

Standpunt kwaliteit voorwaarden m.b.t. diagnostiek en behandeling van het blaaspijnsyndroom in Nederland

Nederlands addendum op basis van de EAU richtlijn Chronic Pelvic Pain

Namens de Nederlandse Vereniging voor Urologie:

Afina Glas, Chris Bout, Daisy Vrijens, Eric Arendsen, Erich Taubert, Gommert van Koeveringe, Lara Gerbrandy

Inleiding

Er bestaat onder urologen al langer een behoefte aan een ‘best practice’ document t.a.v. van de diagnose en behandeling van het blaaspijnsyndroom. Ter aanvulling op de EAU richtlijn Chronic Pelvic Pain 2016 is daarom dit Nederlandse standpunt ontwikkeld. Doel van dit standpunt is het verkrijgen van een uniforme evaluatie en behandeling van patiënten die zich presenteren bij de uroloog met (de verdenking op) een blaaspijnsyndroom om zo de zorg voor deze groep patiënten te verbeteren. Het standpunt geeft ook handvaten wanneer een patiënt te verwijzen naar een collega die meer affiniteit heeft met het ziektebeeld.

Het standpunt beoogt een richting aan te geven in de diagnostiek en behandeling van een patiënt met klachten die passen bij het blaaspijnsyndroom. Het is dus niet bedoeld als richtlijn, maar als werkdocument voor de Nederlandse urologen.

Dit standpunt is opgesteld op advies van de werkgroep functionele en reconstructieve urologie van de Nederlandse Vereniging voor Urologie en in samenspraak met de Interstitiële Cystitis Patiëntenvereniging (ICP) alsook de Nederlandse Vereniging voor Fysiotherapie bij Bekkenproblematiek en Pre- en Postpartum Gezondheidszorg (NVFB). Elke 2 jaar, of eerder indien belangrijke wetenschappelijke informatie beschikbaar komt, zal dit standpunt gereviseerd worden.

Definitie, diagnostiek en behandeling blaaspijnsyndroom

Definitie en plaatsbepaling

- Blaaspijnsyndroom (BPS) betreft chronische of intermitterende pijn die wordt gevoeld in de blaasregio en die samengaat met minstens één ander symptoom, zoals toename van pijn bij vullen van de blaas, urgency en/of frequency.i
- Blaaspijnsyndroom is een vorm van het chronisch bekkenpijnsyndroom (in het Engels synoniem met chronic pelvic pain syndrome, CPPS).
- De pijnklachten zijn minimaal 6 maanden aanwezig.
- Blaaspijnsyndroom is een klinische diagnose, waarbij andere pathologie moet zijn uitgesloten. (Zie bijlage 1.)
- Voor het vaststellen van de beste behandeling is het te adviseren om twee typen te onderscheiden op basis van de ESSIC criteria: BPS met blaasafwijkingen (BPS met Hunner Laesie (HL)) en BPS zonder blaasafwijkingen (BPS zonder HL).ii

Anamnese

- pijn (aard, locatie, relatie met de blaasfunctie, ernst (VAS), uitstraling)
- mictieklachten (vulfase, mictiefase, postmictie, relatie met de pijn)
- urine (hematurie, infecties)
- defecatie (Bristol Stool Scoreiii, obstipatie, IBS, relatie met de pijn)
- gynaecologie & obstetrie (partus historie, cyclus, prolaps, gynaecologische voorgeschiedenis en co-morbiditeit, relatie met pijn)
- seksuele anamnese (seksuele functie, negatieve seksuele ervaring (b.v. vanwege vervolgonderzoek), relatie met de pijn)
- dieet (welke voedingsmiddelen hebben een relatie met de pijniv)
- psyche (sociale beperkingen, angsten, depressies, negatieve ervaringen, catastroferen)
- voorgeschiedenis (o.a. geassocieerde ziektebeeldenv)
- medicatiegebruik
- allergieën
- intoxicaties
- optioneel: gebruik van een vragenlijstvi

Lichamelijk Onderzoek

Doe alleen lichamelijk onderzoek na uitleg aan de patiënt(e) waarom dit is. Vraag ook naar eerdere ervaringen met dit onderzoek. Leg uit dat de patiënt(e) de regie houdt. Vertel dat er iemand voor de patiënt(e) bij mag zijn. Indien virgo of aanwezigheid van negatieve seksuele ervaring is inwendig onderzoek een relatieve contra-indicatie.

- Inspectie van genitalia externa en perineum, test de sensibiliteit.
- indien de patiënt(e) het toelaat: vaginaal toucher en/of rectaal toucher, bekkenbodemonderzoek (myofasciale triggerpunten? Is er een relatie tot de beschreven pijn?)

Aanvullend Onderzoek

- drink-en mictiedagboek (minimaal 2 dagen)
- urinesediment
- urinekweek
- uroflowmetrie en residumeting
- op indicatie: aanvullende diagnostiek voor uitsluiten mogelijke alternatieve diagnoses (zie bijlage 1)



- onderzoek van bekken en bekkenbodem door geregistreerd bekkenfysiotherapeut vii
- urethrocystoscopie, met vulling tot fysiologische capaciteit. Zijn er afwijkingen in de blaas? littekens? Hunner laesies? Positie ostiae? Indien Hunner laesies zichtbaar zijn, zijn ze goed af te grenzen? Locaties? Is er sprake van pancystitis beeld waarbij er haast geen normaal blaasslijmvlies te zien is, met andere woorden zijn de afwijkingen transurethraal behandelbaar d.m.v. resectie of coagulatie? (zie ook bijlage 2).
Een urethrocystoscopie is altijd geïndiceerd bij de primaire diagnostiek. Ga na of het poliklinisch kan, anders laagdrempelig onder narcose, dan zo nodig in combinatie met bipten en transurethrale behandeling indien afwijkingen zichtbaar zijn.
- bipten bij slijmvliesafwijkingen. Neem een diep biopt van afwijkend mucosa, vraag de patholoog ook een tryptase kleuring te doen met de bepaling van aantal mestcellen in de detrusor/mm².viii
Bipten zijn geïndiceerd bij slijmvliesafwijkingen: ter uitsluiting of aantonen van een alternatieve diagnose zoals CIS of eosinofiele cystitis en ter ondersteuning van de diagnose BPS met Hunner Laesie.

Behandeling BPS

Deze bestaat uit een algemene behandeling in combinatie met een type specifieke behandeling. Het doel van de behandeling is een subjectieve verbetering van de kwaliteit van leven 6 maanden na starten van de behandeling.

- Algemene behandeling
 - voorkom en behandel concomitante urineweginfecties
 - behandel IBS of functionele obstipatie met bulkvormers
 - start met Amitriptyline 10 of 25 mg voor de nacht, langzaam opbouwen op geleide van de bijwerkingen tot een dosis van 75 mg per dag, mits verdraagbaar
 - schrijf Tramadol voor tot 3 dd 50 mg in combinatie met paracetamol, mits geen contra-indicatie of bekend met bijwerkingen
 - bespreek mogelijke invloed van voedingsmiddelen op de klachten
 - verwijz naar een geregistreerd bekkenfysiotherapeut die ervaring heeft met chronische bekkenpijn
- Type-specifieke behandeling: zie ook stroomdiagram in bijlage 2.
 - transurethraal behandelbare Hunner Laesies. Overweeg TUR van de laesie, coagulatie of laser ablatie/coagulatiex:
 - noteer welke methode gebruikt en welke instelling van de laser (b.v. Holmium laser met fiberdikte 600µm, 900mJ en 7 Hz)
 - meet de blaascapaciteit aan het eind van de behandeling bij max. druk van 40 cmH₂O
 - niet-transurethraal behandelbare Hunner laesies:
 - proefbehandeling blaasspoelen met glycosaminoglycans (GAG)-laag Herstellende vloeistof (hyaluronzuur, heparinesulfaat, chondroïtinesulfaat, pentosansulfaat natrium of combinaties hiervan) eventueel in combinatie met bicarbonaat. Indien klinische verbetering op mictiefrequentie en/of VAS (2 punten) na 6 spoelingen hiermee doorgaan. Bij geen resultaat of verergering van de klachten na minimaal 6 weken cystoscopie herhalen en beoordelen of er transurethrale behandelbare Hunner laesies zijn (zie bijlage 3).
 - BPS zonder Hunner laesies:
 - Verwijzen naar centrum met aandachtsgebied chronisch bekkenpijn voor een multimodale en multidisciplinaire behandeling

Indicaties voor verwijzen naar een centrum met aandachtsgebied chronische bekkenpijn

- BPS zonder Hunner laesies
- indien je als uroloog te weinig ervaring denkt te hebben met het behandelen van BPS met Hunner laesies
- BPS met Hunner laesies welke niet of onvoldoende reageert op coagulatie/laser ablatie/TUR of blaasspoelingen.
- indien de indicatie cystectomie wordt overwogen, eerst second opinion aanvragen in centrum met aandachtsgebied chronische bekkenpijn

Eisen voor een centrum met aandachtsgebied voor chronische bekkenpijn

- Biedt een multimodale en multidisciplinaire evaluatie en behandeling via gestructureerd MDO samen met tenminste een medisch psycholoog of psychiater, gynaecoloog, bekkenfysiotherapeut en seksuoloog.
- Participeert in audit door NVU commissie kwaliteitsvisities.
- Affiniteit met de patiënt met BPS, wat zich b.v. uit in deelname aan de werkgroep BPS met o.a. als doel 2 jaarlijkse update van dit standpunt of betrokkenheid bij de 2 jaarlijks bijscholing m.b.t. BPS, of analyse van toekomstige data uit registratie.
- Ziet gemiddeld 10 nieuwe patiënten per jaar, genomen over 3 jaar.

Argumenten tegen het opnemen in dit NVU standpunt van de hieronder genoemde diagnostische testen en behandelingen die wel in de EAU richtlijn worden genoemd:

- Diagnostisch:
 - potassium test: wordt als obsoleet beschouwd, invasief onderzoek en erg pijnlijk
 - hydrodistensie: het vinden van glomerulaties en/of een huilende blaas tijdens of na hydrodistensie is lang gezien als een positief teken voor het vaststellen van BPS. Recent onderzoek toont echter aan dat het niet specifiek is voor BPS. Het toepassen van hydrodistensie wordt daarom afgeraden door deze werkgroep xi.
- Behandelingen:
 - Pentosansulphate (orale toediening): niet als medicijn in NL geregistreerd en nooit geweest. Er is daarom amper klinische ervaring met dit middel.
 - Hydroxyzine (antihistaminicum): advies standpunt is het gebruik van amitriptyline. Amitriptyline samen met hydroxyzine geeft een versterkt anticholinergisch effect. Bij bijwerkingen van amitriptyline valt hydroxyzine te overwegen, mits ervaring met dit middel.
 - Cimetidine (H₂-receptorantagonist): weinig ervaring met dit middel bij de indicatie bekkenpijn.
 - Ciclosporine A: remt het immuunsysteem, heeft veel bijwerkingen, risico's en interacties met andere geneesmiddelen, weinig ervaring bij urologen.
 - Dimethylsulfoxide (DMSO): geeft hinderlijke bijwerkingen (oa knoflooklucht). Eventueel gebruik in centrum, of als er veel ervaring mee is.
 - Botulinetoxine A (BTX-A): in de onderzoeken (met of zonder hydrodistensie) vermeld in de EAU richtlijn werd geen onderscheid in ESSIC criteria gemaakt. Advies: gebruik BTX-A in centra met aandacht voor chronisch bekkenpijn of waarbij patiënten worden geïnccludeerd voor wetenschappelijk onderzoek.
 - Percutane tibiale zenuwstimulatie (PTNS) of sacrale neuromodulatie (SNM): kan helpen indien urgency en frequency op de voorgrond staan. Advies: gebruik in centra met aandacht voor chronisch bekkenpijn of waarbij patiënten worden geïnccludeerd in wetenschappelijk onderzoek.

VOETNOTEN

- i. De definitie die de EAU (Engeler et al, 2014 & EAU guideline 2016) hanteert is iets anders dan de definitie van de ESSIC (International Society for the study of BPS) (Van de Merwe et al, 2008). In dit standpunt is gekozen om zoveel mogelijk de meest recente richtlijn van de EAU te volgen
- ii. De ESSIC classificatie is gebaseerd op de bevindingen bij cystoscopie met hydrodistensie (x,1,2,3) van de blaas en de uitkomst van histopathologie van de biopten (x,A,B,C) (Engeler et al, 2014). Echter de waarde van de cystoscopische bevinding van glomerulaties staat ter discussie binnen ESSIC (Wennevik et al, 2015) en zal heel waarschijnlijk in de nabije toekomst worden aangepast. De EAU richtlijn gebruikt al deels een aangepaste classificatie, namelijk het onderscheid in type BPS met Hunnerse laesies (BPS type 3) en BPS zonder Hunnerse laesies (non ulcer disease). Op basis van recente discussie (Quaghebeur&Wyndeale, 2014 en Fall et al, 2014) is er in dit standpunt voor gekozen een onderscheid te maken in BPS met Hunnerse laesies of BPS zonder Hunnerse laesies. Indien er blaasafwijkingen zijn, doch geen typische Hunnerse laesies, b.v. bij een pancystitis dan wordt dit beschouwd als een BPS met Hunnerse laesies. De uitslag van de weefselbiopten kunnen de diagnose ondersteunen of wijzen op een andere diagnose.
- iii. De Bristol Stool Schaal is een medisch hulpmiddel, dat een visuele beschrijving geeft van de ontlasting van een patiënt en kan helpen vast te stellen of er sprake is van een afwijkend ontlastingspatroon. (Lewis et al, 1997, <https://nl.wikipedia.org/wiki/Bristol-stoelgangschaal>)
- iv. Bepaalde voedingsmiddelen kunnen een relatie hebben met de klachten, bv koffie, scherpe kruiden, citrusvruchten. Het is zinvol hier naar de vragen. Het kan een factor zijn in de behandeling c.q. begeleiding, al is hier geen wetenschappelijke grond voor. Op eigen inzicht kan een consult met diëtiste aangevraagd worden.
- v. Het is bekend dat fibromyalgie, vulvodynie, migraine, Sjögren, asthma, SLE, temporomandibulaire syndromen, vaker voorkomen bij BPS zonder Hunner laesies (Engeler et al, 2014).
- vi. De EAU richtlijn geeft een Grade B recommendation voor het gebruik van een gevalideerde vragenlijst bijvoorbeeld de Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) (O'leary et al, 1997 en Lubeck et al, 2001) of de GUPI (Clemens et al, 2009) Deze symptoom en QoL-vragenlijsten zijn vooral ontwikkeld om als uitkomstmaat te dienen voor wetenschappelijke studies. Dit standpunt laat het gebruik van een vragenlijst open.
- vii. In de EAU richtlijn wordt niet expliciet genoemd dat een onderzoek door een bekkenfysiotherapeut nodig is. Maar wel wordt een multimodale en multidisciplinaire behandeling bij BPS gepromoot, waarbij bekkenfysiotherapie een belangrijke rol speelt bij zowel BPS met of zonder Hunner laesies. Dit is de reden dat in het standpunt is opgenomen dat evaluatie door een geregistreerd bekkenfysiotherapeut nodig is bij de primaire diagnostiek van BPS. Indien een patiënt wordt verwezen naar een centrum voor chronische bekkenpijn kan worden gewacht met de diagnostiek door een geregistreerd bekkenfysiotherapeut.
- viii. Biopten zijn geïndiceerd bij slijmvliesafwijkingen: ter uitsluiting of aantonen van een alternatieve diagnose zoals bijvoorbeeld CIS, eosinofiele cystitis en ter ondersteuning van de diagnose BPS met Hunner Laesie. Bij BPS met Hunner laesies is er een duidelijk pathologisch beeld; denudatie van het urotheel, tekenen van ulceratie, deposities van fibrine en neutrofiële granulocyten, chronische ontsteking met lymfocyten en plasma cellen en een verhoogd aantal mestcellen in de muscularis propria. Als er meer dan 28 mestcellen per mm² detrusor zijn past dit bij de diagnose van BPS met Hunner Laesie. (Ref: Johansson & Fall. 1990, Logadottir Y et al. 2012)
- ix. Indien een patiënt wordt verwezen naar een centrum voor chronische bekkenpijn kan worden gewacht met verwijzing naar een geregistreerd bekkenfysiotherapeut.
- x. Hillelsohn et al, 2012, Kajiwara M et al, 2014
- xi. De waarde van diagnostische hydrodistensie staat ter discussie, nu er geen waarde meer wordt gehecht wordt aan de bevinding van glomerulaties. Zie Wennevik et al, 2016. Hunner laesies worden ook gezien bij een niet (eerder) gevulde blaas en om Hunner laesies te diagnosticeren is een hydrodistensie dus niet nodig en volstaat een standaard urethrocystoscopie. In de recente EAU richtlijn (paragraaf 4.5.2. "diagnostic evaluation of BPS" wordt het doen van een hydrodistensie niet expliciet genoemd. In deze richtlijn wordt voor cystoscopie en het nemen van biopten verwezen naar de ESSIC guidelines. Deze guidelines stammen uit 2008. Zie van de Merwe et al. 2008. Het wachten is op de aanstaande revisie van deze ESSIC guidelines. De werkgroep heeft er, vooruitlopend op een aanpassing van de ESSIC guidelines, voor gekozen in dit standpunt de hydrodistensie niet op te nemen.

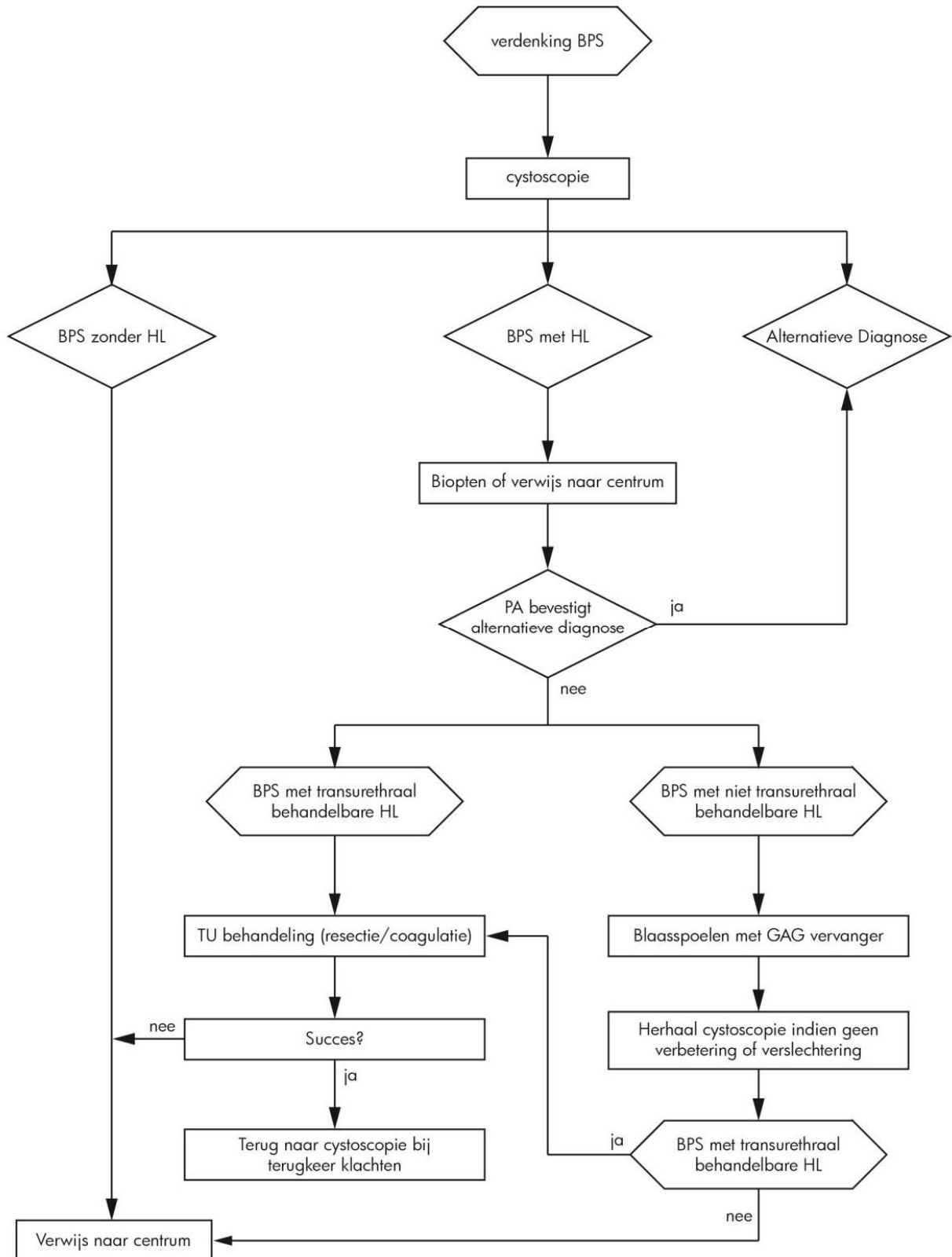
BIJLAGE 1: ALTERNATIEVE DIAGNOSES

Alternatieve diagnoses zijn:

- blaas- of urethracarcinoom, carcinoma in situ (CIS)
- infectie (bekende uropathogenen maar denk ook aan aspecifieke verwekkers, TBC, Chlamydia, Trichomonas, Schistosomiasis)
- overactieve blaas (OAB)
- inflammatoir/metaplastisch: eosinofiele cystitis, chronisch folliculaire cystitis, cystitis glandularis, squameuze cel metaplasie, nefrogene metaplasie
- blaas- of uretersteen
- urethra divertikel
- prostaatcarcinoom
- urine retentie
- benigne prostaatvergroting
- radiatie-/chemo-induced cystitis (b.v. na gebruik van cyclofosfamide)
- genitale prolaps gynaecologische maligniteit
- atrofische of infectieuze (vulvo-)vaginitis
- endometriose
- n. pudendus neuralgie/entrapment
- morfine-geïnduceerde hyperalgesie

BIJLAGE 2. STROOMDIAGRAM TER ONDERSTEUNING VAN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

Dit hoeft niet chronologisch te gebeuren. Bijvoorbeeld cystoscopie kan tegelijk met het nemen van bipten en het transurethraal behandelen van Hunner Laesies indien nodig.



BIJLAGE 3. CHONDROITINE SULFAAT EN/OF HYALURONZUUR BLAASSPOELINGEN BIJ BPS

Dick A.W. Janssen, Afina Glas

Korte samenvatting

Dit document is opgesteld vanwege de voortdurende onduidelijkheid of chondroïtine sulfaat en/of hyaluronzuur blaasspoelingen (CS en/of HS blaasspoelingen) effectief zijn bij de behandeling van het blaaspijnsyndroom (BPS). De Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) wil hiermee een duidelijke onderbouwing geven waarom deze blaasspoelingen behoren tot het therapeutisch arsenaal bij de behandeling van een specifieke subgroep van het BPS.

Er is bewijs uit zowel preklinische studies als uit klinische studies dat CS en/of HS blaasspoelingen effect hebben op de barrièreversterking van de blaas en dat ze de symptomen verlichten van patiënten met BPS. Uit studies blijkt ook dat er geen schadelijke bijwerkingen zijn van een behandeling met CS en/of HS blaasspoelingen. Deze blaasspoelingen zullen alleen effect hebben op de subgroep van patiënten met typische inflammatoire blaasafwijkingen, Hunner laesies genoemd. Ondanks dat de huidige diagnostische strategie, die in recente jaren is voorgesteld door de International Society for the Study of BPS (ESSIC) goede handvaten biedt om deze groep klinisch te identificeren, is tot nu toe de effectiviteit van CS en/of HA spoelingen niet onderzocht in deze subgroep. Level of evidence voor effectiviteit van CS en/of HA spoelingen voor BPS is GRADE B. De indicatie voor een proefbehandeling met een blaasspoeling met hyaluronzuur en/of chondroïtine sulfaat is (cystoscopisch bewezen) BPS met Hunner laesies, indien een transurethrale behandeling niet mogelijk is. Indien er klinische verbetering op de mictiefrequentie en de VAS op pijn (2 punten) vastgesteld wordt, kan er na 6 spoelingen worden gecontinueerd.

Inhoud bijlage 3

- 1. Inleiding**
- 2. Methodiek**
- 3. BPS in historisch perspectief**
- 4. Blaaspijnsyndroom classificatie en de relatie tot Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS)**
- 5. Richtlijnen**
 - 5.1 BPS in de huidige internationale richtlijnen**
 - 5.2 Standpunten van de richtlijnen over de behandeling met CS en/of HA blaasspoelingen voor BPS?**
- 6. PICO's : Pathofysiologische rationale en klinische evidence voor het geven van CS en/of HA blaasspoelingen voor de behandeling van BPS**
 - 6.1 PICO 1: (patho)fysiologische rationale**
 - 6.2 PICO 2: Klinische evidence**
 - 6.3 PICO 3: Veiligheid**
 - 6.4 PICO 4: Alternatieve behandelingen**
- 7. Conclusies en aanbevelingen**
- 8. Referenties**
 - 8.1 Gesorteerd op methodiek en PICO**
 - 8.2 Op alfabet**

1. Inleiding

Blaaspijnsyndroom (BPS) is een ziektebeeld dat door de European Association of Urology (EAU) wordt gedefinieerd als: een chronische pijn die wordt gevoeld in de blaasregio en die samengaat met minstens één ander symptoom, zoals toename van pijn bij vullen van de blaas, urgency en/of een toegenomen mictiefrequentie overdag en 's nachts, en waarbij andere oorzaken klinisch zijn uitgesloten. De International Society for the Study of BPS (ESSIC) stelt daarbij dat deze klachten minstens 6 maanden aanwezig moeten zijn [van de Merwe 2008].

BPS is dus een diagnose op basis van blaaspijn en exclusie van andere ziekten. Een deel van deze patiëntengroep met BPS heeft klinisch aantoonbare inflammatoire afwijkingen in de blaaswand, de zogenaamde Hunner laesies. Het is bekend dat het slijmvlies van de blaaswand een laag bezit die bescherming biedt tegen de irritatieve en toxische moleculen die zich in de urine bevinden. Dit slijmvlies bevat onder andere glycosaminoglycanen (GAGs). Dit zijn polysachariden die grote hoeveelheden watermoleculen kunnen binden tot een gel-vorm. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat deze hydrofiële laag een beschermende buffer op de blaaswand vormt. In Nederland worden vooral de BPS patiënten met inflammatoire afwijkingen in de blaas behandeld met GAG-laag aanvullende blaasspoelingen met als doel de barrière van de blaaswand te helpen herstellen zodat de inflammatie en symptomen van BPS verminderen. In Nederland worden hiervoor voornamelijk blaasspoelingen met chondroïtine sulfaat (CS) of een combinatie van CS en hyaluronzuur (HA) gebruikt.

Er is een duidelijke behoefte naar voren gekomen om als beroepsgroep (NVU) een eenduidig standpunt te vormen over bovengenoemde behandelvormen op basis van het huidige beschikbare wetenschappelijk bewijs, de belangrijkste internationale richtlijnen (EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016, AUA guideline IC/BPS 2016 en ICS standardisation report Chronic Pelvic Pain) en de Nederlandse klinische praktijk. [Engeler 2013][Hanno 2014][Doggweiler] Er is tevens een systematische review in 2013 uitgebracht door het ME-TA instituut waarin het bewijs voor GAG-laag aanvullende blaasspoelingen werd onderzocht. Deze review is destijds opgesteld in opdracht van het Zorginstituut Nederland (ZINL). Deze door ME-TA opgestelde systematische review zal ook worden geëvalueerd op kwaliteit en relevantie voor de Nederlandse klinische praktijk.

Onderwerpen die we voor de vorming van het onderhavige standpunt willen verduidelijken:

- 1 Het historisch perspectief van het ziektebeeld BPS en hoe het zich verhoudt tot de hedendaagse Nederlandse klinische praktijk en het wetenschappelijk onderzoek.
- 2 Het vergelijken van de huidige belangrijkste internationale richtlijnen over de diagnostiek en behandeling van BPS en de toepassing van blaasspoelingen met CS en/of HA voor BPS.
- 3 Het bestaande bewijs benoemen over de rol van glycosaminoglycanen (GAG's) bij de pathofysiologie van BPS en de rationale van de behandeling. In het bijzonder voor subtype BPS met Hunner laesies.
- 4 Het bestaande bewijs benoemen van de klinische effectiviteit van CS en/of HA blaasspoelingen voor BPS. In het bijzonder voor het subtype BPS met Hunner laesies.
- 5 Evalueren in welke mate er belangrijke bijwerkingen zijn van CS en/of HA blaasspoelingen
- 6 Evalueren welke adequate alternatieve behandelingen voor CS en/of HA blaasspoelingen bij BPS in Nederland beschikbaar zijn.

2. Methodiek

Referenties van Methodiek sectie zijn apart vermeld in de Referenties.

Het wetenschappelijk bewijs voor de laatste 4 onderwerpen (3, 4, 5 en 6) wordt verzameld met behulp van de PICO systematiek. Relevante PICO's werden geformuleerd. Aan de hand hiervan werd een search gedaan in MEDLINE® en referenties van de EAU guideline 'Chronic Pelvic Pain 2016'. De AUA guideline 'Interstitial cystitis / bladder pain syndrome' en het ICS standardisation

report on chronic pelvic pain syndromes werden systematisch doorgenomen [Engeler 2013][Hanno 2014][Doggweiler]. Via beoordeling van de abstracts werden geschikte studies geselecteerd. De uitkomsten van deze studies werden samengevat. Aanbevelingen en levels of evidence vanuit internationale richtlijnen en het door ME-TA opgestelde rapport van het ZINL werden kritisch beoordeeld en er werd geëvalueerd of deze aanbevelingen nog van toepassing zijn op basis van het meest recente wetenschappelijke bewijs en de toepasbaarheid voor de Nederlandse klinische praktijk. Aangezien de inrichting van de Nederlandse klinische praktijk gebaseerd is op de Europese (EAU) richtlijn, hebben wij de methodiek die is gebruikt bij het maken van de EAU richtlijn Chronic Pelvic Pain opgevraagd en geëvalueerd. Dit komt mede doordat er twijfel was in het ME-TA rapport over het kwaliteitsniveau van de oude EAU richtlijn, daar de methodiek onvoldoende beschreven was. Deze EAU richtlijn is sindsdien geüpdatet en voldoet onzes inziens. Rapporten van de interne evaluaties van de kwaliteit van de huidige EAU richtlijn en de zoekstrategieën voor deze richtlijn zijn opvraagbaar bij de auteurs.

Beoordeling van de het wetenschappelijk bewijs zal zoveel mogelijk worden weergegeven op basis van de Level of Evidence methodiek van Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence 1. [Philips 2014]

3. BPS, het ziektebeeld in historisch perspectief

BPS is historisch gezien een zeer moeilijk te definiëren ziektebeeld geweest. Dat komt vooral doordat de wetenschappers en artsen die zich bezighouden met BPS nog niet weten wat de etiologie is van het ziektebeeld. Daarom is er een voortdurende discussie over definities en terminologie. Het ziektebeeld in kwestie werd achtereenvolgens Interstitiële Cystitis, Painful Bladder Syndrome, Hypersensitive Bladder (Azië), Interstitial Cystitis / Bladder Pain Syndrome (IC/BPS) (VS), BPS/IC (Europa) en als laatste Bladder Pain Syndrome genoemd. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases (NIDDK) is de eerste organisatie die in 1987 heeft geprobeerd om het ziektebeeld te definiëren en deze definitie werd tot 2002 gehandhaafd. Toen werd de term interstitiële cystitis (IC) gebruikt met daaraan strikte diagnostische criteria. Naast pijn in de blaas en irritatieve mictieklachten dienden er ook afwijkingen van de blaaswand zichtbaar te zijn bij cystoscopie. Typisch voor BPS zijn grillige rode gebieden op het blaasslijmvlies met actieve inflammatie. Deze zijn voor het eerst door Hunner beschreven en worden Hunner laesies genoemd [Hunner 1915].

De klinische praktijk leerde echter dat het merendeel van de patiënten met symptomen die passen bij BPS, geen typische afwijkingen hadden in de blaas. Om alle patiënten voor onderzoek te includeren werd daarom vanaf 2002 toenemend de ICS definitie gebruikt [Gillenwater et al. 1988]. De naam veranderde in Painful Bladder Syndrome en afwijkingen in de blaas waren niet langer nodig voor de diagnose. Deze verandering zorgde echter ook voor heterogene patiëntengroepen bij de inclusie in wetenschappelijke artikelen. Vanaf 2008 werden de ESSIC criteria gepromoot door met name Europese artsen en wetenschappers. De ESSIC gebruikte een aanpassing van de ICS definitie en veranderde de naam in blaaspijnsyndroom (BPS), naar analogie van de naamgeving die de pijn society (IASP) gebruikt voor de verschillende pijnsyndromen [van de Merwe 2008]. Om de patiënten niet tegen de borst te stoten werd er een toevoeging IC (interstitiële cystitis) gebruikt. Dus de naam veranderde in BPS/ic. De ESSIC heeft een classificatiesysteem opgesteld waarin cystoscopische bevindingen en histologische bipten essentieel zijn in de diagnostiek, zodat voor onderzoek onderscheid gemaakt kon worden in subgroepen. Helaas is deze ESSIC classificatie niet meteen wereldwijd omarmd. Onder meer de AUA en het MAPP project in de VS gebruiken niet de ESSIC classificatie [<http://www.mappnetwork.org/>]. Wereldwijd is men echter nu wel van mening dat BPS niet één ziektebeeld omvat. De gedachte is dat ESSIC subtype 3 (met Hunner laesies) een aparte entiteit vormt ten opzichte van ESSIC subtype 1 (geen afwijkingen van de blaaswand) en ESSIC subtype 2 (glomerulaties). Juist bij de eerste groep (subtype 3) is er sprake van typische zichtbare

afwijkingen in de blaas (de Hunner laesies) die zeer specifiek zijn voor BPS [van de Merwe 2008]. Deze inflammatoire afwijkingen van de blaaswand komen bij ongeveer 10%-50% van de BPS patiënten voor en hebben histologische kenmerken als infiltratie van ontstekingscellen en defecten van het beschermende urotheel [Loginsdotir 2005][Koziol 1994][Peeker 2002]. Er is nog steeds onduidelijkheid hoe patiënten met alleen glomerulaties en geen Hunner laesies zich pathofysiologisch relateren aan patiënten die wel Hunner laesies hebben. Feit is dat glomerulaties ook vaak worden gezien zonder dat er sprake is van BPS, bijvoorbeeld bij patiënten met BPH/LUTS. Uit een systematische review van Wennevik et al. komt naar voren dat glomerulaties van de blaaswand (ESSIC type 2) veel minder specifiek zijn voor BPS (weinig relatie met BPS symptomen en inflammatie van de blaaswand) [Wennivik 2015].

Table 7: ESSIC classification of BPS types according to results of cystoscopy with hydrodistension and biopsies (10)

	Not done	Cystoscopy with hydrodistension		
		Normal	Glomerulations ^a	Hunner's lesion ^b
Biopsy				
Not done	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Inconclusive	XB	1B	2B	3B
Positive ^c	XC	1C	2C	3C

^aCystoscopy: glomerulations grade 2-3

^bLesion per Fall's definition with/without glomerulations

^cHistology showing inflammatory infiltrates and/or detrusor mastocytosis and/or granulation tissue and/or intrafascicular fibrosis.

Referentie: EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016.

4. Blaaspijnsyndroom classificatie en de relatie tot chronic pelvic pain.

Blaaspijnsyndroom wordt in de richtlijn van de European Association of Urology (EAU) ingedeeld onder de 'paraplu groep' van Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS), die verder wordt ingedeeld in urologische, gastro-intestinale, musculo-skeleteuze en gynaecologische externe (geslacht) of inwendige pijnsyndromen.

BPS wordt ingedeeld bij de urologische pijnsyndromen, waaronder ook Prostate pain syndrome, Scrotal pain syndrome, Testicular pain syndrome, Epididymal pain syndrome, Penile Pain syndrome, Urethral pain syndrome en Postvasectomie scrotal pain syndrome.

5. Richtlijnen

5.1 BPS in de huidige internationale richtlijnen.

In de richtlijn van de EAU, de ICS en de AUA komt naar voren dat BPS een heterogene groep patiënten betreft. Dit draagt er toe bij dat er tot op heden nog geen eenduidige hypothese is over de pathofysiologie van BPS. In alle grote richtlijnen (EAU, ICS en AUA) wordt de diagnostiek van BPS in grote mate gebaseerd op exclusie van andere gerelateerde afwijkingen [Fall 2010][Engeler 2013][Hanno 2014][Doggweiler]. Dit komt overeen met het historisch beloop en de frequente verandering in naamgeving van BPS. Tijdens het schrijven van dit document is er nog steeds verschil van mening over de juiste benaming, waarbij voornamelijk de benaming van de groep met inflammatoire blaaswand afwijkingen het discussiepunt vormt. Tevens zijn er ook op dit moment nog evidente verschillen te vinden tussen de richtlijnen van de drie grote urologische organisaties (EAU, AUA, ICS) met betrekking tot diagnostiek en behandeling.

De huidige richtlijnen van de EAU, AUA en ICS hebben echter allemaal het standpunt gemeen dat ze de BPS patiëntengroep met typische inflammatoire afwijkingen van de blaaswand de zogenaamde Hunner laesies (overeenkomend met ESSIC subtype 3) apart willen identificeren met gerichte diagnostiek en daarna ook gericht willen behandelen.

In dit standpunt willen wij extra benadrukken dat de volgende zaken de vorming van dit standpunt beïnvloeden. Dit zijn:

- 1) het feit dat BPS een heterogene groep patiënten betreft en de classificatie van BPS in de tijd sterk is veranderd.
- 2) Blaasspoelingen met CS en/of HA worden in Nederland alleen voor BPS patiënten met Hunner laesies gegeven (BPS subtype 3), terwijl juist in veel bepalende studies (RCT's) deze groep niet separaat is geïdentificeerd.

In de EAU richtlijn Chronic Pelvic Pain 2016, wordt er een duidelijk onderscheid gemaakt tussen BPS met en zonder inflammatoire afwijkingen aan de blaaswand (de Hunner laesies), die ook wordt voorgesteld door de ESSIC criteria [van de Merwe 2008]. Buiten de benaming, worden de standpunten die door de ESSIC groep worden voorgesteld ook door het ICS standardisation report ondersteund. De AUA hanteert de benaming IC/BPS om de oude benaming van het ziektebeeld niet te doen verdwijnen. De EAU richtlijn maakt gebruik van het Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence 1 document en legt een sterke nadruk op een holistische aanpak van alle pijnsyndromen met een nadruk op behandeling van neuropathische pijn [Phillips 2016]. Het uitvoeren van een cystoscopie is volgens de EAU guideline (en ESSIC) dan ook onderdeel van de primaire diagnostiek. De AUA heeft een andere aanpak die pas een cystoscopie indiceert na het falen van eerste en tweedelijns behandelingen.

Table 1: Level of evidence*

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials.
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial.
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation.
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.

Table 2: Grade of recommendation*

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial.
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials.
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality.

* Modified from [6].

Methodologie van de EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016

Bron figuur: afkomstig uit de EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016 en is op basis van document van Philips et al. 2014: Philips B, et al. since November 1998. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Updated Jeremy Howick March 2009. Access date February 2014.

Standpunten uit de EAU richtlijn betreffende BPS karakteristieken:

Epidemiologie en kwaliteit van leven.

Over de prevalentie van BPS is veel onduidelijkheid. Gerapporteerde prevalenties liggen tussen de 0,06% tot 30% [1]
Man-vrouw ratio is 1 : 10 [2]
Over de prevalentie van BPS ESSIC groep 3 is veel onduidelijkheid. Volgens schattingen op basis van de huidige literatuur zou dit in 5 % tot 50% van de totale groep met BPS zijn [3]

Bron: EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016:

http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#note_98-102

[1]: Bade 1995, Burkman 2004; Curhan 1999, Held 1990; Jones 1994; Leppilahti 2005; Oravisto 1975, Parsons 2004; Roberts 2003; Temml 2007

[2]: Oravisto 1975; Greenberg 1974; Hand 1949; Koziol 1994

[3]: Koziol 1996; Messing 1978; Parsons 1990; Peeker 2002; Smith 2004

Etiologie.

Er is voor BPS nog geen eenduidige etiologie bekend.
BPS subtype 3 heeft een risico op destructieve inflammatie van de blaaswand met fibrosering, compliantiestoornissen en ureterobstructies.

Bron: EAU guideline Chronic Pelvic pain 2016:

http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#note_98-102

Aanvullende opmerking vanuit het NVU standpunt:

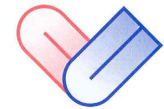
1. Ook de richtlijnen van de AUA en de ICS geven aan dat er tot op heden geen eenduidige etiologie is voor BPS of een subtype van BPS zoals ESSIC klasse 2 of 3
2. in Nederland worden nog steeds cystectomieën (complete/gedeeltelijke blaasverwijderingen) verricht bij patiënten met BPS.

Diagnostiek

BPS heeft een sterk negatieve impact op de kwaliteit van leven	LE 2b
Gevalideerde symptoomscores en kwaliteit van leven scores bestaan (LE 2a) en dienen te worden gebruikt	GRADE B

BPS type 3C kan alleen bevestigd worden met cystoscopie en histologie	LE2a
Patiënten met verdenking BPS dienen een cystoscopie te ondergaan met bij voorkeur bioptafname voor verdere subtypering volgens de ESSIC criteria	GRADE A

Bron: EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016: <http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#4>



5.2. Wat zijn de standpunten van de internationale richtlijnen over de behandeling met CS en/of HA blaasspoelingen voor BPS?

Uit de richtlijnen van de EAU uit 2016 wordt geadviseerd:

'Hyaluronic acid and chondroitin sulphate are described to repair defects in the GAG layer. Despite the fact that intravesical GAG replenishment has been in use for about 20 years for BPS/IC, most of the studies are uncontrolled and with a small number of patients. Based on the studies available there are differences by virtue of substance classes, whether they are natural GAG layer components, dosage formulations, and concentrations. More important, there are differences in proven efficacy. Only for chondroitin sulphate, a combination containing chondroitin sulfate and hyaluronic acid and pentosan polysulphate RCTs are published. It is well documented that intravesical instillations are a valuable and beneficial therapy, but distinct patient groups need to be confirmed by definite diagnostic findings.' Bron: EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016

Concrete aanbevelingen vanuit EAU guideline 2016:

CS en/of HA blaasspoelingen worden geadviseerd voordat meer invasieve behandelingen overwogen worden	GRADE B
--	---------

Bron: EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016: <http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#5>

Aanvullende info: In de Verenigde Staten zijn CS en/of HS blaasspoelingen niet beschikbaar en worden niet behandeld in de AUA guideline IC/BPS 2016. Het ICS standardisation report geeft geen aanbevelingen over therapeutische behandelingen voor BPS.

6. PICO's : Pathofysiologische rationale en klinische evidence voor het geven van CS en/of HA blaasspoelingen voor de behandeling van BPS.

PICO 1: Is er een pathofysiologische rationale achter het gebruik van intravesicale blaasspoelingen die chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bevatten met als doel het herstellen van de GAG-laag bij BPS patiënten met Hunnerse laesies (ESSIC subtype 3)?

Alle geïncludeerde studies voor deze PICO worden separaat vermeld in de referenties.

Alle belangrijke internationale richtlijnen (EAU, AUA, ICS standardisation report) geven aan dat er tot op heden geen eenduidige etiologie is voor BPS of een subtype van BPS zoals ESSIC klasse 2 of 3. Onder de huidige hypothesen voor BPS subtype 2 en 3 valt: Een primair of secundair verkregen defect in de glycosaminoglycaan (GAG) laag van de blaaswand die leidt tot een barrière vermindering en het lekken van stoffen uit de urine die een ontstekingsreactie geven van de blaaswand. Tot op heden is er geen evidence die bevestigt dat GAG defecten primair de oorzaak zijn van BPS subtype 2 en 3. Wel is er duidelijke evidence dat er afwijkingen zijn in de GAG-laag bij het ziektebeeld BPS.

Het bestaan van een laag met glycosaminoglycanen op het blaasslijmvlies werd voor het eerst beschreven door Parsons et al. in 1975 [Parsons 1975]. Lange tijd is er onduidelijkheid geweest of de zogenoemde GAG-laag echt betrokken is in de barrière functie van de blaas. Janssen et al. hebben in humane en varkens blazen aangetoond dat er een laag met chondroïtine sulfaat (dit is een GAG) op het blaasslijmvlies ligt [Janssen 2013]. Vervolgens is er met in vitro experimenten op primaire urotheelcelkweken aangetoond, door deze chondroïtine sulfaat laag af te breken met een selectief enzym, dat chondroïtine sulfaat daadwerkelijk bijdraagt aan de blaasbarrière [Janssen 2013]. Deze resultaten zijn recent in 2016 door Hurst et al. in een in vivo studie in ratten bevestigd [Hurst 2016]. In zowel de Janssen studie als de Hurst studie werd hyaluronzuur niet onderzocht. Van hyaluronzuur is geen bewijs dat het op de lumenale zijde van het blaasepitheel zit. Hyaluronzuur is wel aanwezig in het extracellulaire matrix weefsel van het suburotheel [Buckley 1996].

Over de normale fysiologie van de GAG laag is nog veel niet bekend. Janssen et al. rapporteerden dat 1) diverse GAGs door de blaasurotheelcellen worden geproduceerd en 2) dat er na beschadiging van de GAG laag met protamine sulfaat of selectieve enzymen, deze GAG laag weer na 24 uur was hersteld [Janssen 2013]. We weten niet hoe de turnover tijd is van de GAG-laag in de humane blaas in de normale situatie of tijdens chronische inflammatie van de blaas. We weten dus op basis van (pre-)klinisch onderzoek nog niet wat het ideale doseringsschema is van GAG-laag herstellende therapieën.

Hurst et al. hebben in 1996 met immunohistologie aangetoond dat het blaasslijmvlies van BPS patiënten verminderd chondroïtine sulfaat bevat in vergelijking met patiënten met een gezonde blaas [Hurst 1996]. Deze resultaten werden door Slobodov et al. en Hauser et al. bevestigd [Slobodov 2004][Hauser 2008]. GAGs worden uitgescheiden via de urine en zijn meetbaar. Onderzoek van Erickson in 1997 laat zien dat, indien er gecorrigeerd wordt voor kreatinine excretie, er geen verschil zit in de concentraties van CS en totale hoeveelheid GAGs tussen BPS en normale patiënten [Erickson 1997]. Menstruatie en dag-nacht ritme lijken hier ook geen invloed op te hebben. Grootste nadeel is dat ook deze studie niet aangeeft of er cystoscopische of histologische blaasafwijkingen zijn in de onderzochte cohort.

Kyker et al. hebben in een in vivo muis model beschreven dat de therapeutische chondroïtine sulfaat uit blaasspoelingen zich met name hecht aan beschadigde delen van de blaaswand [Kyker 2005]. Dit is in 2009 door Hauser et al. 2009 bevestigd op een ander muismodel. Hauser et al. toonden daarbij ook aan dat de barrière (impermeabiliteit) van de met CS behandelde blaas verbeterde en er dus een

positief effect was op de barrière. Engles et al. toonden in 2012 in een rattenmodel aan dat CS blaasspoelingen een significante vermindering gaven van ontstekingscellen in de blaaswand (mestcellen en neutrofielen) [Engles 2012]. Er zijn geen data van klinisch onderzoek in mensen waarin wordt aangetoond dat GAG-laag aanvullende therapieën een meetbare verbetering geven van de blaaswand barrière. Hiervoor zijn nog onvoldoende gevalideerde experimentele modellen. Wel is er door Constantini et al. een studie verricht die cystoscopisch het effect heeft geëvalueerd voor en na de behandeling met blaasspoelingen met een combinatie van HA en CS in 7 patiënten met BPS subtype 3. Hierbij werd er na 4 maanden een duidelijke verbetering gezien in 6 patiënten waarbij er in 2 gevallen zelfs een complete resolutie was van de cystoscopische afwijkingen [Constantini 2013].

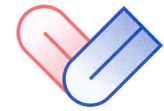
Conclusie PICO 1: het is aannemelijk dat GAGs bijdragen aan de beschermende barrière van de blaaswand. Er zijn duidelijke aanwijzingen uit preklinisch onderzoek dat er een biologische en pathofysiologische rationale is voor GAG-laag herstellende blaasspoelingen als behandeling van BPS met Hunner laesies.

PICO 2 : Wat is de effectiviteit van blaasspoelingen die chondroïtinesulfaat en/of hyaluronzuur bevatten in de behandeling van BPS patiënten met Hunner laesies (ESSIC klasse 3) t.o.v. van placebo of andere behandelingen op klachten zoals pijn van de blaasregio, mictiefrequentie en kwaliteit van leven parameters?

Alle geïncludeerde studies voor deze PICO worden separaat vermeld in de referenties.

De meeste effectiviteit studies, waaronder de meest gerapporteerde RCT's, maken helaas geen onderscheid tussen BPS patiënten met en zonder Hunner laesies of histologische blaasafwijkingen. De meest geciteerde studies zijn 2 RCT's van Nickel. Deze studies zijn underpowered, omdat ze destijds meer als pilot waren ontworpen. In deze studies is geen onderscheid gemaakt tussen BPS patiënten met en zonder inflammatoire blaasafwijkingen [Nickel 2010, 2012]. Uit deze RCT's waarin gedurende 6 weken 2% CS blaasspoelingen werden vergeleken met placebo, werden geen significante effecten gevonden op pijn, mictieparameters en kwaliteit van leven. In 2013 is door Nickel een studie gepubliceerd die gebruik maakte van de data van deze 2 RCT's en de data van een oudere niet gecontroleerde trial [Nickel 2008]. In deze gepoolde analyse worden uitkomsten bij patiënten die gespoeld zijn met CS vergeleken met de placebo patiënten [Thakkinstian 2013]. Op basis van pooled individual patient data werd primair gekeken naar de uitkomsten van General Response Assessment (GRA) van CS blaasspoelingen vergeleken met een placebo. Hierin werden wel een significant verschil gezien op effectiviteit van CS blaasspoelingen, waarbij 43% een positief effect ervaarden vergeleken met 27% in de controle groep. Dit is dus niet een gecontroleerde gerandomiseerde trial.

De Ridder et al. hebben recent een multicenter prospectieve RCT studie gepubliceerd [De Tutolo 2016]. waarbij gedurende 6 weken 2% CS blaasspoelingen werden vergeleken met DMSO blaasspoelingen. Ook in deze studie is er geen onderscheid gemaakt tussen BPS met en zonder blaasafwijkingen. Deze Belgische studie is met een intention-to-treat design opgezet, en heeft als primaire uitkomstmaat het percentage patiënten met een verbetering op Global Response Assessment Score (bevat een 7-point Likert scale om pre- en post behandeling effecten te meten, alleen verbetering als de symptomen moderately improved of markedly improved zijn. Secundaire uitkomstmaten zijn de VAS pijn score en O'Leary-Sant questionnaire. Mate van blinding wordt niet besproken. De studie is helaas voortijdig afgebroken vanwege het hoge aantal drop-outs in de DMSO groep. Van de 22 patiënten die CS blaasspoelingen kregen is 27% gestopt vanwege onvoldoende effect van de therapie of bijwerkingen zoals pijn gedurende de instillatie. Van de 14 patiënten in de DMSO groep was zelfs 57% voortijdig gestaakt met voornaamste redenen: pijn tijdens en na instillatie, onverdraagbare knoflooklucht en ineffectiviteit van de behandeling. Ondanks dat zijn de

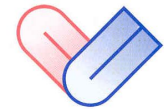


uitkomsten hoopgevend. Er zijn 36 patiënten geïncludeerd waarvan er 22 met CS blaasspoelingen zijn behandeld en 14 met DMSO. Er vanuit gaande dat het intention to treat principe gehandhaafd is (absolute aantallen worden niet gegeven) heeft 73% van de patiënten die behandeld waren met CS blaasspoelingen aangegeven een enigszins (moderate) tot duidelijke (markedly) verbetering van de behandeling te hebben gehad op de Global Assessment Score Likert scale ten opzichte van 14% in de DMSO groep. In de CS groep was de VAS score gedaald met 20% (i.t.t. 8,3% in de DMSO groep), de O'Leary-sant questionnaire parameters pijn verbeterd van 5,0 naar 3,8 (i.t.t. 4,3 naar 3,7 bij DMSO) en de parameter Nycturie gedaald van 4,5 naar 2,9 keer per nacht (i.t.t. 4,7 naar 4 met DMSO). Uit de analyse komt naar voren dat de effectiviteit van CS blaasspoelingen superieur is aan de effectiviteit van DMSO blaasspoelingen. Ook blijkt dat DMSO slecht wordt verdragen. Dit tot nu toe een van de meest bruikbare studies. Deze studie is recent gepubliceerd en is niet meegenomen in het ZINL rapport, ondanks dat de resultaten van interim analyse op ICS congres 2013 als abstract zijn gepubliceerd.

Shao et al. hebben in 2010 een prospectieve open label gecontroleerde studie verricht naar de effectiviteit van blaasdistensie + HA blaasspoelingen (n=22) versus blaasdistensie + heparine (n=16) vs blaasdistensie alleen (n=11) bij BPS patiënten met een kleine blaascapaciteit (< 200ml) [Shao 2010]. Selectie was op basis van NIDDK en alle patiënten hebben een cystoscopie gehad. Een nadeel van deze studie is dat er in alle groepen een blaasdistensie wordt verricht en dit mogelijk de gemeten effectiviteit van de HA blaasspoelingen beïnvloed. Een ander nadeel is dat wel de specifieke glomerulaties worden gezien en vermeld in 2/3 van de patiënten, maar in slechts 2 patiënten was er sprake van de aanwezigheid van Hunner laesies. Er zijn geen bipten voor histologie genomen bij dit onderzoek. Behandelschema bestond uit wekelijkse spoelingen gedurende 1 maand en daarna maandelijks tot 9 maanden. Uitkomstmaten waren blaascapaciteit, mictiefrequentie en VAS score, waarbij succes werd gedefinieerd als 25% reductie in mictiefrequentie of een VAS score vermindering van 2. Deze studie kende weinig uitval (2 in de HA groep en 1 in de heparine groep). De HA + distensie groep laat op alle parameters (VAS, blaascapaciteit en mictiefrequentie) significante verbetering zien ten opzichte van de baseline en doet het op alle parameters en op alle tijdstippen beter dan de heparine + distensie groep en de blaasdistensie alleen groep. Het klinisch effect is het beste is na 3 maanden, maar in de daaropvolgende maanden is er toch sprake van een vermindering van effectiviteit. Dit kan mogelijk verband houden met de verrichte blaasdistensie op t=0.

Dan zijn er nog een aantal niet gerandomiseerde en gecontroleerde trials gepubliceerd [Nomiya 2013, Taneja 2007, Gupta 2005, Engelhardt 2011, Constantini 2013, Riedl 2008, Zamecnik 2009, Hill 2008]. In de ze studies vinden we een succes percentage van 34-85% in patiënten behandeld met diverse blaasspoelingen. De Gupta studie geeft de beste benadering als het gaat om onderzoek naar de effecten van blaasspoelingen met hyaluronzuur in BPS patiënten met evidente blaasafwijkingen (n= 38). Om te differentiëren is gebruik gemaakt van de KCL test. Het idee achter de KCL test is dat deze differentieert tussen patiënten met of zonder blaasafwijkingen. Bij een positieve KCL test zijn er blaaswandafwijkingen en juist in deze groep zouden de intravesicale blaasspoelingen met GAG herstellende middelen moeten helpen. In deze studie wordt gekeken naar HA blaasspoelingen gedurende 6 weken in 2 groepen: 1) met KCL test + (n=23) en 2) met KCL test – (n=15). Er is een duidelijk verschil, van 74% in KCL + groep t.o.v. 22% respons in KCL – groep. Aardige van dit design is dat door het verschil in uitkomst er waarschijnlijk geen of in mindere mate sprake kan zijn van een placebo effect.

Een andere studie gepubliceerd door Engelhardt in 2010, betreft een retrospectieve case series met 48 vrouwen met BPS volgens ESSIC classificatie en een positieve KCL test. Deze studie vermeldt een langdurig positief effect na het ondergaan van een behandelschema met blaasspoelingen die hyaluronzuur bevatten. Namelijk 50% succes na een kort initiatie schema, 25% succes met een doorlopend schema, 17% na doorlopend schema en orale pentosan. 8% van de patiënten had geen baad bij de behandeling. Het gemiddeld aantal spoelingen gegeven voor de hele groep was 12. De VAS score was 2,4 bij follow up, terwijl deze op baseline 8,2 was. De follow up tijd was tussen lang, namelijk tussen 4 en 6,8 jaar. Dit is indrukwekkend en de vraag is of een placebo effect zo lang nog kan voortduren.



In Nederland beschouwen we de KCL test als obsoleet omdat deze erg pijnlijk is. Hier differentiëren we op basis van cystoscopische en histopathologische bevindingen. Maar het blijft onduidelijk wat de correlatie is tussen de uitkomst van de KCL test en de aanwezigheid van bijv..Hunner laesies. Geen van de geselecteerde studies heeft expliciet onderzoek gedaan in de groep patiënten met Hunner laesies.

Conclusie PICO 2: Succespercentages en onderzoekspopulaties variëren sterk tussen studies. Succespercentages bij het gebruik van blaasspoelingen bij BPS liggen tussen de 17 – 85%. Er is geen RCT die bewijst dat CS en/of HA blaasspoelingen effect hebben op de behandeling van BPS met Hunner laesies en/of histologische blaasafwijkingen. Heel voorzichtig is er de verwachting dat blaasspoelingen met CS of een combinatie van CS en HA beter werken indien er patiënten worden geselecteerd op basis van afwijkingen aan het blaasslijmvies.

PICO 3: Zijn blaasspoelingen met CS en / of HA veilig voor de behandeling van BPS?

Alle geïncludeerde studies voor deze PICO worden separaat vermeld in de referenties.

Alle grotere trials laten weinig bijwerkingen zien van CS en/of HA blaasspoelingen. Voornamelijk gerapporteerd worden pijn tijdens de blaasspoeling en er werd in RCT's melding gemaakt van enkele casus van urethritis en een urineweginfectie [De Ridder 2013] [Shao 2010] [Nickel 2010, 2012]. Er wordt in de studies of case reports geen melding gedaan van allergische reacties. Er is een dermatologische studie waarin intracutane hyaluronzuur injecties worden onderzocht in 400 patiënten [Artzi 2016]. 4% daarvan kreeg een lokale inflammatoire reactie ter plaatse van de injectie. Tevens is er een case-report van een allergische huidreactie op een huid crème die chondroïtine sulfaat bevat [Vigan 2014].

Er is in Nederland en wereldwijd voldoende klinische ervaring om vast te stellen dat deze middelen veilig zijn.

Conclusie PICO 3: CS en/of HA blaasspoelingen zijn een veilige behandeling voor BPS met nauwelijks bijwerkingen. Katheterisatie dient hygiënisch te gebeuren om urineweginfecties te voorkomen.

PICO 4: Zijn er geschiktere alternatieven voor blaasspoelingen met CS en / of HA als behandeling voor BPS met blaasafwijkingen in de Nederlandse klinische praktijk?

Alle geïncludeerde studies voor deze PICO worden separaat vermeld in de referenties.

Onderzochte alternatieven zijn heparine blaasspoelingen, DMSO blaasspoelingen, pentosan in de vorm van orale tabletten en blaasspoelingen. De waarde van transurethrale resectie, (laser)coagulatie van duidelijke te onderscheiden Hunner laesies zijn niet opgenomen in deze bijlage vanwege de bewezen waarde van deze behandeling.

1. Er zijn geen direct vergelijkende studies tussen HA versus CS versus HA + CS versus pentosan blaasspoelingen.
2. Blaasspoelingen met heparine. Weinig studies, geen RCT's. Heparine wordt vaak in combinatie gebruikt bv met lidocaine en bicarbonaat. Uit de trial van Shoa blijkt dat HA blaasspoelingen in combi met hydrodistensie een beter effect hebben op pijn, mictiefrequentie en blaascapaciteit in vergelijking met heparine blaasspoelingen in combinatie met hydrodistensie.
3. CS blaasspoeling is superieur t.o.v. DMSO (ook minder bijwerkingen). De RCT van de Ridder et al. die 2% CS blaasspoelingen vergelijkt met DMSO blaasspoelingen, laat een duidelijk betere klinische effectiviteit van DMSO zien t.o.v. CS. Tevens is er duidelijk meer uitval vanwege bijwerkingen in de DMSO groep (discomfort voor en na de spoeling, niet te

tolereren knoflooklucht). [de Ridder 2016]

4. Penstosan oraal: Zeer weinig ervaring hiermee in Nederland, omdat dit nooit geregistreerd is geweest.
5. Pentosan blaasspoelingen: Hier zijn 2 trials beschikbaar. De eerste is van Bade uit 1997. 20 Patiënten werden minimaal 3 maanden behandeld. Geen onderscheid is gemaakt op basis van cystoscopische bevindingen. Er werd alleen een significant effect gevonden op de parameter urodynamische blaascapaciteit. Davis beschrijft een RCT uit 2008, waarbij er wordt vergeleken tussen 2 groepen met elk 20 patiënten: behandel arm die orale pentosan gebruikt + pentosan blaasspoelingen en een placebo arm die orale pentosoan gebruikt in combinatie met placebo blaasspoeling. Primaire uitkomstmaat was verandering on O'Leary-Sant score. In totaal 15% van de patiënten hadden Hunner laesies maar er is verder niet gekeken in deze subgroep. Op 18 weken is behandeling effectief bij 62% van de patiënten in behandel groep tov 25% in de placebo groep.

Conclusie PICO 4: Er zijn geen alternatieve blaasspoelmiddelen die beter uit de onderzoeken komen dan CS en/of HA blaasspoelingen. Het lijkt erop dat DMSO spoelingen een ongunstig bijwerkingen profiel hebben tov de andere spoelingen.

7. Conclusies en aanbevelingen

De huidige discussie over de effectiviteit van blaasspoelingen met CS en / of HA is relevant. Ondanks dat er decennia aan onderzoek is over het ziektebeeld BPS, is er internationaal persistent discussie over wat het ziektebeeld inhoudt en hoe het strategisch moet worden gediagnosticeerd en behandeld. Het is een heterogene groep patiënten die onder de diagnose BPS vallen. De ESSIC criteria die relatief recent zijn opgesteld geven een goede strategie om BPS patiënten met Hunner laesies (ESSIC klasse 3) snel te identificeren en gericht te behandelen. Blaasspoelingen met CS en / HA worden in Nederland alleen aan deze patiëntengroep gegeven indien een transurethrale behandeling, bijvoorbeeld een (laser) coagulatie van Hunner laesies, niet mogelijk is. Volgens de analogie: 'het heeft geen zin om een pleister te plakken als er geen wond is' lijkt het niet zinnig om CS en/of HA blaasspoelingen te geven bij BPS patiënten die geen afwijkingen hebben van het blaasslijmvlies. Desondanks is het in veel grote studies wel zo gedaan, mede omdat een cystoscopie lang niet bij de primaire diagnostiek heeft gehoord. Ondanks dat zijn er voldoende aanwijzingen dat er een biologische rationale is achter CS en/of HA blaasspoelingen voor BPS met Hunner laesies. De effectiviteit van blaasspoelingen in de klinische praktijk is minder goed te beoordelen, omdat in de studies de subgroep met Hunner laesies niet apart onderzocht is, veel studies underpowered zijn en een matige kwaliteit hebben. Er is met name sprake van level 2b studies en daarom is er maximaal sprake van GRADE B bewijs mbt de (positieve) effectiviteit van CS en/of HA spoelingen voor BPS. De huidige diagnostische strategie die in recente jaren is voorgesteld door de ESSIC-groep biedt wel goede handvaten om deze groep klinisch te identificeren.

Op basis van het huidige bewijs en de toepasbaarheid in de Nederlandse klinische praktijk, neemt de NVU het volgende standpunt in:

Omdat er geen ander niet-invasief alternatief voor CS en/of HS blaasspoelingen is voor deze BPS subgroep van patiënten, waarbij een transurethrale behandeling niet mogelijk is, en er geen schadelijke bijwerkingen van deze blaasspoelingen zijn, nemen we genoegen met het huidige relatief zwakke bewijs uit klinische studies dat toont dat CS en/of HS blaasspoelingen effect hebben op barrière versterking van de blaas en dat ze de symptomen kunnen verlichten bij patiënten met BPS met Hunner laesies..

Het advies voor de behandeling van (cystoscopisch bewezen) BPS met Hunner laesie, waarbij (laser) coagulatie niet mogelijk is, is een proefbehandeling met een blaasspoeling met chondroïtine en/of hyaluronzuur sulfaat geïndiceerd. Indien er een klinische verbetering op de mictiefrequentie en/of VAS op pijn (2 punten) is na 6 spoelingen wordt waargenomen kan hiermee worden gecontinueerd.

Te overwegen valt:

1. Na 6 weken behandelen cystoscopie herhalen om te beoordelen of er nog Hunner laesies zichtbaar zijn en zo ja of deze aanvullend transurethraal behandeld kunnen worden.
2. Indien klinische verbetering op blaasspoelen wordt waargenomen, dan doorgaan volgens een afbouwschema. Streef naar zo laag mogelijke frequentie spoelen bij stabiel blijvende klinische situatie.
3. Indien geen verbetering op de proefbehandeling optreedt, dan dient de patiënt verwezen te worden voor second opinion naar een centrum met aandachtsgebied BPS.

8. Referenties

Gegroepeerd obv sectie Methodiek en PICO's:

Referenties bij sectie Methodiek:

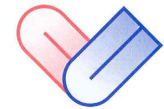
- EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016: http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#note_98-102
- Fall, M., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*, 2010. 57: 35.
- Engeler DS et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol*, 2013. 64: 431.
- Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*. 2015 May;193(5):1545-53.
- Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MA, Frawley H, Nordling J, Hanno P, Fraser MO, Homma Y, Garrido G, Gomes MJ, Elneil S, van de Merwe JP, Lin ATL, Tomoe H. A Standard for Terminology in Chronic Pelvic Pain Syndromes (CPPS): A Report from the Working Group of the International Continence Society Standardisation Steering Committee (ICS-SSC) on Chronic Pelvic Pain. <http://www.ics.org/committees/chronicpelvicpain>
- Philips B, et al. since November 1998. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Updated Jeremy Howick March 2009. Access date February 2014.

Referenties bij PICO1 (pre-klinische studies, biologische rationale)

- Costantini E, Lazzeri M, Pistolesi D, Del Zingaro M, Frumenzio E, Boni A, Pietropaolo A, Fragalà E, Porena M. Morphological changes of bladder mucosa in patients who underwent instillation with combined sodium hyaluronic acid-chondroitin sulphate (Ialuril). *Urol Int*. 2013;91(1):81-8.
- Erickson DR, Ordille S, Martin A, Bhavanandan. Urinary chondroitin sulfates, heparan sulfate and total sulfated glycosaminoglycans in interstitial cystitis. *Journal of Urology* 1997, 157; 61-64.
- Janssen DA, 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*. 2013; 189(1):336-42.
- Parsons CL et al. The primary antibacterial defense mechanism of the bladder. *Invest Urol*. 1975;72-78.
- Hurst RE et al. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology*. 1996;48:817-21.
- Hauser PJ et al. Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate. *J Urol*. 2009;182:2477-82.
- Kyker DD, Coffman J, Hurst RE. Exogenous glycosaminoglycans coat damaged bladder surfaces in experimentally damaged mouse bladder. *BMC Urology* 2005, 5:4
- Hurst RE, Van Gordon S, Tyler K, Kropp B, Towner R, Lin H, Marentette JO, McHowat J, Mohammedi E, Greenwood-Van Meerveld B. In the absence of overt urothelial damage, chondroitinase ABC digestion of the GAG layer increases bladder permeability in ovariectomized female rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016, 1;310(10):F1074-80.
- Engles CD, Hauser PJ, Abdullah SN, Culkin DJ, Hurst RE. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage "leaky bladder" model of cystitis. *Urology*. 2012; 79(2):483.e13-7.
- Buckley MS, Washington S, Laurent C, Erickson DR, Bhavanandan VP. Characterization and Immunohistochemical Localization of the Glycoconjugates of the Rabbit Bladder Mucosa. *ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS* 1996; 330;(1) 163-173.
- Slobodov G1, Feloney M, Gran C, Kyker KD, Hurst RE, Culkin DJ. Abnormal expression of molecular markers for bladder impermeability and differentiation in the urothelium of patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2004; 171(4):1554-8.
- Hauser PJ, Dozmorov MG, Bane BL, Slobodov G, Culkin DJ, Hurst RE. Abnormal expression of differentiation related proteins and proteoglycan core proteins in the urothelium of patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2008; 179(2):764-9.
- Lucon M, Martins JR, Leite KR, Soler R, Nader HB, Srougi M, Bruschini H. Evaluation of the metabolism of glycosaminoglycans in patients with interstitial cystitis. *Int Braz J Urol*. 2014; 40(1):72-9.

Referenties PICO 2 (klinische studies)

- Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2012; 79(6):1220-4.
- Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. 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.
- Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, Baseman AS. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2015; 193(3):857-62.
- Nickel JC, Egerdie B, Downey J. A Real Life Multis-Centre Clinical Practise study to evaluate efficacy and safety of intravesical chondroitin sulfate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009-103:56-60.
- Thakkinstian A, Nickel JC. Efficacy of intravesical chondroitin sulphate in treatment of interstitial cystitis/bladder pain



- syndrome (IC/BPS): Individual patient data (IPD) meta-analytical approach. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7(5-6):195-200.
- Ahmad I, Sarath Krishna N, Meddings R. (2008) Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008, 19: 543–546.
 - Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C et al. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 126–129.
 - Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos, D, Gardella B et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1193–1199.
 - Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, , Klockaerts K, Plancke H, Ost D, Van der Aa F, De Ridder D. A prospective randomised controlled multicenter trail comparing intravesical DMSO and Chondroitin sulphate 2% for Painful Bladder Syndrome / interstitial cystitis. *Int. Brazil J Urol* 2016;42;xx-xx See also ICS abstract. www.ics.org/Abstracts/Publish/180/000120.
 - Taneja R en Jawade KK. A rational combination of intravesical and systemic agents for the treatment of interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(6):511-5.
 - Gupta SK et al. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int.* 2005 Nov;96(7):1063-6.
 - Engelhardt PF et al. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J.* 2011 Apr;22(4):401-5.
 - Costantini E, et al. Morphological changes of bladder mucosa in patients who underwent instillation with combined sodium hyaluronic acid-chondroitin sulphate (Ialuril®). *Urol Int.* 2013;91(1):81-8.
 - Riedl CR et al. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 May;19(5):717-21.
 - Zámečník L et al. Statistical analysis of symptoms, endoscopy and urothelial morphology in 58 female bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients. *Urol Int.* 2009;83(2):193-9.
 - Hill JR et al. Patient perceived outcomes of treatments used for interstitial cystitis. *Urology.* 2008 Jan;71(1):62-6.
 - Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology.* 2010 Mar;75(3):547-50.

Referenties PICO 3 (veiligheid)

- Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology.* 2010 Mar;75(3):547-50.
- Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, , Klockaerts K, Plancke H, Ost D, Van der Aa F, De Ridder D. A prospective randomised controlled multicenter trail comparing intravesical DMSO and Chondroitin sulphate 2% for Painful Bladder Syndrome / interstitial cystitis. *Int. Brazil J Urol* 2016;42;xx-xx See also ICS abstract. www.ics.org/Abstracts/Publish/180/000120.
- Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology.* 2012; 79(6):1220-4.
- Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. 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.
- Artzi O, Loizides C, Verner I, Landau M. Resistant and Recurrent Late Reaction to Hyaluronic Acid-Based Gel. *Dermatol Surg.* 2016; 42(1):31-7.
- Vigan M. Allergic contact dermatitis caused by sodium chondroitin sulfate contained in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis.* 2014;70(6):383-4.

Referenties PICO 4 (alternatieven):

- Nomiya A, et al. On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2013 Nov;20(11):1118-22.
- Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology.* 2010 Mar;75(3):547-50. doi: 10.1016/j.urology.2009.09.078.
- De Ridder D, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, Van der Aa F. A prospective randomised controlled trail comparing intravesical DMSO and Chondroitin sulphate for Painful Bladder Syndrome / interstitial cystitis. ICS abstract. www.ics.org/Abstracts/Publish/180/000120.
- Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R et al: Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol* 1987; 138: 508.
- Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL et al: Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double blind placebo-controlled clinical study. *Urology* 1990; 35: 552.
- Parsons CL, Benson G, Childs SJ et al: A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 1993; 150: 845.
- Parsons CL, Zupkas P, Proctor J, Koziol J, Franklin A, Giesing D, Dais E, Lakin CM, Kahn BS, Garner WJ. Alkalinized

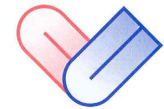


lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis. *J Sex Med* 2012;9:207-212.

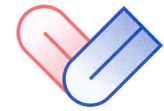
- Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJA. A placebo-controlled study of intravesical pentosan polysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1997;79:168–171. doi: 10.1046/j.1464-410X.1997.03384.x.
- c, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol.* 2008;179:177–185. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.170.
- Bade JJ, Mensink HJ, Laseur M. Intravesical treatment of interstitial cystitis with a heparin analogue. *Br J Urol.* 1995;75:260.
- Daha LK, Lazar D, Simak R, Pfluger H. The effects of intravesical pentosanpolysulfate treatment on the symptoms of patients with BPS/IC: preliminary results. *Int Urogynecol J.* 2008;19:987–990. doi: 10.1007/s00192-008-0560-8.

Op alfabet (alle referenties)

- Ahmad I, Sarath Krishna N, Meddings R. (2008) Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008, 19: 543–546.
- Artzi O, Loizides C, Verner I, Landau M. Resistant and Recurrent Late Reaction to Hyaluronic Acid-Based Gel. *Dermatol Surg.* 2016; 42(1):31-7.
- Bade, J.J., et al. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol.* 1995. 154: 2035.
- Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJA. A placebo-controlled study of intravesical pentosan polysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1997;79:168–171.
- Bade JJ, Mensink HJ, Laseur M. Intravesical treatment of interstitial cystitis with a heparin analogue. *Br J Urol.* 1995;75:260.
- Bhavanandan VP, Erickson DR. An investigation of the nature of bladder mucosal glycoconjugates and their role in interstitial cystitis. *Indian J Biochem Biophys.* 1997 Feb-Apr;34(1-2):205-11.
- Buckley MS, Washington S, Laurent C, Erickson DR, Bhavanandan VP. Characterization and Immunohistochemical Localization of the Glycoconjugates of the Rabbit Bladder Mucosa. *ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS* 1996; 330;(1) 163–173.
- Burkman, R.T. Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. *J Reprod Med,* 2004. 49: 225.
- Costantini E, Lazzeri M, Pistoletti D, Del Zingaro M, Frumenzi E, Boni A, Pietropaolo A, Fragalà E, Porena M. Morphological changes of bladder mucosa in patients who underwent instillation with combined sodium hyaluronic acid-chondroitin sulphate (Ialuril). *Urol Int.* 2013;91(1):81-8.
- Curhan, G.C., et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol,* 1999. 161: 549.
- Daha LK, Lazar D, Simak R, Pfluger H. The effects of intravesical pentosanpolysulfate treatment on the symptoms of patients with BPS/IC: preliminary results. *Int Urogynecol J.* 2008;19:987–990. doi: 10.1007/s00192-008-0560-8.
- Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol.* 2008;179:177–185.
- De Ridder D, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, Van der Aa F. A prospective randomised controlled trial comparing intravesical DMSO and Chondroitin sulphate for Painful Bladder Syndrome / interstitial cystitis. ICS abstract. www.ics.org/Abstracts/Publish/180/000120.
- Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MA, Frawley H, Nordling J, Hanno P, Fraser MO, Homma Y, Garrido G, Gomes MJ, Elneil S, van de Merwe JP, Lin ATL, Tomoe H. A Standard for Terminology in Chronic Pelvic Pain Syndromes (CPPS): A Report from the Working Group of the International Continence Society Standardisation Steering Committee (ICS-SSC) on Chronic Pelvic Pain. <http://www.ics.org/committees/chronicpelvicpain>
- EAU guideline Chronic Pelvic Pain 2016: http://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#note_98-102
- Engeler DS et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol,* 2013. 64: 431.
- Engelhardt PF et al. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J.* 2011 Apr;22(4):401-5.
- Engles CD, Hauser PJ, Abdullah SN, Culkin DJ, Hurst RE. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage "leaky bladder" model of cystitis. *Urology.* 2012; 79(2):483.e13-7.
- Erickson DR, Ordille S, Martin A, Bhavanandan. Urinary chondroitin sulfates, heparan sulfate and total sulfated glycosaminoglycans in interstitial cystitis. *Journal of Urology* 1997, 157; 61-64.
- Fall, M., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol,* 2010. 57: 35.
- Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R et al: Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol* 1987; 138: 508.
- Greenberg, E., et al. Transurethral resection of Hunner's ulcer. *J Urol,* 1974. 111: 764.
- Gupta SK et al. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int.* 2005; 96(7):1063-6.
- Hand, J.R. Interstitial cystitis; report of 223 cases (204 women and 19 men). *J Urol,* 1949. 61: 291.
- Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of



- interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*. 2015 May;193(5):1545-53.
- Hauser PJ et al. Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate. *J Urol*. 2009;182:2477-82.
 - Hauser PJ, Dozmorov MG, Bane BL, Slobodov G, Culkin DJ, Hurst RE. Abnormal expression of differentiation related proteins and proteoglycan core proteins in the urothelium of patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2008; 179(2):764-9.
 - Hauser PJ et al. Abnormalities in Expression of Structural, Barrier and Differentiation Related Proteins, and Chondroitin Sulfate in Feline and Human Interstitial Cystitis. *J Urol*. 2015 Aug;194(2):571-7.
 - Held, P., et al., Interstitial Cystitis. Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds. 1990, Springer Verlag: London. 29.
 - Hill JR et al. Patient perceived outcomes of treatments used for interstitial cystitis. *Urology*. 2008 Jan;71(1):62-6.
 - Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of cases. *Boston Med Surg Journal*. 1915(172):660-4.
 - Hurst RE et al. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology*. 1996;48:817-21.
 - Hurst RE, Van Gordon S, Tyler K, Kropp B, Towner R, Lin H, Marentette JO, McHowat J, Mohammadi E, Greenwood-Van Meerveld B. In the absence of overt urothelial damage, chondroitinase ABC digestion of the GAG layer increases bladder permeability in ovariectomized female rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016, 1;310(10):F1074-80.
 - Janssen DA, 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*. 2013; 189(1):336-42.
 - Jones, C., et al. Prevalence of interstitial cystitis in the United States. *Proc Am Urol Ass J Urol*, 1994. 151 (Suppl) 423A.
 - Koziol, J.A. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 7.
 - Koziol, J.A., et al. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. *J Urol*, 1996. 155: 87.
 - Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc*. 2001 May;100(5):309-14.
 - Kyker DD, Coffman J, Hurst RE. Exogenous glycosaminoglycans coat damaged bladder surfaces in experimentally damaged mouse bladder. *BMC Urology* 2005, 5:4
 - Leppilähti, M., et al. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*, 2005. 174: 581.
 - Lucon M, Martins JR, Leite KR, Soler R, Nader HB, Srougi M, Bruschini H. Evaluation of the metabolism of glycosaminoglycans in patients with interstitial cystitis. *Int Braz J Urol*. 2014; 40(1):72-9.
 - Maeda D, et al. Hunner-Type (Classic) Interstitial Cystitis: A Distinct Inflammatory Disorder Characterized by Pancystitis, with Frequent Expansion of Clonal B-Cells and Epithelial Denudation. *PLoS One*. 2015 Nov 20;10(11):e0143316.
 - Messing, E.M., et al. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology*, 1978. 12: 381.
 - Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL et al: Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double blind placebo-controlled clinical study. *Urology* 1990; 35: 552.
 - Muthusamy A, et al.. Enhanced binding of modified pentosan polysulfate and heparin to bladder—a strategy for improved treatment of interstitial cystitis. *Urology*. 2006 Jan;67(1):209-13.
 - Nickel JC, Egerdie B, Downey J. A Real Life Multis-Centre Clinical Practise study to evaluate efficacy and safety of intravesical chondroitin sulfate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009-103:56-60.
 - Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. 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.
 - Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2012; 79(6):1220-4.
 - Nomiya A, et al. On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2013 Nov;20(11):1118-22.
 - Nordling J, van Ophoven A. Intravesical glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective observational clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(7):328-35
 - Oravisto, K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975. 64: 75.
 - Parsons CL. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. *Neurourol Urodyn*, 1990. 9.
 - Parsons CL, Zupkas P, Proctor J, Koziol J, Franklin A, Giesing D, Dais E, Lakin CM, Kahn BS, Garner WJ. Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis. *J Sex Med* 2012;9:207-212.
 - Parsons CL et al. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*, 2004. 64: 866.
 - Parsons CL et al. The primary antibacterial defense mechanism of the bladder. *Invest Urol*. 1975;72-78.
 - Parsons CL, Benson G, Childs SJ et al: A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosan polysulfate. *J Urol* 1993; 150: 845.
 - Peeker, R., et al. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol*, 2002. 167: 2470.
 - Philips B, et al. since November 1998. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence



- (March 2009). Updated Jeremy Howick March 2009. Access date February 2014.
- Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C et al. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 126–129.
 - Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos, D, Gardella B et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1193–1199.
 - Riedl CR et al. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 May;19(5):717-21.
 - Roberts, R.O., et al. Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. *BJU Int*, 2003. 91: 181.
 - Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology.* 2010 Mar;75(3):547-50.
 - Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology.* 2010 Mar;75(3):547-50. doi: 10.1016/j.urology.2009.09.078
 - Slobodov G1, Feloney M, Gran C, Kyker KD, Hurst RE, Culkin DJ. Abnormal expression of molecular markers for bladder impermeability and differentiation in the urothelium of patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2004; 171(4):1554-8.
 - Taneja R en Jawade KK. A rational combination of intravesical and systemic agents for the treatment of interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(6):511-5.
 - Temml, C., et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol*, 2007. 51: 803.
 - Thakkinstian A, Nickel JC. Efficacy of intravesical chondroitin sulphate in treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): Individual patient data (IPD) meta-analytical approach. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7(5-6):195-200.
 - Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, , Klockaerts K, Plancke H, Ost D, Van der Aa F, De Ridder D. A prospective randomised controlled multicenter trail comparing intravesical DMSO and Chondroitin sulphate 2% for Painful Bladder Syndrome / interstitial cystitis. *Int. Brazil J Urol* 2016;42;xx-xx See also ICS abstract. www.ics.org/Abstracts/Publish/180/000120.van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-7.
 - Van Agt S et al. [Treatment of interstitial cystitis by intravesical instillation of hyaluronic acid: A prospective study on 31 patients]. *Prog Urol.* 2011 Mar;21(3):218-25. (publicatie in het Frans)
 - Vigan M. Allergic contact dermatitis caused by sodium chondroitin sulfate contained in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis.* 2014;70(6):383-4.
 - Zámečník L et al. Statistical analysis of symptoms, endoscopy and urothelial morphology in 58 female bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients. *Urol Int.* 2009;83(2):193-9.