

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Therapiemöglichkeiten chronischer
urologischer Schmerzsyndrome am
Beispiel der Interstitiellen
Zystitis**

van Ophoven A, Hertle L

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (4)

(Ausgabe für Österreich), 18-26

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 17-25

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Therapiemöglichkeiten chronischer urologischer Schmerzsyndrome am Beispiel der Interstitiellen Zystitis

A. van Ophoven¹, L. Hertle²

Kurzfassung: Nach wie vor sind sowohl Ätiologie als auch Pathogenese chronisch abakterieller Schmerzsyndrome der Beckenregion, wie z. B. bei der sog. Interstitiellen Zystitis, nicht vollends entschlüsselt. Ihre kausale Behandlung ist folglich zurzeit nach wie vor nicht möglich. Es existiert weder ein evidenzbasierter Therapiealgorithmus noch eine sog. Standardtherapie für die mannigfaltigen Therapieansätze. Die therapeutischen Konzepte können in orale, intravesikale, operative und physikalische Verfahren unterteilt werden. Auch gibt es sinnvolle ergänzende Therapieverfahren jenseits der klassischen Schulmedizin. Grundlage jeder Schmerztherapie stellt das WHO-Stufenschema dar. Unter den oralen Therapieverfahren werden zurzeit folgende Medikamente mit unterschiedlichen Evidenzlevels empfohlen: Amitriptylin, Hydroxyzin und Pentosanpolysulfat. Viele weitere orale Medikamente werden eingesetzt, wobei der Nachweis ihrer Wirksamkeit z. T. lückenhaft ist, darunter Antikonvulsiva, L-Arginin und verschiedene Immunmodulatoren und -suppressiva. Bei den intravesikalen Therapieverfahren finden Botulinumtoxin A, Dimethylsulfoxid, Heparin und Glykosaminoglykan-Ersatzstoffe Anwendung. Unter den physikalischen Therapieverfahren gilt neben der Blasen-

distension die hyperbare Sauerstofftherapie als wirksame Therapieform. Bei Versagen der konventionellen Therapieverfahren stellen die operative (Teil-) Entfernung der Harnblase oder Harnumleitungsoperationen die therapeutische Ultima Ratio dar. Kontrollierte Studien zu alternativen Heilverfahren existieren kaum; recht gute Resultate bei chronischen Beckenschmerzsyndromen konnten aber mit Akupunktur als aditivem Therapieverfahren erreicht werden.

Abstract: Therapeutic Approaches to Chronic Pelvic Pain Syndromes in Urology Exemplified by the Bladder Pain Syndrome Currently Called Interstitial Cystitis. Etiology and pathogenesis of chronic non-bacterial pelvic pain syndromes, e. g. the condition currently called interstitial cystitis, are both still not fully understood. A causal treatment for these conditions is thus currently not available. From the plentitude of therapeutic concepts no generally accepted evidence-based therapeutic algorithm has been evolved and still no so-called standard treatment has been achieved. Treatments can be divided into oral, intravesical, operative and physical procedures. There are also meaningful

supplementary therapy procedures beyond the boundaries of classical school medicine. The WHO recommendations provide the basis for basic pain therapy. For oral therapeutic procedures currently in use the following compounds with different levels of evidence have been recommended: amitriptylin, hydroxyzin, pentosan polysulfate. Many other orally administered drugs have also been used although in many cases evidence of efficacy is lacking, including anticonvulsants, L-arginine and various immunomodulators and immunosuppressants. Intravesical treatments include botulinum toxin A, dimethyl sulfoxide, heparin and glycosaminoglycan substitutes. Regarding physical procedures bladder distension and hyperbaric oxygenation show efficacy. When conventional therapeutic methods fail, surgical (partial) removal of the urinary bladder or urinary diversion procedures represent the therapeutic ultima ratio. There are hardly any controlled studies on alternative curative procedures although rather good results have been obtained in chronic pelvic pain syndrome with acupuncture as an additional therapeutic modality. **J Urol Urogynäkol 2008; 15 (4): 18–26.**

■ Einleitung

Da Ätiologie und Pathogenese der Interstitiellen Zystitis nicht genau geklärt sind, ist eine kausale Behandlung zurzeit nach wie vor nicht möglich. Es existiert weder ein evidenzbasierter Therapiealgorithmus noch eine Standardtherapie für die Erkrankung. So vielfältig die möglichen diskutierten Ursachen sind, so vielfältig sind die bislang unternommenen Therapieansätze. Rovner et al. haben aus der US-amerikanischen Datenbank der Interstitiellen-Zystitis-Patienten, die in die International Cystitis Data Base Study eingeschlossen wurden, bei 581 Patienten insgesamt 183 verschiedene Therapieverfahren erhoben [1]. Kontrollierte, randomisierte Doppelblind-Studien finden sich nur vereinzelt in der vorhandenen Literatur, in den letzten Jahren jedoch zunehmend. Allgemein können die therapeutischen Ansätze in orale, intravesikale, operative und physikalische Verfahren unterteilt werden. Auch gibt es einige alternative und ergänzende Therapieverfahren, wobei sich diese teilweise mit denen der klassischen Schulmedizin überschneiden.

Die Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die klassischen und alternativen Therapieverfahren. Dabei werden aus

der unüberschaubaren Vielzahl von therapeutischen Ansätzen bedeutsame, studienkontrollierte und innovative Therapieverfahren hervorgehoben.

Tabelle 1: Auflistung und Unterteilung klassischer Therapieverfahren für die Interstitielle Zystitis

Oral-systemische Therapien

- | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| – Analgetika und Anästhetika | – Montelukast |
| – Antihistaminika | – Naloxon |
| – Antidepressiva | – Amlodipin |
| – Calcitonin | – Prostaglandine |
| – Natriumpentosanpolysulfat (PPS) | – Suplatast-Tosilat |
| – L-Arginin | – Verschiedene Immun-suppressiva |
| – Vinpocetin | |

Intravesikale Therapien

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| – Bacillus Calmette-Guérin (BCG) | – EMDA-Anwendung |
| – Botulinumtoxin A | – Heparin |
| – Chondroitinsulfat | – Hyaluronsäure |
| – Dimethylsulfoxid (DMSO) | – Natriumpentosanpolysulfat |
| – Resiniferatoxin | |

Operative Therapieverfahren

- Harnableitung
- Laserverfahren
- Transurethrale Resektion (TUR)
- (partielle) Zystektomie

Physikalische Therapieverfahren

- | | |
|--|--------------------------------------|
| – Akupunktur | – Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) |
| – Blasendistension | – Neuromodulation |
| – Blasenretraining | – Thiele-Massage |
| – Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) | |

Aus dem ¹Universitätsklinikum Marienhospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, und der ²Klinik und Poliklinik für Urologie, Univ.-Klinikum Münster

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Arndt van Ophoven, Schwerpunkt für Neurourologie, Universitätsklinikum Marienhospital Herne, Ruhr-Universität Bochum, D-44627 Herne, Widumerstraße 8, E-Mail: arndt.vanophoven@marienhospital-herne.de

Tabelle 2: Auflistung und Einteilung alternativer und ergänzender Therapieverfahren für die Interstitielle Zystitis**Diätetische Modifikationen**

- Interstitielle-Zystitis-Diät
- Urin-Alkalinisierung

Nutraceuticals

- Bioflavinoide, Quercetin
- Kalziumglyzerophosphat
- Chinesische Kräuter
- L-Arginin
- Mukopolysaccharide (Aloe Vera)

Neuromodulation

- Akupunktur
- externe manuelle Therapie
- interne manuelle Therapie (Thiele-Massage)
- Elektrostimulation

Blasentraining mit/ohne Biofeedback**Stressreduktion**

- Entspannungstechniken wie z. B. progressive Muskelrelaxation, Hypnose, autogenes Training

Im Folgenden werden verschiedene, ausgewählte Therapieverfahren dargestellt.

■ Orale Therapie

Analgetika

Die Verwendung von Analgetika beruht weitestgehend auf der Empfehlung der WHO zur Therapie chronischer Schmerzen. Dabei sollte der 3-Stufen-Plan zur Schmerztherapie angewandt werden, der von den peripheren Analgetika über schwache Opioide in Kombination mit peripheren Analgetika bis zu starken Opioiden in Kombination mit peripheren Analgetika reicht (Tab. 3). In jeder Stufe können zu den Analgetika sog. Koanalgetika (z. B. Antidepressiva) oder andere erforderliche Adjuvantien kombiniert werden (z. B. Laxantien). Studien, die dem Anspruch der evidenzbasierten Medizin entsprechen, sind in Bezug auf die Interstitielle Zystitis und Analgetika nicht zu finden. Berichtet der Patient über neuropathische Schmerzcharakteristika, kann der Einsatz von Pregabalin oder Gabapentin erwogen werden.

Amitriptylin

Amitriptylin zählt als psychotrope Substanz zur Arzneistoffgruppe der trizyklischen Antidepressiva. Amitriptylin blockiert die Wiederaufnahme (Reuptake) der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin in ihre axoplasmatischen Speicherplätze nach erfolgter nervaler Signalübertragung. Diese Reuptakehemmung von Serotonin und Noradrenalin verlängert den Verbleib dieser Signalstoffe im synaptischen Spalt und steigert dadurch deren Wirksamkeit. Amitriptylin hemmt hierbei den Reuptake von Serotonin stärker als Noradrenalin. Darüber hinaus besitzt Amitriptylin antagonistische Eigenschaften an m-Cholinozeptoren (M1 und M2), Histaminrezeptoren ($H_1 > H_2$), α -Adrenozeptoren ($\alpha_1 > \alpha_2$) und an Serotoninrezeptoren ($5-HT_2 > 5-HT_1$). Amitriptylin löst Angst- und Spannungszustände und hebt depressive Verstimmungen auf. Es hat als Koanalgetikum einen festen Stellenwert in der Behandlung chronischer, vor allem neuropathischer Schmerzzustände.

Die Nebenwirkungen dieses Medikamentes treten aufgrund seiner breiten Wirkung auf zahlreiche Rezeptorsysteme regelmäßig und oft auf und umfassen u. a. Mundtrockenheit, Obs-

Tabelle 3: WHO-Stufenschema zur Therapie chronischer Schmerzen**Stufe I: Nicht-Opioide**

- ± Koanalgetika
- ± Adjuvantien

Stufe II: Opioide gegen mittelstarke und starke Schmerzen

- ± Nicht-Opioide
- ± Koanalgetika
- ± Adjuvantien

Stufe III: Opioide gegen starke und stärkste Schmerzen

- ± Nicht-Opioide
- ± Koanalgetika
- ± Adjuvantien

tipation, Gewichtszunahme, Akkomodationsstörungen, Sedierung, Blutdruckschwankungen, Herzrhythmusstörungen, Muskelzittern und Gereiztheit.

1987 berichteten Hanno et al. erstmals über eine Reduktion von Schmerz und eine Abnahme der Miktionsfrequenz bei 19 von insgesamt 25 Patienten, die im Rahmen einer offenen Anwendungsbeobachtung mit der Substanz behandelt wurden [2]. Eine Studie von Kirkemo (1990) zeigte eine Verbesserung der suprasymphysären Schmerzen bei 27 von 30 Patienten nach achtwöchiger Amitriptylin-Therapie [3].

Die Ergebnisse der ersten randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz wurden im Jahre 2004 veröffentlicht [4]. Hierbei wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen und erhielten Amitriptylin nach einem Selbsttitrierungsprotokoll. Das primäre Prüfziel war eine Veränderung im Interstitielle-Zystitis-Symptom-Index (ICSI), sekundäre Prüfziele umfassten Veränderungen der Schmerz- und Drangintensität, der funktionellen Blasenkapazität, Pollakisurie und subjektive Zufriedenheit der Patienten. Die Pollakisurie und funktionelle Blasenkapazität wurden verbessert, ohne Signifikanz-Niveau zu erreichen, alle anderen Prüfziele wurden signifikant verbessert. Auch in der individuell angepassten Langzeittherapie (Selbsttitration des Patienten) ist Amitriptylin wirksam und sicher [5]. Die Anwendung erfolgt als zugelassenes Koanalgetikum *nicht* off-label.

Antihistaminika

Histaminrezeptor-Antagonisten spielen in der oralen Therapie der Interstitiellen Zystitis seit langem eine zentrale Rolle. Sie inhibieren die Histaminausschüttung aus Mastzellen und interagieren weitläufig in der Pathophysiologie der Mastzellen, denen eine zentrale Rolle im pathophysiologischen Geschehen der Interstitiellen Zystitis beigemessen wird [6–8]. Darüber hinaus weisen die antihistaminergen Medikamente analgetische Eigenschaften auf.

1994 veröffentlichte Theoharides die Daten einer ersten nicht randomisierten Studie, in der der H_1 -Rezeptor-Antagonist Hydroxyzin zur Therapie der Interstitiellen Zystitis bei 37 von 40 Patienten mit Erfolg eingesetzt wurde. 1997 berichtete die gleiche Arbeitsgruppe erneut über erfolgreiche Therapieergebnisse bei Anwendung von Hydroxyzin. 90 Patienten erhielten das Medikament in unterschiedlichen Dosierungen über drei Monate; hier konnte eine 40%ige Symptomverbesserung evaluiert werden [9].

Im September 2003 wurde eine vierarmige, multizentrische Studie, in deren Rahmen Hydroxyzin allein und in Kombina-

tion mit Pentosanpolysulfat (s. u.) gegen Placebo getestet wurde, veröffentlicht [10]. Insgesamt wurden 121 Patienten randomisiert. Beide Medikamente konnten die Beschwerden der Patienten weder nach Einzelgabe noch in Kombination statistisch signifikant beeinflussen.

Neben Studien zu dem H_1 -Rezeptor-Antagonisten Hydroxyzin wurden auch Studien veröffentlicht, die mit dem H_2 -Rezeptor-Antagonisten Cimetidin durchgeführt wurden. Die Daten von zwei ersten unkontrollierten Studien wurden 1994 und 1995 veröffentlicht. Insgesamt wurden 78 Patienten mit Cimetidin behandelt, eine signifikante Symptomverbesserung konnte bei 66 % bzw. 74 % der Patienten nachgewiesen werden. Die erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Anwendung von Cimetidin veröffentlichten Thilagarajah et al. im Jahre 2001 [11]. Sie behandelten 36 Patienten mit 2×400 mg/d (!) und berichteten über eine statistisch signifikante Besserung von Schmerz und Nykturie, erstaunlicherweise jedoch nicht über relevante Nebenwirkungen. Harndrang, Pollakisurie und Dysurie waren ebenfalls rückläufig, ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen.

Die Befürworter der Antihistaminikatherapie weisen auf die oftmals starken jahreszeitlichen Schwankungen sowohl der Symptomintensität als auch des Ansprechens auf Antiallergika hin und sehen bei der hiervon betroffenen Gruppe von Interstitielle-Zystitis-Patienten repetitive Therapieversuche mit Antihistaminika als gerechtfertigt an.

Immunmodulatoren

Die Assoziation der Interstitiellen Zystitis mit Autoimmunerkrankungen und Kollagenosen führte zu Therapieversuchen mit Immunsuppressiva.

Azathioprin wurde von Oravisto und Kollegen bei 21 Patienten oral eingesetzt. Alle Patienten gaben Schmerzfremie an und 20 berichteten über eine deutliche Reduktion der Miktionsfrequenz [12]. Eine Leukopenie wurde bei keinem Patienten beobachtet. Die Anwendung von Azathioprin wurde aber nicht populär, vermutlich wegen des weiten Spektrums an Nebenwirkungen.

Ciclosporin A ist ein Calcineurin-Inhibitor und inhibiert die T- und B-Zell-Aktivierung, während Granulozyten, Monozyten und Makrophagen ihre Funktion beibehalten. Außerdem besitzt es antiinflammatorische Eigenschaften, inhibiert die Mastzell-Aktivierung und supprimiert die IL-6-Expression [13]. Eine Arbeitsgruppe um Forsell veröffentlichte 1996 die ersten Daten einer Therapiestudie an elf Patienten. Die Autoren konnten einen signifikanten Rückgang der Miktionsfrequenz unter Zunahme der funktionellen Blasenkapazität dokumentieren. Nach Absetzen der Medikation traten bei der Mehrzahl der Patienten jedoch wieder Symptome auf [14]. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte im Folgenden die Langzeiteffektivität von Ciclosporin A. Die Substanz wurde über einen Zeitraum von im Mittel 60 Monaten eingesetzt. Die Autoren fanden eine signifikant geringere Miktionsfrequenz, eine höhere maximale Harnblasenkapazität und ein höheres Urinvolumen. 20 Patienten waren darüber hinaus schmerzfrei. Obwohl an Langzeitkomplikationen unter Ciclosporin-Therapie eine Nephrotoxizität, Induktion von lympho-

proliferativen Erkrankungen und Hauttumoren bekannt sind, traten in dieser Untersuchung solche Komplikationen nicht auf. Die Schlussfolgerung dieser Studie war, dass Ciclosporin eine sichere Therapie bei gutem Ansprechen ist und eine Alternative zur operativen Therapie im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium [13].

In einer kürzlich publizierten prospektiven randomisierten Studie verglichen Sairanen et al. Ciclosporin A mit PPS. Insgesamt wurden 64 Patienten in die beiden Therapiearme randomisiert. Ciclosporin war in sämtlichen Prüfzielen (Miktionsfrequenz, Nykturie, ICSI, Schmerz) nach sechs Monaten dem PPS signifikant überlegen; die Responderrate betrug 75 % für Ciclosporin und 19 % für PPS [15].

Niedrig dosiertes **Methotrexat** als Folsäure-Antagonist wurde bereits vor vielen Jahren in einer kleinen Studie mit neun Patientinnen überprüft. Es zeigte eine signifikante Reduktion im Schmerz-Score, aber keinen Effekt auf das Miktionsmuster [16].

Kortison wurde in ersten Untersuchungen bereits in den 1960er Jahren überprüft. Kürzlich wurde eine Studie aus Kanada veröffentlicht, in der 14 Patienten mit Hunner-Ulzera mit Prednison behandelt wurden. Die Wirksamkeit wurde mit dem ICSI ermittelt. 64 % waren Responder mit einer Reduktion von 38 % im Gesamtscore, aber vor allem einer 88%igen Schmerzreduktion.

Suplatast-Tosilat inhibiert die IgE-Produktion und Freisetzung von Zytokinen. In einer kleinen offenen Studie wurden 14 Frauen mit Interstitieller Zystitis behandelt. Die Blasenkapazität und die Symptome waren signifikant verbessert [17]. Die Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Studie enttäuschten jedoch.

Montelukast ist ein Leukotrien-Rezeptor-Antagonist, der hauptsächlich beim Asthma bronchiale Anwendung findet. In einer offenen Studie mit zehn Interstitielle-Zystitis-Patientinnen fand man signifikant reduzierte Pollakisurie, Nykturie und Schmerz [18]. Die Ergebnisse einer dänischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden wegen fehlender Vergleichbarkeit der Verum- und Placebogruppe nicht veröffentlicht.

L-Arginin

Stickoxid (NO) ist ein bekannter Vasodilatator und Neurotransmitter. Darüber hinaus ist es in der Nozizeption und Schmerzverarbeitung auf Rückenmarksebene involviert. Für verschiedene Typen von Zystitiden einschließlich der Interstitiellen Zystitis sind bis zu 50-fach erhöhte NO-Spiegel nachgewiesen und als Ausdruck einer inflammatorischen Entzündung gewertet worden [19]. L-Arginin soll als Substrat der Stickoxid-Synthetase über eine erhöhte Stickoxidkonzentration eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur vermitteln. Es kann in Trinkampullen rezeptiert werden (3×1 g/d, Cave: höhere Dosierung bei myokardial vorgeschädigten Patienten [20]).

In zwei doppelblinden und placebokontrollierten Studien (46 bzw. 16 Patienten) konnte zusammenfassend kein statistisch

signifikantes Ergebnis bezüglich des Therapieansprechens dokumentiert werden [21, 22].

Natriumpentosanpolysulfat

Das aus Buchenholz gewonnene semisynthetische Polysaccharid Natriumpentosanpolysulfat ist ein häufig rezeptiertes und in den USA das einzige von der FDA zugelassene orale Medikament zur Behandlung der Interstitiellen Zystitis. Das Wirkkonzept des Natriumpentosanpolysulfat basiert einerseits auf Ersatz der muzinösen Deckschicht des Urothels, andererseits auf einer Veränderung der natürlichen Adhärenz der Blasenschleimhaut infolge erhöhter Wasserbindung (sog. „Coating-Effekt“). Die Bildung einer zusätzlichen Wasserschicht zwischen Urothel und Blaseninhalt soll dabei die Adhärenz von Bakterien, Kristallen und Proteinen vermindern und der potentiell schädigende Einfluss dieser Substanzen auf das Urothel hierdurch verringert werden [23].

In seiner Metaanalyse kommt Hwang nach Analyse von insgesamt vier randomisierten, doppelt blinden, placebokontrollierten Studien zur Schlussfolgerung, dass „Pentosanpolysulfat in der oralen Therapie von Schmerz, Harndrang und Pollakisurie effektiver als ein Placebo ist, in der Therapie der Nykturie jedoch nicht“ [24].

Die häufigste Nebenwirkung der PPS-Therapie in der empfohlenen Dosis von ca. 300–400 mg pro Tag ist bei 10 % der Patienten Übelkeit. Insbesondere von Frauen wird eine Alopecie besonders gefürchtet (Rate ca. 2,5 %); diese scheint jedoch vollständig reversibel zu sein. Wegen der oralen Bioverfügbarkeit von höchstens 5 % und einer bis zu elfmonatigen Latenzzeit bis zum Wirkeintritt muss das Präparat stets über einen langen Zeitraum eingenommen werden. Höhere Dosen von bis zu 900 mg/d erhöhen die Häufigkeit gastro-intestinaler Nebenwirkungen und weisen keine höhere Wirksamkeit auf, wie zuletzt Nickel et al. in einer randomisierten Studie bestätigten [25].

Van Ophoven et al. führten eine prospektive offene Studie durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutanem Low-Dose-Heparin zusätzlich zu einer oralen PPS-Therapie zu ermitteln [26]. Gesamt wurden 41 Patienten, die bereits unter oraler PPS-Therapie standen, mit Heparin subkutan zusätzlich behandelt. Insgesamt wurden nach drei Monaten zehn Patienten (24,4 %) und nach sechs Monaten neun Patienten (21,9 %) als Responder identifiziert. Sowohl bezüglich des primären Prüfziels (Gesamtbefindlichkeit) als auch bezüglich der verschiedenen sekundären Prüfziele erreichten die Ergebnisse statistische Signifikanz. Veränderungen der Gerinnungsparameter wurden nicht beobachtet, obwohl verstärkte menstruelle Blutungen von Patientinnen berichtet wurden. Die Autoren schlussfolgern, dass eine kombinierte Anwendung von oralem PPS und niedrig dosiertem subkutanem Heparin sicher ist und insbesondere die Patienten profitieren, die unter zuvor alleiniger PPS-Therapie kein zufrieden stellendes Ansprechen erzielt haben. Das Follow-up der Patienten unter dieser Kombinationstherapie ist jedoch anspruchsvoll.

Andere orale Therapien

Verschiedene andere Substanzen wurden in Pilotstudien untersucht, ohne dass es hohe Evidenz-Level für Therapie-

empfehlungen gibt. Dazu gehören Nifedipin, Misoprostol, ein Kombinationspräparat aus Quercetin und Chondroitinsulfat, Gabapentin, Doxepin und Piroxicam, orale Antibiotika und Duloxetin [27].

■ Intravesikale Therapie

Hydrodistension der Blase

Da die Hydrodistension der Blase mit sterilem Kochsalz im weitesten Sinne eine intravesikale Therapie darstellt, soll sie an dieser Stelle abgehandelt werden. Die Hydrodistension der Blase ist zur Diagnose und Behandlung der Interstitiellen Zystitis v. a. in Japan sehr weit verbreitet, in den USA ist sie weniger beliebt. Der Wirkungsmechanismus bleibt schlussendlich unklar. Es wird vermutet, dass infolge der Blasendistension ein unspezifischer Denervierungseffekt der Blase eintritt. An Ratten konnte mittels Blasendehnung eine kurzfristige Schädigung der cholinergen Blaseninnervation mit nachfolgender rascher Faserregeneration ausgelöst werden [28]. Möglicherweise verursacht die Distension auch eine gleichzeitige Degranulation (fast) aller Mastzellen [29]. In der jüngeren Literatur findet man Hinweise auf einen Anstieg von HB-EGF im Urin und eine verminderte Aktivität des APF. Auch wurden Veränderungen in der Mikrovaskularisation gefunden.

In Anlehnung an die auf internationalen Konsensuskonferenzen diskutierten Vorschläge zur Durchführung einer „korrekten“ diagnostischen und therapeutischen Hydrodistension wird folgendes Prozedere empfohlen [30]: Zystoskopie und Auffüllen der Blase bei 80 cm Wassersäule bis zum Tropfenstillstand in der Tropfenkammer und Belassen der maximalen Blasenfüllung für drei Minuten. Hiernach Blasenentleerung und Dokumentation des Blasen Volumens durch Auffangen des Füllungsvolumens. Erneute Distension wie zuvor beschrieben und Dokumentation von Ausmaß und Lokalisation der induzierten Urothelveränderungen.

Die erste Studie, die Daten zur Hydrodistension präsentierte, stammt aus dem Jahre 1954 von Franksson [31]. In dieser Studie behandelte der Autor 33 Patienten mit wiederholter Blasendehnung und beobachtete eine Besserung der Symptomatik bei 12 Patienten für einen Zeitraum von bis zu vier Wochen und bei weiteren 14 Patienten bis zu sechs Monaten. Der maximale Therapieerfolg über ein Jahr wurde bei lediglich sieben Patienten erzielt. Im Gegensatz dazu berichtete Badenoch 1971, dass bei 54 von 56 Patienten nach Blasendehnung keinerlei Verbesserung der Symptomatik eingetreten sei [32].

Rosamilia weist darauf hin, dass nach EMDA-forcierter Lokalanästhesie der Blase eine suffiziente Hydrodistension auch ohne Allgemeinanästhesie durchgeführt werden kann [33]. Blasenverletzungen infolge Hydrodistension sind selten, wurden aber in der Literatur beschrieben [34]. Diesbezüglich ist darauf zu achten, dass eine etwaige Gewebebiopsie aus der Blasenwand strikt nach Hydrodistension erfolgen sollte, auch wenn die Biopsie durch eine distensionsinduzierte schwere Makrohämaturie sehr erschwert sein kann.

Erickson berichtet, dass Patienten, die eine schwere Inflammation in der Biopsie zeigen, häufig ein besseres Therapiean-

sprechen auf die Distension zeigen [29, 35]. Die Autorin empfiehlt eine Distension eher bei älteren Patienten (über 50 Jahre), da diese häufig eine fortgeschrittenere Erkrankung mit schwereren Befunden aufweisen. Bei einer prolongierten Hydrodistension wird die Blase drei- bis viermal für 30 bis 180 Minuten mit kurzen Pausen gedehnt [36, 37].

Bacillus Calmette-Guérin

Die intravesikale Anwendung von Bacillus Calmette-Guérin (BCG) induziert eine Urozystitis und sekundär eine lokale Immuninduktion, welche nicht nur in der Therapie des Carcinoma in situ der Harnblase, sondern auch zur Therapie der Interstitiellen Zystitis genutzt wird. Auf immunologischer Ebene wird hierbei der Wechsel von einer T-Helfer-2- zur T-Helfer-1-Immunantwort vermutet, infolgedessen es zu einer erhöhten Expression von Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α), Interferon-Gamma (IF- γ) sowie zur Downregulation von Interleukin-1, -2 und -6 kommt. Hierdurch nimmt u. a. die Histaminausschüttung aus histaminergen Zellen ab und entzündliche Prozesse werden unterdrückt.

Die Arbeitsgruppe um Peters berichtete in ihren randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien von 1997 und 1998 positiv über die Anwendung von BCG zur Therapie der Interstitiellen Zystitis [38, 39].

Zu widersprüchlichen Ergebnissen in der Anwendung von BCG kam die Arbeitsgruppe von Peecker, welche in ihrer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Cross-over-Studie über 21 Patienten berichtete, denen sechs Wochen lang einmal wöchentlich entweder BCG oder DMSO intravesikal appliziert wurde [40].

Jüngst wurden die Ergebnisse einer großen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenter-Studie veröffentlicht, die 265 Interstitielle Zystitis-Patienten einschloss. Bis zu sechs Instillationen (Placebo oder BCG) erfolgten während sechs bis zehn Wochen, die Patienten wurden anschließend für 24 bis 28 Wochen beobachtet. Allen Non-Respondern beider Therapiearme wurde im Anschluss eine BCG-Therapie offeriert. Es wurde ein diskreter Unterschied bezüglich des Therapieansprechens zwischen BCG- und Placebo-Gruppe beobachtet, der aber keinerlei statistische Signifikanz erreichte [41, 42]. Die Gefahr einer iatrogenen Tuberkulose durch Anwendung von BCG wird von keiner Arbeitsgruppe diskutiert.

Botulinumtoxin A

Der Substanz werden neben der muskelrelaxierenden Wirkung auch analgetische Eigenschaften unterstellt. Nach intramuskulärer Injektion inhibiert sie die Acetylcholin-Freisetzung an der präsynaptischen neuromuskulären Endplatte.

Smith beschrieb die ersten Erfahrungen von Botulinumtoxin-A-Injektionen in den Detrusormuskel. Von 13 Patienten hatten neun eine Symptomverbesserung in den Prüfparametern Schmerz, Miktionsfrequenz und ICSI [43].

Kuo berichtete über eine Behandlung von zehn Patienten mittels suburothelialer Injektionen an multiplen Stellen. Insgesamt waren die Daten enttäuschend, kein Patient wurde

beschwerdefrei und nur bei zwei Patienten verbesserten sich Blasenkapazität, Miktionsfrequenz und Schmerzscores [44].

In ihrem Ein-Jahres-Follow-up von 15 Patienten berichteten Giannantoni et al. über eine gute Symptomlinderung, die aber nach fünf Monaten rapide nachlässt [45].

Dimethylsulfoxid

Bei dem fett- und wasserlöslichen Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) kommt es zu einer chemischen Zystitis infolge Auflösung von Kollagen. Durch diese Noxe kommt es zur nervalen Erschöpfung nozizeptiver Afferenzen und folgender Symptomunterdrückung. DMSO wird des Weiteren eine analgetische und entzündungshemmende sowie relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur zugeschrieben. Durch die chemische Zystitis hervorgerufene Tenesmen treten bei ca. 10 % der behandelten Patienten auf. DMSO ist das einzige von der FDA zugelassene Instillat zur Therapie der Interstitiellen Zystitis.

In drei kleinen unkontrollierten Studien, die zwischen 1981 und 2001 durchgeführt wurden, fanden die Autoren eine Verbesserung der Interstitielle-Zystitis-Symptome bei 50–70 % der mit einer 50%igen DMSO-Lösung behandelten Patienten. 1987 verfolgte Sant 22 Patienten über 24 Monate und fand eine Rezidivrate von 40 %.

In einer ersten randomisierten, Auswerter-verblindeten, placebokontrollierten Cross-over-Studie behandelten Perez-Marrero et al. insgesamt 33 Patienten, denen 4 x 50 ml 50%iges DMSO im Zwei-Wochen-Intervall intravesikal appliziert wurde. 32 Patienten konnten ausgewertet werden. Von den mit DMSO behandelten Patienten gaben 53 % subjektive Verbesserungen an, in der Placebogruppe lag die Quote bei 18 %. Eine objektive Verbesserung konnte bei 93 % der Verum-Patienten mittels verschiedener Testverfahren nachgewiesen werden (35 % in der Placebo-Gruppe). Nichtsdestotrotz kam es nach Unterbrechung der Therapie zu einer Rezidivrate von 59 % [46].

In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie von Perez-Marrero et al. aus dem Jahre 1993 wurden 2 x 25 Interstitielle-Zystitis-Patienten mit DMSO behandelt. Eine Gruppe erhielt nach intravesikaler Vorbehandlung mit DMSO (s. u.) 10.000 I. E. Heparin einmal monatlich über einen Zeitraum von zwölf Monaten intravesikal, die andere Gruppe erhielt ausschließlich DMSO intravesikal. In der Gruppe der ausschließlich mit DMSO behandelten Patienten erlitten 52 % ein Rezidiv, in der mit Heparin nachbehandelten Gruppe lediglich 20 % [47].

In einer retrospektiven Analyse zum Nebenwirkungsprofil von DMSO wurden 28 Patienten untersucht, die DMSO einmal wöchentlich über einen Zeitraum von sechs Wochen intravesikal erhielten. Etwa die Hälfte der Patienten hatte urethrale Irritationen und Schmerzen nach der ersten Instillation. Letztlich war aber die Patientenzahl zu gering, um über Nebenwirkungen und Langzeiteffekte abschließend urteilen zu können [48]. Die Wirkung von 25%igem DMSO erscheint in der klinischen Praxis bei besserem Nebenwirkungsprofil äquieffektiv zur 50%igen Lösung [49]. Zuvor

sollte für 30–45 Minuten ein Lokalanästhetikum in die Blase gegeben werden.

EMDA-Anwendung

Die Wirkung von schmerz- und drangunterdrückenden Instillationen kann durch den Aufbau eines iontophoretischen Feldes noch verstärkt werden. Bei der EMDA-Methode („electromotive drug administration“) wird mit Hilfe von elektrischem Strom das gezielte Einbringen von Arzneimitteln in hoher Konzentration in bestimmte Gewebe ermöglicht (Abb. 1). Basierend auf dem Wirkprinzip der Iontophorese und der Elektrophorese ist es möglich, auf elektrochemischem Weg wasserlösliche Arzneimittel, ionisiert oder nicht ionisiert, in die Blasenwand zu transportieren. Hierdurch werden intravesikal applizierte Medikamente tiefer und kontrollierter in das Gewebe eingebracht, als es bei herkömmlicher Blaseninstillation infolge passiver Diffusion geschieht. Der „klassische EMDA-Cocktail“ besteht aus einer Lösung von 100 ml Aqua ad inject., 100 ml 4 % Lidocain, 40 mg Dexamethason (und ggfs. 20 mg Butylscopolaminiumbromid). 2 ml Suprareninlösung 1:1000 werden erst unmittelbar vor Anwendung der Lösung zugegeben, da Suprarenin ansonsten instabil wird.

Die Ergebnisse offener Anwendungsstudien der EMDA-Technik bei Interstitieller Zystitis zeigen eine gute Symptomlinderung, leider ist wie auch bei anderen Therapieansätzen die Identifizierung der potentiellen Responder vor EMDA-Anwendung bislang noch nicht möglich [33, 50, 51]. Es sollten zwei Therapieanwendungen in drei bis vier Wochenabständen zur Beurteilung des Ansprechens erfolgen, die Linderung hält durchschnittlich über sechs Wochen.

Heparin

Heparin entfaltet seine Wirkung durch Wiederaufbau der geschädigten Glykosaminoglykanschicht des Urothels und schützt in ähnlicher Art wie das Pentosanpolysulfat die Blasenmuskulatur somit vor Noxen aus dem Urin. Darüber hinaus wird die Fibroblasten- und Mastzellaktivität durch Heparin unterdrückt. Es hat auch antiinflammatorische Effekte und hemmt die Angiogenese [29].

Bereits 1994 veröffentlichten Parsons et al. die Ergebnisse einer offenen, prospektiven Studie, in der sie 3 × wöchentlich 10.000 I. E. Heparin intravesikal applizierten, wobei ein Kontakt zwischen Medikament und Blasenurothel von mindestens einer Stunde bestand. Nach einer Behandlungszeit von drei Monaten berichteten 56 % der Patienten über subjektive Besserung. Der Wirkeintritt trat bei vielen Patienten erst mit Verzögerung von bis zu sechs Monaten ein [52].

Kuo publizierte die Daten einer unkontrollierten Studie, in deren Rahmen 25.000 I. E. Heparin zweimal wöchentlich über drei Monate hinweg instilliert wurden. Der Autor behandelte 40 Frauen mit einem Urgency-Frequency-Syndrom, die alle einen positiven Kaliuminstillationstest in der Technik nach Parsons aufwiesen (s. o.). Nach intravesikaler Therapie mit Heparin wiesen 20 Frauen einen negativen Test auf, lediglich sieben Frauen hatten unveränderten Drang und Schmerz unter Testung. Unter den Probanden befanden sich zehn Frauen mit Interstitieller Zystitis, von denen acht eine Symptomlin-

derung und vier einen negativen Kaliuminstillationstest nach Heparininstillation aufwiesen [53].

Parsons et al. behandelten 82 Interstitielle Zystitis-Patienten mit 40.000 I. E. Heparin intravesikal in Kombination mit ein- oder zweiprozentigem Lidocain und 8,4%igem Natriumbikarbonat [54]. Eine Patientengruppe wurde nur einmalig behandelt, eine weitere Gruppe wurde anschließend dreimal wöchentlich über drei Wochen mit Lidocain 2 % behandelt. 81 % der Patienten berichteten über eine signifikante Abnahme von Schmerz und Drangsymptomatik, die mindestens 48 Stunden nach Therapie anhält.

Hyaluronsäure

Die Verabreichung des gelösten Natriumsalzes der Hyaluronsäure substituiert den bei Interstitielle-Zystitis-Patienten beschriebenen Hyaluronsäureverlust und führt zu einem Wiederaufbau der subepithelialen Glykosaminoglykanschicht. Die Hyaluronsäure wird auch als „Viskoelastikum“ der Blase bezeichnet. Darüber hinaus führt sie zu einer Verringerung der Adhärenz von Immunkomplexen, zur Leukozyteninhibition und einer Zunahme der Endothelproliferation. Nebenwirkungen dieser Therapie sind nicht bekannt.

In seiner prospektiven, klinischen Anwendungsbeobachtung aus dem Jahre 1996 verabreichte Morales 25 Patienten vier Wochen lang einmal wöchentlich 40 mg Hyaluronsäure und schloss über zwölf Monate eine einmalige monatliche Applikation an. Nach zwölf Wochen konnte bei insgesamt 71 % der Patienten ein komplettes oder partielles Therapieansprechen dokumentiert werden. Auch nach 48 Wochen zeigten noch 50 % der behandelten Patienten ein komplettes bzw. partielles Therapieansprechen [55].

Eine Arbeitsgruppe um Nordling berichtete über 20 Interstitielle-Zystitis-Patienten, die über drei Monate mit Hyaluronsäure behandelt und drei Jahre lang nachbeobachtet wurden. Bei 2/3 der Patienten konnte eine moderate Symptomlinderung beobachtet werden [56].

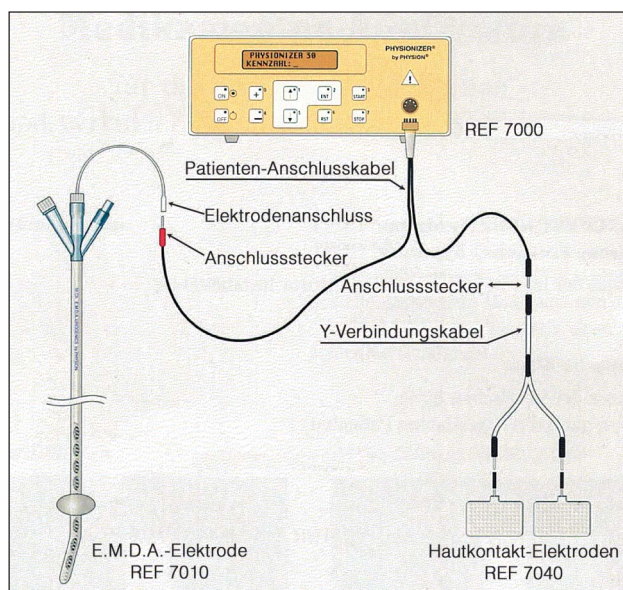


Abbildung 1: System-Komponenten zur EMDA-Anwendung, mit freundlicher Genehmigung von UROMED Kurt Drews GmbH.

In einer kürzlich publizierten Studie aus Österreich aus dem Jahre 2003 wurden 48 Interstitielle-Zystitis-Patienten nach ihrer maximalen Blasenkapazität in vier Gruppen eingeteilt. Alle erhielten Hyaluronsäureinstillationen. Alle Gruppen erfuhren eine Symptombesserung; hierbei hatte die Gruppe mit der geringsten Blasenkapazität die schlechtesten Ergebnisse [57].

Natriumpentosapolysulfat

Der generelle Vorteil einer hohen lokalen Wirkkonzentration am Urothel ist insbesondere bei Pentosanpolysulfat-Instillationen offensichtlich, da wie zuvor erläutert bei oraler Applikation lediglich maximal 5 % der Wirksubstanz das Blasenlumen erreichen. Zwei kontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit der Instillationstherapie [58, 59].

Resiniferatoxin

Resiniferatoxin (RTX) ist ein Analog des Chili-Pfeffer-Extrakts Capsaicin und gehört zur Gruppe der Vanilloide. Wirkprinzip ist die Desensibilisierung der schmerzleitenden C-Fasern durch Erschöpfung/Überreizung und folgende Schmerz- und Drangunterdrückung.

Lazzeri veröffentlichte die Daten einer Pilotstudie, in der fünf Patientinnen mit RTX-Instillationen prolongiert über zehn Tage behandelt wurden. Es konnte eine signifikante Schmerzreduktion und Abnahme der Miktionsfrequenz nach 30 Tagen und drei Monaten dokumentiert werden.

Im Folgenden wurde die Substanz in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Chen et al. instillierten entweder RTX einmalig in zwei unterschiedlichen Dosierungen (18 Patienten) oder Placebo (vier Patienten). Bezüglich der Prüfparameter Schmerz, Miktionsfrequenz und ICSI gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit. Im gleichen Jahr wurden die Daten der anderen randomisierten Studie veröffentlicht; eine Arbeitsgruppe um Payne behandelte 163 Interstitielle-Zystitis-Patienten ebenfalls mit einer Einzeldosis RTX intravesikal in drei unterschiedlichen Dosierungen oder mit Placebo. Sicherheit und Wirksamkeit wurden über zwölf

Wochen evaluiert. Auch diese Autoren fanden keine Wirksamkeit bezüglich der Prüfparameter Schmerz, Drang, Miktionsfrequenz und Blasenkapazität. In beiden letztgenannten Studien bestand die Hauptnebenwirkung in Schmerz bei der Instillation.

In jüngster Zeit wurde eine prospektive Studie durchgeführt, die die Wirksamkeit von insgesamt vier RTX-Instillationen über einen Zeitraum von vier Wochen bei 13 Interstitielle-Zystitis-Patienten untersuchte [60]. Prüfparameter waren verschiedene Befindlichkeitsscores und urodynamische Messparameter. Unter den zwölf auswertbaren Patienten befanden sich sieben Responder in Bezug auf die Befindlichkeitsscores. Eine Veränderung der urodynamischen Messparameter konnte nicht dokumentiert werden. Die Autoren folgern, dass RTX in wiederholter Anwendung zur Symptomlinderung eingesetzt werden kann.

Eine Evidenz für den gerechtfertigten Einsatz von RTX besteht zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht.

Hyperbare Sauerstofftherapie

Die hyperbare Sauerstofftherapie erfreut in den letzten 15 Jahren zunehmende Bedeutung bei urologischen Patienten. Insbesondere wurde sie umfangreich und sehr erfolgreich beim Krankheitsbild der Strahlenzystitis angewandt und stellt hier eine etablierte Therapie dar [61]. Die Erkrankung ähnelt in der klinischen Symptomatik sehr der Interstitiellen Zystitis. Auch histopathologisch weisen beide Erkrankungen Parallelen auf [62, 63].

Die positiven und ermutigenden Ergebnisse der HBO-Anwendung (Abb. 2) bei der Strahlenzystitis ließen angesichts der erwähnten Parallelitäten in den Krankheitsbildern eine Abheilung der inflammatorischen Prozesse und Symptomlinderung bei Interstitielle-Zystitis-Patienten erhoffen [64].

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie konnte die Wirksamkeit der HBO bei Interstitieller Zystitis beschrieben werden. Es wurden insgesamt 21 Patienten randomisiert, davon 14 in die Verumgruppe. Die Patienten wurden mit dem gleichen Therapieschema behandelt wie in der offenen Pilotstudie. Acht von zwölf auswertbaren Patienten der Verumgruppe wurden als Responder detektiert. Hier unterschied sich das Ergebnis im primären Prüfziel (gesundheitliches Gesamtansprechen) statistisch signifikant von dem in der Kontrollgruppe. Ebenso gab es signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der Linderung der Krankheitssymptome. Die Autoren schlussfolgern, dass 30 HBO-Behandlungen ein wirksamer, sicherer und durchführbarer Therapieansatz bei der Interstitiellen Zystitis sind. Bei den Respondern bewirkte HBO eine anhaltende Besserung der Symptome über 12 Monate [65].

■ Chirurgische Therapie

Trotz einer Vielzahl an therapeutischen Ansätzen kann keine Therapie universell die Symptome der Interstitiellen Zystitis unterdrücken. Regelmäßig wird über Patientengruppen berichtet, bei denen alle konservativen Therapieformen versagen und deren Symptompersistenz zu invasiven Eingriffen



Abbildung 2: Überdruckkammer für HBO-Therapie. Unter konstantem Überdruck, wie er in 15 Metern unter Meeresspiegel herrscht, wird 100 % reiner Sauerstoff geatmet. Es resultiert eine lineare Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes, O_2 kann in erhöhter Konzentration abgegeben werden und über verlängerte Gewebestrecken diffundieren.

zwingt. Für diese Patienten stellt die operative (Teil-) Entfernung der Harnblase die therapeutische Ultima Ratio dar. Für eine benigne Erkrankung wie die Interstitielle Zystitis ist hierbei die supratrigonale Zystektomie eine gute Alternative zur radikalen Zystektomie. Die Teilentfernung führte in den 1960er und 1970er Jahren zur Etablierung der Blasen-substitution mittels Ileum, Coecum und Sigmoid.

Die **komplette Entfernung oder trigonumerhaltende Entfernung der Blase** kann bei Versagen der konventionellen therapeutischen Ansätze in Betracht gezogen werden. Ein 100%iger kurativer Erfolg kann – wie in verschiedenen Studien gezeigt – auch mit den chirurgischen Verfahren nicht erreicht werden. Bei einer Blasenteilentfernung kann es aus den in situ belassenen Blasenanteilen postoperativ zu Schmerzsymptomen kommen. Die Anlage eines Conduits ohne Zystektomie stellt vor diesem Hintergrund eine chirurgische Alternative dar. Selbst nach Entfernung der gesamten Blase ist noch ein chronischer Beckenschmerz beschrieben worden, der sich vermutlich infolge eines chronifizierten Schmerzereignisses (Schmerzgedächtnis) einstellen kann [66].

Insgesamt gibt es 23 Veröffentlichungen über verschiedene Techniken der partiellen Zystektomie. Teilweise widersprechen sich die Ergebnisse, letztlich kann aus diesen multiplen Untersuchungen nicht gefolgert werden, welche Operationsmethode am besten geeignet ist.

Die umfangreichste Studie zur Wirksamkeit von Blasenteilresektionen wurde im Jahre 2002 publiziert [67]. Retrospektiv wurden die Langzeitergebnisse der supratrigonalen Zystektomie mit folgender orthotoper Dünndarmaugmentation bei 18 Patientinnen evaluiert. Das mittlere Beobachtungsintervall betrug 57 Monate. Insgesamt gaben 15 Patientinnen an, mit dem Ergebnis „exzellent“ zufrieden zu sein.

Für die theoretische Überlegung, dass sich die Erkrankung nach Augmentation auf Darmgewebe ausbreiten kann, gibt es bisher keinen Hinweis [68].

Laserbehandlungen sind eine Option bei der ulzerativen Verlaufsform. Hier werden veränderte Urothel-Areale mit Hilfe eines Neodymium-YAG-Lasers zerstört. Dies führt zu einer kurzzeitigen Besserung der Schmerzsymptomatik, wobei der genaue Mechanismus unklar ist [69].

Im Jahre 2000 berichteten Peecker et al. über gute Erfolge der **transurethralen Resektion** von Ulzera. 92 von 103 behandelten Patienten gaben eine Beschwerdelinderung an, die bei 40 % dieser Patienten länger als drei Jahre anhielt [70].

Die **sakrale Neuromodulation** ist ein minimal-invasives Behandlungsverfahren, bei dem durch die elektrische Reizung von Sakralnerven mittels implantiertem Schrittmacher Drang- und Schmerzsymptome positiv beeinflusst werden können. In einer randomisierten Studie konnte Peters die Wirksamkeit des Verfahrens bei Interstitieller Zystitis belegen [71, 72].

Eine weiteres neuromodulatives Verfahren, die N.-tibialis-posterior-Stimulation, scheint deutlich weniger effektiv in der Symptomunterdrückung zu sein [73, 74].

■ Alternative und additive Therapieverfahren

Wegen des begrenzten Effektes der konventionellen Therapiemethoden fragen Patienten häufig nach alternativen Heilverfahren, bevor sie sich für eine operative Maßnahme entscheiden. Kontrollierte Studien wurden kaum veröffentlicht, jedoch kann aus Patientenanamnesen eine Wirksamkeit erfragt werden [75].

Recht gute Resultate konnten mit Akupunktur in der Therapie symptomähnlicher Erkrankungen wie OAB und chronisch abakterieller Prostatitis erzielt werden [76, 77].

Verschiedene Entspannungstechniken, Verhaltensmodifikationsstrategien (z. B. Blasentraining), Hypnose, Homöopathie und Naturheilverfahren sowie die Elektrostimulation und Neuromodulation werden als alternative Behandlungsmethoden angeboten [75, 78]. Daneben wird über diätetische Modifikationen („Interstitielle-Zystitis-Diät“ [79]) und den Einsatz von Nutraceuticals (z. B. L-Arginin, Quercetin, Aloe Vera, chinesische Kräuter) berichtet [78].

Das Gebiet der alternativen und additiven Therapieverfahren umfasst umfangreiche Behandlungsangebote, die aber zumeist nur unzureichend durch wissenschaftliche Untersuchungen belegt sind, so dass eine ausführliche Aufklärung und Information der Patienten notwendig ist.

Literatur:

- Rovner E, Probert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A, Landis JR, Kusek JW, Nyberg LM. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology* 2000; 56: 940–5.
- Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 1989; 141: 846–8.
- Kirkemo AK, Miles BJ, Peters JM. Use of amitriptyline in interstitial cystitis. *J Urol* 1990; 143: 279 (A).
- Van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172: 533–6.
- Van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline therapy for interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 174: 1837–40.
- Larsen S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, Gosling JA. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982; 54: 283–6.
- Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology* 2001; 57 (Suppl 1): 47–55.
- Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004; 146: 1–12.
- Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1997; 49 (5A Suppl): 108–10.
- Sant GR, Probert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, Hardy C, Landis JR, Mayer R, Madigan R, Messing EM, Peters K, Theoharides TC, Warren J, Wein AJ, Steers W, Kusek JW, Nyberg LM; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170: 810–5.
- Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001; 87: 207–12.
- Oravisto KJ, Alfthan OS. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol* 1976; 2: 82–4.
- Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol* 2004; 171: 2138–41.
- Forsell T, Ruutu M, Isoniemi H, Ahonen J, Alfthan O. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 155: 1591–3.
- Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, Ruutu M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005; 174: 2235–8.
- 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: 468–71.
- Ueda T, Tamaki M, Ogawa O, Yamauchi T, Yoshimura N. Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. *J Urol* 2000; 164: 1917–20.
- Bouchelouche K, Nordling J, Hald T, Bouchelouche P. The cysteinyl leukotriene d4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2001; 166: 1734–7.
- Lundberg JO, Ehren I, Jansson O, Adolfsen J, Lundberg JM, Weitzberg E, Alving K, Wiklund NP. Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis. *Urology* 1996; 48: 700–2.

20. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, Ernst KV, Kelemen MD, Townsend SN, Capriotti A, Hare JM, Gerstenblith G. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 295: 58–64.
21. 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. *J Urol* 1999; 161: 558–65.
22. 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 Int* 2000; 85: 421–6.
23. Parsons CL. Current strategies for managing interstitial cystitis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 287–93.
24. 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: 39–43.
25. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernandez-Graulau J, Kaufman D, Lloyd K, Evans RJ, Parsons CL, Atkinson LE, Elmiron Study Group. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology* 2005; 65: 654–8.
26. Van Ophoven A, Heinecke A, Hertle L. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005; 66: 707–11.
27. van Ophoven A, Hertle L. The dual serotonin and noradrenergic reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. *J Urol* 2007; 177: 552–5.
28. Lasanen LT, Tammela TL, Kallioinen M, Waris T. Effect of acute distension on cholinergic innervation of the rat urinary bladder. *Urol Res* 1992; 20: 59–62.
29. Erickson DR. Interstitial cystitis: update on etiologies and therapeutic options. *J Womens Health Gen Based Med* 1999; 8: 745–58.
30. Hanno P, Keay S, Moldwin R, Van Ophoven A. International Consultation on IC. – Rome, September 2004/Forging an International Consensus: progress in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Report and abstracts. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16 (Suppl 1): S2–34.
31. Franksson C. Interstitial cystitis: a clinical study of fifty-nine cases. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1957; 113: 51–62.
32. Badenoch AW. Chronic interstitial cystitis. *Br J Urol* 1971; 43: 718–21.
33. Rosamilia A, Dwyer PL, Gibson J. Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by cystodistension in women with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8: 142–5.
34. Grossklau DJ, Franke JJ. Vesical necrosis after hydrodistension of the urinary bladder in a patient with interstitial cystitis. *BJU Int* 2000; 86: 140–1.
35. Erickson DR, Belchis DA, Dabbs DJ. Inflammatory cell types and clinical features of interstitial cystitis. *J Urol* 1997; 158: 790–3.
36. Glemain P, Riviere C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistension of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol* 2002; 41: 79–84.
37. Yamada T, Murayama T, Andoh M. Adjuvant hydrodistension under epidural anesthesia for interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003; 10: 463–8.
38. Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, Gillette B, Gonzalez J. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol* 1997; 157: 2090–4.
39. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW, Gonzalez JA. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup. *J Urol* 1998; 159: 1483–6; discussion 1486–7.
40. Peeker R, Haghsheini 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 [In Process Citation]. *J Urol* 2000; 164: 1912–6.
41. Mayer R, Propper KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, Culkun DJ, Diokno A, Hanno P, Landis JR, Madigan R, Messing EM, Nickel JC, Sant GR, Warren J, Wein AJ, Kusek JW, Nyberg LM, Foster HE; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 173: 1186–91.
42. Propper KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, Burks D, Kusek JW, Nyberg LM, Foster HE; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. Followup of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo. *J Urol* 2008; 179: 552–5.
43. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004; 64: 871–5; discussion 875.
44. Kuo HC. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int* 2005; 75: 170–4.
45. Giannantonio A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol* 2008; 179: 1031–4.
46. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis [see comments]. *J Urol* 1988; 140: 36–9.
47. Perez-Marrero R, Emerson LE, Maharajh DO, Juma S. Prolongation of response to DMSO by heparin maintenance. *Urology* 1993; 41 (1 Suppl): 64–6.
48. Rossberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 73–7.
49. Melchior D, Packer CS, Johnson TC, Kafer M. Dimethyl sulfoxide: does it change the functional properties of the bladder wall? *J Urol* 2003; 170: 25–38.
50. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Stephen RL, Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration for the treatment of non-infectious chronic cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8: 134–7.
51. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol* 1998; 159: 1851–6.
52. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebaw D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994; 73: 504–7.
53. Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 309–14.
54. Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005; 65: 45–8.
55. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156: 45–8.
56. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 143–7.
57. Dahan LK, Riedl CR, Hohlbrugger G, Knoll M, Engelhardt PF, Pfluger 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. *J Urol* 2003; 170: 807–9.
58. Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJ. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulfate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997; 79: 168–71.
59. Davis EL, El Khoudary SR, Talbot EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 2008; 179: 177–85.
60. Peng CH, Kuo HC. Multiple intravesical instillations of low-dose resiniferatoxin in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urol Int* 2007; 78: 78–81.
61. Capelli-Schellpfeiffer M, Gerber GS. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol* 1999; 162: 647–54.
62. Pontari MA, Hanno PM, Ruggieri MR. Comparison of bladder blood flow in patients with and without interstitial cystitis. *J Urol* 1999; 162: 330–4.
63. Rosamilia A, Cann L, Dwyer P, Scurry J, Rogers P. Bladder microvasculature in women with interstitial cystitis. *J Urol* 1999; 161: 1865–70.
64. 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. *Eur Urol* 2004; 46: 108–13.
65. 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. *J Urol* 2006; 176: 1442–6.
66. Baskin LS, Tanagho EA. Pelvic pain without pelvic organs. *J Urol* 1992; 147: 683–6.
67. Van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol* 2002; 167: 603–7.
68. Van Ophoven A. Re: Urinary conduit formation using a retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: II. Does it have a role in patients with interstitial cystitis? *J Urol* 2005; 173: 1435.
69. Shanberg AM, Baghdassarian R, Tansey LA. Treatment of interstitial cystitis with the neodymium-YAG laser. *J Urol* 1985; 134: 885–8.
70. Peeker R, Aldenberg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11: 290–5.
71. Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int* 2007; 100: 835–9.
72. Mayer RD, Howard FM. Sacral nerve stimulation: neuromodulation for voiding dysfunction and pain. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 107–13.
73. Zhao J, Nordling J. Posterior tibial nerve stimulation in patients with intractable interstitial cystitis. *BJU Int* 2004; 94: 101–4.
74. O'Reilly BA, Dwyer PL, Hawthorne G, Cleaver S, Thomas E, Rosamilia A, Fynes M. Transdermal posterior tibial nerve laser therapy is not effective in women with interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172: 1880–3.
75. Herwig R, Oberpenning F. [Alternative and complementary therapeutic measures in interstitial cystitis]. *Urologe A* 2000; 39: 551–3.
76. Emmons SL, Otto L. Acupuncture for overactive bladder: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 138–43.
77. Lee SW, Liong ML, Yuen KH, Leong WS, Chee C, Cheah PY, Choong WP, Wu Y, Khan N, Choong WL, Yap HW, Krieger JN. Acupuncture versus sham acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain. *Am J Med* 2008; 121: 79.e1–7.
78. Whitmore KE. Complementary and alternative therapies as treatment approaches for interstitial cystitis. *Rev Urol* 2002; 4 (Suppl 1): S28–35.
79. Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 178: 145–52.

Priv.-Doz. Dr. med. Arndt van Ophoven

Geboren 1968 in Steinfurt, Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster von 1988–1995, Promotion 1995, Assistent der urologischen Universitätsklinik Bochum 1995–1998, postdoctoral Fellowship im Dept. of Urology, UCLA Los Angeles von 1998–1999, Mitarbeiter der urologischen Universitätsklinik Münster 1999–2008, zuletzt als Leiter der Sektion Neuro-Urologie und Koordinator des Kontinenzentrums der Univ.-Kliniken Münster, Facharzt für Urologie seit 2002, Habilitation und Venia legendi für Urologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster 2006. In der ersten Jahreshälfte 2008 Oberarzt am Ev. Krankenhaus Oberhausen, seit Juli 2008 Leitender Arzt des Schwerpunktes für Neurourologie am Universitätsklinikum Marienhospital Herne, Ruhr-Universität Bochum.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)