



## Blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur

Datum	23 juli 2013
Status	Definitief



## Colofon

Volgnummer	2013082199
Contactpersoon	mw. E.C.M. Visser +31 (0)20 797 87 75
Sector	Zorg
Auteur(s)	Drs. J.S. Frankema-Mourer, internist Drs. H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G Mw. E.C.M. Visser



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

### **Inleiding—7**

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7
- 1.3 Leeswijzer—7

### **2 Wanneer valt een zorgvorm onder de te verzekeren prestatie en hoe beoordeelt het CVZ dit?—9**

- 2.1 Relevante wet- en regelgeving—9
- 2.2 Hoe toetst het CVZ—9

### **3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria—11**

- 3.1 Blaasinstillatie met spoelvoestoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur te verzekeren zorg?—11
- 3.2 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk—11

### **4 Standpunt en consequenties—13**

- 4.1 Standpunt—13
- 4.2 Consequenties voor de praktijk—13
  - 4.2.1 Geneeskundige zorg—13
  - 4.2.2 Hulpmiddelenzorg—13



## Samenvatting

Blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen vindt – afhankelijk van de indicatie – zowel in het ziekenhuis plaats als in de thuissituatie.

Reguliere blaasspoelvloeistoffen – zijnde medische hulpmiddelen – zijn als te verzekeren prestatie opgenomen onder de hulpmiddelenzorg. Het gaat daarbij om oplossingen van 0,9% NaCl en aanzurende middelen (citroenzuur/magnesiumcitraat).

Blaasspoelvloeistoffen, waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur zijn toegevoegd, zijn eveneens als medisch hulpmiddel op de markt gebracht. Deze blaasspoelvloeistoffen zijn veel duurder dan reguliere spoelvloeistoffen en worden – bij toepassing in de thuissituatie – vergoed door de zorgverzekeraars via de G-standaard van de Z-index. De belangrijkste indicatie voor blaasspoelingen met deze vloeistoffen is interstitiële cystitis, maar ze kunnen ook worden toegepast voor de behandeling van andere vormen van chronische cystitis, zoals chemotherapie- en radiatie geïnduceerde cystitis, recidiverende bacteriële cystitis en ook voor het overactieve blaassyndroom. De spoelvloeistof wordt via een tijdelijke katheter gedurende 30 minuten tot 2 uur in de blaas achter gelaten. De behandeling vindt in eerste instantie wekelijks gedurende 4 tot 6 weken plaats en kan vervolgens maandelijks voor een langere periode worden herhaald.

Een zorgverzekeraar heeft het CVZ gevraagd te beoordelen of blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur is toegevoegd, voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk bij de genoemde indicaties.

Uit de 'Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk van blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur' blijkt dat in de literatuur geen bewijs van voldoende methodologische kwaliteit beschikbaar is, om instillatie therapie met vloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur als effectieve behandeling voor interstitiële cystitis en andere vormen van chronische cystitis te beschouwen. Daarom voldoet blaasinstillatie met spoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur, naar het oordeel van het CVZ, niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Nu blaasinstillatie met spoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, is deze behandeling op dit moment geen te verzekeren prestatie (basisverzekering).





## Inleiding

### 1.1

#### **Aanleiding**

De aanleiding voor dit standpunt is een verzoek van een zorgverzekeraar aan het CVZ om te beoordelen of het spoelen met blaasvloeistoffen waaraan met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur is toegevoegd, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### 1.2

#### **Centrale vraag**

De belangrijkste indicatie voor blaasspoelingen met blaasvloeistoffen waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur is toegevoegd, is interstitiële cystitis, maar ze kunnen ook worden toegepast voor de behandeling van andere vormen van chronische cystitis, zoals chemotherapie- en radiatie geïnduceerde cystitis, recidiverende bacteriële cystitis en ook voor het overactieve blaassyndroom. De centrale vraag van dit standpunt is of spoelen met blaasvloeistoffen (blaasinstillatie) waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur is toegevoegd, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij genoemde indicaties.

### 1.3

#### **Leeswijzer**

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een zorgvorm aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 gaan wij nader in op de vraag of blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur is toegevoegd voldoet aan deze criteria onder verwijzing naar de uitgebreide achtergrondrapportage (bijlage). In hoofdstuk 4 volgt het standpunt en de consequenties voor de uitvoeringspraktijk.



## 2 Wanneer valt een zorgvorm onder de te verzekeren prestatie en hoe beoordeelt het CVZ dit?

### 2.1 Relevante wet- en regelgeving

Een zorgvorm valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer deze onder meer voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet (Zvw) beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer deze (één van) deze risico's dekt. Artikel 10 Zvw beschrijft als te verzekeren risico's de behoefte aan 'geneeskundige zorg' en 'hulpmiddelenzorg'. In artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering (Bzv) is de te verzekeren prestatie 'geneeskundige zorg' omschreven. Het betreft zorg zoals huisartsen, medisch specialisten, [...], die plegen te bieden. Verder is in artikel 2.9, eerste lid, van het Besluit zorgverzekeringen (Bzv) geregeld dat hulpmiddelenzorg de bij ministeriële regeling aangewezen, functionerende hulpmiddelen en verbandmiddelen omvat.

Artikel 2.1, tweede lid, Bzv beschrijft het tweede criterium: een zorgvorm valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer die volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

### 2.2 Hoe toetst het CVZ

Nadat wij hebben vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 Zvw dekt, bepalen we of de zorgvorm voldoet aan het criterium de stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*<sup>1</sup>. Wij onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen wij de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is het algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kan het CVZ beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoeg nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

<sup>1</sup> Rapport "Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk" d.d. 5 november 2007, te downloaden van de site van het CVZ



### 3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria

#### 3.1 **Blaasinstillatie met spoelvroestoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur te verzekeren zorg?**

Blaasinstillatie met spoelvroestoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur wordt zowel poliklinisch toegepast als in de thuissituatie. Als het gaat om een poliklinische behandeling, dan valt de behandeling onder de te verzekeren prestatie 'geneeskundige zorg, zoals medisch specialisten die plegen te bieden', mits de behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (artikel 2.1, tweede lid, Bzv).

In de thuissituatie is het de vraag of genoemde blaasspoelvroestoffen tot de te verzekeren prestatie hulpmiddelenzorg behoren. Zoals in paragraaf 2a is aangegeven, omvat de hulpmiddelenzorg de bij ministeriële regeling aangewezen, functionerende hulpmiddelen en verbandmiddelen. Deze aanwijzing heeft plaatsgevonden in de Regeling zorgverzekering (Rzv). In artikel 2.6, onderdeel d, en artikel 2.11, Rzv zijn de hulpmiddelen te gebruiken bij urinelozing en defecatie functiegericht omschreven. In artikel 2.11, eerste lid, is beschreven dat het gaat om: *Uitwendige hulpmiddelen met al dan niet inwendige onderdelen te gebruiken bij stoornissen in de functies gerelateerd aan urinelozing en defecatie.*

In de toelichting op dit artikellid is beschreven dat noodzakelijke toebehoren deel uitmaken van deze te verzekeren prestatie. Bij een katheter gaat het dan bijvoorbeeld om glijvroestof en blaasvloestoffen.

De conclusie is dat blaasvloestoffen als te verzekeren prestatie zijn opgenomen onder de hulpmiddelenzorg. Het gaat daarbij om reguliere blaasspoelvroestoffen, zoals oplossingen van 0,9% NaCl en aanzurende middelen (citroenzuur/magnesiumcitraat).

Bij deze beoordeling gaat het om blaasinstillatie, waarbij gespoeld wordt met blaasvloestoffen waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur is toegevoegd. De vraag is nu of spoelen met deze blaasvloestoffen, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij eerder genoemde indicaties.

#### 3.2 **Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk**

Uit de 'Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk van blaasvloestoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur' blijkt het volgende.

Het blaasepitheel wordt bedekt met een laag glycosaminoglycanen (GAG), die een barrièrefunctie vervult tegen onder meer toxische stoffen en bacteriën. Interstitiële cystitis, ook wel het blaaspijn syndroom genoemd, en andere vormen van chronische cystitis, zoals chemotherapie geïnduceerde- en radiatiecystitis, recidiverende bacteriële urineweginfecties en ook het overactief blaas syndroom, zijn geassocieerd met een defect in deze GAG laag.

Behandeling met blaasspoelvroestoffen met GAG, namelijk chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur kan verricht worden als behandeling voor interstitiële cystitis en andere vormen van chronische cystitis om de GAG laag te herstellen. De spoelvroestof wordt via een tijdelijke katheter gedurende 30 minuten tot 2 uur in de blaas achtergelaten. De behandeling vindt in eerste instantie wekelijks gedurende 4 tot 6 weken plaats en kan vervolgens maandelijks voor een langere periode worden herhaald.

Er is in de literatuur geen bewijs van voldoende methodologische kwaliteit om instillatie therapie met vloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur als effectieve behandeling voor interstitiële cystitis en andere vormen van chronische cystitis te beschouwen. Derhalve voldoet blaasinstillatie met spoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur, naar het oordeel van het CVZ, niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor de uitgebreide beoordeling verwijzen wij naar de bijgevoegde achtergrondrapportage. Deze achtergrondrapportage is in de aprilvergadering van de Wetenschappelijke Advies Raad van het CVZ besproken en akkoord bevonden.

## 4 Standpunt en consequenties

### 4.1 **Standpunt**

Blaasinstillatie met blaasspoelvloeistoffen waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur is toegevoegd, voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Deze behandeling is op dit moment geen te verzekeren prestatie (basisverzekering).

### 4.2 **Consequenties voor de praktijk**

#### 4.2.1 *Geneeskundige zorg*

Als de blaasinstillatie met spoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur in de polikliniek van het ziekenhuis plaatsvindt, vindt financiering plaats via de DBC-systematiek. Om ervoor te zorgen dat deze zorg niet langer wordt gefinancierd vanuit de basisverzekering, zal de kleuring van de betreffende DBC moeten worden gewijzigd. Hiertoe zal een wijzigingsverzoek naar DBC-onderhoud worden gestuurd.

#### 4.2.2 *Hulpmiddelenzorg*

In de thuissituatie worden deze blaasspoelvloeistoffen op dit moment gefinancierd vanuit de te verzekeren prestatie hulpmiddelenzorg. Zorgverzekeraars gebruiken de G-Standaard van Z-index voor het verwerken van declaraties voor onder meer katheters en blaasvloeistoffen. Spoelvloeistoffen waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur is toegevoegd, zijn in deze database opgenomen onder de productgroep 'katheters' met de status 'hulpmiddel' (code H). Vanwege deze statusaanduiding worden deze spoelvloeistoffen via deze database automatisch vergoed. Nu deze blaasvloeistoffen geen te verzekeren prestatie zijn, zullen we zorgverzekeraars erop wijzen dat deze vergoedingsstatus in de G-Standaard dient te worden aangepast.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*







## Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Blaasvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur

Datum 23 juli 2013  
Status Definitief



## Colofon

Volgnummer	2013084487
Contactpersoon	mw. E.C.M. Visser +31 (0)20 797 87 75
Sector	Zorg
ICD-10 code	N30.1 interstitiële cystitis, N30.9 cystitis niet gespecificeerd: recidiverende bacteriële cystitis en chemotherapie geïnduceerde cystitis N30.4 radiatiecystitis, N32.9.aandoening van blaas niet gespecificeerd: overactieve blaassyndroom
Status Auteur(s)	Bijlage Drs. J.S. Frankema-Mourer, internist Drs. H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G Mw. E.C.M. Visser



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

<b>1</b>	<b>Inleiding—7</b>
1.1	Aanleiding—7
1.2	Achtergrond Interstitiële cystitis/blaaspijnsyndroom—7
1.2.1	Begrippen—7
1.2.2	(Patho)fysiologie—7
1.2.3	Prevalentie—7
1.2.4	Spontaan beloop—8
1.2.5	Diagnostiek—8
1.2.6	Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling—8
1.2.7	(Nieuwe) interventie—8
1.2.8	Andere indicaties—8
1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—9
1.3.1	Vraagstelling—9
1.3.2	Interstitiële cystitis—9
1.3.3	Chemotherapie geïnduceerde en radiatiecystitis—10
1.3.4	Recidiverende bacteriële cystitis—10
1.3.5	Overactief blaassyndroom—11
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies—13</b>
2.1	Zoektermen—13
2.2	Databases & websites—13
2.3	Selectiecriteria—13
<b>3</b>	<b>Resultaten—15</b>
3.1	Resultaten literatuursearch—15
3.2	Effectiviteit—15
3.2.1	Effectiviteit bij interstitiële cystitis/blaaspijn syndroom—15
3.2.2	Effectiviteit bij radiatiecystitis—16
3.2.3	Effectiviteit bij recidiverende bacteriële cystitis—16
3.2.4	Effectiviteit bij overactief blaassyndroom—16
3.3	Standpunten en richtlijnen—17
<b>4</b>	<b>Bespreking—19</b>
<b>5</b>	<b>Inhoudelijke consultatie—21</b>
<b>6</b>	<b>Standpunt stand van wetenschap &amp; praktijk—23</b>
6.1	Ingangsdatum— <b>Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.</b>
	<b>Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies—25</b>
	<b>Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—33</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht van standpunten—37</b>
	<b>Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen—38</b>

## **Bijlage 5 Literatuurlijst—39**

## Samenvatting

Dit rapport betreft beoordeling van stand van de wetenschap en praktijk van blaasspoelstoffen met chondroitinesulfaat en/of hyaluronzuur.

Het blaasepitheel wordt bedekt met een laag glycosaminoglycanen (GAG), die een barrièrefunctie vervult tegen oa toxische stoffen en bacteriën. Interstitiële cystitis, ook wel het blaaspijn syndroom genoemd, en andere vormen van chronische cystitis, zoals chemotherapie geïnduceerde- en radiatiecystitis, recidiverende bacteriële urineweginfecties en ook het overactief blaassyndroom, zijn geassocieerd met een defect in deze GAG laag.

Behandeling met blaasspoelstoffen met GAG, namelijk chondroitinesulfaat en/of hyaluronzuur kan verricht worden als behandeling voor interstitiële cystitis en andere vormen van chronische cystitis om de GAG laag te herstellen. De spoelstof wordt via een tijdelijke katheter gedurende 30 minuten tot 2 uur in de blaas achter gelaten. De behandeling vindt in eerste instantie wekelijks gedurende 4 tot 6 weken plaats en kan vervolgens maandelijks voor een langere periode worden herhaald.

Er is in de literatuur geen bewijs van voldoende methodologische kwaliteit om instillatie therapie met vloeistoffen met chondroitinesulfaat en/of hyaluronzuur als effectieve behandeling voor interstitiële cystitis en andere vormen van chronische cystitis te beschouwen. Derhalve voldoet blaasinstillatie met spoelstoffen met chondroitinesulfaat en/of hyaluronzuur, naar het oordeel van het CVZ, niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.





# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Reguliere blaasspoelvloeistoffen zijn onder de te verzekeren prestatie 'hulpmiddelenzorg' opgenomen in de regeling zorgverzekering. Oplossingen van 0,9% NaCl zijn voorbeelden van spoelvloeistoffen die kunnen worden gebruikt om de katheter te spoelen. Ook worden spoelvloeistoffen gebruikt om de urine aan te zuren (aanzurende middelen). Dit voorkomt katheteraanslag, de vorming van gruis en blaasstenen.

Spoelvloeistoffen, waaraan chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur zijn toegevoegd, zijn veel duurder dan reguliere blaasspoelvloeistoffen en worden vergoed door de zorgverzekeraars via de G-standaard van de Z-index. De belangrijkste indicatie voor blaasspoelingen met deze vloeistoffen is interstitiële cystitis, maar ze kunnen ook worden toegepast voor de behandeling van andere vormen van chronische cystitis, zoals chemotherapie- en radiatie geïnduceerde cystitis, recidiverende bacteriële cystitis en ook voor het overactieve blaassyndroom.

Een zorgverzekeraar heeft het CVZ gevraagd te beoordelen of blaasspoelvloeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur voldoen aan de stand van de wetenschap en de praktijk bij de genoemde indicaties.

## 1.2 Achtergrond Interstitiële cystitis/blaaspijnsyndroom

### 1.2.1 *Begrippen*

Interstitiële cystitis, ook wel het blaaspijn syndroom genoemd, is een chronische blaasaandoening, die gepaard gaat met pijn in de blaas (regio), abnormale aandrang, frequente en nachtelijke mictie gedurende tenminste 6 weken in de afwezigheid van aanwijsbare oorzaken<sup>1-3</sup>. Slechts een klein deel van de patiënten heeft inflammatie van de blaas, waarbij 10% ulcera in de blaas heeft; de zogenaamde ulcera van Hunner, die pathognomonisch zijn voor de ziekte<sup>2,4</sup>. Interstitiële cystitis is geassocieerd met systemische auto-immuun aandoeningen zoals SLE en Morbus Sjögren, functionele syndromen zoals irritable bowel syndroom en fibromyalgie en psychiatrische ziekten zoals depressie<sup>2,4</sup>.

### 1.2.2 *(Patho)fysiologie*

De pathofysiologie van interstitiële cystitis is onduidelijk, maar is waarschijnlijk multifactorieel bepaald<sup>2,4</sup>. De hypothese is dat een beschadiging van de blaaswand bij een verstoorde blaasepitheel barrière leidt tot onder andere neurogene inflammatie met neuronale sensitatie, mestcelactivatie en auto-immuniteit<sup>2,4</sup>. Het blaasepitheel wordt bedekt door een laag glycosaminoglycanen (GAG). Bij interstitiële cystitis is een defect in de GAG laag van in het bijzonder chondroïtinesulfaat beschreven, hetgeen leidt tot een verhoogde permeabiliteit van het blaasepitheel voor allerlei factoren (toxische stoffen, bacteriën en dergelijke) met uiteindelijk weefselschade tot gevolg<sup>5</sup>.

### 1.2.3 *Prevalentie*

De prevalentie is moeilijk vast te stellen door gebruik van verschillende definities en varieert van 197 tot 850/100.000 vrouwen en 41-60/100.000 mannen<sup>2</sup>. De aandoening komt vaker op oudere leeftijd (>40 jaar) voor en meer bij vrouwen dan mannen (5-10:1)<sup>4</sup>.

- 1.2.4 Spontaan beloop**  
 Interstitiële cystitis begint in de meerderheid van de gevallen geleidelijk met een toename van symptomen in de loop van de tijd<sup>1</sup>. Het klinisch beloop varieert en wordt gekenmerkt door flares (verergeringen) en remissies, waarbij uitlokkende factoren oa cafeïne, stress, allergieën, seksuele activiteit en de premenstruele fase kunnen zijn<sup>4</sup>. Patiënten met interstitiële cystitis hebben een verminderde kwaliteit van leven.
- 1.2.5 Diagnostiek**  
 De diagnose wordt gesteld aan de hand van de symptomen en na aansluiten van andere onderliggende oorzaken<sup>2</sup>. De diagnostiek bestaat uit anamnese, lichamelijk onderzoek en urine onderzoek. Indien er ook sprake is van hematurie, dient nog urine cytologie en een cystoscopie verricht te worden met name om een maligniteit uit te sluiten<sup>2</sup>. Met cystoscopie kunnen ook in de blaaswand ulcera van Hunner of glomerulaties, dwz petechiën niet specifiek voor interstitiële cystitis, aangetoond worden<sup>4</sup>.
- 1.2.6 Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling**  
 Er zijn vele behandelingen beschreven (>180), zoals lifestyle aanpassingen, fysiotherapie, orale medicatie, blaasinstillatie (of intravesicale instillatie) therapie, neuromodulatie en chirurgische interventie<sup>4,6</sup>. Omdat er slechts beperkte data zijn over de effectiviteit van de verschillende behandelingen, is er geen consensus over de optimale therapie en wordt deze bepaald aan de hand van de kenmerken van de individuele patiënt.
- 1.2.7 (Nieuwe) interventie**  
 Blaasinstillatie met spoelmiddelen met GAG, zoals chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur, kan een defect in de GAG laag van het blaasepitheel herstellen, zoals beschreven voor chondroïtinesulfaat in dierexperimenteel onderzoek<sup>7</sup>. Het is een relatief eenvoudige procedure met weinig bijwerkingen. De spoelvoeistof wordt via een tijdelijke katheter gedurende 30 minuten tot 2 uur in de blaas achtergelaten. De behandeling wordt in eerste instantie wekelijks verricht gedurende 4 tot 6 weken en vervolgens maandelijks voor een langere periode, afhankelijk van de respons.
- 1.2.8 Andere indicaties**  
 Deze rapportage richt zich primair op de behandeling van interstitiële cystitis. Andere indicaties, waarvoor blaasspoelvoeistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur, als behandeling worden toegediend, werden ook onderzocht. Het gaat daarbij om chemotherapie geïnduceerde- en radiatiecystitis, recidiverende bacteriële cystitis en het overactief blaassyndroom.

### **Chemotherapie geïnduceerde- en radiatiecystitis**

Door blaasspoelingen met cytostatica (bv. mitomycine) voor de lokale behandeling van blaascarcinoom of tgv toxische metaboliëten van renaal geklaarde chemotherapie (bv. cyclofosfamide of ifosfamide) kan een cystitis ontstaan<sup>8</sup>. Hydratie en behandeling met mesna kunnen cystitis voorkomen, indien cyclofosfamide of ifosfamide gegeven wordt. Radiatiecystitis ontstaat na radiotherapie voor maligniteiten in het kleine bekken, zoals prostaat-, blaas-, rectum- of cervixcarcinoom. De prevalentie van radiatiecystitis is 9% na full dose radiotherapie, slechts 5% verloopt ernstig<sup>8</sup>. Acute radiatiecystitis ontstaat direct na de bestraling en verloopt meestal mild en is self-limiting<sup>9</sup>. Chronische radiatiecystitis kan na 6 maanden tot 20 jaar ontstaan<sup>9</sup>.

Indien er sprake is van een hemorrhagische cystitis, bestaat de behandeling primair uit superhydratie en continue blaasspoelingen en afhankelijk van de ernst uit meer agressieve aanvullende therapieën zoals bloed en trombocyten transfusies, cystoscopie met stolselvacuatie, embolisatie, hyperbare zuurstof therapie (radiatiecystitis) of zelfs chirurgische interventie<sup>8</sup>.

### **Recidiverende bacteriële cystitis**

Er is sprake van recidiverende urineweginfecties bij  $\geq 2$  infecties per 6 maanden of  $\geq 3$  infecties per jaar<sup>10</sup>. Ze treden met name op bij jonge en postmenopausale vrouwen. Profylactische behandeling bestaat uit maatregelen zoals leefregels en antibiotische profylaxe, continu of post-coitum of antibiotische zelfbehandeling ten tijde van een urineweginfectie<sup>10,11</sup>.

### **Overactief blaassyndroom**

Het overactieve blaassyndroom wordt gekenmerkt door symptomen van abnormale aandrang, frequente en nachtelijke mictie, met of zonder urine incontinentie zonder aanwijsbare onderliggende pathologie<sup>12</sup>. De pathogenese is onduidelijk, maar waarschijnlijk multifactorieel bepaald en geassocieerd met detrusor (blaasspier) overactiviteit<sup>12</sup>. De prevalentie is 12-17% en komt met name bij een leeftijd boven 40 jaar voor<sup>12</sup>. De primaire behandeling bestaat uit leefregels, bekkenbodempfysotherapie en behandeling met anticholinergica<sup>12</sup>.

## **1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek**

### *1.3.1*

#### *Vraagstelling*

Voldoet de behandeling van

- interstitiële cystitis;
- chemotherapie geïnduceerde en radiatiecystitis;
- recidiverende bacteriële cystitis;
- overactief blaassyndroom,

met blaasspoelstoffen met chondroitinesulfaat en/of hyaluronzuur aan de stand van de wetenschap en de praktijk?

### *1.3.2*

#### *Interstitiële cystitis*

#### **Patiëntenpopulatie**

Patiënten met interstitiële cystitis.

#### **Relevante uitkomstmaten**

- Afname van symptomen en problemen, gerelateerd aan interstitiële cystitis, gemeten met de gevalideerde O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) en Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI)
- Afname van mictie/diurese frequentie
- Verbetering van pijnscore met de Visual Analogue Scale (VAS)
- Verbetering van kwaliteit van leven (QoL) score

#### **Relevante follow-up duur**

Tenminste 6 maanden

#### **Vereiste methodologische studiekenmerken**

Aangezien interstitiële cystitis een aandoening is, die gepaard gaat met een wisselend beloop en er geen standaard behandeling is, zijn gerandomiseerde studies nodig, waarbij blaasinstillatie met spoelstoffen met chondroitinesulfaat en/of

hyaluronzuur met placebo spoelvroelieistoffen wordt vergeleken. Omdat de symptomen en uitkomstmaten subjectief zijn, heeft een dubbele blindering de voorkeur.

Tevens is deze vraagstelling of blaasspoelvroelieistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur effectief zijn, bekeken voor de andere indicaties, waarbij een defect in de GAG laag in de pathofysiologie een rol kan spelen:

- chemotherapie geïnduceerde of radiatiecystitis;
- recidiverende bacteriële cystitis;
- overactief blaassyndroom.

### 1.3.3 *Chemotherapie geïnduceerde en radiatiecystitis*

#### **Patiëntenpopulatie**

Patiënten met chemotherapie of radiatie geïnduceerde cystitis

#### **Relevante uitkomstmaten**

- Afname van symptomen: hematurie, mictie/diurese frequentie
- Verbetering van pijnscore (VAS)
- Verbetering van kwaliteit van leven (QoL) score

#### **Relevante follow-up duur**

Tenminste 6 maanden

#### **Vereiste methodologische studiekekenmerken**

Aangezien het een nieuwe behandeling voor deze indicatie betreft, zijn gerandomiseerde studies wenselijk, waarbij blaasinstillatie met spoelvroelieistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur met één van de standaardbehandelingen wordt vergeleken. Dubbele blindering van behandelaars en patiënten is niet mogelijk.

### 1.3.4 *Recidiverende bacteriële cystitis*

#### **Patiëntenpopulatie**

Patiënten met recidiverende bacteriële cystitis

#### **Relevante uitkomstmaten**

- Afname van aantal bacteriële urineweginfecties

#### **Relevante follow-up duur**

Tenminste 1 jaar om afname van recidiverende bacteriële infecties te kunnen beoordelen.

#### **Vereiste methodologische studiekekenmerken**

Aangezien het een nieuwe behandeling voor deze indicatie betreft, zijn gerandomiseerde studies wenselijk, waarbij blaasinstillatie met spoelvroelieistoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur met de standaardbehandeling, namelijk antibioticaprofylaxe gedurende 6 maanden-1 jaar, wordt vergeleken. Dubbele blindering van behandelaars en patiënten is niet mogelijk.

1.3.5 *Overactief blaassyndroom*

**Patiëntenpopulatie**

Patiënten met overactief blaassyndroom

**Relevante uitkomstmaten**

- Afname van mictie/diurese frequentie
- Verbetering van kwaliteit van leven (QoL)
- Gebruik van anticholinergica

**Relevante follow-up duur**

Tenminste 6 maanden

**Vereiste methodologische studiekekenmerken**

Aangezien het een nieuwe behandeling voor deze indicatie betreft, zijn gerandomiseerde studies wenselijk, waarbij blaasinstillatie met spoelvoelstoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur met de standaardbehandeling, namelijk anticholinergica, wordt vergeleken. Dubbele blindering van behandelaars en patiënten is niet mogelijk.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoektermen

Het CVZ heeft in november 2012 een literatuur search verricht met de zoektermen 'Chondroitine sulphate', 'Hyaluronic acid', 'Interstitial cystitis', 'Radiation-induced cystitis', 'Recurrent urinary tract infection' and 'Overactive bladder'. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 2.

### 2.2 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen of standpunten voor de behandeling van Interstitial Cystitis: AETNA, CIGNA, AHRQ, Centers for Medicaid and Medicare (CMS), IQWiG, G-BA, Regence Group, KCE, NICE, en de HTA-database (CRD), National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, NICE, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), American Urological Association (AUA), European Association of Urology (EUA).

### 2.3 Selectiecriteria

In –en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusiecriteria:

- Toepassing chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur
- Systematische reviews
- Vergelijkende studies
- Gerandomiseerde studies
- Interstitiële cystitis/blaaspijn syndroom
- Chemotherapie geïnduceerde cystitis
- Radiatiecystitis
- Recidiverende bacteriële cystitis
- Overactief blaassyndroom

Exclusiecriteria:

- Beschrijvende reviews
- Case series





## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn in de search in totaal 42 publicaties (waarvan 25 indicatie interstitiële cystitis), 1 standpunt en 4 richtlijnen (allen indicatie interstitiële cystitis) gevonden. Na selectie door twee beoordelaars op basis van de abstracts bleven er 24 studies, 1 standpunt en 4 richtlijnen over, die volledig zijn bekeken. Uiteindelijk werden in totaal 7 vergelijkende studies, geselecteerd: 2 placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies<sup>13,14</sup> en 1 prospectief vergelijkende studie<sup>15</sup> voor de behandeling van interstitiële cystitis, 1 gerandomiseerde studie voor de behandeling van radiatiecystitis<sup>16</sup>, 1 prospectief vergelijkende studie voor de preventie van radiatiecystitis<sup>17</sup>, 2 gerandomiseerde studies, waarvan 1 placebo gecontroleerd, voor de behandeling van recidiverende urineweginfecties<sup>18,19</sup> en 1 gerandomiseerde studie voor de behandeling van overactief blaassyndroom<sup>20,21</sup>.

De kenmerken en resultaten van de in de search gevonden studies zijn weergegeven in bijlage 1. In deze bijlage is ook weergegeven welke studies om welke reden zijn geëxcludeerd.

Het gevonden standpunt en de gevonden richtlijnen zijn weergegeven in bijlage 3 en 4.

### 3.2 Effectiviteit

#### 3.2.1 *Effectiviteit bij interstitiële cystitis/blaaspijn syndroom*

Er zijn 2 multicenter, gerandomiseerde, dubbelblind placebo-gecontroleerde studies door Nickel et al. gepubliceerd<sup>13,14</sup>. In beide studies werden patiënten behandeld met wekelijkse blaasinstillaties met chondroitinesulfaat 2% vs. placebo gedurende 6 weken<sup>13</sup> of 8 weken<sup>14</sup>. De effectiviteit werd beoordeeld mbv subjectieve uitkomstmaten zoals de GRA, een schaal, waarmee de patiënten een verandering in de conditie aangaven (primaire eindpunt) en aan de hand van andere vragenlijsten gevalideerd voor interstitiële cystitis: ICSI en ICPI, en verder ook de mictiefrequentie, QoL en pijnscores (secundaire eindpunten). In beide studies waren er zowel voor het primaire als de secundaire eindpunten verbeteringen na behandeling met chondroitinesulfaat, die niet statistisch significant verschillend waren tussen beide groepen (tabel 1). Beide studies hadden patiënten aantallen van respectievelijk 65<sup>13</sup> en 98 patiënten<sup>14</sup> en waren underpowered. De follow-up duur was kort.

Verder is er een prospectief vergelijkende studie van matige kwaliteit bij een geselecteerde groep patiënten met interstitiële cystitis met een kleine blaascapaciteit verricht<sup>15</sup>. Ze werden behandeld met hydrodistensie, gecombineerd met blaasinstillaties met hyaluronzuur 40 mg (N=20) of heparine (N=16) of zonder blaasinstillatie (controlegroep N=11) gedurende 3 maanden. Bij 2 patiënten werd de behandeling met hyaluronzuur maandelijks gecontinueerd. In deze studie werden er statistisch significante verbeteringen in mictiefrequentie, VAS pijnscore en blaascapaciteit binnen de hyaluronzuur (3, 6 en 9 maanden) en heparine groepen (3 en 6 maanden) en geen verbeteringen binnen de controlegroep (3 en 6 maanden, 9 maanden niet gemeten) geobserveerd (tabel 1). Dit werd echter niet statistisch tussen de groepen getest. Er werd aangetoond, dat er meer verbetering in

subjectieve symptomen was in de hyaluronzuur groep tov de heparine groep na 6 en 9 maanden en zeer waarschijnlijk ook tov de controlegroep na 6 maanden. Er werd echter geen statistische vergelijking met de controlegroep gemaakt.

### 3.2.2 *Effectiviteit bij radiatiecystitis*

In 2012 is er 1 gerandomiseerde studie gepubliceerd, waarbij behandeling van radiatiecystitis met blaasinstillaties met hyaluronzuur werd vergeleken met behandeling met hyperbare zuurstof<sup>16</sup>. Het betrof een heterogene groep patiënten (N=36), die behandeld was met radiotherapie voor maligniteiten in het kleine bekken en hemorrhagische cystitis had ontwikkeld. Er werden geen verschillen gevonden in complete respons (afwezigheid van alle symptomen) na 6, 12 en 18 maanden tussen beide groepen (tabel 1). Alleen in de hyaluronzuurgroep was er een significante afname in mictiefrequentie na 12 maanden. Er was een statistisch significante verbetering in de VAS pijnscores gedurende de follow-up binnen beide groepen (tabel 1).

Een prospectieve vergelijkende studie heeft de preventie van radiatie cystitis met intravesicale instillaties met chondroïtinesulfaat 0.2% wekelijks gedurende 6 weken vs. geen behandeling onderzocht<sup>17</sup>. Twintig vrouwen met verschillende gynaecologische maligniteiten werden geïncludeerd. De uitkomsten werden gemeten aan de hand van vragenlijsten (VAS acceptibiliteit en pijnscores en QoL score mbt mictie en diurese). Er werd een trend, een verbetering in de symptomen (tabel 1), beschreven in de behandelde groep, maar statistische tests ter vergelijking van beide groepen worden niet vermeld in het artikel. De follow-up duur was erg kort met 8 weken.

### 3.2.3 *Effectiviteit bij recidiverende bacteriële cystitis*

Er zijn 2 gerandomiseerde studies gepubliceerd waarbij de behandeling van recidiverende urineweginfecties werd onderzocht<sup>18,19</sup>.

Een studie was een dubbelblind placebo-gecontroleerd uitgevoerde studie bij 57 vrouwen<sup>18</sup>. Patiënten werden wekelijks gedurende 4 weken en daarna maandelijks gedurende 5 maanden behandeld met blaasinstillaties met hyaluronzuur 1.6% en chondroïtinesulfaat 2.0%. Er was een significante afname in het aantal urineweginfecties na 12 maanden en de duur tot een urineweginfectie in de behandelde groep (tabel 1). De behandeling werd echter niet vergeleken met antibioticaprofylaxe.

De andere gerandomiseerde studie (n=28) heeft intravesicale instillatie met hyaluronzuur 800 mg en chondroïtinesulfaat 1g wekelijks gedurende 4 weken, daarna 2-wekelijks gedurende 1 maand, vergeleken met antibioticaprofylaxe cotrimoxazol 240 mg/week gedurende 6 weken<sup>19</sup>. Omdat antibioticaprofylaxe dagelijks wordt geadviseerd bij recidiverende urineweginfecties en gedurende een langere periode nl. 6 tot 12 maanden, was de controle behandeling niet de standaard behandeling. Na 12 maanden waren er significant verbeteringen in aantal urineweginfecties, mictiefrequentie, VAS pijnscore en QoL in de groep met blaasinstillaties, terwijl er na 2 maanden geen statistisch significante verschillen waren (Bijlage 1).

### 3.2.4 *Effectiviteit bij overactief blaassyndroom*

Er is 1 gerandomiseerde studie naar de behandeling van overactief blaassyndroom met 2 publicaties over de follow-up na 12 en 24 maanden<sup>20,21</sup>. 82 vrouwen werden gerandomiseerd naar behandeling met intravesicale instillaties met chondroïtinesulfaat 0.2% wekelijks gedurende 1 maand en daarna maandelijks

gedurende 3 maanden (totaal periode van 4 maanden) vs. detrusitol 1dd 4 mg gedurende een onduidelijke periode. Na 12 en 24 maanden was er een significante verbetering van "totale symptomen" binnen de chondroitinesulfaat groep en alleen bij 12 maanden binnen de controlegroep (tabel 1). De chondroitinesulfaat groep heeft significant betere resultaten (onduidelijk of het "totale symptomen" betreft) bij 12 en 24 maanden, maar p-waarden worden niet genoemd. De mictiefrequentie en nycturie namen significant af in de chondroitinesulfaat groep na 12 en 24 maanden, maar niet in de placebogroep (tabel 1). Het is onduidelijk of het verschil tussen de groepen significant is. Voor zowel "totale symptomen" als mictie en nycturie frequentie neemt het effect na 24 maanden af. De verbetering in QoL was niet significant verschillend tussen beide groepen na 12 maanden. Na 24 maanden had alleen de chondroitinesulfaat groep nog een statistisch significante verbetering in QoL. Na 12 en 24 maanden had respectievelijk 65.5% en 90.6 % van de chondroitinesulfaat groep weer anticholinerge medicatie (tabel 1).

### 3.3 Standpunten en richtlijnen

Er zijn 4 richtlijnen voor interstitiële cystitis van de American Urological Association (AUA)<sup>22,23</sup>, Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence<sup>3</sup>, Japanese Urological Association (JAU)<sup>24,25</sup> en van de European Association of Urology (EAU)<sup>26</sup> (Bijlage 4).

In de richtlijn van de UAU uit 2011 wordt blaasinstillatie met hyaluronzuur en/of chondroitinesulfaat niet besproken als mogelijke behandeling<sup>22,23</sup>.

De richtlijn van de Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence (2010)<sup>3</sup> en de Japanse richtlijn (2009)<sup>24,25</sup> geeft de laagste graad van aanbeveling voor de behandeling met hyaluronzuur of chondroitinesulfaat vanwege het laagste bewijsniveau of inconsistente of inconclusieve studies.

Volgens de richtlijn van de EAU kan de behandeling met hyaluronzuur en chondroitinesulfaat overwogen worden (aanbevelingsgraad B (A-C)), voordat gestart wordt met meer invasieve therapie<sup>26</sup>.

Er is 1 standpunt door de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) gepubliceerd (Bijlage 3)<sup>27</sup>. Dit inmiddels verouderde standpunt dateert uit 2006 en is gebaseerd op 2 niet-vergelijkende studies. Het standpunt is dat er slechts beperkt bewijs is voor de effectiviteit van chondroitinesulfaat voor interstitiële cystitis. Meer prospectieve gerandomiseerde studies zijn nodig om de effectiviteit van chondroitinesulfaat voor interstitiële cystitis te beoordelen.



## 4 Bespreking

Er zijn 2 placebo gecontroleerde RCTs, die niet een significant verschil in respons laten zien na blaasinstillatie met chondroïtinesulfaat 2% tov placebo na een korte follow-up duur van 12 weken<sup>13,14</sup>. In een prospectief vergelijkende studie met patiënten met een kleine blaascapaciteit en hydrodistensie, werd significant meer verbetering in symptomen geobserveerd na blaasinstillatie met hyaluronzuur vs. heparine en vs. de controlegroep na 6 (heparine en controle groep) en 9 maanden (heparine groep)<sup>15</sup>.

**Conclusie:** De bestaande evidence is niet toereikend om een mogelijk effect toe te wijzen aan intravesicale behandeling met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur voor de behandeling van interstitiële cystitis.

In 1 RCT was de behandeling met hyaluronzuur 40 mg even effectief als hyperbare zuurstof voor de behandeling van radiatiecystitis<sup>16</sup>. Een prospectieve vergelijkende studie heeft de profylactische behandeling met chondroïtinesulfaat 0.2% vs geen behandeling onderzocht<sup>17</sup>. Er werd een trend in minder blaassymptomen na chondroïtinesulfaat gezien, maar er werd geen statistische vergelijking tussen de groepen gemaakt<sup>17</sup>.

**Conclusie:** Er is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om intravesicale behandeling met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur als effectief voor de behandeling of preventie van radiatiecystitis te beschouwen.

Er zijn 2 gerandomiseerde studies die de behandeling (cq preventie) van recidiverende urineweginfecties met een combinatie van chondroïtinesulfaat en hyaluronzuur onderzocht hebben<sup>18,19</sup>. In 1 studie werd placebo gegeven en in de andere studie werd slechts 6 weken (ipv 6-12 maanden) cotrimoxazol profylaxe wekelijks (ipv dagelijks) gegeven, hetgeen niet conform het aanbevolen beleid is<sup>19</sup>. Beide studies toonden na 12 maanden een significante afname in het aantal urineweginfecties en de duur tot een urineweginfectie in de behandelde groep.

**Conclusie:** Er is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om intravesicale behandeling met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur als effectief voor de behandeling van recidiverende bacteriële urineweginfecties te beschouwen.

Er is slechts 1 RCT met een follow-up studie, die de behandeling met intravesicaal chondroïtinesulfaat 0.2% met detrusitol 1dd 4mg vergeleken heeft<sup>20,21</sup>. Na 12 en 24 maanden was er een significante verbetering van de subjectieve symptomen in de interventiegroep. Na 24 maanden werd de meerderheid wel weer met anticholinergica behandeld.

**Conclusie:** Er is onvoldoende bewijs van goede methodologische kwaliteit om intravesicale behandeling met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur als effectief voor de behandeling van overactief blaassyndroom te beschouwen.



## 5 Inhoudelijke consultatie

De Nederlandse Vereniging voor Urologie werd geconsulteerd. De urologen hadden geen commentaar op de verzamelde literatuur, noch op de uitkomsten, die laten zien dat er op dit moment onvoldoende deugdelijk onderzoek is, dat bewijzend is voor de werking van genoemde spoelingen bij de genoemde indicatiegebieden interstitiële cystitis, radiocystitis, overactief blaassyndroom of recidiverende urineweginfecties. Ze geven aan, dat dit overigens GEEN bewijs is, dat de spoelingen NIET zouden werken, hetgeen urologen die bedoelde spoelingen veel gebruiken uit ervaring zullen beamen. De werking lijkt beter voorspelbaar als de wand aantoonbaar kapot is, zoals vastgesteld met een (gemod.) kaliumtest.





## 6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

Blaasspoelstoffen met chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur voldoen niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.



## Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënt en	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>1</sup>	Risk of bias <sup>2</sup>	Bewijs-klasse <sup>3</sup>
Nickel et al, 2012 <sup>14</sup> .	Gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde studie. Follow-up duur 12 weken.	N=98 vrouwen	Blaasinstillaties met chondroïtinesulfaat 2% (CS) vs. placebo wekelijks gedurende 8 weken.	Interstitiële cystitis	Global Response Assessment score (GRA), Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI), Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI), mictie/diurese dagboek, Visual Analogue Scale (VAS) voor pijn.	17/98 patiënten stopten voortijdig met studie. Niet significant verschil GRA respons (CS groep: 38.0% vs. placebo 31.1%, p=0.48). Ook geen verschil ICSI en VAS scores tussen CS groep en placebo groep (46.0% vs 37.5%, 50.0% vs 39.6% respectievelijk)	Niet concreet beschreven wie geblindeerd werden. Studie underpowered om effect aan te tonen (power calculatie 35%).	Onduidelijk-Hoog	A2

<sup>1</sup> Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

<sup>2</sup> Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

<sup>3</sup> Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënt en	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>1</sup>	Risk of bias <sup>2</sup>	Bewijs-klasse <sup>3</sup>
Nickel et al, 2010 <sup>13</sup> .	Gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde studie. Follow-up duur 12 weken.	N=65 vrouwen	Blaasinstillaties met chondroitinesulfaat (CS) 2% vs. placebo wekelijks gedurende 6 weken.	Interstitiële cystitis	Primair eindpunt: GRA Secundair eindpunt: ICSI, ICPI, Female Sexual Function Index (FSFI), Short Form Quality of Life questionnaire (SF-12 QoL), mictie/diurese dagboek, Likert pijn schaal.	7 patiënten stopten behandeling. Analyse ITT N=64. Niet significant verschil in GRA respons ten gunste van CS groep (week 7: 39.4% vs. 22.6%, p=0.15; week 12: 41.4% vs. 23.3%, p=0.14). Geen significant verschil in secundaire eindpunten ten gunste van CS groep.	Randomisatie en blinding beknopt beschreven. Studie underpowered om effect aan te tonen.	Onduidelijk-Hoog	A2

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënt en	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>1</sup>	Risk of bias <sup>2</sup>	Bewijs-klasse <sup>3</sup>
Shao et al, 2010 <sup>15</sup> .	Prospectieve vergelijkende studie. Follow-up duur 9 maanden.	N=47 vrouwen	Hydrodistensie icm blaasinstillaties met hyaluronzuur (40 mg) of heparine of zonder blaasinstillaties wekelijks gedurende 4 weken, daarna maandelijks gedurende 2 maanden	Interstitiële cystitis met kleine blaascapaciteit <200 ml	Mictiefrequentie, VAS pijnscore, functionele blaascapaciteit	3 patiënten stopten met studie. Significant meer verbetering in symptomen ( $\geq 25\%$ mictiefrequentie of $\geq 2$ afname VAS) na 6 en 9 maanden in hyaluronzuur vs. heparine groep (6 maanden: 77.8% vs.33.3%, $p < 0.05$ ; 9 maanden: 50% vs. 20%, $p < 0.05$ ). Significante verbetering in mictiefrequentie, VAS en blaascapaciteit binnen hyaluronzuur groep en heparine groep na 3 en 6 maanden, alleen binnen hyaluronzuurgroep na 9 maanden. Controlegroep geen verbetering in uitkomsten na 3 en 6 maanden.	Niet gerandomiseerd. Geselecteerde patiëntengroep. 2 patiënten in hyaluronzuur groep behandeling maandelijks gecontinueerd. Geen blinding. Geen controle bij 9 maanden van controlegroep. Behandeling icm hydrodistensie, ook in controlegroep. Geen controle bij 9 maanden voor controlegroep. Statistische verschillen tussen hyaluronzuur en controlegroep niet getest.	Hoog	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënt en	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>1</sup>	Risk of bias <sup>2</sup>	Bewijs-klasse <sup>3</sup>
Shao et al, 2012 <sup>16</sup> .	Gerandomiseerde studie. Follow-up duur 18 maanden	N=36	Blaasinstillatie met hyaluronzuur (HA) 40 mg wekelijks gedurende 1 maand, daarna maandelijks gedurende 2 maanden vs. hyperbare zuurstof (HBO)	Hemorrhagische cystitis na radiotherapie ivm bekken maligniteiten (cervix, rectum en prostaat-carcinoom)	Hematurie, mictiefrequentie, VAS pijnscore.	1 patiënt uit de HA groep kreeg na 15 maanden opnieuw behandeling met HA ivm een recidief. Geen significant verschil in respons tussen beide groepen (complete respons bij 6,12, 18 maanden: HA vs. HBO: 14/16 vs. 15/20; 12/16 vs. 10/20; 8/16 vs. 9/20). Significante afname mictiefrequentie in beide groepen na 6 maanden, en alleen in HA groep na 12 maanden. Significante verbetering VAS na 6, 12 en 18 maanden in beide groepen. Meer urineweginfecties bij 6 maanden in HA groep (42.8% vs. 10%, p=0.034).	Randomisatie beknopt beschreven. Geen blinding mogelijk. Heterogene patiëntengroep.	Onduidelijk-Hoog	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>1</sup>	Risk of bias <sup>2</sup>	Bewijsklasse <sup>3</sup>
Hazewinkel et al, 2011 <sup>17</sup> .	Prospectieve vergelijkende studie. Follow-up duur 8 weken	N=20 vrouwen	Wel of geen blaasinstillatie met chondroitinesulfaat 0.2% wekelijks gedurende 6 weken gedurende radiotherapie.	Ter preventie/reductie van radiatiecystitis bij radiotherapie ivm endometrium- of cervixcarcinoom.	VAS voor acceptabiliteit interventie, VAS pijnscore, mictie gerelateerde QoL (Urogenital Distress Inventory),	1 patiënt staakte behandeling en studie. Mediane leeftijd controlegroep hoger (64 vs. 55 jr , geen p-waarde). Trend in verbetering blaassymptomen.	Geen blinding. Heterogene patiëntengroep (tav gynaecologische chirurgie). Geen gebruik statistische tests ter vergelijking groepen .	Hoog	B
De Vita et al, 2012 <sup>19</sup> .	Gerandomiseerde studie Follow-up duur 12 maanden.	N=28 vrouwen	Blaasinstillatie met hyaluronzuur 800 mg en chondroitinesulfaat 1g wekelijks gedurende 4 weken, daarna 2-wekelijks gedurende 1 maand vs. cotrimoxazol profylaxe d 1 x per week 240 mg gedurende 6 weken.	Recidiverende bacteriële cystitis	Aantal urineweg infecties, Mictiefrequentie, VAS pijnscore, PUF score, sexuele functie, QoL (Kings Health Questionnaire), maximale cytometrische capaciteit (MCC).	2 patiënten lost to follow-up. Significant verschil in recidieven urineweginfecties (1.0+/- 1.2 vs. 2.3+/-1.4, p=0.02) en andere eindpunten (mictiefrequentie, VAS pijnscore, PUF score, QoL en MCC)) na 12 maanden ten gunste van interventiegroep. Geen significante verschillen na 2 maanden.	2/14 met blaasinstillaties lost to follow-up. Randomisatie beknopt beschreven. Geen blinding mogelijk. Vergelijking met niet optimale profylaxe (1-wekelijks ipv 1 dd) gedurende 6 weken (ipv gedurende 6-12 maanden)	Hoog	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>1</sup>	Risk of bias <sup>2</sup>	Bewijsklasse <sup>3</sup>
Damiano et al, 2011 <sup>18</sup> .	Gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde studie. Follow-up duur 12 maanden	N=57 vrouwen	Blaasinstillaties met hyaluronzuur 1.6%+ chondroitinesulfaat 2% wekelijks gedurende 4 weken, daarna maandelijks gedurende 5 maanden vs. placebo.	Recidiverende urineweginfecties	Aantal urineweginfecties/jr, Tijd tot eerste recidief urineweginfectie, mictiefrequentie, PUF, QoL.	3 patiënten lost to follow-up. Significante afname aantal urineweginfecties /jr na 12 maanden (4.2+/-1.0 vs. 0.7+/-0.7, p<0.001) en tijd tot eerste recidief urineweginfectie in behandelde groep vs. placebo groep (52.7+/-33.4 dagen vs. 185.2+/-78.7 dagen, p<0.001) Significante verbetering PUF score en QoL in behandelde groep vs placebo groep.	Vergelijking met placebo, niet met optimale behandeling. Randomisatie en blinding goed beschreven.	Onduidelijk	A2



Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>1</sup>	Risk of bias <sup>2</sup>	Bewijsklasse <sup>3</sup>
Gauruder-Burmeister et al, 2006 <sup>20</sup> .	Gerandomiseerde studie. Follow-up duur 12 maanden	N=82 vrouwen	Blaasinstillaties met chondroitinesulfaat (CS) 0.2% wekelijks gedurende 1 maand en daarna maandelijks gedurende 3 maanden vs. detrusitol 1dd 4 mg	Overreactief blaassyndroom	Urodynamisch onderzoek, vragenlijsten mbt QoL, mictiefrequentie, vaginale echo	15/82 patiënten stopten voortijdig studie. Mictiefrequentie en nycturie verbeterden significant in CS groep en niet in de controlegroep (respectievelijk van 14+/-2 naar 7+/-3 en van 4+/-2 naar 1+/-2, p<0.001 in CS groep). Na 12 maanden significante (?) verbetering totale symptomen in beide groepen: 72% van patiënten in CS groep en 43% in controlegroep (verschil tussen groepen significant: ? geen p-waarde). Geen verschil in verbetering QoL (binnen groepen wel significant).	Randomisatie beknopt beschreven. Niet geblindeerd. Resultaten onduidelijk beschreven: onduidelijk of en welk verschil (totale symptomen?) tussen groepen statistisch getest is. Behandelingsduur met detrusitol onduidelijk. Geen informatie over aanvullende (anticholinerge) medicatie.	Hoog	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar <sup>1</sup>	Risk of bias <sup>2</sup>	Bewijsklasse <sup>3</sup>
Gauruder-Burmeister et al, 2009 <sup>21</sup> .	Gerandomiseerde studie met retrospectief follow-up van 24 maanden.	N=82 vrouwen	Blaasinstillaties met i (CS)0.2% wekelijks gedurende 1 maand en daarna maandelijks gedurende 3 maanden vs. detrusitol 1dd 4 mg gedurende 12 maanden	Overactief blaas syndroom	Vragenlijsten mbt QoL, mictiefrequentie, vaginale echo, urodynamisch onderzoek,	Na 12 en 24 maanden heeft 65.6% en 90.6% weer anticholinerge medicatie na SC. Na 24 maanden alleen in CS groep nog significante afname van mictie en nycturie frequentie tov baseline (respectievelijk 9 +/- 2 en 3+/-2, p-waarde?). Verschil tussen groepen niet statistisch vergeleken (?). Na 24 maanden significante (?) verbetering totale symptomen 56% in CS groep (p<0.001) vs. 14% van controlegroep. Verschil tussen groepen significant? Na 24 maanden QoL alleen significant beter in CS groep.	Resultaten onduidelijk beschreven. Verschillen tussen groepen niet statistisch getest, (alleen binnen groepen). Verder zie publicatie 2006.	Hoog	B

## Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

**Blaasspoelvroestoffen met chondroïtinesulfaat en hyaluronzuur**

- **Searchdatum:** 27-11-2012

- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)

**Zoektermen:** Chondroitine sulphate, Hyaluronic acid, Interstitial cystitis, Radiation-induced cystitis, Recurrent urinary tract infection and Overactive bladder.

Referentie	Geïnccludeerd	Reden van exclusie
1. Lv YS, Lv YS, Zhou HL, et al. Intravesical hyaluronic acid and alkalized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J 2012; aheadofprint May 11.	X	Vergelijkend onderzoek , maar niet placebo-gecontroleerd bij interstitiële cystitis.
2. Nickel JC, Hanno P, Kumar K, et al. 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.	X	
3. Shao Y, Lu GI, Shen Zj. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. BJU Int 2012; 109(5): 691-4.	X	
4. Damiano R, Quarto G, Bava I, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. Eur Urol 2011; 59(4): 645-51.	X	
5. Hazewinkel MH, Stalpers LJA, Dijkgraaf MG, et al. Prophylactic vesical instillations with 0.2% chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies. Int Urogynecol J 2011; 22(6): 725-30.	X	
6. Van Agt S, Gobet F, Sibert L, et al. [Treatment of interstitial cystitis by intravesical instillation of hyaluronic acid: A prospective study on 31 patients]Traitement de la cystite interstitielle par instillation intravesicale d'acide hyaluronique : etude prospective sur 31 patientes. Prog Urol 2011; 21(3): 218-25.		Niet vergelijkend onderzoek
7. Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology 2010; 76(4): 804-9.	X	
8. Shao Y, Shen Zj, Rui WB, et al. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. Urology 2010; 75(3): 547-50.	X	

9. Nickel JC, Egerdie B, Downey J, et al. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. <i>BJU Int</i> 2009; 103(1): 56-60.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
10. Cervigni M, Natale F, Nasta L, et al. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct</i> 2008; 19(7): 943-7.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
11. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, et al. Effect of intravesical glycosaminoglycan substitution therapy on bladder pain syndrome/interstitial cystitis, bladder capacity and potassium sensitivity. <i>Scand J Urol Nephrol</i> 2008; 42(4): 369-72.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
12. Nordling J and van Ophoven A. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. <i>Arzneimittelforschung</i> 2008; 58(7): 328-35.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
13. Porru D, Cervigni M, Nasta L, et al. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. <i>Rev Recent Clin Trials</i> 2008; 3(2): 126-9.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
14. Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, et al. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct</i> 2008; 19(5): 717-21.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
15. Daha LK, Riedl CR, Lazar D, et al. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? <i>Eur Urol</i> 2005; 47(3): 393-7.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
16. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. <i>Can J Urol</i> 2002; 9(1): 1454-8.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
17. Nordling J, Jorgensen S, Kallestrup E. Cystistat for the treatment of interstitial cystitis: a 3-year follow-up study. <i>Urology</i> 2001; 57(6 Suppl 1): 123.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
18. Morales A, Emerson L, Nickel JC. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. <i>Urology</i> 1997; 49(5A Suppl): 111-3.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
19. Morales A, Emerson L, Nickel JC, et al. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. <i>J Urol</i> 1996; 156(1): 45-8.	<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
20. De Vita D, De VD, Antell H, et al. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid with or without chondroitin sulfate for recurrent bacterial cystitis in adult women: a meta-analysis. <i>Int Urogynecol J</i> 2012; aheadofprint Nov 6	<b>Meta-analyse van 2 gerandomiseerde studies en 2 niet-vergelijkende studies (alleen vergelijking met interne controles)</b>
21. Madersbacher H, Madersbacher H, van Ophoven A, et al. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans-A review. <i>Neurourol Urodyn</i> 2012; aheadofprint Jul 10.	<b>Niet systematische review</b>
22. Damiano R and Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease. <i>Ther Adv Urol</i> 2011; 3(5): 223-32.	<b>Niet systematische review</b>

23. Mathers MJ, Lazica DA, Roth S. [Non-bacterial cystitis: principles, diagnostics and etiogenic therapy options]. Abakterielle Zystitis: Grundlagen, Diagnostik und kausale Therapiemöglichkeiten. Aktuelle Urol 2010; 41(6): 361-8.		<b>Niet systematische review</b>
24. Dawson TE and Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD006113.		<b>Systematische review, studies met intravesicaal chondroitinesulfaat niet geïncludeerd.</b>
25. Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, et al. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? Eur Urol 2007; 51(6): 1534-40.		<b>Relatief gedateerde review</b>
26. Toft BR and Nordling J. Recent developments of intravesical therapy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a review. Curr Opin Urol 2006; 16(4): 268-72.		<b>Relatief gedateerde beschrijvende review</b>
27. Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, et al. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J 2011; 22(4): 401-5.		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
28. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, et al. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. Scand J Urol Nephrol 2005; 39(2): 143-7.		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
29. Cervigni M, Natale F, Nasta L, et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long-term treatment results. Int Urogynecol J 2012; 23(9): 1187-92.		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
30. De Vita D, De VD, Giordano S, et al. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. Int Urogynecol J 2012; aheadofprint May 22.	<b>X</b>	
31. Janssen DAW, Janssen DA, van Wijk XMR, et al. The Distribution and Function of Chondroitin Sulfate and Other Sulfated Glycosaminoglycans in the Human Bladder and Their Contribution to the Protective Bladder Barrier. J Urol 2012; aheadofprint Nov 19.		<b>Basaal wetenschappelijk onderzoek</b>
32. Lai MC, Lai MC, Kuo YC, et al. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: A comparative randomized assessment of different regimens. Int J Urol 2012; aheadofprint Aug 26.		<b>Vergelijkend onderzoek, waarbij 2 behandel regimes met blaasinstillaties met hyaluronzuur worden vergeleken.; niet placebo-gecontroleerd.</b>
33. Porru D, Leva F, Parmigiani A, et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J 2012; 23(9): 1193-9.		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
34. Figueiredo AB, Palma P, Riccetto C, et al. [Clinical and urodynamic experience with intravesical hyaluronic acid in painful bladder syndrome associated with interstitial cystitis]		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>

35. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. <i>Minerva Urol Nefrol</i> 2010; 62(2): 145-50.		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
36. Ahmad I, Sarath Krishna N, Meddings RN. Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct</i> 2008; 19(4): 543-6.		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
37. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, et al. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. <i>BJU Int</i> 2004; 93(9): 1262-6.		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
38. Porru D, Campus G, Tudino D, et al. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. <i>Urol Int</i> 1997; 59(1): 26-9.		<b>Niet vergelijkend onderzoek</b>
39. Dawson TE and Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2007; (4): CD006113.		<b>Systematische review van intravesicale behandelingen bij interstitiële cystitis. Studies met behandeling met chondroïtine-sulfaat kwamen niet in aanmerking voor de review.</b>
40. Nordling J, Fall M, Hanno P. Global concepts of bladder pain syndrome (interstitial cystitis). <i>World J Urol</i> 2012; 30(4): 457-64.		<b>Niet systematische review</b>
41. Gauruder-Burmester A, Wildt B, Tunn R. [Treatment of overactive bladder with sodium chondroitin sulphate.] <i>Der Einsatz von Natrium-Chondroitinsulfat bei der Behandlung der überaktiven Blase. Zentralb Gynakol</i> 2006; 128: 336-340.	<b>X</b>	
42. Gauruder-Burmester A and Popken G. [Follow-up at 24 months after treatment of overactive bladder with 0.2 % sodium chondroitin sulfate]. <i>Zwei-Jahres-Follow-up nach Einsatz von 0,2 % Natrium-Chondroitinsulfat bei der Behandlung der "Überaktiven Blase". Aktuelle Urol</i> 2009; 40(6): 355-9.	<b>X</b>	

## Bijlage 3: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	<b>CADTH.</b> Chondroitin sulfate for treatment of interstitial cystitis. 2006. <a href="http://www.cadth.ca/media/pdf/431_uracyst_cetap_e.pdf">http://www.cadth.ca/media/pdf/431_uracyst_cetap_e.pdf</a>	Slechts beperkt bewijs voor effectiviteit van chondroïtinesulfaat voor interstitiële cystitis. Meer prospectieve gerandomiseerde studies nodig voor definitieve conclusie.	Mei 2006

## Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
American Urological Association (AUA)	Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol 2011; 185(6): 2162-70.  Intravesicaal hyaluronzuur of chondroïtinesulfaat niet genoemd als behandelingsoptie van interstitiële cystitis.	Januari 2011
Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence.	Hanno P, Lin A, Nordling J, et al. Bladder Pain Syndrome International Consultation on Incontinence. Neurourol Urodyn 2010; 29(1): 191-8.  Blaasinstillatie met hyaluronzuur en chondroïtinesulfaat hebben de laagste graad van aanbeveling vanwege een laagbewijs niveau of inconsistente/inconclusieve studies.	2010
Japanese Urological Association (JAU)	Homma Y, Ueda T, Ito T, et al. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. Int J Urol 2009; 16(1): 4-16. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. Int J Urol 2009; 16(7): 597-615.  Japanse richtlijn voor interstitiële cystitis Blaasinstillatie met hyaluronzuur en chondroïtinesulfaat hebben de laagste graad van aanbeveling vanwege het laagste bewijs niveau.	2009
European Association of Urology (EAU)	EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. <a href="http://www.uroweb.org/gls/pdf/24_Chronic_Pelvic_Pain_LR%20March%2023th.pdf">http://www.uroweb.org/gls/pdf/24_Chronic_Pelvic_Pain_LR%20March%2023th.pdf</a> .  Behandeling met intravesicaal hyaluronzuur en chondroïtinesulfaat overwegen, voordat gestart wordt met invasieve therapie.	Februari 2012



## Bijlage 5 Literatuurlijst

---

1. Nordling J, Fall M, Hanno P. Global concepts of bladder pain syndrome (interstitial cystitis). *World J Urol* 2012;30:457-64.
2. Clemens JQ. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *www uptodate com* 2012;1-17.
3. Hanno P, Lin A, Nordling J, et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010;29:191-8.
4. Moutzouris DA, Falagas ME. Interstitial cystitis: an unsolved enigma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1844-57.
5. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology* 2007;69:9-16.
6. Clemens JQ. Management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *www uptodate com* 2012;1-15.
7. Janssen DAW, Janssen DA, van Wijk XMR, et al. The Distribution and Function of Chondroitin Sulfate and Other Sulfated Glycosaminoglycans in the Human Bladder and Their Contribution to the Protective Bladder Barrier. *J Urol* 2012;aheadofprint Nov 19.
8. Moy B. Cystitis in patients with cancer. *www uptodate com* 2012;1-14.
9. Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. *Nat Rev Urol* 2010;7:206-14.
10. Hooton TM, Gupta K. Recurrent urinary tract infection in women. *www uptodate com* 2012;1-15.
11. NHG. NHG standaard Urineweginfecties M05. In: 2005 via [http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k\\_richtlijnen/k\\_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M05\\_svk.htm](http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M05_svk.htm).
12. Marinkovic SP, Rovner ES, Moldwin RM, et al. The management of overactive bladder syndrome. *BMJ* 2012;344:e2365.
13. Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2010;76:804-9.
14. Nickel JC, Hanno P, Kumar K, et al. 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;79:1220-4.
15. Shao Y, Shen Zj, Rui WB, et al. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology* 2010;75:547-50.
16. Shao Y, Lu Gl, Shen Zj. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012;109:691-4.
17. Hazewinkel MH, Stalpers LJA, Dijkgraaf MG, et al. Prophylactic vesical instillations with 0.2% chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies. *Int Urogynecol J* 2011;22:725-30.
18. Damiano R, Quarto G, Bava I, et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol* 2011;59:645-51.
19. De Vita D, De VD, Giordano S, et al. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. *Int Urogynecol J* 2012;aheadofprint May 22.
20. Gauruder-Burmester A, Wildt B, Tunn R. [Treatment of overactive bladder with sodium chondroitin sulphate]

- Der Einsatz von Natrium-Chondroitinsulfat bei der Behandlung der "Überaktiven Blase". Zentralbl Gynakol 2006;128:336-40.
21. Gauruder-Burmester A, Popken G. [Follow-up at 24 months after treatment of overactive bladder with 0.2 % sodium chondroitin sulfate] Zwei-Jahres-Follow-up nach Einsatz von 0,2 % Natrium-Chondroitinsulfat bei der Behandlung der "Überaktiven Blase". Aktuelle Urol 2009;40:355-9.
  22. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol 2011;185:2162-70.
  23. American Urological Association (AUA). Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. 2011. Geraadpleegd in 22-11-2012 via <http://tinyurl.com/4563o64>.
  24. Homma Y, Ueda T, Ito T, et al. Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. Int J Urol 2009;16:4-16.
  25. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. Int J Urol 2009;16:597-615.
  26. EAU. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. 2009. Geraadpleegd in 22-11-2012 via [http://www.urosource.com/fileadmin/European\\_Urology/Early\\_release/Winter\\_2009/Fall\\_er.pdf](http://www.urosource.com/fileadmin/European_Urology/Early_release/Winter_2009/Fall_er.pdf).
  27. CADTH. Chondroitin sulfate for treatment of interstitial cystitis. 2006. Geraadpleegd in 22-11-2012 via [http://www.cadth.ca/media/pdf/431\\_uracyst\\_cetap\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/431_uracyst_cetap_e.pdf).