of diabetes and inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(2):81-100.
495. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Antibiotic Use and Risk of Incident Kidney Stones in Female Nurses. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(6):736-41.

496. Lurienne L, Cervesi J, Duhalde L, de Gunzburg J, Andremont A, Zalzman G, et al. NSCLC Immunotherapy Efficacy and Antibiotic Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2020;15(7):1147-59.
497. Salgia NJ, Bergerot PG, Maia MC, Dizman N, Hsu J, Gillece JD, et al. Stool Microbiome Profiling of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors. *European urology*. 2020;78(4):498-502.
498. Eisen DP, Fraser IR, Sung LM, Finlay M, Bowden S, O'Connell H. Decreased viral load and symptoms of polyomavirus-associated chronic interstitial cystitis after intravesical cidofovir treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):e86-8.
499. Shen SH, Peng L, Zeng X, Zhang J, Shen H, Luo DY. Intravesical Interferon Therapy vs Hyaluronic Acid for Pain Among Female Individuals With Interstitial Cystitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e244880.
500. Kuo HC, Peng CW, Jiang YH, Jhang JF. Urinary Viral Spectrum in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and the Clinical Efficacy of Valacyclovir Treatment. *Biomedicines*. 2024;12(3).
501. Seedat J, Winkler M. Epidemiologisches Bulletin. Robert-Koch-Institut; 2024 25.01.2024.
502. Kieselbach K, Wirz S, Schenk M. Multimodale Schmerztherapie : Ein Praxislehrbuch: Kohlhammer; 2021. Available from: <https://elibrary.kohlhammer.de/book/10.17433/978-3-17-034654-3>.
503. Brünahl CA, Klotz SGR, Dybowski C, Albrecht R, Höink J, Fisch M, et al. Physiotherapy and combined cognitive-behavioural therapy for patients with chronic pelvic pain syndrome: results of a non-randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*. 2021;11(12):e053421.
504. McKernan LC, McGonigle T, Vandekar SN, Crofford LJ, Williams DA, Clauw DJ, et al. A randomized-controlled pilot trial of telemedicine-delivered cognitive-behavioral therapy tailored for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Pain*. 2024;165(8):1748-60.
505. Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Current Understanding of the Pathophysiology and Novel Treatments of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(10).
506. Fitzcharles MA, Petzke F, Tölle TR, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis in the Treatment of Nociceptive Pain. *Drugs*. 2021;81(18):2103-16.
507. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Neuropathic Pain. *CNS Drugs*. 2022;36(1):31-44.
508. Häuser W, Bock F, Hüppe M, Nothacker M, Norda H, Radbruch L, et al. Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS. *Der Schmerz*. 2020;34(3):204-44.
509. Di XP, Luo DY, Jin X, Zhao WY, Li H, Wang KJ. Efficacy and safety comparison of pharmacotherapies for interstitial cystitis and bladder pain syndrome: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *International urogynecology journal*. 2021;32(5):1129-41.
510. Cheong YC, Smotra G, Williams AC. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):Cd008797.
511. Hanno PM, Wein AJ. Conservative therapy of interstitial cystitis. *Semin Urol*. 1991;9(2):143-7.
512. Pranikoff K, Constantino G. The use of amitriptyline in patients with urinary frequency and pain. *Urology*. 1998;51(5A Suppl):179-81.
513. Kirkemo A, B. Miles, Peters J. Use of amitriptyline in interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 1990:279A.
514. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2004;172(2):533-6.
515. Foster HE, Jr., Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *The Journal of urology*. 2010;183(5):1853-8.
516. van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1837-40.
517. Hanno PM, Wein AJ. Conservative therapy of interstitial cystitis. *Seminars in urology*. 1991;9(2):143-7.
518. Hanno PM, Wein AJ. Medical treatment of interstitial cystitis (other than Rimso-50/Elmiron). *Urology*. 1987;29(4 Suppl):22-6.
519. van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1837-40.

520. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(7):869-.
521. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(9):947-53.
522. Li W, Jin Z, Liu JD, Feng JW, Li ZH, Zhao XD, et al. [Effect of electroacupuncture on expression of p-ERK1/2 and c-fos in spinal dorsal horn in rats with interstitial cystitis]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2021;46(5):375-9.
523. Ignashov AY, Deng B, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN. [Methods of traditional chinese medicine in the treatment of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome]. *Urologiia*. 2018(1):134-7.
524. Lv TT, Lv JW, Wang SY, Jiang C, Gu YJ, Liu HR. [Efficacy of electroacupuncture nerve stimulation therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2019;39(5):467-72.
525. Bresler L, Westbay LC, Hekman L, Joyce C, Fitzgerald CM. Acupuncture for female bladder pain syndrome: a randomized controlled trial. *The Canadian journal of urology*. 2022;29(3):11154-61.
526. Bayrak O, Erturhan S, Seckiner I, Erbagci A, Ustun A, Karakok M. Chemical cystitis developed in experimental animals model: Topical effect of intravesical ozone application to bladder. *Urol Ann*. 2014;6(2):122-6.
527. Pires MV, de Lima CJ, Carvalho HC, Moreira LH, Fernandes AB. Effectiveness of intravesical ozone in interstitial cystitis by the O'Leary-Sant symptom index. *International urogynecology journal*. 2023;34(7):1437-46.
528. Wang HJ, Tyagi P, Lin TK, Huang CC, Lee WC, Chancellor MB, et al. Low energy shock wave therapy attenuates mitochondrial dysfunction and improves bladder function in HCl induced cystitis in rats. *Biomed J*. 2022;45(3):482-90.
529. Chen YT, Yang CC, Sun CK, Chiang HJ, Chen YL, Sung PH, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates cyclophosphamide-induced rat acute interstitial cystitis though inhibiting inflammation and oxidative stress-in vitro and in vivo experiment studies. *Am J Transl Res*. 2014;6(6):631-48.
530. Chen YL, Lin YP, Sun CK, Huang TH, Yip HK, Chen YT. Extracorporeal shockwave against inflammation mediated by GPR120 receptor in cyclophosphamide-induced rat cystitis model. *Mol Med*. 2018;24(1):60.
531. Li H, Zhang Z, Peng J, Xin Z, Li M, Yang B, et al. Treatment with low-energy shock wave alleviates pain in an animal model of uroplakin 3A-induced autoimmune interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Investig Clin Urol*. 2019;60(5):359-66.
532. Jhang LS, Hsieh WC, Huang TX, Chou YC, Lo TS, Liang CC, et al. Use of low-intensity extracorporeal shock wave therapy in the management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients: A thirty case study in a tertiary medical center. *Neurourology and urodynamics*. 2023;42(1):65-72.
533. Chuang YC, Meng E, Chancellor M, Kuo HC. Pain reduction realized with extracorporeal shock wave therapy for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis/bladder pain syndrome-A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourology and urodynamics*. 2020;39(5):1505-14.
534. Shen Y-C, Tyagi P, Lee W-C, Chancellor M, Chuang Y-C. Improves symptoms and urinary biomarkers in refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients randomized to extracorporeal shock wave therapy versus placebo. *Scientific Reports*. 2021;11(1):7558.
535. de Pedro Negri AM, Ruiz Prieto MJ, Díaz-Mohedo E, Martín-Valero R. Efficacy of Magnetic Therapy in Pain Reduction in Patients with Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10).
536. Bassett CA, Caulo N, Kort J. Congenital "pseudarthroses" of the tibia: treatment with pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res*. 1981(154):136-48.
537. Vadalà M, Morales-Medina JC, Vallelunga A, Palmieri B, Laurino C, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. *Cancer Med*. 2016;5(11):3128-39.
538. Tenuta M, Tarsitano MG, Mazzotta P, Lucchini L, Sesti F, Fattorini G, et al. Therapeutic use of pulsed electromagnetic field therapy reduces prostate volume and lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia. *Andrology*. 2020;8(5):1076-85.
539. Wang Q, Wu W, Chen X, He C, Liu X. [Effect of pulsed electromagnetic field with different frequencies on the proliferation, apoptosis and migration of human ovarian cancer cells]. *Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi*. 2012;29:291-5.
540. Colciago A, Audano M, Bonalume V, Melfi V, Mohamed T, Reid AJ, et al. Transcriptomic Profile Reveals Deregulation of Hearing-Loss Related Genes in Vestibular Schwannoma Cells Following Electromagnetic Field Exposure. *Cells*. 2021;10(7).

541. Colciago A, Melfi S, Giannotti G, Bonalume V, Ballabio M, Caffino L, et al. Tumor suppressor Nf2/merlin drives Schwann cell changes following electromagnetic field exposure through Hippo-dependent mechanisms. *Cell Death Discov.* 2015;1:15021.
542. Cichon N, Synowiec E, Miller E, Sliwinski T, Ceremuga M, Saluk-Bijak J, et al. Effect of Rehabilitation with Extremely Low Frequency Electromagnetic Field on Molecular Mechanism of Apoptosis in Post-Stroke Patients. *Brain Sci.* 2020;10(5).
543. Huang M, Li P, Chen F, Cai Z, Yang S, Zheng X, et al. Is extremely low frequency pulsed electromagnetic fields applicable to gliomas? A literature review of the underlying mechanisms and application of extremely low frequency pulsed electromagnetic fields. *Cancer Med.* 2023;12(3):2187-98.
544. Somosy Z, Forgács Z, Bognár G, Horváth K, Horváth G. Alteration of Tight and Adherens Junctions on 50-Hz Magnetic Field Exposure in Madin Darby Canine Kidney (MDCK) Cells. *The Scientific World Journal.* 2004;4(1):152795.
545. Nezamtaheri MS, Goliaei B, Shariatpanahi SP, Ansari AM. Differential biological responses of adherent and non-adherent (cancer and non-cancerous) cells to variable extremely low frequency magnetic fields. *Sci Rep.* 2022;12(1):14225.
546. Jung J-G, Park JH, Kim S-C, Kang K-H, Cho J-H, Cho J-W, et al. Effectiveness of pulsed electromagnetic field for pain caused by placement of initial orthodontic wire in female orthodontic patients: A preliminary single-blind randomized clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2017;152(5):582-91.
547. Bhad Patil WA, Karemore AA. Efficacy of pulsed electromagnetic field in reducing treatment time: A clinical investigation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2022;161(5):652-8.
548. Colombini A, Perucca Orfei C, Vincenzi F, De Luca P, Ragni E, Viganò M, et al. A2A adenosine receptors are involved in the reparative response of tendon cells to pulsed electromagnetic fields. *PloS one.* 2020;15(9):e0239807.
549. Ferragina F, Caruso D, Barca I, Kallaverja E, Arrotta A, Cristofaro MG. Efficacy of Pulsed Electromagnetic Field Therapy for Pain Management After Impacted Mandibular Third Molar Surgery. A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2024;82(6):692-8.
550. European Commission: Directorate-General for Employment SA, Inclusion. Nicht verbindlicher Leitfaden mit bewährten Verfahren im Hinblick auf die Durchführung der Richtlinie 2013/35/EU Elektromagnetische Felder. Band 1, Praktischer Leitfaden: Publications Office; 2015.
551. Shaw K. Pilot Study: Pulsed Electromagnetic Field Therapy (PEMFT) Alleviates Symptoms of Osteoarthritis. *Nov Tech Arthritis Bone Res.* 2017.
552. Granja-Domínguez A, Hochsprung A, Luque-Moreno C, Magni E, Escudero-Urbe S, Heredia-Camacho B, et al. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on fatigue, walking performance, depression, and quality of life in adults with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Braz J Phys Ther.* 2022;26(5):100449.
553. OSKA inc. Oska Pulse international user manual. p. 102.
554. Chan AK, Tang X, Mummaneni NV, Coughlin D, Liebenberg E, Ouyang A, et al. Pulsed electromagnetic fields reduce acute inflammation in the injured rat-tail intervertebral disc. *JOR Spine.* 2019;2(4):e1069.
555. Wang C, Liu Y, Wang Y, Wei Z, Suo D, Ning G, et al. Low-frequency pulsed electromagnetic field promotes functional recovery, reduces inflammation and oxidative stress, and enhances HSP70 expression following spinal cord injury. *Mol Med Rep.* 2019;19(3):1687-93.
556. Merhi Z, Emdin D, Bosman L, Incledon T, Smith AH. Ozone Sauna Therapy (OST) and Pulsed Electromagnetic Field Therapy (PEMF) delivered via the HOCATT machine could improve endometriosis pain along with lowering serum inflammatory markers. *Am J Reprod Immunol.* 2023;89(4):e13690.
557. Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Gessi S, Merighi S, Setti S, et al. Pulsed electromagnetic fields increased the anti-inflammatory effect of A₂A and A₃ adenosine receptors in human T/C-28a2 chondrocytes and hFOB 1.19 osteoblasts. *PloS one.* 2013;8(5):e65561.
558. Vinhas A, Almeida AF, Gonçalves AI, Rodrigues MT, Gomes ME. Magnetic Stimulation Drives Macrophage Polarization in Cell to-Cell Communication with IL-1 β Primed Tendon Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15).
559. Yang Y, Tao C, Zhao D, Li F, Zhao W, Wu H. EMF acts on rat bone marrow mesenchymal stem cells to promote differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Bioelectromagnetics.* 2010;31(4):277-85.
560. Parate D, Kadir ND, Celik C, Lee EH, Hui JHP, Franco-Obregón A, et al. Pulsed electromagnetic fields potentiate the paracrine function of mesenchymal stem cells for cartilage regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):46.

561. Varani K, Gessi S, Merighi S, Iannotta V, Cattabriga E, Spisani S, et al. Effect of low frequency electromagnetic fields on A2A adenosine receptors in human neutrophils. *Br J Pharmacol*. 2002;136(1):57-66.
562. Pall ML. Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects. *J Cell Mol Med*. 2013;17(8):958-65.
563. Funk RH. Coupling of pulsed electromagnetic fields (PEMF) therapy to molecular grounds of the cell. *Am J Transl Res*. 2018;10(5):1260-72.
564. Ma T, Ding Q, Liu C, Wu H. Electromagnetic fields regulate calcium-mediated cell fate of stem cells: osteogenesis, chondrogenesis and apoptosis. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):133.
565. Wolff DT, Ross C, Lee P, Badlani G, Matthews CA, Evans RJ, et al. Pulsed Electromagnetic Field Therapy for Pain Management in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Proof-of-Concept Case Series. *Urology*. 2022;167:96-101.
566. Zhao J, Lu Q, Yang Z, Sun B, Zhu J, Zhang H, et al. Decreased autophagic activity of detrusor cells is involved in the inflammatory response of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *International urogynecology journal*. 2023;34(4):843-51.
567. . !!! INVALID CITATION !!! [567].
568. Nausch B, Pace S, Pein H, Koeberle A, Rossi A, Künstle G, et al. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron(®) N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytomedicine*. 2019;60:152987.
569. Butler DSC, Wagenlehner F, Höller M, Abramov-Sommariva D, Steindl H, Naber KG. Phytotherapy (BNO 1045) of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women Normalizes Local Host Responses. *Urol Int*. 2023;107(8):778-84.
570. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*. 2018;101(3):327-36.
571. Yilmaz BS, Ozbek H, Citoğlu GS, Uğraş S, Bayram I, Erdoğan E. Analgesic and hepatotoxic effects of *Ononis spinosa* L. *Phytother Res*. 2006;20(6):500-3.
572. Abdel Motaal A, Ezzat SM, Tadros MG, El-Askary HI. In vivo anti-inflammatory activity of caffeoylquinic acid derivatives from *Solidago virgaurea* in rats. *Pharm Biol*. 2016;54(12):2864-70.
573. Kavimani S, Elango R, Gupta M, Majumdar UK. The effect of aqueous extract of *orthosiphon thymiflorus* on isolated skeletal muscles. *Anc Sci Life*. 1998;18(1):46-9.
574. Fursenco C, Calalb T, Uncu L, Dinu M, Ancuceanu R. *Solidago virgaurea* L.: A Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Biomolecules*. 2020;10(12).
575. Tămaş M, Vostinaru O, Soran L, Lung I, Opris O, Toiu A, et al. Antihyperuricemic, Anti-Inflammatory and Antihypertensive Effect of a Dry Extract from *Solidago virgaurea* L. (Asteraceae). *Scientia Pharmaceutica [Internet]*. 2021; 89(2).
576. Franco JVA, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Tirapegui FI, et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU international*. 2020;125(4):490-6.
577. Bologna RA, Gomelsky A, Lukban JC, Tu LM, Holzberg AS, Whitmore KE. The efficacy of calcium glycerophosphate in the prevention of food-related flares in interstitial cystitis. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):119-20.
578. Theoharides TC, Kempuraj D, Vakali S, Sant GR. Treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome with CystoProtek--an oral multi-agent natural supplement. *The Canadian journal of urology*. 2008;15(6):4410-4.
579. Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU international*. 2000;85(4):421-6.
580. Korting GE, Smith SD, Wheeler MA, Weiss RM, Foster HE, Jr. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 1999;161(2):558-65.
581. Cervigni M, Nasta L, Schievano C, Lampropoulou N, Ostardo E. Micronized Palmitoylethanolamide-Polydatin Reduces the Painful Symptomatology in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9828397.
582. Hung HH, Chen WC, Chen YH, Chiu LT, Chen HY. Evaluation of the efficacy of Chinese herbal medicine and acupuncture for the prevention of mental disorders in interstitial cystitis patients: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(30):e21422.

583. Wu K, Wei P, Liu M, Liang X, Su M. To reveal pharmacological targets and molecular mechanisms of curcumol against interstitial cystitis. *J Adv Res.* 2019;20:43-50.
584. Demir M, Altındağ F. Uroprotective effects of berberine and curcumin in cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Environ Toxicol.* 2024;39(3):1315-22.
585. Shih HJ, Chang CY, Lai CH, Huang CJ. Therapeutic effect of modulating the NLRP3-regulated transforming growth factor- β signaling pathway on interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2021;138:111522.
586. Li W, Yang F, Zhan H, Liu B, Cai J, Luo Y, et al. Houத்துyenia cordata Extract Ameliorates Bladder Damage and Improves Bladder Symptoms via Anti-Inflammatory Effect in Rats with Interstitial Cystitis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:9026901.
587. Fatima M, Anjum I, Abdullah A, Abid SZ, Malik MNH. Boswellic Acids, Pentacyclic Triterpenes, Attenuate Oxidative Stress, and Bladder Tissue Damage in Cyclophosphamide-Induced Cystitis. *ACS Omega.* 2022;7(16):13697-703.
588. Anjum I, Ali D, Bourhia M, Chaudhry MA, Siddique F, Bibi M, et al. Cuminum cyminum Ameliorates Urotoxic Effects of Cyclophosphamide by Modulating Antioxidant, Inflammatory Cytokines, and Urinary Bladder Overactivity: In vivo and in Silico Investigations. *Chem Biodivers.* 2023;20(12):e202301268.
589. Ryu CM, Shin JH, Yu HY, Ju H, Kim S, Lim J, et al. N-acetylcysteine prevents bladder tissue fibrosis in a lipopolysaccharide-induced cystitis rat model. *Sci Rep.* 2019;9(1):8134.
590. Hecht K. Zeolith-Lebenskraft durch das Urgestein. Baunach: Spurbuchverlag; 1.Auflage 2015, 3. Auflage 2022. 336 p.
591. Selvam T, Schwieger W, Dathe W. Histamine-binding capacities of different natural zeolites: a comparative study. *Environ Geochem Health.* 2018;40(6):2657-65.
592. Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practices in Germany: results of a national survey. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:495813.
593. Fischer L. Neuraltherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-006-163231>.
594. Ramer MS, Bisby MA. Rapid sprouting of sympathetic axons in dorsal root ganglia of rats with a chronic constriction injury. *Pain.* 1997;70(2-3):237-44.
595. Ruscheweyh R, Wilder-Smith O, Drdla R, Liu XG, Sandkühler J. Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy. *Mol Pain.* 2011;7:20.
596. Ustinova EE, Gutkin DW, Pezzone MA. Sensitization of pelvic nerve afferents and mast cell infiltration in the urinary bladder following chronic colonic irritation is mediated by neuropeptides. *American journal of physiology Renal physiology.* 2007;292(1):F123-30.
597. Yoshikawa S, Kawamorita N, Oguchi T, Funahashi Y, Tyagi P, Chancellor MB, et al. Pelvic organ cross-sensitization to enhance bladder and urethral pain behaviors in rats with experimental colitis. *Neuroscience.* 2015;284:422-9.
598. Altınbilek T, Terzi R, Başaran A, Tolu S, Küçüksaraç S. Evaluation of the effects of neural therapy in patients diagnosed with fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2019;65(1):1-8.
599. Bashan I, Ozturk GY. Effect of Neural Therapy on shoulder dysfunction and pain in supraspinatus tendinopathy. *Pak J Med Sci.* 2022;38(3Part-I):565-9.
600. Egli S, Pfister M, Ludin SM, Puente de la Vega K, Busato A, Fischer L. Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in 280 referred refractory chronic pain patients. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:200.
601. Beltrán Molano ML, Pinilla Bonilla LB, Beltrán Dussan EH, Vásquez Londoño CA. Anatomic-Functional Correlation between Head Zones and Acupuncture Channels and Points: A Comparative Analysis from the Perspective of Neural Therapy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:836392.
602. Chaban V. Neural reorganization associated with visceral pain. *Curr Trends Neurol.* 2018;12:75-9.
603. Kronenberg RM, Ludin SM, Fischer L. Severe Case of Chronic Pelvic Pain Syndrome: Recovery after Injection of Procaine into the Vesicoprostatic Plexus-Case Report and Discussion of Pathophysiology and Mechanisms of Action. *Case Rep Urol.* 2018;2018:9137215.
604. Spornol R, Riss P. [Urodynamic evaluation of the effect of neural therapy in motor and sensory urgency]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1982;42(7):527-9.
605. Cervigni M, Onesti E, Ceccanti M, Gori MC, Tartaglia G, Campagna G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic neuropathic pain in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics.* 2018;37(8):2678-87.

606. Nizard J, Esnault J, Bouche B, Suarez Moreno A, Lefaucheur JP, Nguyen JP. Long-Term Relief of Painful Bladder Syndrome by High-Intensity, Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right and Left Dorsolateral Prefrontal Cortices. *Front Neurosci.* 2018;12:925.
607. Mahal A, Young-Lin N, Dobberfuhr A, Estes J, Comiter CV. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist as a novel treatment for interstitial cystitis: A rat model. *Investig Clin Urol.* 2018;59(4):257-62.
608. Dayem AA, Kim K, Lee SB, Kim A, Cho SG. Application of Adult and Pluripotent Stem Cells in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Therapy: Methods and Perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(3).
609. Lander EB, Berman MH, See JR. Personal cell therapy for interstitial cystitis with autologous stromal vascular fraction stem cells. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287219868590.
610. Zhao Z, Liu D, Chen Y, Kong Q, Li D, Zhang Q, et al. Ureter tissue engineering with vessel extracellular matrix and differentiated urine-derived stem cells. *Acta Biomater.* 2019;88:266-79.
611. Zhao Z, Liu D, Chen Y, Kong Q, Li D, Zhang Q, et al. Corrigendum to 'Ureter tissue engineering with vessel extracellular matrix and differentiated urine-derived stem cells' [*Acta Biomaterialia* 88 (2019), 266-279]. *Acta Biomater.* 2022;142:430-1.
612. Jeon YJ, Kim J, Cho JH, Chung HM, Chae JI. Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells Derived From Bone Marrow, Placenta, and Adipose Tissue as Sources of Cell Therapy. *J Cell Biochem.* 2016;117(5):1112-25.
613. Kim A, Shin DM, Choo MS. Stem Cell Therapy for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Current urology reports.* 2016;17(1):1.
614. Kim JH, Lee SR, Song YS, Lee HJ. Stem cell therapy in bladder dysfunction: where are we? And where do we have to go? *Biomed Res Int.* 2013;2013:930713.
615. Reed-Maldonado AB, Lue TF. The Current Status of Stem-Cell Therapy in Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health.* 2016;34(3):155-64.
616. Chung JW, Chun SY, Lee EH, Ha YS, Lee JN, Song PH, et al. Verification of mesenchymal stem cell injection therapy for interstitial cystitis in a rat model. *PloS one.* 2019;14(12):e0226390.
617. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal.* 2011;9:12.
618. Adamowicz J, Pokrywczyńska M, Drewa T. Conditioned medium derived from mesenchymal stem cells culture as a intravesical therapy for cystitis interstitials. *Med Hypotheses.* 2014;82(6):670-3.
619. Wen C, Xie L, Hu C. Roles of mesenchymal stem cells and exosomes in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Cell Mol Med.* 2022;26(3):624-35.
620. Bento G, Shafigullina AK, Rizvanov AA, Sardão VA, Macedo MP, Oliveira PJ. Urine-Derived Stem Cells: Applications in Regenerative and Predictive Medicine. *Cells.* 2020;9(3).
621. Suzuki K, Koyanagi-Aoi M, Uehara K, Hinata N, Fujisawa M, Aoi T. Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells into mature stratified bladder urothelium. *Sci Rep.* 2019;9(1):10506.
622. Wan Q, Xiong G, Liu G, Shupe TD, Wei G, Zhang D, et al. Urothelium with barrier function differentiated from human urine-derived stem cells for potential use in urinary tract reconstruction. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):304.
623. Bharadwaj S, Liu G, Shi Y, Wu R, Yang B, He T, et al. Multipotential differentiation of human urine-derived stem cells: potential for therapeutic applications in urology. *Stem Cells.* 2013;31(9):1840-56.
624. Chen YT, Chiang HJ, Chen CH, Sung PH, Lee FY, Tsai TH, et al. Melatonin treatment further improves adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for acute interstitial cystitis in rat. *J Pineal Res.* 2014;57(3):248-61.
625. Furuta A, Yamamoto T, Igarashi T, Suzuki Y, Egawa S, Yoshimura N. Bladder wall injection of mesenchymal stem cells ameliorates bladder inflammation, overactivity, and nociception in a chemically induced interstitial cystitis-like rat model. *International urogynecology journal.* 2018;29(11):1615-22.
626. Inoue Y, Kishida T, Kotani S-i, Akiyoshi M, Taga H, Seki M, et al. Direct conversion of fibroblasts into urothelial cells that may be recruited to regenerating mucosa of injured urinary bladder. *Scientific Reports.* 2019;9(1):13850.
627. Li J, Luo H, Dong X, Liu Q, Wu C, Zhang T, et al. Therapeutic effect of urine-derived stem cells for protamine/lipopolysaccharide-induced interstitial cystitis in a rat model. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):107.
628. Lin CC, Huang YC, Lee WC, Chuang YC. New Frontiers or the Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome - Focused on Stem Cells, Platelet-Rich Plasma, and Low-Energy Shock Wave. *Int Neurourol J.* 2020;24(3):211-21.

629. Ouyang B, Sun X, Han D, Chen S, Yao B, Gao Y, et al. Human Urine-Derived Stem Cells Alone or Genetically-Modified with FGF2 Improve Type 2 Diabetic Erectile Dysfunction in a Rat Model. *PloS one*. 2014;9(3):e92825.
630. Xie J, Liu B, Chen J, Xu Y, Zhan H, Yang F, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviated inflammation and inhibited apoptosis in interstitial cystitis via AKT/mTOR signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(1):546-52.
631. Xu Y, Yang F, Xie J, Li W, Liu B, Chen J, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy Mitigates Interstitial Cystitis by Inhibiting Mast Cells. *Med Sci Monit*. 2021;27:e930001.
632. Shin JH, Ryu CM, Yu HY, Park J, Kang AR, Shin JM, et al. Safety of Human Embryonic Stem Cell-derived Mesenchymal Stem Cells for Treating Interstitial Cystitis: A Phase I Study. *Stem Cells Transl Med*. 2022;11(10):1010-20.
633. Hung MJ, Tsai CP, Ying TH, Chen GD, Su HL, Tseng CJ. Improved symptoms and signs of refractory interstitial cystitis in women after intravesical Nanofat plus platelet-rich plasma grafting: A pilot study. *J Chin Med Assoc*. 2022;85(6):730-5.
634. Ke QS, Jhang JF, Lin TY, Ho HC, Jiang YH, Hsu YH, et al. Therapeutic potential of intravesical injections of platelet-rich plasma in the treatment of lower urinary tract disorders due to regenerative deficiency. *Tzu Chi Med J*. 2019;31(3):135-43.
635. Jhang JF, Lin TY, Kuo HC. Intravesical injections of platelet-rich plasma is effective and safe in treatment of interstitial cystitis refractory to conventional treatment-A prospective clinical trial. *Neurourology and urodynamics*. 2019;38(2):703-9.
636. Jhang JF, Wu SY, Lin TY, Kuo HC. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma are effective in the treatment of interstitial cystitis: a case control pilot study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019;11(2):O42-o7.
637. Jhang JF, Jiang YH, Hsu YH, Ho HC, Birder LA, Lin TY, et al. Improved Urothelial Cell Proliferation, Cytoskeleton and Barrier Function Protein Expression in the Patients With Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome After Intravesical Platelet-Rich Plasma Injection. *Int Neurourol J*. 2022;26(Suppl 1):S57-67.
638. Jiang YH, Jhang JF, Lin TY, Ho HC, Hsu YH, Kuo HC. Therapeutic Efficacy of Intravesical Platelet-Rich Plasma Injections for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome-A Comparative Study of Different Injection Number, Additives and Concentrations. *Front Pharmacol*. 2022;13:853776.
639. Sogutdelen E, Citamak B. Efficacy of intravesical cocktail therapy with or without dimethyl sulphoxide in interstitial cystitis. *Cent European J Urol*. 2022;75(3):299-304.
640. Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2005;65(1):45-8.
641. Cervigni M. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and glycosaminoglycans replacement therapy. *Translational andrology and urology*. 2015;4(6):638-42.
642. Takahashi S. Editorial comment to on- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2013;20(11):1123.
643. Parsons CL, Koziol JA, Proctor JG, Zupkas P, Argade S. Heparin and alkalized lidocaine versus alkalized lidocaine for treatment of interstitial cystitis symptoms. *The Canadian journal of urology*. 2015;22(2):7739-44.
644. Welk BK, Teichman JM. Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology*. 2008;71(1):67-70.
645. Nomiya A, Naruse T, Niimi A, Nishimatsu H, Kume H, Igawa Y, et al. On-and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *International Journal of Urology*. 2013;20(11):1118-22.
646. Generali JA, Cada DJ. Intravesical heparin: interstitial cystitis (painful bladder syndrome). *Hosp Pharm*. 2013;48(10):822-4.
647. Moss NP, Chill HH, Sand PK, Chang C, Goldberg RP, Gafni-Kane A. A prospective, randomized trial comparing intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) to bupivacaine, triamcinolone, and heparin (BTH), for newly diagnosed interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS). *Neurourology and urodynamics*. 2023;42(3):615-22.
648. Iyer S, Lotsof E, Zhou Y, Tran A, Botros C, Sand P, et al. Which bladder instillations are more effective? DMSO vs. bupivacaine/heparin/triamcinolone: a retrospective study. *International urogynecology journal*. 2017;28(9):1335-40.
649. Xin P, Zhang H, Jiang ZM. [Treatment of intravesical instillation with fulguration-hydrodistention on female interstitial cystitis]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;55(5):865-70.

650. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Application of hyaluronic acid in patients with interstitial cystitis. *J Chin Med Assoc.* 2021;84(4):341-3.
651. Boronat Catalá J, García Tello A, González Montes L, Ruiz Graña S, Torres Pérez D, Llanes González L. [Effectiveness and safety of intravesical hyaluronic acid for symptom control in chronic bladder diseases.]. *Arch Esp Urol.* 2021;74(7):639-44.
652. Poletajew S, Brzózka MM, Krajewski W, Kamecki H, Nyk Ł, Kryst P. Glycosaminoglycan Replacement Therapy with Intravesical Instillations of Combined Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate in Patients with Recurrent Cystitis, Post-radiation Cystitis and Bladder Pain Syndrome: A Narrative Review. *Pain Ther.* 2024;13(1):1-22.
653. Sahiner IF, Soylu H, Ates E, Acar N, Ustunel I, Danisman A. Impact of intravesical hyaluronic acid treatment on bladder inflammation in interstitial cystitis rat model. *Int Braz J Urol.* 2018;44(5):1014-22.
654. Danacioglu YO, Erol B, Ozkanli S, Yildirim A, Atis RG, Silay MS, et al. Comparison of Intravesical Hyaluronic Acid, Chondroitin Sulfate, and Combination of Hyaluronic Acid-Chondroitin Sulfate Therapies in Animal Model of Interstitial Cystitis. *Int Neurourol J.* 2021;25(1):42-50.
655. Yu Y, Zhu Y, Li D. Effects of bladder perfusion of pentosan polysulfate sodium and hyaluronic acid on mucosal mast cells of rats with interstitial cystitis. *Minerva Surg.* 2023;78(3):306-7.
656. Diaz-Salmeron R, Cailleau C, Denis S, Ponchel G, Bouchemal K. Hyaluronan nanoplatelets exert an intrinsic anti-inflammatory activity in a rat model of bladder painful syndrome/interstitial cystitis. *J Control Release.* 2023;356:434-47.
657. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *The Journal of urology.* 1996;156(1):45-8.
658. Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *European urology.* 2007;51(6):1534-41.
659. Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *International urogynecology journal.* 2008;19(5):717-21.
660. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scandinavian journal of urology and nephrology.* 2005;39(2):143-7.
661. Leppilahti M, Hellstrom P, Tammela TL. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical hyaluronic acid instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2002;60(1):46-51.
662. Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International urogynecology journal.* 2011;22(4):401-5.
663. Akbay E, Çayan S, Kılınc Ç, Bozlu M, Tek M, Efesoy O. The short-term efficacy of intravesical instillation of hyaluronic acid treatment for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Turk J Urol.* 2019;45(2):129-34.
664. Scarneciu I, Bungau S, Lupu AM, Scarneciu CC, Bratu OG, Martha O, et al. Efficacy of instillation treatment with hyaluronic acid in relieving symptoms in patients with BPS/IC and uncomplicated recurrent urinary tract infections - Long-term results of a multicenter study. *Eur J Pharm Sci.* 2019;139:105067.
665. Madurga Patuel B, González-López R, Resel Folkersma L, Machado Fernández G, Adot Zurbano JM, Bonillo M, et al. Recommendations on the use of intravesical hyaluronic acid instillations in bladder pain syndrome. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2022;46(3):131-7.
666. Lai M-C, Kuo Y-C, Kuo H-C. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2013;20(2):203-7.
667. Peng YC, Yueh-Hsia Chiu S, Feng M, Liang CC. The effect of intravesical hyaluronic acid therapy on urodynamic and clinical outcomes among women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(6):922-6.
668. Hung MJ, Tsai CP, Lin YH, Huang WC, Chen GD, Shen PS. Hyaluronic acid improves pain symptoms more than bladder storage symptoms in women with interstitial cystitis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(3):417-22.
669. Tsai CP, Yang JM, Liang SJ, Lin YH, Huang WC, Lin TY, et al. Factors associated with treatment outcomes after intravesical hyaluronic acid therapy in women with refractory interstitial cystitis: A prospective, multicenter study. *J Chin Med Assoc.* 2021;84(4):418-22.

670. Lin CJ, Liu CK, Hsieh HY, Chen MJ, Tsai CP. Changes in Cystoscopic Findings after Intravesical Hyaluronic Acid Instillation Therapy in Patients with Interstitial Cystitis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8).
671. Argüelles Rojas S, Oviedo Ortega JG, Velasco Sordo R. Interstitial Cystitis: Diagnosis and Treatment in a Pregnant Patient. *Cureus*. 2021;13(4):e14549.
672. Aboyan IA, Aboyan VE, Pavlov SV, Zinkovskaya OV, Pavlov DS. [A comparative analysis of intravesical sodium hyaluronate monotherapy and its combination with oral chondroitin sulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis]. *Urologiia*. 2019(1):35-9.
673. Ghaith AF, Radwan MH, Rashed Taha M, Elbendary MA, Al Damhogy ME, Hagraas AM. Evaluation of pain and quality of life after hyaluronic acid instillation in addition to botulinum toxin-A injection in women with refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A pilot study. *Arch Ital Urol Androl*. 2022;94(4):447-50.
674. Lv YS, Zhou HL, Mao HP, Gao R, Wang YD, Xue XY. Intravesical hyaluronic acid and alkalized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *International urogynecology journal*. 2012;23(12):1715-20.
675. Ruggeri M, Pavan M, Soato M, Panfilo S, Barbera C, Galesso D, et al. Synergy of Hydeal-D(®) and Hyaluronic Acid for Protecting and Restoring Urothelium: In Vitro Characterization. *Pharmaceutics*. 2021;13(9).
676. Rooney PR, Kannala VK, Kotla NG, Benito A, Dupin D, Loinaz I, et al. A high molecular weight hyaluronic acid biphasic dispersion as potential therapeutics for interstitial cystitis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021;109(6):864-76.
677. Guo W, Liu H, Zhang J, Zhang J, Wang F, Zhang P, et al. Preparation and characterization of a novel composite acellular matrix/hyaluronic acid thermosensitive hydrogel for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Biomed Mater Res A*. 2024;112(3):449-62.
678. Rozenberg BB, Janssen DAW, Jansen CFJ, Schalken JA, Heesakkers J. Improving the barrier function of damaged cultured urothelium using chondroitin sulfate. *Neurourology and urodynamics*. 2020;39(2):558-64.
679. Rozenberg BB, van Ginkel CJ, Janssen DAW. Restoring the barrier of chronically damaged urothelium using chondroitin sulfate glycosaminoglycan-replenishment therapy. *Curr Opin Urol*. 2024;34(2):44-51.
680. Hauser PJ, Bueth DA, Califano J, Sofinowski TM, Culkin DJ, Hurst RE. Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2477-82.
681. Engles CD, Hauser PJ, Abdullah SN, Culkin DJ, Hurst RE. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage "leaky bladder" model of cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483.e13-7.
682. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *The Canadian journal of urology*. 2002;9(1):1454-8.
683. Nordling J, van Ophoven A. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(07):328-35.
684. Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2012;79(6):1220-4.
685. Thakkestian A, Nickel JC. Efficacy of intravesical chondroitin sulphate in treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): Individual patient data (IPD) meta-analytical approach. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2013;7(5-6):195-200.
686. Kocatürk H, Atasoy N, Bedir F, Altay MS, Demirdöğen Ş O, Koç E, et al. Questionnaire-guided evaluation of the effectiveness of long-term intravesical 0.2% chondroitin sulfate therapy in interstitial cystitis. *International urogynecology journal*. 2020.
687. Downey A, Hennessy DB, Curry D, Cartwright C, Downey P, Pahuja A. Intravesical chondroitin sulphate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Ulster Med J*. 2015;84(3):161-3.
688. Gülpınar Ö, Esen B, Kayış A, Gökçe M, Süer E. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2018;37(1):257-62.
689. Towner RA, Greenwood-Van Meerveld B, Mohammadi E, Saunders D, Smith N, Sant GR, et al. SuperGAG biopolymers for treatment of excessive bladder permeability. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(1):e00709.
690. Digesu GA, Taylor V, Bhide AA, Khullar V. The role of bladder instillation in the treatment of bladder pain syndrome: Is intravesical treatment an effective option for patients with bladder pain as well as LUTS? *International urogynecology journal*. 2020;31(7):1387-92.

691. van Ginkel C, Baars C, Heesakkers J, Martens F, Janssen D. Study protocol of a multicentre double-blind RCT, comparing a traditional RCT with an aggregated N-of-1 trial: GAG therapy Efficacy Trial Solution for Bladder pain syndrome/Interstitial cystitis (GETSBI study). *BMJ Open*. 2023;13(4):e068546.
692. Sherif H, Sebay A, Kandeel W, Othman T, Fathi A, Mohey A, et al. Safety and efficacy of Intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of refractory painful bladder syndrome. *Turk J Urol*. 2019;45(4):296-301.
693. Arslan B, Gönültaş S, Gökmen E, Özman O, Avci MA, Özdemir E. Outcomes of intravesical chondroitin-sulfate and combined hyaluronic-acid/chondroitin-sulfate therapy on female sexual function in bladder pain syndrome. *International urogynecology journal*. 2019;30(11):1857-62.
694. Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, et al. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Rev Recent Clin Trials*. 2008;3(2):126-9.
695. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi RL, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2008;19(7):943-7.
696. Cervigni M, Natale F, Nasta L, Mako A. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long-term treatment results. *International urogynecology journal*. 2012;23(9):1187-92.
697. Costantini E, Lazzeri M, Pistolesi D, Del Zingaro M, Frumenzio E, Boni A, et al. Morphological changes of bladder mucosa in patients who underwent instillation with combined sodium hyaluronic acid-chondroitin sulphate (Ialuril®). *Urol Int*. 2013;91(1):81-8.
698. Ko KJ, Koo MJ, Bang S, Byun HJ, Kim MJ, Kim K, et al. Recurrence after postoperative intravesical instillation therapy in Hunner type interstitial cystitis. *Sci Rep*. 2023;13(1):18256.
699. Liu S, Zhang C, Peng L, Lu Y, Luo D. Comparative effectiveness and safety of intravesical instillation treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *International urogynecology journal*. 2021;32(5):1061-71.
700. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostaro E, Giammò A, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2017;36(4):1178-86.
701. Iacovelli V, Bianchi D, Pletto S, Pacini P, Fede Spicchiale C, Finazzi Agrò E. The role of glycosaminoglycans in the management of chronic pelvic pain: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2020;72(3):321-31.
702. Barua JM, Arance I, Angulo JC, Riedl CR. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International urogynecology journal*. 2016;27(8):1137-47.
703. Pyo J-S, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(4):1618-25.
704. Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a prospective study. *Therapeutic advances in urology*. 2013;5(4):175-9.
705. Özkıdık M. Assessment of long-term intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate and combination therapy for patients with bladder pain syndrome. *Cent European J Urol*. 2019;72(3):270-5.
706. Stellavato A, Pirozzi AVA, Diana P, Reale S, Vassallo V, Fusco A, et al. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate, alone or in combination, efficiently counteract induced bladder cell damage and inflammation. *PLoS one*. 2019;14(6):e0218475.
707. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostaro E, Giammò A, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and urodynamics*. 2016.
708. Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B, et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International urogynecology journal*. 2012;23(9):1193-9.
709. Yoshimura N, Homma Y, Tomoe H, Otsuka A, Kitta T, Masumori N, et al. Efficacy and safety of intravesical instillation of KRP-116D (50% dimethyl sulfoxide solution) for interstitial cystitis/bladder pain syndrome in Japanese patients: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study.

- International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2021;28(5):545-53.
710. Rosamilia A, Dwyer P, Gibson J. Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by cystodistension in women with interstitial cystitis. *International urogynecology journal*. 1997;8(3):142-5.
711. Tomoe H. In what type of interstitial cystitis/bladder pain syndrome is DMSO intravesical instillation therapy effective? *Translational andrology and urology*. 2015;4(6):600-4.
712. Otsuka A, Suzuki T, Matsushita Y, Watanabe H, Tamura K, Motoyama D, et al. Therapeutic Endoscopic Treatment Plus Maintenance Dimethyl Sulfoxide Therapy Prolongs Recurrence-Free Time in Patients With Hunner Type Interstitial Cystitis: A Pilot Study. *Int Neurourol J*. 2019;23(4):327-33.
713. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC. DMSO: effect on bladder afferent neurons and nitric oxide release. *The Journal of urology*. 1997;158(5):1989-95.
714. Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, et al. A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroitin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2017;43(1):134-41.
715. Rossberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2005;39(1):73-7.
716. Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *The Journal of urology*. 2000;164(6):1912-6.
717. Ruiz J, Alonso M, Moreno B, Server G, Osca J, Jimenez J. Dimethyl sulfoxide in the treatment of interstitial cystitis. *Actas urológicas españolas*. 1990;15(4):357-60.
718. Jones P, Hjelle KM, Mohn J, Guðbrandsdóttir G, Roth I, Chaudhry AA, et al. Current Status of Intravesical Therapies for Bladder Pain Syndrome (BPS): A Narrative Review of Emerging Evidence. *Urology*. 2021;156:e48-e57.
719. Keane J, Young N, Goh J, Atherton M, Yin J, Moore K, et al. A comparison of two intravesical bladder instillations for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:230-4.
720. Barbalias GA, Liatsikos EN, Athanasopoulos A, Nikiforidis G. Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. *The Journal of urology*. 2000;163(6):1818-22.
721. Jhang JF, Kuo HC. Botulinum Toxin A and Lower Urinary Tract Dysfunction: Pathophysiology and Mechanisms of Action. *Toxins (Basel)*. 2016;8(4):120.
722. Jiang YH, Jhang JF, Kuo HC. The clinical application of intravesical botulinum toxin A injection in patients with overactive bladder and interstitial cystitis. *Tzu Chi Med J*. 2023;35(1):31-7.
723. Lawrence GW, Aoki KR, Dolly JO. Excitatory cholinergic and purinergic signaling in bladder are equally susceptible to botulinum neurotoxin a consistent with co-release of transmitters from efferent fibers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(3):1080-6.
724. Brin MF, Burstein R. Botox (onabotulinumtoxinA) mechanism of action. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(S1):e32372.
725. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *The Journal of urology*. 2005;174(3):977-82; discussion 82-3.
726. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. 2003;43 Suppl 1:S9-15.
727. Hanna-Mitchell AT, Beckel JM, Barbadora S, Kanai AJ, de Groat WC, Birder LA. Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium. *Life Sci*. 2007;80(24-25):2298-302.
728. Abelleira Lastoria DA, Raison N, Aydin A, Khan S, Dasgupta P, Ahmed K. Comparing surgical interventions for interstitial cystitis: A systematic review. *Low Urin Tract Symptoms*. 2022;14(4):218-41.
729. Kuo HC. Repeated onabotulinumtoxin-a injections provide better results than single injection in treatment of painful bladder syndrome. *Pain Physician*. 2013;16(1):E15-23.
730. Shie JH, Liu HT, Wang YS, Kuo HC. Immunohistochemical evidence suggests repeated intravesical application of botulinum toxin A injections may improve treatment efficacy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BJU international*. 2013;111(4):638-46.

731. Jhang JF. Using Botulinum Toxin A for Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome-Possible Pathomechanisms and Practical Issues. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11).
732. Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU international*. 2009;104(5):657-61.
733. Pinto R, Lopes T, Costa D, Barros S, Silva J, Silva C, et al. Ulcerative and nonulcerative forms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis do not differ in symptom intensity or response to onabotulinum toxin A. *Urology*. 2014;83(5):1030-4.
734. Lee CL, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin a injections do not benefit patients with ulcer type interstitial cystitis. *Pain Physician*. 2013;16(2):109-16.
735. Kuo HC. Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. *Neurourology and urodynamics*. 2011;30(7):1242-8.
736. Coelho A, Cruz F, Cruz CD, Avelino A. Spread of onabotulinumtoxinA after bladder injection. Experimental study using the distribution of cleaved SNAP-25 as the marker of the toxin action. *European urology*. 2012;61(6):1178-84.
737. Engeler D, Baranowski AP, Berghmans B, Birch J, Borovicka J, Cottrell AM, et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *European Association of Urology Guidelines*. 2023:1-86.
738. Johnston JH. Local hydrocortisone for Hunner's ulcer of the bladder; preliminary report. *Br Med J*. 1956;2(4994):698-9.
739. Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis. *The Canadian journal of urology*. 2009;16(2):4536-40.
740. Jiang T, Zhou X, Chen Z, Xiong T, Fu J, Liu Z, et al. Clinical efficacy of submucosal injection of triamcinolone acetonide in the treatment of type II/III interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BMC Urol*. 2020;20(1):36.
741. Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: it is time to change our management and research strategy. *BJU international*. 2020;125(4):479-80.
742. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, Tomoe H, Logadottir Y, Kim YH. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol*. 2019;26 Suppl 1:26-34.
743. Olson LE, Dyer JE, Haq A, Ockrim J, Greenwell TJ. A systematic review of the literature on cystodistension in bladder pain syndrome. *International urogynecology journal*. 2018;29(2):251-7.
744. Al'-Shukri SK, Kuz'min IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YA. [Bladder hydrodistension in treating patients with interstitial cystitis/ bladder pain syndrome]. *Urologiia*. 2018(1):26-9.
745. Chen Y, Ying Z, Xiao Y, Liu Y, Wu S. The diagnostic and therapeutic efficacy of cystoscopy with hydrodistension and random biopsies in clinically suspected interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;265:156-61.
746. Son HS, Yoon H, Lee HS, Kim JH. Prospective randomized controlled trial comparing fulguration versus fulguration and hydrodistension for Hunner-type interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *World journal of urology*. 2022;40(8):2071-6.
747. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pflüger H. Electromotive drug administration and hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *J Endourol*. 1998;12(3):269-72.
748. Lorenzo L, Bonillo MA, Arlandis S, Martínez-Cuenca E, Marzullo L, Broseta E, et al. Hydrodistension plus Onabotulinumtoxin A in bladder pain syndrome refractory to conservative treatments. *Actas Urol Esp*. 2016;40(5):303-8.
749. Mateu Arrom L, Gutierrez Ruiz C, Palou J, Errando-Smet C. Onabotulinumtoxin a injection with or without hydrodistension for treatment of bladder pain syndrome. *International urogynecology journal*. 2021;32(5):1213-9.
750. Simsir A, Kizilay F, Ozyurt C. The effect of Hydrodistension in combination with Pentosan Polysulfate on treatment outcomes and compliance in the treatment of bladder pain syndrome. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):189-94.
751. Shenhar C, Kass A, Yakimov M, Tomashev Dinkovich R, Golan S, Baniel J, et al. [BLADDER PAIN SYNDROME - DOES DETRUSOR MASTOCYTOSIS PREDICT SYMPTOMATIC IMPROVEMENT FOLLOWING BLADDER HYDRODISTENTION UNDER ANESTHESIA?]. *Harefuah*. 2021;160(9):586-93.
752. Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, et al. Hydrodistension with or without fulguration of hunner lesions for interstitial cystitis: Long-term outcomes and prognostic predictors. *Neurourology and urodynamics*. 2016;35(8):965-9.

753. Walker SJ, Plair A, Hemal K, Langefeld CD, Matthews C, Badlani G, et al. Bladder Hydrodistention Does Not Result in a Significant Change in Bladder Capacity for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients. *Urology*. 2019;132:81-6.
754. Kirk PS, Santiago-Lastra Y, Qin Y, Stoffel JT, Clemens JQ, Cameron AP. The effects of cystoscopy and hydrodistention on symptoms and bladder capacity in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Neurourology and urodynamics*. 2018;37(6):2002-7.
755. Tomoe H, Yamashita K. Does repeated hydrodistension with transurethral fulguration for interstitial cystitis with Hunner's lesion cause bladder contraction? *Arab J Urol*. 2019;17(1):77-81.
756. Phipps JB, Padmanabhan RV, Lattin GA. Iontophoretic delivery of model inorganic and drug ions. *J Pharm Sci*. 1989;78(5):365-9.
757. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *The Journal of urology*. 1998;159(6):1851-6.
758. Gürpınar T, Truong LD, Wong HY, Griffith DP. Electromotive drug administration to the urinary bladder: an animal model and preliminary results. *The Journal of urology*. 1996;156(4):1496-501.
759. Hashemi S, Sahai A, Malde S. Applications of electromotive drug administration in urology. *Urol Ann*. 2020;12(4):301-8.
760. Pannek J, Grigoleit U, Wormland R, Goepel M. [Intravesical therapy for overactive bladder]. *Der Urologe Ausg A*. 2006;45(2):167-8, 70-3.
761. Rose AE, Azevedo KJ, Payne CK. Office bladder distention with electromotive drug administration (EMDA) is equivalent to distention under general anesthesia (GA). *BMC Urol*. 2005;5:14.
762. Rose AE, Payne CK, Azevedo K. Pilot study of the feasibility of in-office bladder distention using electromotive drug administration (EMDA). *Neurourology and urodynamics*. 2005;24(3):254-60.
763. Gürpınar T, Wong H, Griffith DP. Electromotive administration of intravesical lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Journal of Endourology*. 1996;10(5):443-7.
764. Gülpınar O, Haliloğlu AH, Gökce M, Arıkan N. Instillation of Hyaluronic Acid via Electromotive Drug Administration Can Improve the Efficacy of Treatment in Patients With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Randomized Prospective Study. *Korean J Urol*. 2014;55(5):354-9.
765. Colemeadow J, Sahai A, Malde S. Clinical Management of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Review on Current Recommendations and Emerging Treatment Options. *Research and reports in urology*. 2020;12:331-43.
766. Ko KJ, Cho WJ, Lee YS, Choi J, Byun HJ, Lee KS. Comparison of the Efficacy Between Transurethral Coagulation and Transurethral Resection of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. *European urology*. 2020;77(5):644-51.
767. Akiyama Y, Zaitzu M, Watanabe D, Yoshimura I, Niimi A, Nomiya A, et al. Relationship between the frequency of electrocautery of Hunner lesions and changes in bladder capacity in patients with Hunner type interstitial cystitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):105.
768. Furuta A, Suzuki Y, Igarashi T, Kimura T, Egawa S, Yoshimura N. Reduction of Bladder Capacity Under Anesthesia Following Multiple Recurrences and Repeated Surgeries of Hunner Lesions in Patients With Interstitial Cystitis. *International neurourology journal*. 2022;26(1):45-51.
769. Chennamsetty A, Khourdaji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM. Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center's interstitial cystitis population. *Urology*. 2015;85(1):74-8.
770. Wang J, Chen Y, Chen J, Zhang G, Wu P. Sacral Neuromodulation for Refractory Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: a Global Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):11031.
771. Marinkovic SP, Gillen LM, Marinkovic CM. Minimum 6-year outcomes for interstitial cystitis treated with sacral neuromodulation. *International urogynecology journal*. 2011;22(4):407-12.
772. Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU international*. 2011;107(8):1258-64.
773. Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2003;14(5):305-9.
774. Peters KM. Neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis. *Reviews in Urology*. 2002;4(Suppl 1):S36-S43.
775. Maher CF, Carey MP, Dwyer PL, Schluter PL. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2001;165(3):884-6.

776. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *The Journal of urology*. 2003;169(4):1369-73.
777. Zermann DH, Weirich T, Wunderlich H, Reichelt O, Schubert J. Sacral nerve stimulation for pain relief in interstitial cystitis. *Urologia internationalis*. 2000;65(2):120-1.
778. Steinberg AC, Oyama IA, Whitmore KE. Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2007;69(3):441-3.
779. Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU international*. 2007;100(4):835-9.
780. Srivastava D. Efficacy of sacral neuromodulation in treating chronic pain related to painful bladder syndrome/interstitial cystitis in adults. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28(4):428-35.
781. Han E, Nguyen L, Sirls L, Peters K. Current best practice management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Ther Adv Urol*. 2018;10(7):197-211.
782. Martellucci J, Naldini G, Del Popolo G, Carriero A. Sacral nerve modulation in the treatment of chronic pain after pelvic surgery. *Colorectal Dis*. 2012;14(4):502-7.
783. Tam J, Loeb C, Grajower D, Kim J, Weissbart S. Neuromodulation for Chronic Pelvic Pain. *Current urology reports*. 2018;19(5):32.
784. Greig J, Mak Q, Furrer MA, Sahai A, Raison N. Sacral neuromodulation in the management of chronic pelvic pain: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and urodynamics*. 2023;42(4):822-36.
785. Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel JC, Proietti S, et al. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *European urology*. 2012;61(1):29-53.
786. Rahnama'i MS, Marcelissen T, Apostolidis A, Veit-Rubin N, Schurch B, Cardozo L, et al. The efficacy of botulinum toxin A and sacral neuromodulation in the management of interstitial cystitis (IC)/bladder pain syndrome (BPS), what do we know? ICI-RS 2017 think thank, Bristol. *Neurourology and urodynamics*. 2018;37(S4):S99-s107.
787. Roy H, Offiah I, Dua A. Neuromodulation for Pelvic and Urogenital Pain. *Brain Sci*. 2018;8(10).
788. Peters KM, Killinger KA, Jaeger C, Chen C. Pilot Study Exploring Chronic Pudendal Neuromodulation as a Treatment Option for Pain Associated with Pudendal Neuralgia. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015;7(3):138-42.
789. Alkis O, Aras B, Sevim M, Kartal İ G, Sönmez OY, İvelik H. Efficacy of transcutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of bladder pain syndrome. *Curr Urol*. 2022;16(2):83-7.
790. Padilla-Fernández B, Hernández-Hernández D, Castro-Díaz DM. Current role of neuromodulation in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Ther Adv Urol*. 2022;14:17562872221135941.
791. Hao D, Yurter A, Chu R, Salisu-Orhurhu M, Onyeaka H, Hagedorn J, et al. Neuromodulation for Management of Chronic Pelvic Pain: A Comprehensive Review. *Pain Ther*. 2022;11(4):1137-77.
792. Al-Danakh A, Safi M, Alradhi M, Almoiliqy M, Chen Q, Al-Nusaif M, et al. Posterior Tibial Nerve Stimulation for Overactive Bladder: Mechanism, Classification, and Management Outlines. *Parkinsons Dis*. 2022;2022:2700227.
793. Vollstedt A, Gilleran J. Update on Implantable PTNS Devices. *Current urology reports*. 2020;21(7):28.
794. Zhao J, Nordling J. Posterior tibial nerve stimulation in patients with intractable interstitial cystitis. *BJU international*. 2004;94(1):101-4.
795. Istek A, Gungor Ugurlucan F, Yasa C, Gokyildiz S, Yalcin O. Randomized trial of long-term effects of percutaneous tibial nerve stimulation on chronic pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):291-8.
796. Kabay S, Kabay SC, Yucel M, Ozden H. Efficiency of posterior tibial nerve stimulation in category IIIB chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a Sham-Controlled Comparative Study. *Urol Int*. 2009;83(1):33-8.
797. Kabay S, Kabay SC, Sevim M. First-line treatment posterior tibial nerve stimulation in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Cent European J Urol*. 2021;74(2):208-14.
798. Sudol NT, Guaderrama N, Adams-Piper E, Whitcomb E, Lane F. Percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a pilot study. *International urogynecology journal*. 2021;32(10):2757-64.
799. Zhao J, Bai J, Zhou Y, Qi G, Du L. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2008;71(6):1080-4.
800. Schneider MP, Gross T, Bachmann LM, Blok BF, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. Tibial Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *European urology*. 2015;68(5):859-67.

801. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, et al. Urodynamic effect of acute transcuteaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2210-5.
802. de Wall LL, Heesakkers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Res Rep Urol*. 2017;9:145-57.
803. Wunderlich T, Frey N, Kähler W, Lutz M, Radermacher P, Klapa S, et al. Influence of hyperoxia on diastolic myocardial and arterial endothelial function. *Undersea Hyperb Med*. 2017;44(6):521-33.
804. Koch A, Kähler W, Klapa S, Grams B, van Ooij PAM. The conundrum of using hyperoxia in COVID-19 treatment strategies: may intermittent therapeutic hyperoxia play a helpful role in the expression of the surface receptors ACE2 and Furin in lung tissue via triggering of HIF-1 α ? *Intensive Care Med Exp*. 2020;8:53.
805. Schönrock N, Tillmans F, Sebens S, Kähler W, Klapa S, Rieger B, et al. Analysis of Single- and Double-Stranded DNA Damage in Osteoblastic Cells after Hyperbaric Oxygen Exposure. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4).
806. Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet*. 1995;346(8978):803-5.
807. Korkmaz A, Oter S, Deveci S, Ozgurtas T, Topal T, Sadir S, et al. Involvement of nitric oxide and hyperbaric oxygen in the pathogenesis of cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis in rats. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2498-502.
808. Vilar DG, Fadrique GG, Martín IJ, Aguado JM, Perelló CG, Argente VG, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the management of hemorrhagic radio-induced cystitis. *Arch Esp Urol*. 2011;64(9):869-74.
809. Shilo Y, Efrati S, Simon Z, Sella A, Gez E, Fenig E, et al. Hyperbaric oxygen therapy for hemorrhagic radiation cystitis. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(2):75-8.
810. Pazin C, de Souza Mitidieri AM, Silva AP, Gurian MB, Poli-Neto OB, Rosa ESJC. Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review. *International urogynecology journal*. 2016;27(5):697-708.
811. Bosco G OE, Rizzato A, Garetto G, Paganini M, Melloni G, Giron G, Pietrosanti L, Martinelli I, Camporesi E. Clinical and morphological effects of hyperbaric oxygen therapy in patients with interstitial cystitis associated with fibromyalgia. *BMC Urol*. 2019;19(1):108.
812. van Ophoven A, Rossbach G, Oberpenning F, Hertle L. Hyperbaric oxygen for the treatment of interstitial cystitis: long-term results of a prospective pilot study. *European urology*. 2004;46(1):108-13.
813. Tanaka T, Nitta Y, Morimoto K, Nishikawa N, Nishihara C, Tamada S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis resistant to conventional treatments: long-term results of a case series in Japan. *BMC urology*. 2011;11(1):11.
814. Tanaka T, Kawashima H, Makino T, Kamikawa S, Kato N, Nakatani T. Hyperbaric oxygen therapy for interstitial cystitis resistant to conventional treatments. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2007;14(6):563-5.
815. Gallego-Vilar D, Garcia-Fadrique G, Povo-Martin I, Salvador-Marin M, Gallego-Gomez J. Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a prospective, randomized, comparative study. *Urologia internationalis*. 2013;90(4):411-6.
816. van Ophoven A, Rossbach G, Pajonk F, Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *The Journal of urology*. 2006;176(4):1442-6.
817. Hopson AS, Bennett MH. Re: Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial: A. van Ophoven, G. Rossbach, F. Pajonk and L. Hertle. *J Urol* 2006; 176: 1442-1446. *The Journal of urology*. 2007;177(4):1586; author reply
818. Minami A, Tanaka T, Otoshi T, Kuratsukuri K, Nakatani T. Hyperbaric oxygen significantly improves frequent urination, hyperalgesia, and tissue damage in a mouse long-lasting cystitis model induced by an intravesical instillation of hydrogen peroxide. *Neurourology and urodynamics*. 2019;38(1):97-106.
819. Lusty A, Kavalier E, Zakariasen K, Tolls V, Nickel JC. Treatment effectiveness in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Do patient perceptions align with efficacy-based guidelines? *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2018;12(1):E1-e5.
820. Wenzler DL, Gulli F, Cooney M, Chancellor MB, Gilleran J, Peters KM. Treatment of ulcerative compared to non-ulcerative interstitial cystitis with hyperbaric oxygen: a pilot study. *Ther Adv Urol*. 2017;9(12):263-70.

821. Tanaka T, Minami A, Uchida J, Nakatani T. Potential of hyperbaric oxygen in urological diseases. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2019;26(9):860-7.
822. Nordling J. Surgical treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Womens Health (Lond)*. 2006;2(2):233-8.
823. Downey AP, Osman NI. What is the Role of Surgery in Bladder Pain Syndrome? *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):317-8.
824. Bschiepfer T, Kaftan B. Interstitielle Zystitis: Interventionelle und operative Therapie – mehr als eine Ultima Ratio. *Aktuelle Urol*. 2021;52(06):561-8.
825. Borghi C, Manservigi M, Milandri ES, Ippolito C, Greco P, Dell'Atti L. The impact of orthotopic reconstruction on female sexuality and quality of life after radical cystectomy for non-malignant bladder conditions. *Arch Ital Urol Androl*. 2021;93(3):255-61.
826. Cody JD, Nabi G, Dublin N, McClinton S, Neal DE, Pickard R, et al. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(2):Cd003306.
827. Yong SM, Dublin N, Pickard R, Cody DJ, Neal DE, N'Dow J. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):Cd003306.
828. Chong JT, Dolat MT, Klausner AP, Dragoescu E, Hampton LJ. The role of cystectomy for non-malignant bladder conditions: a review. *The Canadian journal of urology*. 2014;21(5):7433-41.
829. Aftreth OP, Tenggardjaja CF, Reyblat P. Cystectomy for Benign Indications. *Current urology reports*. 2022;23(9):195-201.
830. Norus T, Fode M, Nordling J. Ileal conduit without cystectomy may be an appropriate option in the treatment of intractable bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol*. 2014;48(2):210-5.
831. Redmond EJ, Flood HD. The role of reconstructive surgery in patients with end-stage interstitial cystitis/bladder pain syndrome: is cystectomy necessary? *International urogynecology journal*. 2017;28(10):1551-6.
832. Andersen AV, Granlund P, Schultz A, Talseth T, Hedlund H, Frich L. Long-term experience with surgical treatment of selected patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(4):284-9.
833. Brandt SB, Kirkeby HJ, Brandt ASV, Jensen JB. Urinary diversion in the treatment of refractory bladder pain syndrome. *Scand J Urol*. 2019;53(6):424-30.
834. Osman NI, Bratt DG, Downey AP, Esperto F, Inman RD, Chapple CR. A Systematic Review of Surgical interventions for the Treatment of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Eur Urol Focus*. 2021;7(4):877-85.
835. Akiyama Y, Niimi A, Igawa Y, Nomiya A, Yamada Y, Sato Y, et al. Cystectomy for patients with Hunner-type interstitial cystitis at a tertiary referral center in Japan. *Low Urin Tract Symptoms*. 2022;14(2):102-8.
836. Queissert F, Bruecher B, van Ophoven A, Schrader AJ. Supratrigonal cystectomy and augmentation cystoplasty with ileum or ileocecum in the treatment of ulcerative interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a 14-year follow-up. *International urogynecology journal*. 2022;33(5):1267-72.
837. Yang TX, Luo DY, Li H, Wang KJ, Shen H. Is Urethrectomy Necessary During Cystectomy in Patients With Interstitial Cystitis or Bladder Pain Syndrome? *Urology*. 2016;97:73-9.
838. Zahran MH, El-Hefnawy AS, Zidan EM, El-Bilsha MA, Taha DE, Ali-El-Dein B. Health-related quality of life after radical cystectomy and neobladder reconstruction in women: impact of voiding and continence status. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21(9):887-92.
839. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU international*. 2017;120(1):12-24.
840. Linn JF, Hohenfellner M, Roth S, Dahms SE, Stein R, Hertle L, et al. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *The Journal of urology*. 1998;159(3):774-8.
841. van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 1):603-7.

842. Mateu Arrom L, Gutiérrez Ruiz C, Mayordomo Ferrer O, Martínez Barea V, Palou Redorta J, Errando Smet C. Long-term follow-up after cystectomy for bladder pain syndrome: pain status, sexual function and quality of life. *World journal of urology*. 2019;37(8):1597-603.
843. Kochakarn W, Lertsithichai P, Pummangura W. Bladder substitution by ileal neobladder for women with interstitial cystitis. *Int Braz J Urol*. 2007;33(4):486-92; discussion 92.
844. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. *The Journal of urology*. 1998;159(5):1479-82.
845. Rössberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology*. 2007;70(4):638-42.
846. Kim HJ, Lee JS, Cho WJ, Lee HS, Lee HN, You HW, et al. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2014;21 (Suppl 1):69-73.
847. Yu J, Lee CU, Lee KS, Ko KJ. Optimal endoscopic treatment and partial cystectomy with or without bladder augmentation for Hunner-type interstitial cystitis. *Low Urin Tract Symptoms*. 2023;15(6):216-24.
848. Hughes OD, Kynaston HG, Jenkins BJ, Stephenson TP, Vaughton KC. Substitution cystoplasty for intractable interstitial cystitis. *British journal of urology*. 1995;76(2):172-4.
849. Nielsen KK, Kromann-Andersen B, Steven K, Hald T. Failure of Combined Supratrigonal Cystectomy and Mainz Ileocecostoplasty in Intractable Interstitial Cystitis: is Histology and Mast Cell Count a Reliable Predictor for the Outcome of Surgery? *The Journal of urology*. 1990;144(2, Part 1):255-8.
850. Lampel A, Schultz-Lampel D. Harnableitung nach uro-onkologischen Eingriffen bei Frauen: was bei wem? *Aktuelle Urol*. 2021;52(03):268-75.
851. Daniels AM, Schulte AR, Herndon CM. Interstitial Cystitis: An Update on the Disease Process and Treatment. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2018;32(1):49-58.
852. Kim JH, Kim E, Kim BI. Pulsed radiofrequency treatment of the superior hypogastric plexus in an interstitial cystitis patient with chronic pain and symptoms refractory to oral and intravesical medications and bladder hydrodistension: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5549.
853. Vahlensieck W. Die stationäre urologische Rehabilitation bei der Interstitiellen Cystitis. *Interstitiellen Cystitis The State of the Art*. 1. Köln: Biermann Verlag; 2002.
854. Vahlensieck W, Zermann D-H. Rehabilitation der interstitiellen Zystitis. *Die Urologie*: Springer; 2016.
855. Verghese TS, Riordain RN, Champaneria R, Latthe PM. Complementary therapies for bladder pain syndrome: a systematic review. *International urogynecology journal*. 2016;27(8):1127-36.
856. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz und Bundesamt für Justiz. VersMedV (Versorgungsmedizin-Verordnung). Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes. 2019 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/anlage.html>].

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Koordination und Redaktion	9
Tabelle 2:	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	9
Tabelle 3:	Terminologie und Klassifikation der IC, IC/BPS und des BPS in den verschiedenen Leitlinien entsprechend endoskopischer Befunde.....	18
Tabelle 4:	Histopathologische Unterschiede zwischen Hunner-Typ IC (HIC) und Nicht- Hunner-Typ IC (NHIC) bzw. Blasenschmerzsyndrom (BPS)	19
Tabelle 5:	Historie und Nomenklatur der IC/BPS.....	19
Tabelle 6:	Auswirkungen der IC/BPS	23
Tabelle 7:	Lebensmittel und Getränke, die von IC/BPS-Betroffenen als „stark störend“ eingestuft werden	43
Tabelle 8:	Lebensmittel, die von IC/BPS-Patienten während 24 Stunden in einer Studie „so viel wie möglich“ verzehrt werden sollten	44
Tabelle 9:	Differenzialdiagnosen der IC/BPS.....	48
Tabelle 10:	Publikationen und Nachweismethoden zur Identifikation von Biomarkern im Urin bei IC/BPS	54
Tabelle 11:	Vom Patienten beeinflussbare Verhaltensfaktoren bei IC/BPS	71
Tabelle 12:	GdB bei IC/BPS	142

Versionsnummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	09/2018
Überarbeitung von:	09/2024
Nächste Überprüfung geplant:	09/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online