

Instillationsbehandlingar vid överaktiv blåsa

Systematisk översikt av effekt samt
kartläggning av praxis



Rapport 2024:01

HTA Region Stockholm är ett centrum för utvärdering av det vetenskapliga underlaget för metoder och processer inom vården. På engelska kallas det Health Technology Assessment (HTA). En HTA-analys kan belysa nytta, risker samt hälsoekonomiska och etiska aspekter av utvärderade metoder och ger därigenom stöd för prioritering och beslutsfattande om vårdens utformning. Vi bidrar även med expertkunskap kring metodutvärdering och prioritering till Region Stockholms hälso- och sjukvårdsverksamhet samt stödjer regionernas nationella system för kunskapsstyrning.

Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) utreder hur hälso- och sjukvårdens resurser kan användas för att bidra till ett effektivt och jämlikt vårdutnyttjande samt förbättrad hälsa. Analyserna baseras på hälsoekonomisk teori och metod och avser att informera politiker och andra beslutsfattare på olika nivåer inom hälso- och sjukvården. Vi bidrar även med expertkunskap kring hälsoekonomiska resultat och metoder till Region Stockholms hälso- och sjukvårdsverksamhet samt stödjer regionernas nationella system för kunskapsstyrning.

Citera gärna HTA Region Stockholm och Stockholm centrum för hälsoekonomi, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Referera till rapporten enligt: Instillationsbehandlingar vid överaktiv blåsa – Systematisk översikt av effekt samt kartläggning av praxis. HTA Region Stockholm & Stockholm centrum för hälsoekonomi, Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning, Region Stockholm; 2024. Rapport 2024:01

Medverkande

Från HTA Region Stockholm

- Projektledare: Nathalie Peira
- Medicinsk sakkunnig: Claes Lennmarken
- Informationsspecialist: Eva Fjellgren
- Ansvarig chef: Monica Hultcrantz

Från StoCHE

- Hälsoekonomer: Fanny Goude, Niklas Zethraeus
- Ansvarig chef: Emelie Heintz

Extern granskare

- Pernilla Sundqvist, Urolog, docent. Verksamhetsområde Urologi, Region Örebro Län

HTA Region Stockholm & Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE)

Tomtebodavägen 18A, 171 65 Solna

hta.slso@regionstockholm.se | stoche.slso@regionstockholm.se

Dnr: 2024-1066

Språkgranskning: Eva Fjellgren och Maria Nilsson

Layout: Beatrice Johansson

Omslagsfoto: Yanan Li

Stockholm Mars 2024

Rapporten kan laddas ner från hta.regionstockholm.se och stoche.regionstockholm.se

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	1
Bakgrund och syfte	2
Syfte	3
Systematisk översikt – effekter av instillationsbehandlingar.....	4
Metod.....	4
Frågeställning och urvalskriterier	4
Sökstrategi.....	5
Metod för urval av studier.....	5
Metod för bedömning av risk för systematiska fel (risk för bias)	5
Metod för dataextraktion	5
Metod för sammanvägning av resultat.....	6
Bedömning av storleken på en kliniskt meningsfull effekt	6
Metod för bedömning av resultatens tillförlitlighet.....	6
Bindningar och jäv	6
Resultat.....	7
Kort sammanfattning av vad resultaten visar	7
Urval av studier	8
Inkluderade studier.....	9
Har instillationsbehandlingar någon effekt utöver placebo?.....	10
Jämförelser mellan olika typer av instillationsbehandlingar.....	16
Summering av effekt och evidensstyrka.....	17
Kartläggning – Instillationsbehandlingar inom Region Stockholm.....	23
Metod	23
Resultat	23
Diskussion	24
Ordförklaringar	25
Referenser.....	27
Bilagor	29
Bilaga 1 – Sökstrategier/ Search strategies	29
Bilaga 2 – Exkluderade studier / Excluded studies.....	39
Bilaga 3 – Risk för bias / Risk of bias.....	48
Bilaga 4 – Beskrivning av inkluderade studier/Characteristics of included studies.....	49
Bilaga 5 – Jämförelser mellan olika typer av instillationsbehandlingar	74
Bilaga 6 – Instillationsbehandlingar inom Region Stockholm	75

Sammanfattning

Överaktiv blåsa är en samlingsdiagnos för störningar i fyllnad och tömning av urinblåsan. Patientgruppen har ett stort lidande som påverkar deras livskvalitet. Flera förslag finns på möjliga bakomliggande orsaker men etiologin är väsentligen okänd. Om grundbehandling inte ger tillräcklig effekt ses ibland instillationsbehandlingar som ytterligare ett behandlingsalternativ. Instillationsbehandling innebär att ett preparat instilleras i urinblåsan via en kateter.

I denna rapport utvärderar vi vilken effekt instillationsbehandlingar har vid överaktiv blåsa samt kartlägger i vilken utsträckning instillationsbehandlingar används inom Region Stockholm idag.

Effekterna av instillationsbehandlingar har utvärderats genom en systematisk översikt som inkluderat forskning på följande preparat; dimethyl sulfoxide (DMSO), hyaluronsyra (HA), chondriotinsulfat (CS), kombinationen HA + CS, polihexanid, silverklorid och klorhexidin. Resultaten är osäkra, men övergripande indikerar de inga till små effekter av instillationsbehandlingar jämfört med placebo.

Det finns även studier som jämfört olika preparat med varandra, men för att kunna bedöma om preparaten överhuvudtaget har effekt behöver man först veta om det finns betydelsefulla effekter av de enskilda preparaten i jämförelse med placebo. Framtida studier bör fokusera på det.

Omkring 500–600 patienter behandlas årligen med instillationsbehandlingar i Region Stockholm, vilket är en mycket liten andel (ca 0,5 procent) av alla personer med överaktiv blåsa. Så länge osäkerheterna kring effekterna kvarstår är det rimligt att användningen av dessa behandlingar hålls fortsatt restriktiv. Om behandlingen ges bör den i möjligaste mån göras inom ramen för forskningsstudier och effekterna hos den enskilda patienten behöver följas upp enligt ett tydligt uppsatt schema för att säkerställa att behandlingen inte gör mer skada än nytta.

Bakgrund och syfte

Överaktiv blåsa är en samlingsdiagnos av ett symtomkomplex med störningar i fyllnad och tömning av urinblåsan. Alternativa benämningar är interstitiell cystit (IC) eller engelskans "bladder pain syndrome" (BPS). Diagnosen karakteriseras av intensiva tvingande trängningar med behov av frekventa miktationer (blåstömningar) såväl dag som natt samt smärta i nedre delen av buken under minst 6 veckor. Patienter med diagnosen överaktiv blåsa är en patientgrupp med stort lidande som ofta påtagligt påverkar deras livskvalitet och som därför ofta söker sjukvård.

Överaktiv blåsa blir vanligare med åren. I medelåldern anges en prevalens i Sverige på 5 % för män och 3% hos kvinnor. Motsvarande siffror efter 75 års ålder är 31 respektive 42% [5].

Det finns flera förslag på potentiella bakomliggande orsaker till symtomkomplexet, så som autoimmun reaktion, mastcellsaktivering, neuropatiska förändringar, infektion och giftiga eller retande ämnen i urinen. På grund av otillräcklig kunskap om de bakomliggande orsakerna förekommer många förslag på adekvat behandling. En utmanande målsättning är att individuellt anpassa behandlingen efter den mest troliga orsaken till symtombilden.

Flera olika behandlingar kan komma i fråga beroende på patientens symtom och den mest sannolika bakomliggande orsaken. Anpassad kost, optimal hydrering och förändrade miktionsvanor är grundläggande inslag i handläggningen av patienter med överaktiv blåsa.

Farmakologisk behandling innefattar läkemedel som dämpar urinblåsans kontraktionsfunktion så som antikolinergiska läkemedel. Andra farmakologiska alternativ påverkar den glatta muskulaturen så att blåsan behöver tömmas mindre ofta, så som beta-adrenerga läkemedel som förstärker blåsans avslappning i lagringsfasen. Ett annat alternativ är antidiuretika som gör att urinblåsan fylls långsammare.

Vid otillräcklig effekt finns ytterligare behandlingsalternativ. Alternativen är beroende av bakomliggande orsak och involverar botoxinjektioner i urinblåsans vägg, elektrisk stimulering och kirurgisk behandling. För vissa patienter är instillationsbehandling ett alternativ som innebär att ett preparat instilleras i urinblåsan via en kateter.

Det finns ett flertal preparat som används vid instillationsbehandling. En del preparat används framför allt för deras antiseptiska egenskaper. Till exempel har instillationsbehandling med dimethylsulfoxid (DMSO) använts sedan 60-talet. Andra preparat som har används för deras antiseptiska egenskaper är polihexanid, silverklorid samt klorhexidin.

Det förekommer även instillationsbehandlingar med blandningar av preparat, till exempel i kombination med lidokain (lokalbedövningsmedel) och heparin (antikoagulant).

En del nyare preparat används med utgångspunkt i en teori om att symtombilden beror på en defekt i urinblåsans innersta skikt och att instillationsbehandling med dessa ämnen ska förbättra möjligheterna att skiktet i blåsan läker. Till dessa nyare preparat hör hyaluronsyra, natriumhyaluronat (ett derivat av hyaluronsyra) samt chondriotinsulfat.

Det finns inga svenska nationella rekommendationer gällande instillationsbehandlingar vid överaktiv blåsa. Vi har identifierat europeiska och amerikanska riktlinjer med varsin relaterad rekommendation om instillationsbehandlingar. De amerikanska riktlinjerna [6] anger att instillationer med DMSO, heparin, och lidokain kan erbjudas till patienter

med överaktiv blåsa. De europeiska riktlinjerna har en rekommendation om instillationsbehandlingar endast vid återkommande urinvägsinfektioner [7]. Rekommendationen är svag och pekar på att man kan använda instillationer med HA eller kombinationen HA + CS för att förebygga återkommande urinvägsinfektioner hos patienter där mindre invasiva förebyggande åtgärder har varit utan framgång. I rekommendationen poängteras att patienter bör informeras om att ytterligare studier behövs för att bekräfta resultaten.

Cochrane publicerade 2020 en övergripande översikt på effekter av olika behandlingar vid överaktiv blåsa, vilket även inkluderade instillationsbehandling [8]. Översikten identifierade tre studier som undersökt effekten av DMSO samt CS jämfört med placebo. Inga statistiskt säkerställda effekter kunde påvisas och resultaten bedömdes ha mycket låg tillförlitlighet. Det har dock tillkommit studier efter denna översikt så kunskapsläget behöver uppdateras.

Syfte

Användningen av instillationsbehandlingar har diskuterats inom sjukvårdsregion Stockholm-Gotlands regionala programområde (RPO) urinvägssjukdomar. Det finns ett flertal medicintekniska produkter som marknadsförs för instillationsbehandling och man undrar om det finns någon evidens för deras effekter. Instillationsbehandlingar ges redan inom regionen, men det är oklart i vilken utsträckning.

Syftet med denna rapport är därför att uppdatera evidensläget för behandlingseffekter samt kartlägga i vilken utsträckning instillationsbehandlingar används inom Region Stockholm idag.

Systematisk översikt – effekter av instillationsbehandlingar

Metod

För att besvara vilken effekt instillationsbehandling kan ha vid överaktiv blåsa innefattar denna rapport en systematisk översikt genomförd av HTA Region Stockholm. Protokollet för denna systematiska översikt är förregistrerat i PROSPERO (CRD42023416538).

Syftet med en systematisk översikt är att få ett sammanvägt kunskapsunderlag baserat på den forskning som är genomförd på området. Metoden går ut på att samtliga vetenskapliga studier som är aktuella för rapportens frågeställningar identifieras och granskas med avseende på relevans och risk för systematiska fel (bias). Resultaten från studierna sammanvägs och tillförlitligheten till resultaten bedöms med hänsyn till risken för systematiska fel, resultatens samstämmighet, precision och överförbarhet samt risken för publikationsbias.

HTA Region Stockholm preciserar alltid frågan i dialog med frågeställare och/eller andra sakkunniga på området.

Frågeställning och urvalskriterier

Syftet med specifika urvalskriterier är att ringa in vilka vetenskapliga studier som är aktuella för att besvara rapportens frågeställning. Litteratursökning och gallring av sökresultaten utgår ifrån urvalskriterierna för att säkerhetsställa att samtliga vetenskapliga studier som uppfyller dessa identifieras. Urvalskriterierna specificeras innan litteratursökningen utförs.

Övergripande frågeställning

Vilken effekt har instillationsbehandlingar vid överaktiv blåsa?

Urvalskriterier

Population

Patienter med överaktiv blåsa. Dessa inkluderas:

- Recidiverande cystiter
- Kroniska cystiter (ospecifik genes)
- Bladder pain syndrome / interstitiell cystit
- Strålcystit
- Kemisk cystit

Interventioner

Instillationsbehandling med något av följande preparat:

- a. Dimethyl sulfoxide (DMSO)
- b. Nyare preparat (produktnamn):
 - sodium hylauronic acid + sodium chondroitin sulfate (iAluRil)
 - sodium chondroitin sulfate (Gepan Instill & Uracyst)
 - hyaluronic acid (Hyacyst & Biocyst & Instylan)
- c. Polihexanid (UroTainer)
- d. Silverklorid (AgCl)
- e. Klorhexidin

Kontrollintervention

Studierna ska inkludera en kontrollgrupp som fått placebobehandling, annan definierad behandling eller ingen behandling alls.

Effektmått

Studierna ska inkludera något av följande effektmått:

- Miktionsfrekvens
- Smärta
- Infektioner
- Livskvalitet
- Symtom-skattnings-skalar (som kombinerar t.ex. miktionsfrekvens, nattliga urinträngningar och smärta)

Studiedesign

Randomiserade kontrollerade studier (RCT).

Behandlings- och uppföljningstid

Inga begränsningar.

Studiestorlek

Inga begränsningar.

Språk

Engelska, svenska.

Sökstrategi

En initial sökning utfördes den 17–21 mars 2023 i databaserna PubMed, Cochrane, Cinahl och Embase. Sökningen uppdaterades den 2–4 januari 2024. Sökstrategin utformades för att identifiera alla artiklar som i titel eller abstrakt angivit någon av nämnda populationer samt någon av nämnda interventioner (för fullständig sökstrategi, se Bilaga 1).

Metod för urval av studier

Urvalet av studier gjordes från de sökningar som genomförts på HTA Region Stockholm. Två personer granskade oberoende av varandra litteratursammanfattningarna (abstrakten) från de studier som identifierades. De artiklar vars abstrakt uppfyllde urvalskriterierna, eller där det fanns en osäkerhet om de uppfyllde kriterierna, beställdes i fulltext. De fulltexter som visade sig vara konferensbidrag eller protokoll exkluderades i detta steg. Fulltexterna granskades av två personer oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion till konsensus. Fulltexter som inte uppfyllde urvalskriterierna sorterades bort och orsak till exklusion noterades (se Bilaga 2).

Metod för bedömning av risk för systematiska fel (risk för bias)

Alla studier som uppfyllde urvalskriterierna granskades för risk för systematiska fel med granskningsmall speciellt framtagen för randomiserade studier (RoB2) [9]. Risken för systematiska fel bedömdes för varje relevant utfallsmått. Två personer granskade studierna oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion eller en ytterligare bedömning av en tredje person.

Metod för dataextraktion

Data extraherades av en person och verifierades av en annan utifrån en på förhand bestämd mall. Endast data för de utfallsmått som valts ut för frågeställningen extraherades. I första hand extraherades medelvärden och standardavvikelse för kontinuerliga mått samt antal händelser och andel händelser i procent för dikotoma utfallsmått. I andra hand extraherades andra data som gav relevant information om

effekten. Om ingen effektstorlek rapporterats i den publicerade artikeln har HTA Region Stockholm beräknat denna, givet att nödvändiga data funnits tillgängliga.

Metod för sammanvägning av resultat

Planen för utvärderingen var att genomföra metaanalyser (med eng. random effects model). Om detta inte var möjligt (till exempel för att det finns färre än 3 studier att väga samman i metaanalys), skulle en syntes utan metaanalys genomföras.

Planerade subgrupper var:

- Återkommande urinvägsinfektioner (recidiverande samt kroniska cystiter)
- populationstyp (alla nämnda i urvalskriterierna)
- nyare preparat (sodium hylauronic acid + sodium chondroitin sulfate (iAluRil), sodium chondroitin sulfate (Gepan Instill & Uracyst), hyaluronic acid (Hyacyst & Biocyst & Instylan))
- substanstyp (alla nämnda i urvalskriterierna)

På grund av att de inkluderade studierna inte använt samma jämförelser var målsättningen att först utvärdera om något av preparaten som instilleras kunde visas vara bättre än placebo. Därefter var nästa steg att utvärdera om något annat preparat som instilleras i sin tur kunde visas vara bättre än dessa.

Utfallet symtomskattningsskalor har använts som surrogatmätt på miktionsfrekvens och smärta då skalorna ofta kombinerar dessa. Om data har funnits på miktionsfrekvens och smärta separat har vi prioriterat dessa över symtomskattningsskalorna.

Bedömning av storleken på en kliniskt meningsfull effekt

Bedömningen av hur stor en kliniskt meningsfull effekt (eng. minimally clinically important difference; MCID) skulle vara för de olika utfallsmåtten har vi baserat på de bedömningar som gjorts i en systematisk översikt av Cochrane [8] där man använt följande gränsvärden:

- Miktionsfrekvens (antal gånger per dygn): 2 gånger per dygn
- Smärta (smärta mätt på en VAS från 0 till 10): 2,5 poäng

För hälsorelaterad livskvalitet (mätt med SF-36) har vi inte hittat något tröskelvärde som är specifikt för just populationen med överaktiv blåsa. Dock har man i andra populationer använt tröskelvärden på mellan 4 och 10 poäng [10]. Vi har därför valt att se ett värde på 7 poäng (dvs mitten av intervallet) som en kliniskt meningsfull förändring.

Metod för bedömning av resultatens tillförlitlighet

Bedömning av resultatens tillförlitlighet gjordes utifrån det internationellt utarbetade systemet GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation, se faktaruta 1) [11]. Med GRADE bedöms tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet på en 4-gradig skala (hög, måttlig, låg, mycket låg). Bedömningen görs utifrån 5 riskområden (risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet, publikationsbias). För mer information kring de riskområden som bedöms och de olika nivåerna av tillförlitlighet hänvisar vi till GRADE working-group [12].

Bindningar och jäv

Extern granskare har lämnat deklARATION om bindningar och jäv. HTA Region Stockholm har bedömt att de förhållanden som redovisats är förenliga med våra krav på saklighet och opartiskhet.

GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations)

Vi använder oss av GRADE-systemet som är ett internationellt utarbetat ramverk för att klassificera styrkan på det samlade vetenskapliga underlaget. Syftet är att på ett strukturerat och transparent vis bedöma och presentera tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet.

När tillförlitligheten bedöms tar man hänsyn till flera faktorer, däribland risk för bias, samstämmighet i resultaten, precision, överförbarhet samt risk för publikationsbias. Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer: hög, måttlig, låg eller mycket låg tillförlitlighet, vilket kan tolkas enligt nedan.

⊕⊕⊕⊕	Hög tillförlitlighet	Bedömningen är att resultatet stämmer
⊕⊕⊕○	Måttlig tillförlitlighet	Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer
⊕⊕○○	Låg tillförlitlighet	Bedömningen är det är möjligt att resultatet stämmer
⊕○○○	Mycket låg tillförlitlighet	Bedömningen är att vi inte vet om resultatet stämmer

GRADE kan inte implementeras mekaniskt och bedömningen är med nödvändighet till viss del subjektiv. Olika personer som utvärderar samma underlag kan således komma fram till olika slutsatser om dess tillförlitlighet. En central del i GRADE är därför att det tydligt framgår vad som ligger bakom de bedömningar som gjorts.

Faktaruta 1: GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation)

Resultat

Kort sammanfattning av vad resultaten visar

Nedan ges en kort sammanfattning av resultaten. I resterande delar av kapitlet går vi igenom hur vi kommit fram till detta genom urval av studier, analyser och bedömningar.

Möjligen inga till små effekter av instillationsbehandlingar

Möjligen skulle DMSO kunna ha en liten minskning av miktionsfrekvens där en andel av patienterna får en betydande symtomlindring jämfört med placebo. Däremot ses inte samma effekt på smärta.

För HA samt kombinationen HA + CS ses eventuella effekter endast på specifika patientgrupper. Patienter med strålcystit upplever möjligen en liten minskning av smärta och ökning av livskvalitet efter instillationsbehandling med HA. För patienter med upprepade urinvägsinfektioner ses möjligen en positiv effekt på antalet infektioner och livskvalitet efter instillationsbehandling med HA + CS.

För CS visar underlaget inget stöd för någon positiv effekt. De resultat som finns på miktionsfrekvens och smärta indikerar ingen eller försumbar effekt. För resterande utfall (livskvalitet, symtomlindring, infektion) är effekten oklar på grund av för stora brister i underlaget eller helt avsaknad av studier.

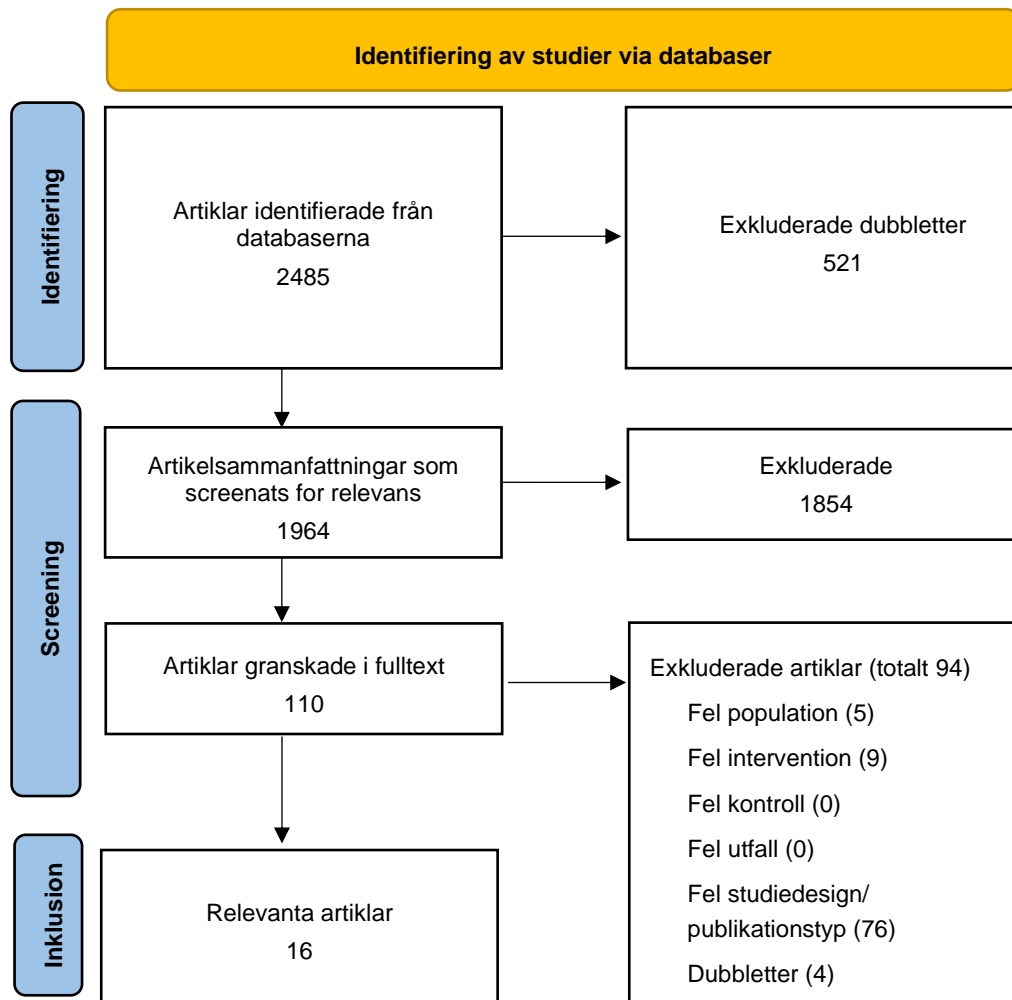
Litteratursökningen identifierade ingen studie som studerat effekten av instillationsbehandling med polihexanid, silverklorid, eller klorhexidin i jämförelse med placebo.

Framtida studier bör fokusera på jämförelser med placebo

Utöver de placebostudier som ligger till grund för resultaten ovan finns även studier som jämfört olika preparat med varandra. Ett sådant studieupplägg är inte relevant förrän man vet om det överhuvudtaget finns betydelsefulla effekter av de enskilda preparaten i jämförelse med placebo. Framtida studier bör fokusera på det.

Urval av studier

Litteratursökningarna genererade 2485 abstrakt, varav 521 kunde exkluderas eftersom dessa var dubletter. Från de 1964 unika abstrakten bedömdes 110 vara potentiellt relevanta för frågeställningen och granskades i fulltext. Av dessa fulltexter var 16 artiklar [1-4, 13-23] relevanta för frågeställningen (se figur 1).



Figur 1. Flödesschema.

Inkluderade studier

De 16 relevanta studier [1-4, 13-24] som identifierades i den systematiska litteratursökningen bedömdes för risk för bias. Av dessa bedömdes ingen ha låg risk för bias, 9 måttlig risk för bias och 7 hög risk för bias. Vi har valt att inkludera studierna i analyserna oavsett risken för bias och i stället hantera risken vid evidensgraderingen (GRADE). För detaljerade bedömningar av risk för bias, se Bilaga 3.

Av de 16 relevanta studierna har endast 7 jämfört en aktiv behandling mot placebo [13, 15, 19-21, 23, 24]. Resterande 9 studier har jämfört två aktiva behandlingar mot varandra där varje jämförelse består av en enskild studie. Fyra av dessa har jämfört de instillationer som ingår i rapporten med varandra [1-4]. En studie har jämfört olika doser av samma preparat [17]. Resterande fyra studier har jämfört de instillationsbehandlingar som ingår i rapporten med andra typer av interventioner [14, 16, 18, 22].

Givet det spretiga underlaget valde vi att som ett första steg att besvara frågan om någon instillationsbehandling är bättre än placebo. Eftersom underlaget även där är begränsat har vi både sammanställt studierna baserat på vilket enskilt preparat som testats och baserat på typ av preparat (DMSO, nyare preparat).

Har instillationsbehandlingar någon effekt utöver placebo?

Beskrivning av studierna

De studier som jämför DMSO [21, 23] eller något av de nyare preparaten [13, 15, 19, 20, 24] mot placebo ingår i denna delfråga.

Inga studier har undersökt effekten av polihexanid, silverklorid, eller klorhexidin jämfört med placebo.

DMSO har jämförts med placebo i två RCT. Den ena [21] är en äldre studie från 1988 där man samlat in data för miktionsfrekvens och smärta utan att dessa rapporteras i artikeln. I stället har man rapporterat bedömningar om huruvida patienterna förbättrats eller inte. Denna studie har därför inte kunnat ingå i analyserna nedan men är beskriven i relation till de studier som rapporterat symtomlindring samt finns sammanfattad i Bilaga 4.

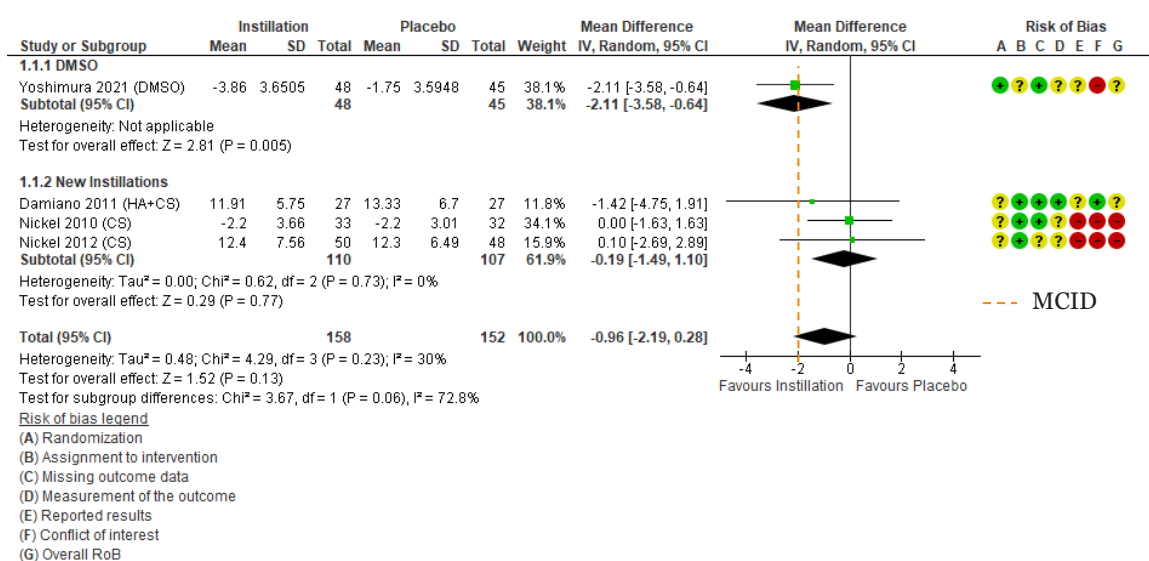
I den andra RCT:n har patienter från flera center randomiserats till att få instillationer med 50% DMSO (49 patienter) eller placebo (47 patienter) under 12 veckor (totalt 6 behandlingstillfällen) [23]. Studien inkluderade till största delen kvinnor (90%; medelålder ca 66 år) med IC/PBS utan att ange bakomliggande orsak. Risken för bias bedömdes som måttlig. Största riskerna bedömdes vara att det inte finns något förregistrerat protokoll, vilket ökar risken för att analyserna kan vara data-drivna i stället för planerade på förhand, i kombination med att författarna rapporterar jäv. Studien rapporterar data på utfallen miktionsfrekvens och smärta med en uppföljning på 12 veckor.

De nyare preparaten har jämförts med placebo i fem RCT. Studierna har utvärderat instillation av tre preparat; 1) HA + CS [15], 2) CS [19, 20] och 3) HA [13, 24]. Antalet behandlingar har varierat mellan 6 behandlingar under 6 veckor [19] och 9 behandlingar under 6 månader [15]. I studierna har 12–50 patienter deltagit i varje grupp. Alla fem studierna har inkluderat patienter med IC/PBS. Tre av studierna anger ingen bakomliggande orsak, inkluderar bara kvinnor (medelålder på ca 45 år), samt en uppföljning på 7–12 veckor [19, 20, 24]. En av studierna anger återkommande urinvägsinfektioner som bakomliggande orsak, inkluderar bara kvinnor (medelålder på ca 35 år), samt en uppföljning på 12 månader [15]. En av studierna anger strålbehandling av organ i lilla bäckenet som bakomliggande orsak, inkluderar lika delar män och kvinnor (medelålder på ca 65 år) samt en uppföljning på 9 månader [13]. I två av studierna har HA givits tillsammans med annan behandling, som både kontrollgruppen och interventionsgruppen fått. I en studie har båda grupperna fått blåsutvidgande behandling (hydrodistension) [24] och i den andra har de fått instillation med lidokain och heparin [13].

Risken för bias bedömdes som måttlig i två av studierna [13, 15] och hög i tre [19, 20, 24]. För fyra av fem studier har den största risken, i varierande grad, bedömts vara en ökad risk för att analyserna varit data-drivna istället för planerade på förhand. I den femte studien [24] har de största riskerna involverat möjliga skillnader mellan grupperna i baslinjen samt risken att en annan behandling än den tänkta kunnat påverkat resultatet.

Miktionsfrekvens

Fyra studier har rapporterat data för utfallet miktionsfrekvens, en för DMSO [23], tre för nyare preparaten [15, 19, 20]. Miktionsfrekvens är rapporterad som ett dygnsmedelvärde. För detaljer se figur 2.



Figur 2: Skogsdiagram för effekten av instillationsbehandlingar på miktionsfrekvens jämfört med placebo.

I dessa studier anger patienterna att de i baslinjen har en miktionsfrekvens på mellan 12 [15] och 17 gånger per dygn [19].

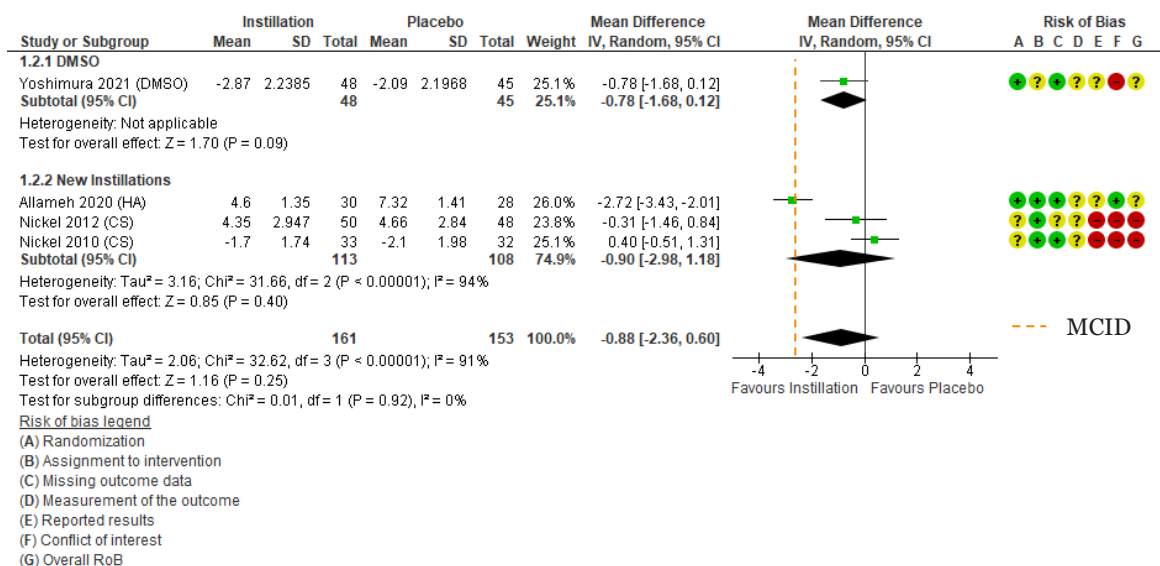
Instillationsbehandling med DMSO visar en statistiskt säkerhetsställd minskning av miktionsfrekvens med i genomsnitt 2,11 gånger per dygn. Resultatet visar en minskning på mellan 0,64 och 3,58 gånger per dygn.

Inget enskilt nytt preparat visar någon statistiskt säkerhetsställd effekt på miktionsfrekvens. CS har testats i 2 studier [19, 20] där resultaten visar att effekten ligger mellan en minskning med 1,38 och en ökning med 1,43 (uträknat MD= 0,03; 95% KI= -1,38 till 1,43). För kombinationen HA + CS visar resultatet att effekten ligger mellan en minskning med 4,75 och en ökning med 1,91. Ingen studie har mätt effekten på miktionsfrekvens för HA.

De nyare preparaten, om man ser resultaten över alla typerna (CS, kombination HA + CS), visar ingen statistiskt säkerhetsställd effekt på miktionsfrekvens. Resultatet visar att effekten ligger mellan en ökning med 1,10 gånger per dygn och en minskning med 1,49 gånger per dygn.

Smärta

Fyra studier har rapporterat data för utfallet smärta, en för DMSO [23], tre för nyare preparaten [13, 19, 20]. Smärta är rapporterad som en skala från 0 till 10 poäng med ökande smärtupplevelse. För detaljer se figur 3.



Figur 3: Skogsdiagram för effekten av instillationsbehandlingar på smärta jämfört med placebo.

I dessa studier anger patienterna att de i baslinjen har en smärta på mellan 6,2 [20] och 7,9 poäng [13].

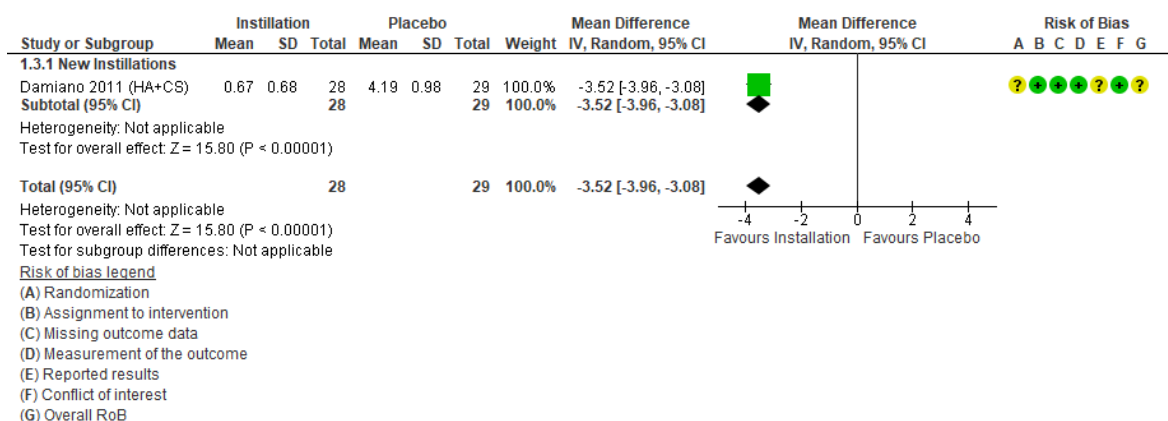
DMSO visar ingen statistiskt säkerställd effekt på smärta. Resultatet visar att effekten ligger mellan en ökning på 0,12 poäng och en minskning med 1,68 poäng.

Ett enskilt nytt preparat (HA) visar en statistiskt säkerställd minskning av smärta på mellan 2,01 och 3,43 poäng. CS har testats i 2 studier [19, 20] och visar ingen statistiskt säkerställd effekt på smärta. Resultatet visar att effekten ligger på mellan en minskning med 0,58 och en ökning med 0,84 (uträknat MD= 0,13; 95% KI= -0,58 till 0,84). Ingen studie har mätt effekten på smärta för kombinationen HA + CS.

De nyare preparaten, om man ser resultaten över båda typerna (HA, CS), visar ingen statistiskt säkerställd effekt på smärta. Resultatet visar att effekten ligger på mellan en ökning med 1,18 poäng till en minskning med 2,98 poäng.

Infektion

En studie har rapporterat data för utfallet infektion [15]. Populationen i studien är specifikt selekterad för att vara en grupp där upprepade urinvägsinfektioner kan vara den bakomliggande orsaken till den överaktiva blåsan. Infektion är rapporterad som antal urinvägsinfektioner under den 12 månaders uppföljningstiden. För detaljer se figur 4.



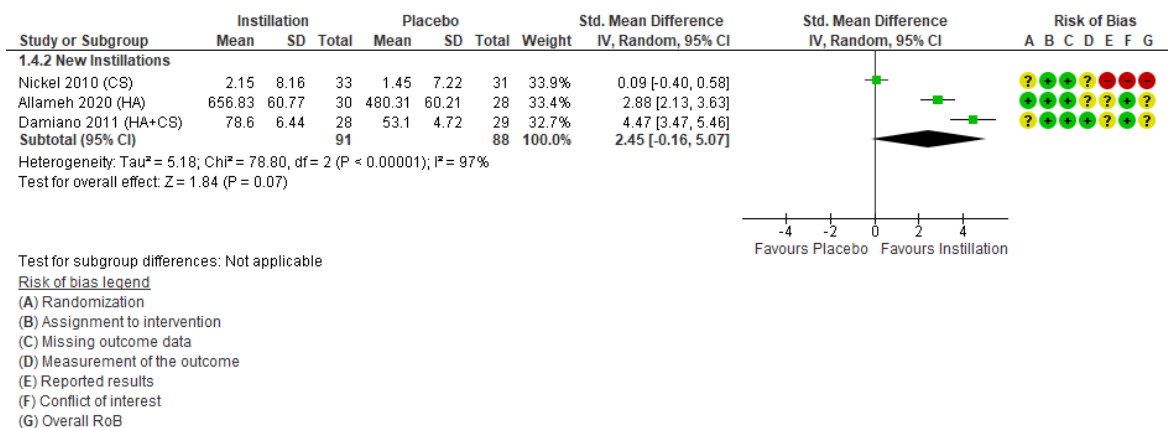
Figur 4: Skogsdiagram för effekten av instillationsbehandlingar på infektion jämfört med placebo.

I studien anger patienterna att de under året innan haft ca 4,7 urinvägsinfektioner i snitt [15].

Kombinationen HA + CS, visar en statistiskt säkerhetsställd minskning av antalet infektioner på mellan 3,96 och 3,08 per år.

Hälsorelaterad livskvalitet

Tre studier har rapporterat data för utfallet hälsorelaterad livskvalitet, alla tre har undersökt olika nyare preparat [13, 15, 19] och ingen studie har undersökt effekten av DMSO. Hälsorelaterad livskvalitet är rapporterad som olika antal komponenter av frågeformuläret SF-36 [15, 19] samt King's Health questionnaire [13]. Poängen är vända så att högre poäng konsekvent anger bättre utfall och eftersom frågeformulären är olika anges effektmåttet i standardiserat medelvärde. För detaljer se figur 5.



Figur 5: Skogsdiagram för effekten av instillationsbehandlingar på hälsorelaterad livskvalitet jämfört med placebo.

I dessa studier har kontrollgrupperna en standardavvikelse på mellan 5 och 7 poäng för de som mätt hälsorelaterad livskvalitet med SF-36 (skala 0 till 100) [15, 19]. I baslinjen rapporterar patienterna en poäng på 38 till 43 på en skala från 0–100.

Två av de nyare preparaten visar en statistiskt säkerhetsställd ökning av hälsorelaterad livskvalitet. För HA visar resultatet en ökning på mellan 2,13 och 3,63 standardavvikelser. Givet en standardavvikelse på 6 poäng, skulle den sammanvägda effekten på livskvalitet (ökning med 2,88 standardavvikelser), i absoluta termer innebära en ökning med 17 poäng (konfidensintervall på 13 till 22) på mätinstrumentet

SF-36. För kombinationen HA + CS visar resultatet en ökning på mellan 3,47 och 5,46 standardavvikelser. Givet en standardavvikelse på 6 poäng, skulle den sammanvägda effekten på livskvalitet (ökning med 4,47 standardavvikelser), i absoluta termer innebära en ökning med 27 poäng (konfidensintervall på 21 till 33) på mätinstrumentet SF-36. CS visar ingen statistiskt säkerställd effekt på hälsorelaterad livskvalitet. Resultatet visar att effekten ligger på mellan en minskning med 0,40 och en ökning med 0,58.

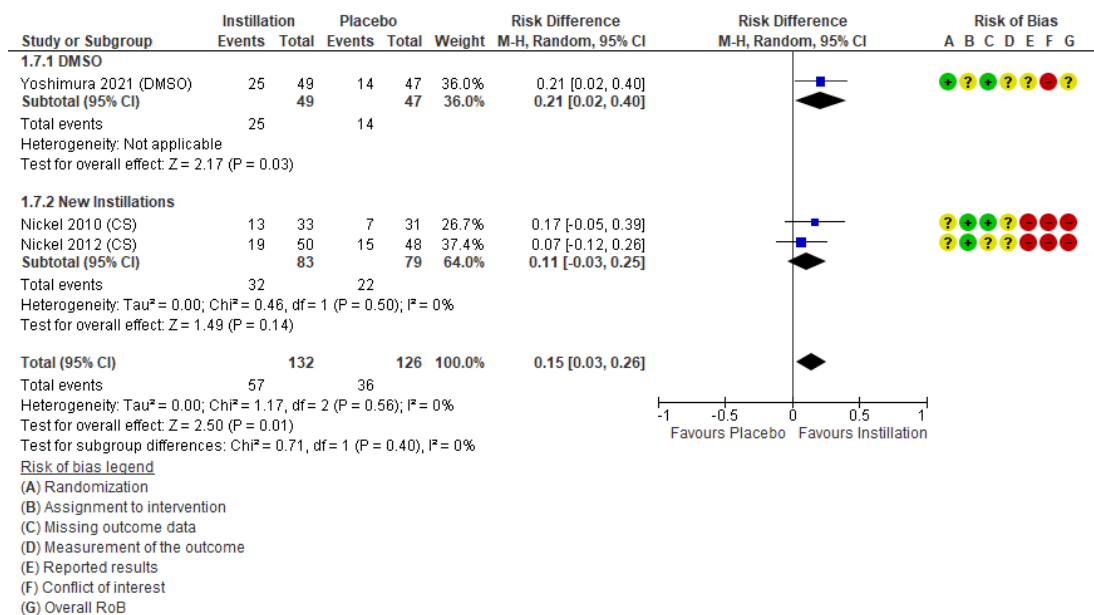
De nyare preparaten, HA, CS, kombinationen HA + CS, visar ingen statistiskt säkerställd effekt på hälsorelaterad livskvalitet. Resultatet visar att effekten ligger på mellan en minskning med 0,16 och en ökning med 5,07 standardavvikelser. Givet en standardavvikelse på 6 poäng, skulle den sammanvägda effekten på livskvalitet (ökning med 2,5 standardavvikelser), i absoluta termer innebära en ökning med 15 poäng (konfidensintervall på -1 till 30) på mätinstrumentet SF-36.

Symtom-skattning

Fyra studier rapporterar symtomskattning med sjukdomsspecifik skala (O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index; ICSI & ICPI) där miktionsfrekvens samt smärta i båda formulären är delkomponenter [19, 20, 23, 24]. En femte studie [15] rapporterar symtomskattning med en annan områdesspecifik skala där miktionsfrekvens samt smärta är delkomponenter (Pelvic Pain and Urgency/Frequency questionnaire total; PUF). För de studier som även rapporterat smärta och miktionsfrekvens separat [19, 20, 23], har vi valt att använda dessa mer specifika utfallsmått. Den fjärde studien [24] har undersökt effekten av HA och endast rapporterat utfallet med denna sjukdomsspecifika skala (ICSI & ICPI). Två anledningar gör att vi inte valt att redovisa studiens resultat bredvid de andra. 1) HA gavs som tilläggsbehandling till blåsutvidgande behandling (eng. hydrodistention). Denna behandling gavs till båda grupperna och effekten av den borde därför inte skilja sig mellan grupperna. Det går dock inte att veta om effekten av instillationen med HA är beroende av den blåsutvidgande behandlingen på något sätt. 2) Studien har hög risk för bias; det är endast 12 patienter i varje grupp; grupperna skiljde sig troligtvis i miktionsfrekvens redan i baslinjen; om infektion upptäcktes gavs även antibiotika och det är inte redovisat hur många som fick denna tilläggsbehandling samt i vilken grupp dessa var. Resultaten för symtomskattningarna är redovisade för de enskilda studierna i Bilaga 4.

Tre studier rapporterar även andel patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring med en skala som mäter global respons (Global Response Assessment; GRA) [19, 20, 23]. En av studierna har undersökt effekten av DMSO [23], två har undersökt det nyare preparatet CS [19, 20].

Alla tre studierna [19, 20, 23] har även mätt andel patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring på skalan Global response assessment (GRA). För detaljer se figur 6.



Figur 6: Skogsdiagram för effekten av instillationsbehandlingar på andel patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring mätt med GRA jämfört med placebo.

I dessa studier är andelen patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring i placebogruppen mellan 23% [19] och 31% [20].

DMSO visar en statistiskt säkerställd effekt på andel patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring. Resultaten visar att DMSO ger mellan 2% och 40% fler med symtomlindring jämfört med placebo. En äldre studie från 1988 [21] har inte kunnat ingå i analyserna. I relation till resultatet rapporterar denna att en behandlingsrespons bedömd av objektiva bedömare visar en statistiskt säkerställd effekt (mellan 32% och 84% fler jämfört med placebogruppen) medan subjektiva bedömningar (av patienterna själva) inte visar någon statistiskt säkerställd effekt (mellan 1% färre och 57% fler jämfört med placebogruppen). Studien finns beskriven i Bilaga 4.

Det nyare preparatet CS, visar ingen statistiskt säkerställd effekt på andel patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring. Resultatet visar att effekten ligger på mellan 3% färre och 25% fler jämfört med placebo.

Biverkningar

Biverkningar har rapporterats både i interventionsgrupperna och kontrollgrupperna. Biverkningarna är inte analyserade på ett sätt som gör att det går att säga om dessa är relaterade till vare sig instillationsbehandlingen eller preparatet som instillerats. Nedan följer en sammanfattning av vad studierna rapporterat kring biverkningar.

För DMSO rapporterades biverkningar i två studier [21, 23]. En av studierna har rapporterat att 3 deltagare (9%) fick milda biverkningar (2 urinvägsinfektioner, 1 gallsten) och 2 (6%) fick allvarliga biverkningar (1 hemipares, 1 migrän) [21]. Den andra studien rapporterar att de vanligaste biverkningarna var infektion i övre luftvägarna, blåmärken, besvär i urinblåsan (irritation, smärta, besvär av frekventa miktioner, samt smärta från urinröret i samband med blåstömning [23]. Milda till måttliga biverkningar relaterade till instillationerna rapporterades av 69,4% av interventionsgruppen och 59,6% av placebogruppen. Milda till måttliga biverkningar relaterade till preparatet rapporterades av 59,2% av interventionsgruppen och 27,7% av placebogruppen. Allvarliga biverkningar rapporterades av 2 deltagare i interventionsgruppen och en i placebogruppen men bedömdes vara orelaterade till behandlingen.

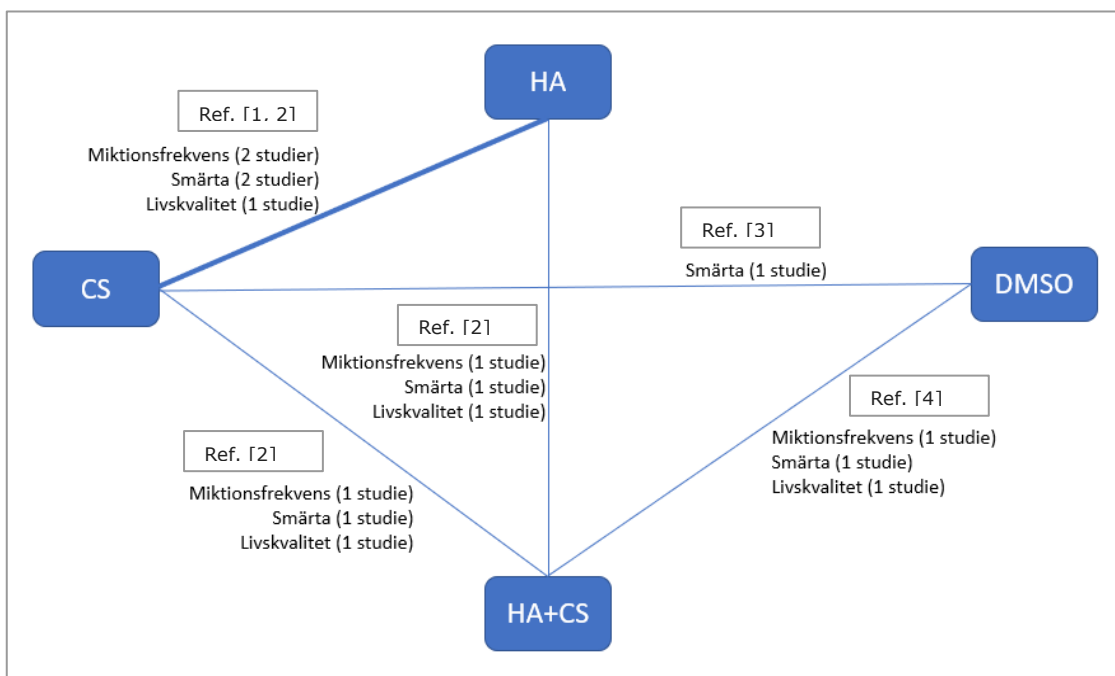
För HA rapporterade 3 av 60 (5%) patienter urinvägsinfektion i samband med instillationen (1 i interventionsgruppen och 2 i placebogrupper) [13]. En patient i interventionsgruppen utvecklade njurstenar.

För CS har biverkningar rapporterats i två studier [19, 20]. En av studierna har listat vilka biverkningar som rapporterades och anger att de behandlingsrelaterade biverkningarna var infektioner, obehag eller smärta vid blåstömning, hudutslag, inflammation i urinröret (uretrit), illamående samt bäckensmärta [20]. Andel deltagare med biverkningar rapporterades i båda [19, 20]. Biverkningar rapporterades av 66,7% [19] [20] och 69,4% [20] av deltagarna i interventionsgrupperna och 87,5% [19] och 71,4% [20] av deltagarna i placebogrupperna. Allvarliga biverkningar rapporterades av 5 deltagare i varje grupp i en av studierna [19]. Dessa kategoriserades som infektioner, andra ingrepp samt inflammation i urinröret. I den andra studien rapporterades allvarliga biverkningar hos en deltagare i interventionsgruppen och 2 i placebogrupper, men bedömdes vara orelaterade till behandlingen [20].

För HA + CS rapporterade författarna att deltagarna tolererade instillationerna väl [15]. De biverkningar som rapporterades var 3 deltagare i interventionsgruppen (11%) med måttliga symtom på kvarstående urin i blåsan utan tecken på infektion där en behövde antiinflammatorisk medicinering för symtomlindring. Inga allvarliga biverkningar rapporterades.

Jämförelser mellan olika typer av instillationsbehandlingar

Fyra studier har jämfört de instillationer som ingår i rapporten med varandra [1-4], se figur 7. Endast en av jämförelserna (CS vs HA) har undersökts av fler än en studie [1, 2]. Eftersom de data som är rapporterade i studierna inte är kompletta är det svårt att sammanväga studierna samt avgöra hur stor en eventuell effekt skulle vara. Vi har därför valt att endast sammanfatta studierna enskilt i Bilaga 5. Studierna beskrivs även i mer detalj i Bilaga 4.



Figur 7: Jämförelser som gjorts i mellan preparaten (DMSO, HA, CS, kombination av HA + CS)

Fyra studier har jämfört de instillationsbehandlingar som ingår i rapporten med andra typer av interventioner [14, 16, 18, 22]. Ingen jämförelse har undersökts av mer än en

studie. Eftersom de interventioner som instillationerna jämförs med inte specifikt ingår i rapporten, har vi valt att endast lista dessa i Bilaga 4.

Summering av effekt och evidensstyrka

Enskilda preparat

Instillation med DMSO ger möjligen en liten minskning av miktionsfrekvens och möjligen uppnår en andel patienter en betydande symtomlindring jämfört med placebo. För smärtlindring ger DMSO möjligen ingen eller försumbar effekt. Ingen studie har undersökt vad DMSO har för effekt på infektion eller hälsorelaterad livskvalitet. För detaljer se tabell 1.

För patienter med strålcystit ger instillation med HA möjligen en liten minskning av smärta och möjligen en betydande ökning av livskvalitet jämfört med placebo. Ingen studie har undersökt vad HA har för effekt på infektion eller andel patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring. Det saknas studier för andra patientgrupper efter instillationsbehandling med HA. För detaljer se tabell 2.

Instillation med CS ger möjligen ingen eller försumbar effekt på miktionsfrekvens och smärta jämfört med placebo. Det är oklart om det finns en effekt på livskvalitet och andel patienter som uppnår symtomlindring. Ingen studie har undersökt vad CS har för effekt på infektion. För detaljer se tabell 3.

För patienter med upprepade urinvägsinfektioner ger kombinationen HA + CS möjligen betydande positiv effekt på infektioner och livskvalitet. Det är oklart om det finns en effekt på miktionsfrekvens, jämfört med placebo. Ingen studie har undersökt vad instillation med HA + CS har för effekt på smärta eller andel patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring. Det saknas studier för instillationsbehandlingar med HA + CS för andra patientgrupper. För detaljer se tabell 4.

Ingen studie har identifierats som undersökt effekten av instillationsbehandling med polihexanid, silverklorid, eller klorhexidin jämfört med placebo.

Nyare preparat (inkluderar tre preparat; HA, CS, samt HA + CS)

På grund av att studierna som jämfört instillationer med placebo är så få har vi även sammanställt resultaten gemensamt för de nyare preparaten (HA, CS, kombination av HA + CS), för de utfall där mer än ett av preparaten testats. De nyare preparaten ger sammantaget troligen ingen eller försumbar effekt på miktionsfrekvens samt möjligen ingen eller försumbar effekt på smärta, jämfört med placebo. Det är oklart om det finns en effekt på livskvalitet, jämfört med placebo. För detaljer se tabell 5.

För utfallen infektioner och andel patienter som uppnår minst en måttligt stor symtomlindring har dessa endast undersökts på en typ av preparat och redovisas därför endast för det enskilda preparatet (se ovan stycke "Enskilda preparat").

Tabell 1: Instillationer med DMSO, summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Antal deltagare Antal studier (ref)	Effekt (95% KI) Baslinjenivå*	Tillförlitlighet Avdrag **	Summerande tolkning
Miktionsfrekvens (ggr/dygn)	93 deltagare 1 RCT [23]	MD -2,11 (-3,58 till -0,64) Baslinjenivå: 12-17 ggr/dygn MCID: 2 ggr/dygn	Låg Överförbarhet -1 ¹ Precision -1 ²	Möjligen en liten minskning av miktionsfrekvens jämfört med placebo.
Smärta (VAS 0-10, högre = sämre)	93 deltagare 1 RCT [23]	MD -0,78 (-1,68 till 0,12) Baslinjenivå: 6-8 poäng MCID: 2,5 poäng	Låg Överförbarhet -1 ¹ Precision -1 ³	Möjligen ingen eller försumbar effekt på smärta jämfört med placebo.
Infektion (antal per patient och år)	Inga studier			
Livskvalitet (SMD)	Inga studier			
Andel patienter med minst måttligt stor symtomlindring (GRA)	93 deltagare 1 RCT [23]	RD 0,21 (0,02 till 0,40) Andel i placebogruppen= 23-31%	Låg Överförbarhet -1 ¹ Precision -1 ²	Möjligen en andel patienter som uppnår en betydande symtomlindring jämfört med placebo.

* Baslinjenivån är det spann som inkluderar alla gruppernas baslinjevärden i alla inkluderade studier i analysen; ** Avdrag kan göras vid brister i domänerna: risk för bias, samstämmighet, överförbarhet, precision, publikationsbias; KI= konfidensintervall; VAS= visuell analog skala; RCT= randomiserad kontrollerad studie; MD= medelvärdeskillnad; SMD= standardiserad medelvärdeskillnad; MCID= hur stor en kliniskt meningsfull effekt skulle vara (eng. minimally clinically important difference; MCID); GRA= skala som mäter global respons (eng. Global Response Assessment); RD=riskdifferens.

1: Olika patienter och kontexter är inte representerade då data bara kommer från en studie med en kontext och en specifik sammansättning patienter.

2: Effekten är baserad på få patienter och konfidensintervallet spänner över ett område som inkluderar en försumbar effekt.

3: Även om konfidensintervallet är snävt så baseras estimatet på få deltagare och kan därför vara snedvridet.

Tabell 2: Instillationer med HA, summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Antal deltagare Antal studier (ref)	Effekt (95% KI) Baslinjenivå*	Tillförlitlighet Avdrag **	Summerande tolkning
Miktionsfrekvens (ggr/dygn)	Inga studier			
Smärta (VAS 0-10, högre = sämre)	58 deltagare 1 RCT [13]	MD -2,72 (-3,43 till -2,01) Baslinjenivå: 6-8 poäng MCID: 2,5 poäng	Låg Överförbarhet -1 ¹ Precision -1 ²	Möjligen en liten minskning av smärta för patienter med strålcystit, jämfört med placebo. Inga studier för andra patientgrupper.

Infektion (antal per patient och år)	Inga studier			
Livskvalitet (SMD)	58 deltagare med specifikt strålcystit 1 RCT [13]	SMD 4,47 (3,47 till 5,46) motsvarar i SF-36: 27 poäng (21 till 33) Baslinjenivå* för SF-36 = ca 38 till 43 MCID: 7 poäng	Låg Överförbarhet -1 ¹ Precision -1 ²	Möjligen en betydande ökning av livskvalitet för patienter med strålcystit, jämfört med placebo. Inga studier för andra patientgrupper.
Andel patienter med minst måttligt stor symtomlindring (GRA)	Inga studier			

* Baslinjenivån är det spann som inkluderar alla gruppernas baslinjevärden i alla inkluderade studier i analysen; ** Avdrag kan göras vid brister i domänerna: risk för bias, samstämmighet, överförbarhet, precision, publikationsbias; VAS= visuell analog skala; RCT= randomiserad kontrollerad studie; MD= medelvärdeskillnad; SMD= standardiserad medelvärdeskillnad; MCID= hur stor en kliniskt meningsfull effekt skulle vara (eng. minimally clinically important difference; MCID).

1: Olika patienter och kontexter är inte representerade då data bara kommer från en studie med en kontext och en specifik sammansättning patienter.

2: Även om konfidensintervallet är snävt så baseras estimatet på få deltagare och kan därför vara snedvridet.

Tabell 3: Instillationer med CS, summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Antal deltagare Antal studier (ref)	Effekt (95% KI) Baslinjenivå*	Tillförlitlighet Avdrag **	Summerande tolkning
Miktionsfrekvens (ggr/dygn)	163 deltagare 2 RCT [19, 20]	MD= 0,03 (-1,38 till 1,43) Baslinjenivå: 12–17 ggr/dygn MCID: 2 ggr/dygn	Låg Risk för bias -1 ¹ Överförbarhet -1 ²	Möjligen ingen eller försumbar effekt på miktionsfrekvens, jämfört med placebo.
Smärta (VAS 0–10, högre = sämre)	163 deltagare 2 RCT [19, 20]	MD= 0,13 (-0,58 till 0,84) Baslinjenivå: 6–8 poäng MCID: 2,5 poäng	Låg Risk för bias -1 ¹ Överförbarhet -1 ²	Möjligen ingen eller försumbar effekt på smärta, jämfört med placebo.
Infektion (antal per patient och år)	Inga studier			
Livskvalitet (SMD)	64 deltagare 1 RCT [19]	SMD 0,09 (-0,40 till 0,58) motsvarar i SF-36: 0,54 poäng (-2 till 3) Baslinjenivå* för SF-36 = ca 38 till 43 MCID: 7 poäng	Mycket låg Risk för bias -1 ¹ Överförbarhet -1 ² Precision -1 ³	Oklart huruvida det finns en effekt på livskvalitet, jämfört med placebo.

Andel patienter med minst måttligt stor symtomlindring (GRA)	163 deltagare 2 RCT [19, 20]	RD 0,11 (-0,03 till 0,25) Andel i placebogruppen = 23–31%	Mycket låg Risk för bias -1 ¹ Överförbarhet -1 ² Precision -1 ⁴	Oklart huruvida det finns en effekt på andel patienter med symtomlindring, jämfört med placebo.
--	---------------------------------	---	---	---

* Baslinjenivån är det spann som inkluderar alla gruppernas baslinjevärden i alla inkluderade studier i analysen; ** Avdrag kan göras vid brister i domänerna: risk för bias, samstämmighet, överförbarhet, precision, publikationsbias; KI= konfidensintervall; VAS= visuell analog skala; RCT= randomiserad kontrollerad studie; MD= medelvärdesskillnad; SMD= standardiserad medelvärdesskillnad; MCID= hur stor en kliniskt meningsfull effekt skulle vara (eng. minimally clinically important difference; MCID); GRA= skala som mäter global respons (eng. Global Response Assessment); RD=riskdifferens.

1: Risken för bias är genomgående hög på grund av en ökad risk för att analyserna varit data-drivna istället för planerade på förhand.

2: Olika patienter och kontexter är inte representerade då data bara kommer från två studier från samma forskargrupp.

3: Även om konfidensintervallet är snävt så baseras estimatet på få deltagare och kan därför vara snedvridet.

4: Effekten är baserad på få patienter och konfidensintervallet spänner över ett område som inkluderar kvalitativt olika storlekar på effekten.

Tabell 4: Instillationer med HA + CS, summering av effekt och evidensstyrka.

Utfall	Antal deltagare Antal studier (ref)	Effekt (95% KI) Baslinjenivå*	Tillförlitlighet Avdrag **	Summerande tolkning
Miktionsfrekvens (ggr/dygn)	54 deltagare 1 RCT [15]	MD -1,42 (-4,75 till 1,91) Baslinjenivå: 12–17 ggr/dygn MCID: 2 ggr/dygn	Mycket låg Överförbarhet -1 ¹ Precision -2 ²	Oklart huruvida det finns en effekt på miktionsfrekvens, jämfört med placebo.
Smärta (VAS 0–10, högre = sämre)	Inga studier			
Infektion (antal per patient och år)	54 deltagare 1 RCT [15]	MD -3,52 (-3,96 till -3,08) Baslinjenivå: ca 5 per patient och år	Låg Överförbarhet -1 ¹ Precision -1 ³	Möjligen en betydande minskning av infektioner för patienter med upprepade urinvägsinfektioner, jämfört med placebo. Inga studier för andra patientgrupper.
Livskvalitet (SMD)	54 deltagare 1 RCT [15]	SMD 4,47 (3,47 till 5,46) motsvarar i SF-36: 27 poäng (21 till 33) Baslinjenivå* för SF-36 = ca 38 till 43 MCID: 7 poäng	Låg Överförbarhet -1 ¹ Precision -1 ³	Möjligen en betydande ökning av livskvalitet för patienter med upprepade urinvägsinfektioner, jämfört med placebo. Inga studier för andra patientgrupper.
Andel patienter	Inga studier			

med minst måttligt stor symtomlindring (GRA)				
--	--	--	--	--

* Baslinjenivån är det spann som inkluderar alla gruppernas baslinjevärden i alla inkluderade studier i analysen; KI= konfidensintervall; VAS= visuell analog skala; RCT= randomiserad kontrollerad studie; MD= medelvärdeskillnad; SMD= standardiserad medelvärdeskillnad; MCID= hur stor en kliniskt meningsfull effekt skulle vara (eng. minimally clinically important difference; MCID); GRA= skala som mäter global respons (eng. Global Response Assessment).

1: Olika patienter och kontexter är inte representerade då data bara kommer från en studie med en kontext och en specifik sammansättning patienter.

2: Effekten är baserad på få patienter och konfidensintervallet spänner över ett område som inkluderar både en positiv och en negativ effekt.

3: Även om konfidensintervallet är snävt så baseras estimatet på få deltagare och kan därför vara snedvridet.

Tabell 5: Instillationsbehandlingar med nyare preparaten (HA, CS, och HA + CS), summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Antal deltagare Antal studier (ref)	Effekt (95% KI) Baslinjenivå*	Tillförlitlighet Avdrag **	Summerande tolkning
Miktionsfrekvens (ggr/dygn)	217 deltagare 3 RCT [15, 19, 20]	MD -0,19 (-1,49 till 1,10) Baslinjenivå: 12–17 ggr/dygn MCID: 2 ggr/dygn	Måttlig Risk för bias -1 ¹	Troligen ingen eller försumbar effekt på miktionsfrekvens, jämfört med placebo.
Smärta (VAS 0–10, högre = sämre)	221 deltagare 3 RCT [13, 19, 20]	MD -0,90 (-2,98 till 1,18) Baslinjenivå: 6–8 poäng MCID: 2,5 poäng	Låg Risk för bias -1 ¹ Samstämmighet -1 ²	Möjlig ingen eller försumbar effekt på smärta, jämfört med placebo.
Infektion (antal per patient och år)	Endast studier på HA + CS, se tabell 4			
Livskvalitet (SMD)	179 deltagare 3 RCT [13, 15, 19]	SMD 2,45 (-0,16 till 5,07) motsvarar i SF-36: 15 poäng (-1 till 30) Baslinjenivå* för SF-36 = ca 38 till 43 MCID: 7 poäng	Mycket låg Risk för bias Samstämmighet -1 ³ Överförbarhet -1 ⁴ Precision -1 ⁵	Oklart huruvida det finns en effekt på livskvalitet, jämfört med placebo.
Andel patienter med minst måttligt stor symtomlindring (GRA)	Endast studier på CS, se tabell 3			

* Baslinjenivån är det spann som inkluderar alla gruppernas baslinjevärden i alla inkluderade studier i analysen; KI= konfidensintervall; VAS= visuell analog skala; RCT= randomiserad kontrollerad studie; MD= medelvärdeskillnad; SMD= standardiserad medelvärdeskillnad; MCID= hur stor en kliniskt meningsfull effekt skulle vara (eng. minimally clinically important difference; MCID); GRA= skala som mäter global respons (eng. Global Response Assessment).

- 1: Risken för bias är genomgående måttlig till hög på grund av en ökad risk för att analyserna varit data-drivna istället för planerade på förhand. Studierna med lägst risk för bias visar dock högst effekt.
- 2: En studie visar på en positiv effekt och de andra två studierna överlappar inte alls denna med sina konfidensintervall. Metaanalysen visar även en statistiskt signifikant heterogenitet.
- 3: En studie visar ingen effekt och de andra två studierna överlappar inte alls denna med sina konfidensintervall. Metaanalysen visar även en statistiskt signifikant heterogenitet.
- 4: Två av tre studier är gjorda enbart på patienter selekterade för ett specifikt tillstånd (upprepade urinvägsinfektioner samt strålcystit)
- 5: Konfidensintervallet spänner över ett område som inkluderar kvalitativt olika storlekar på effekten.

Kartläggning – Instillationsbehandlingar inom Region Stockholm

Den övergripande sammanställningen visar att omkring 500–600 patienter i Stockholms län genomgår instillationsbehandling varje år. Sammanställningen visar också att det i genomsnitt ges 3–4 instillationer per patient till en genomsnittlig kostnad för regionen på 10 000–12 000 kronor per patient. Nedan ges en sammanfattning av kartläggningen, för mer detaljer se bilaga 6.

Metod

Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) har gjort en övergripande sammanställning över instillationsbehandlingar inom Region Stockholm. Data har hämtats från VAL-databaserna och inkluderar specialiserade öppenvårdsbesök registrerade med åtgärds-koden TKC25 (intravesikal blåsinstillation) mellan 2015 och 2022. I VAL-databaserna finns dock ingen information om vilket preparat som har använts. Kartläggningen har därför inte haft möjlighet att skilja på olika preparat som instilleras utan beräkningarna har gjorts på alla instillationsbehandlingar som grupp.

För att få en uppfattning om vad instillationsbehandlingarna kostar har vi utgått från regionens ersättning till sjukhusen som baseras på nationella vikter för diagnosrelaterade grupper (DRG-vikter) som finns tillgänglig i VAL-databaserna. Denna kostnad speglar regionens och inte sjukhusens kostnad, då det är ett fast genomsnittspris för behandlingen och inte en individbaserad beräkning. DRG-vikterna tar vidare inte hänsyn till skillnader i sjukhusens poängpris, vilka kan skilja sig åt från de nationella i och med varierande kostnader mellan sjukhusen för att producera vård.

För hälften av alla vårdtillfällen där en patient behandlats med instillation har ingen diagnos registrerats. Eftersom vi utan diagnos inte kan avgöra om dessa vårdtillfällen eller patienter är relevanta för kartläggningen baseras sammanställningen på två olika urval. I det första urvalet ingår endast vårdtillfällen där en diagnos har registrerats. I det andra urvalet ingår även de vårdtillfällen som saknar en registrerad diagnos. Siffrorna från de beräkningar som inkluderar patienter utan diagnos kan ses som en övre gräns eftersom en andel av dessa kanske inte är relevanta för kartläggningen.

Resultat

För gruppen med en registrerad diagnos visar resultaten att år 2019 behandlades cirka 340 patienter (i genomsnitt cirka 460 patienter per år under 2015–2022, flest år 2022) och det gjordes totalt cirka 1 300 instillationer (i genomsnitt cirka 1 600 instillationer per år, flest år 2022). Antalet instillationsbehandlingar per patient samma år var ungefär 3,9 (i genomsnitt cirka 3,4 per år, högst år 2020). Kostnaden per patient och instillationsbehandling år 2019 uppskattades till cirka 10 400 kronor (i genomsnitt cirka 9 700 kronor per år under tidsperioden, högst år 2020) respektive 2 700 kronor (i genomsnitt cirka 2 900 kronor per år, högst år 2021).

Om alla vårdtillfällen inkluderas, oavsett om en diagnos är registrerad, visar sammanställningen att år 2019 behandlades 570 patienter (i genomsnitt cirka 640 patienter per år under tidsperioden, flest år 2022) och det gjordes totalt cirka 2 700 instillationer (i genomsnitt cirka 2 600 instillationer per år, flest år 2022). Antalet instillationer per patient samma år var ungefär 4,7 (i genomsnitt cirka 4,1 per år, högst år 2020). Kostnaden per patient och instillationsbehandling år 2019 uppskattades till cirka 12 400 kronor (i genomsnitt cirka 11 600 kronor per år, högst år 2020) respektive 2 600 kronor (i genomsnitt cirka 2 800 kronor per år, högst år 2021).

Diskussion

I denna rapport har vi uppdaterat evidensläget vad gäller effekterna av instillationsbehandlingar. I vår systematiska översikt ingår 16 studier, varav 7 har jämfört behandlingar med placebo (3 studier utöver de 3 som inkluderats i översikten från Cochrane 2020 [7]).

Patienter med överaktiv blåsa är en heterogen grupp där symtomkomplexet utan känd etiologi sannolikt är multifaktoriellt. Verkningsmekanismen för de substanser som används är inte heller känd. Studierna karaktäriseras därför av betydande heterogenitet med instillationer med flertalet olika substanser, olika behandlingsscheman, inklusionskriterier samt olika uppföljningsmått och tider.

Endast sju studier har undersökt om instillationer ger någon effekt utöver placebo. Eftersom det rör sig om olika preparat som instilleras består resultaten för varje preparat av en eller två studier, vilket ger ett osäkert underlag. Behovet är därför tydligt att fler randomiserade studier bör fokusera på att undersöka om det finns en effekt utöver placebo istället för att enbart jämföra behandlingar mot varandra. Givet den heterogena populationen bör studierna även, om möjligt, försöka identifiera subgrupper där symtomen eller tänkt etiologi skiljer sig. Studier på dessa subgrupper kan bättre besvara om något preparat är bättre lämpat för vissa patientgrupper eller symtom.

Kartläggningen av praxis i region Stockholm visar att det i dagsläget i regionen rör sig om 500 till 600 patienter per år där kostnaden per patient uppskattas vara 10 000–12 000 kronor. Givet små effekter bör andra behandlingar med sannolikt större och säkrare effekter komma tidigare i handläggningen av patienter med diagnosen (om inte något talar emot detta).

Detta är en patientgrupp med stort lidande vilket gör att det kan vara aktuellt att längre fram i behandlingstrappan kunna prova en behandling där effekten kan vara liten eller där endast en liten andel patienter får en respons. En sådan behandling bör om möjligt ges inom ramen för en forskningsstudie. Det blir även viktigt att kontinuerligt utvärdera effekten hos den enskilda patienten så att resurskrävande behandling inte pågår utan att positiv effekt uppnås och att man säkerställer att behandlingen inte gör mer skada än nytta.

Ordförklaringar

Abstrakt: Artikelsammanfattningar.

BPS: Engelskans "bladder pain syndrome" (se även överaktiv blåsa nedan).

Cochrane: Cochrane är ett globalt nätverk som tillhandahåller oberoende systematiska översikter för att informera beslutsfattande inom hälso- och sjukvård. Översikterna publiceras i The Cochrane Library.

CS: sodium chondroitin sulfat (på svenska natriumchondroitinsulfat)

DMSO: dimetyl sulfoxide

DRG-vikt: DRG står för diagnosrelaterade grupper och är ett system för att gruppera medicinskt och resursmässigt likartade vårdkontakter. DRG-vikt är ett relativt mått som används för att beskriva vårdkostnaden för varje DRG.

GRADE: Med GRADE bedöms tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet på en 4-gradig skala (hög, måttlig, låg, mycket låg). Bedömningen görs utifrån 5 riskområden (risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet, publikationsbias).

HA: hyaluronic acid (på svenska hyaluronsyra eller natriumhyaluronat som är ett derivat av hyaluronsyra).

Health Technology Assessment (HTA): En HTA-analys kan belysa nytta, risker samt hälsoekonomiska och etiska aspekter av utvärderade metoder och ger därigenom stöd för prioritering och beslutsfattande om vårdens utformning.

IC: Interstitiell cystit (se även överaktiv blåsa nedan).

Instillationsbehandling: Instillationsbehandling innebär att en lösning införs i blåsan genom en kateter och lämnas på plats under en kort tid innan lösningen dräneras. Lösningen kan vara en enskild medicin eller en kombination av mediciner, och varaktigheten och frekvensen av behandlingen kan variera.

KI (eng. CI): konfidensintervall (eng. confidence interval); intervall som används för att ange hur säkert ett värde är i en statistisk modell.

MCID: kliniskt meningsfull effekt (eng. minimally clinically important difference; ibland förkortat till MID); ett begrepp som används inom klinisk forskning för att bestämma om en behandling har en kliniskt meningsfull effekt. Det är den minsta förändringen i ett utfall som är av värde för patienten.

MD: medelvärdeskilnad

Miktionser: Fyllning och tömning av urinblåsan.

Nya preparaten: I denna rapport har vi grupperat de preparat som används med utgångspunkt i en teori om att symtombilden beror på en defekt i urinblåsans innersta skikt och att instillationsbehandling med dessa ämnen ska förbättra möjligheterna att skiktet i blåsan läker. Till dessa nyare preparat hör hyaluronsyra, natriumhyaluronat (ett derivat av hyaluronsyra) samt chondroitinsulfat.

P-värde: Probabilitetsvärde; sannolikheten för att, givet att nollhypotesen är sann, ändå erhålla en teststatistika minst så extrem som den faktiskt observerade.

PROSPERO: PROSPERO är en internationell databas för prospektiv registrering av systematiska översikter inom olika områden, så länge det finns ett hälso-relaterat utfall. PROSPERO nås via <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

RCT: randomiserad kontrollerad studie; studie där deltagarna tilldelas intervention eller placebo (eller annan kontroll-betingelse) på ett slumpmässigt sätt.

Risk för systematiska fel (risk för bias): Risk for bias är en term som avser möjligheten för systematiska fel eller avvikelser från sanningen i resultaten av en studie. Dessa fel kan leda till under- eller övervärdering av den verkliga effekten av en intervention.

RD: riskdifferens; differens mellan risken för en händelse i en grupp (t.ex. interventionsgrupp) och risken för händelsen i den andra gruppen (t.ex. kontrollgrupp).

RR: riskkvot; kvot mellan risken för en händelse i en grupp (t.ex. interventionsgrupp) och risken för händelsen i den andra gruppen (t.ex. kontrollgrupp).

SMD: standardiserad medelvärdesskillnad; ett mått som används för att standardisera resultaten från studier som använt olika skalor för att mäta ett utfall. SMD gör att resultaten blir jämförbara och kan sammanvägas. SMD beräknas genom att dividera medelvärdesskillnaden mellan grupperna med deras respektive standardavvikelse.

VAL-databaserna: VAL-databaserna är en samling administrativa sjukvårdsdatabaser inom Region Stockholm och används för uppföljning av vårdhändelser.

VAS: psykometrisk svarsskala som kan användas i enkäter. Det är en kontinuerlig skala där respondenterna anger sin nivå av samstämmighet med ett påstående genom att markera en position längs en linje.

Överaktiv blåsa: Överaktiv blåsa är en samlingsdiagnos av ett symtomkomplex med störningar i fyllnad och tömning av urinblåsan. Alternativa benämningar är intestitiell cystit (IC) eller engelskans "bladder pain syndrome" (BPS). Symtomen karakteriseras av intensiva tvingande trängningar med behov av frekventa miktionser såväl dag som natt samt smärta i nedre delen av buken under minst 6 veckor.

Referenser

1. Gülpınar Ö, Esen B, Kayış A, Gökçe M, Süer E. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(1):257-62.
2. Ozkidik M. Assessment of long-term intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate and combination therapy for patients with bladder pain syndrome. *Central European journal of urology*. 2019;72(3):270 - 5.
3. Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, et al. A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroitin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Braz J Urol*. 2017;43(1):134-41.
4. Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):1178-86.
5. Farrelly E. Överaktiv blåsa [Internet]. *Internetmedicin*; 2022 [updated 2022-11-24. Available from: <https://www.internetmedicin.se/urologi/overaktiv-blasa>.
6. Clemens J, Erickson D, Varela N, Lai H. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome [Internet]. American Urological Association; 2022 [Available from: [https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/diagnosis-and-treatment-interstitial-of-cystitis/bladder-pain-syndrome-\(2022\)](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/diagnosis-and-treatment-interstitial-of-cystitis/bladder-pain-syndrome-(2022)).
7. European Association of urology (EAU). EAU Guidelines on urological infections [Internet]. Arnheim: European Association of urology (EAU); 2023 [Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>.
8. Imamura M, Scott NW, Wallace SA, Ogah JA, Ford AA, Dubos YA, et al. Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):Cd013325.
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [Internet] London: Cochrane Bias Methods Groups; 2019 [Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool?authuser=0>.
10. Mouelhi Y, Jouve E, Castelli C, Gentile S. How is the minimal clinically important difference established in health-related quality of life instruments? Review of anchors and methods. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020;18(1):136.
11. GRADE Working Group. GRADE [Internet]: GRADE Working Group; [Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
12. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Introduction to GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. [Internet]: The GRADE Working Group; 2013 [updated Oct 2013]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
13. Allameh F, Basiri A, Ghiasy S, Javadi A, Hojjati SA, Rahavian AH. Intravesical instillation of sodium hyaluronate (Cystistat®) for the treatment of patients with radiation cystitis-randomized clinical trial. *International Journal of Cancer Management*. 2020;13(11):1-8.
14. Banakhar MA. Comparative effectiveness and safety of cocktail therapy versus combined sodium hyaluronate and chondroitin sulphate (Ialuril): Intravesical instillation treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome, which one to use? *Journal of Clinical Urology*. 2022.

15. Damiano R, Quarto G, Bava I, Ucciero G, De Domenico R, Palumbo MI, 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.
16. De Vita D, Giordano S. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. *Int Urogynecol J*. 2012;23(12):1707-13.
17. Lai MC, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens. *Int J Urol*. 2013;20(2):203-7.
18. Moss NP, Chill HH, PK, Chang C, Goldberg RP, Gafni-Kane A. A prospective, randomized trial comparing intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) to bupivacaine, triamcinolone, and heparin (BTH), for newly diagnosed interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS). *Neurourol Urodyn*. 2023;42(3):615-22.
19. 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.
20. 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.
21. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol*. 1988;140(1):36-9.
22. Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, Paananen I, Aaltomaa S, Taari K, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(3):212-9.
23. Yoshimura N, Homma Y, Tomoe H, Otsuka A, Kitta T, Masumori N, et al. Efficacy and safety of intravesical instillation of KRP-116D (50% dimethyl sulfoxide solution) for interstitial cystitis/bladder pain syndrome in Japanese patients: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study. *Int J Urol*. 2021;28(5):545-53.
24. Farazi A, Keshvari M, Tavakkoli M, Ghazaghi MNN, Noorbakhsh M, Rahimi H. Short-term Outcomes of Hydrodistention with Intravesical Hyaluronic Acid (Cystistat®) Versus Hydrodistention Alone for Treating Interstitial Cystitis: A Randomized Controlled Trial. *Nephro-Urology Monthly*. 2023;15(1).

Bilagor

Bilaga 1 – Sökstrategier/ Search strategies

PubMed via NLM 2023-03-17		
(Search updated 2023-01-02, see below)		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
1	Urinary Bladder, Overactive[Mesh]	5 792
2	overactiv* bladder[ti/ab]	10 118
3	1 OR 2	10 756
4	Urinary Tract Infections[Mesh]	50 381
5	Cystitis [Mesh]	10 497
6	urinary tract infection*[ti/ab] OR UTI[ti/ab] OR cystiti*[ti/ab] OR bladder infection*[ti/ab]	62 633
7	4 OR 5 OR 6	87 708
8	Recurrence[Mesh]	199 596
9	reinfect*[ti/ab] OR recurrence*[ti/ab] OR recrudescence*[ti/ab] OR relapse*[ti/ab] OR recurrent [ti/ab] OR repeat*[ti/ab]	1 430 326
10	8 OR 9	1 496 920
11	7 AND 10	11 839
12	Cystitis, Interstitial[Mesh]	2 565
13	interstitial cystiti*[ti/ab] OR bladder pain syndrome*[ti/ab] OR chronic cystiti*[ti/ab] OR painful bladder syndrome*[ti/ab]	4 520
14	12 OR 13	4 773
15	Cystitis [Mesh]	10 497
16	Urinary Bladder[Mesh]	54 013
17	cystiti*[ti/ab] OR bladder[ti/ab]	186 314
18	15 OR 16 OR 17	200 482

19	Radiation Injuries[Mesh]	75 129
20	radiation injuries[ti/ab] OR radiation injury[ti/ab]	8 714
21	19 OR 20	76 753
22	18 AND 21	1 721
23	Urinary Bladder/radiation effects[Mesh]	1 389
24	radiation cystiti*[ti/ab]	352
25	23 OR 24	1 712
26	22 OR 25	2 719
27	Cystitis/chemically induced[Mesh]	1 147
28	chemical* cystiti*[ti/ab]	110
29	27 OR 28	1 210
30	3 OR 11 OR 14 OR 26 OR 29	29 709
	Intervention	
31	Administration, Intravesical[Mesh]	4 566
32	Dimethyl Sulfoxide[Mesh]	15 725
33	Chondroitin Sulfates[Mesh]	7 835
34	Hyaluronic Acid[Mesh]	25 379
35	Chlorhexidine[Mesh]	9 365
36	intravesical administration*[ti/ab] OR bladder administration*[ti/ab] OR bladder instillat*[ti/ab] OR intravesical instillat*[ti/ab] OR dimethyl sulfoxide[tw] OR dimethylsulfoxide[ti/ab] OR dimethyl sulphoxide[ti/ab] OR dimethylsulphoxide[ti/ab] OR DMSO[ti/ab] OR iAluRil[ti/ab] OR Gepan[ti/ab] OR chondroitin sulfate*[tw] OR HyaCyst[ti/ab] OR UraCyst[ti/ab] OR hyaluronic acid[tw] OR Instylan[ti/ab] OR polihexanide[tw] OR polyhexanide[ti/ab] OR Urotainer[ti/ab] OR Uro-tainer[ti/ab] OR AgCl[ti/ab] OR chlorhexidin*[ti/ab]	116 636
37	31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36	121 162
38	30 AND 37	2 437
	Study type: RCT	

39	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[ti/ab] OR placebo[ti/ab] OR drug therapy[Mesh Subheading] OR randomly[ti/ab] OR trial[ti/ab] OR groups[ti/ab] NOT (animals[Mesh] NOT humans[Mesh])	4 979 817
40	38 AND 39	1 231
Final	40 AND Limits: English, Swedish	1 082

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti/ab] = Term found in title and/or abstract

[pt] = Publication type

[tw]= Text word

* = Truncation

Sökning uppdaterad: 2024-01-02, 29 träffar

Cochrane Library via Wiley 2023-03-17		
(Search updated 2024-01-02, see below)		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder, Overactive] explode all trees	1 015
2	(overactiv* bladder):ti,ab,kw	3 344
3	1 OR 2	3 344
4	MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees	2 943
5	MeSH descriptor: [Cystitis] explode all trees	553
6	(urinary tract infection* OR UTI OR cystiti* OR bladder infection*):ti,ab,kw	12 575
7	4 OR 5 OR 6	12 857
8	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	14 408
9	(reinfect* OR recurrence* OR recrudescence* OR relapse* OR recurrent OR repeat*):ti,ab,kw	186 343
10	8 OR 9	186 447
11	7 AND 10	2 556
12	MeSH descriptor: [Cystitis, Interstitial] explode all trees	225

13	(interstitial cystiti* OR bladder pain syndrome* OR chronic cystiti* OR painful bladder syndrome*):ti,ab,kw	904
14	12 OR 13	904
15	MeSH descriptor: [Cystitis] explode all trees	553
16	MeSH descriptor: [Urinary Bladder] explode all trees	1 004
17	(cystiti* OR bladder):ti,ab,kw	17 740
18	15 OR 16 OR 17	17 741
19	MeSH descriptor: [Radiation Injuries] explode all trees	1 811
20	(radiation injuries OR radiation injury):ti,ab,kw	2 752
21	19 OR 20	3 314
22	18 AND 21	178
23	MeSH descriptor: [Urinary Bladder] explode all trees and with qualifier(s): [radiation effects - RE]	71
24	(radiation cystiti*):ti,ab,kw	145
25	23 OR 24	211
26	22 OR 25	302
27	MeSH descriptor: [Cystitis] explode all trees and with qualifier(s): [chemically induced - CI]	24
28	(chemical* cystiti*):ti,ab,kw	99
29	27 OR 28	99
30	3 OR 11 OR 14 OR 26 OR 29	6 767
	Intervention	
31	MeSH descriptor: [Administration, Intravesical] explode all trees	549
32	MeSH descriptor: [Dimethyl Sulfoxide] explode all trees	190
33	MeSH descriptor: [Chondroitin Sulfates] explode all trees	269
34	MeSH descriptor: [Hyaluronic Acid] explode all trees	2 056
35	MeSH descriptor: [Chlorhexidine] explode all trees	2 567

36	(intravesical administration* OR bladder administration* OR bladder instillat* OR intravesical instillat* OR dimethyl sulfoxide OR dimethylsulfoxide OR dimethyl sulphoxide OR dimethylsulphoxide OR DMSO OR iAluRil OR Gepan OR chondroitin sulfate* OR HyaCyst OR UraCyst OR hyaluronic acid OR Instylan OR polihexanide OR polyhexanide OR Urotainer OR Uro-tainer OR AgCl OR chlorhexidin*):ti,ab,kw	14 434
37	31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36	14 434
38	30 AND 37	1 228
Final	38 AND Limits: English, CENTRAL (trials) NOT (ct.gov OR ictrp)	905

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti,ab,kw= Term found in title, abstract or keywords

* = Truncation

Sökning uppdaterad: 2024-01-02, 27 träffar

CINAHL via Ebsco 2023-03-21		
(Search updated 2024-01-03, see below)		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
1	(MH "Overactive Bladder")	2 204
2	TI overactiv* bladder	1 380
3	AB overactiv* bladder	1 746
4	1 OR 2 OR 3	3 105
5	(MH "Urinary Tract Infections+")	12 548
6	(MH "Cystitis+")	1 724
7	TI (urinary tract infection* OR UTI OR cystiti* OR bladder infection*)	6 346
8	AB (urinary tract infection* OR UTI OR cystiti* OR bladder infection*)	12 962
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	21 235

10	(MH "Recurrence+")	54 835
11	TI (reinfect* OR recurrence* OR recrudescence* OR relapse* OR recurrent OR repeat*)	54 458
12	AB (reinfect* OR recurrence* OR recrudescence* OR relapse* OR recurrent OR repeat*)	226 079
13	10 OR 11 OR 12	272 744
14	9 AND 13	2 341
15	(MH "Interstitial Cystitis")	762
16	TI (interstitial cystiti* OR bladder pain syndrome* OR chronic cystiti* OR painful bladder syndrome*)	528
17	AB (interstitial cystiti* OR bladder pain syndrome* OR chronic cystiti* OR painful bladder syndrome*)	835
18	15 OR 16 OR 17	1 310
19	(MH "Cystitis+")	1 724
20	(MH "Bladder")	5 163
21	TI cystiti* OR bladder	13 896
22	AB cystiti* OR bladder	20 599
23	19 OR 20 OR 21 OR 22	28 664
24	(MH "Radiation Injuries+")	9 708
25	TI (radiation injuries OR radiation injury)	405
26	AB (radiation injuries OR radiation injury)	1 976
27	24 OR 25 OR 26	11 265
28	23 AND 27	345
29	(MH "Bladder/RE")	284
30	TI radiation cystiti*	47
31	AB radiation cystiti*	108
32	29 OR 30 OR 31	403
33	28 OR 32	550
34	(MH "Cystitis/CI")	89

35	TI chemical* cystiti*	1
36	AB chemical* cystiti*	21
37	34 OR 35 OR 36	110
38	4 OR 14 OR 18 OR 32 OR 37	7 121
	Intervention	
39	(MH "Administration, Intravesical")	585
40	(MH "Dimethyl Sulfoxide")	564
41	(MH "Chondroitin Sulfates")	501
42	(MH "Hyaluronic Acid")	3 473
43	(MH "Chlorhexidine")	3 735
44	TI (intravesical Administration* OR bladder administration* OR bladder instillat* OR intravesical instillat* OR dimethyl sulfoxide OR dimethylsulfoxide OR dimethyl sulphoxide OR dimethylsulphoxide OR DMSO OR iAluRil OR Gepan OR chondroitin sulfate* OR HyaCyst OR UraCyst OR hyaluronic acid OR Instylan OR polihexanide OR polyhexanide OR Urotainer OR Uro-tainer OR AgCl OR chlorhexidin*)	3 656
45	AB (intravesical administration* OR bladder administration* OR bladder instillat* OR intravesical instillat* OR dimethyl sulfoxide OR dimethylsulfoxide OR dimethyl sulphoxide OR dimethylsulphoxide OR DMSO OR iAluRil OR Gepan OR chondroitin sulfate* OR HyaCyst OR UraCyst OR hyaluronic acid OR Instylan OR polihexanide OR polyhexanide OR Urotainer OR Uro-tainer OR AgCl OR chlorhexidin*)	7 490
46	39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45	12 812
47	38 AND 46	389
	Study type: RCT	
48	MH Randomized Controlled Trials+ OR MH Double-Blind Studies OR MH Single-Blind Studies OR MH Random Assignment OR MH Pretest-Posttest Design+ OR MH Cluster Sample OR MH Sample Size OR MH Crossover Design OR MH Comparative Studies OR MH Placebos OR PT randomized controlled trial OR TI (randomised OR randomized) OR AB random* OR TI trial OR AB (assigned OR allocated OR control) OR AB (control W5 group) OR AB (cluster W3 rct)	1 328 592
49	(MH Animals+ OR MH animal studies OR TI animal model*) NOT MH human	211 933

50	48 NOT 49	1 255 793
51	47 AND 50	107
Final	51 AND Limits: English, Swedish	98

MH = Exact subject heading

TI = Term find in title

AB = Term find in abstract

* = Truncation

PT = Publication type

W1 = Within one word

Sökning uppdaterad: 2024-01-03, 2 träffar

Embase via Elsevier 2023-03-21		
(Search updated 2024-01-04, see below)		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
1	Overactive bladder/de	19 224
2	overactiv* bladder:ti,ab	13 242
3	1 OR 2	20 870
4	Urinary tract infection/exp	145 563
5	Cystitis/exp	29 640
6	urinary tract infection:ti,ab OR UTI:ti,ab OR cystiti*:ti,ab OR bladder infection*:ti,ab	71 266
7	4 OR 5 OR 6	182 641
8	Relapse/de	171 157
9	reinfect*:ab,ti OR recurrence*:ab,ti OR recrudescence*:ab,ti OR relapse*:ab,ti OR reccurent:ab,ti OR repeat*:ab,ti	1 711 153
10	8 OR 9	1 730 242
11	7 AND 10	15 098
12	Interstitial cystitis/de	6 425
13	interstitial cystiti*:ab,ti OR bladder pain syndrome*:ab,ti OR chronic cystiti*:ab,ti OR painful bladder syndrome*:ab,ti	6 951

14	12 OR 13	8 340
15	Cystitis/exp	29 640
16	Bladder/exp	104 230
17	cystiti*:ab,ti OR bladder:ab,ti	265 426
18	15 OR 16 OR 17	300 538
19	Radiation injury/exp	84 932
20	radiation injuries:ab,ti OR radiation injury:ab,ti	5 637
21	19 OR 20	86 285
22	18 AND 21	2 127
23	radiation cystiti*:ab,ti	603
24	22 OR 23	2 518
25	Chemical cystitis/de	233
26	chemical* cystiti*:ab,ti	155
27	25 OR 26	291
28	3 OR 11 OR 14 OR 24 OR 27	25 217
	Intervention	
29	Intravesical drug administration/de	3 150
30	Dimethyl sulfoxide/de	44 033
31	Chondroitin sulfate/de	13 093
32	Hyaluronic acid/de	52 389
33	Chlorhexidine/de	21 386
34	intravesical administration*:ab,ti OR bladder administration*:ab,ti OR bladder instillat*:ab,ti OR intravesical instillat*:ab,ti OR dimethyl sulfoxide:ab,ti OR dimethylsulfoxide:ab,ti OR dimethyl sulphoxide:ab,ti OR dimethylsulphoxide:ab,ti OR dmsol:ab,ti OR ialuril:ab,ti OR gepan:ab,ti OR chondroitin sulfate*:ab,ti OR hyacyst:ab,ti OR uracyst:ab,ti OR hyaluronic acid:ab,ti OR instylan:ab,ti OR polihexanide:ab,ti OR polyhexanide:ab,ti OR urotainer:ab,ti OR uro-tainer:ab,ti OR agcl:ab,ti OR chlorhexidin*:ab,ti	108 373
35	29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34	164 179

36	28 AND 35	1 703
	Study type: RCT	
37	crossover procedure/de OR double blind procedure/de OR randomized controlled trial/de OR single blind procedure/de OR random*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR (cross NEXT/1 over*):ab,ti OR (doubl* NEAR/1 blind*):ab,ti OR (singl* NEAR/1 blind*):ab,ti	2 828 181
38	36 AND 37	344
Final	38 AND Limits: English, Swedish	328

/exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary

:ab,ti= Term found in title and/or abstract

* = Truncation

NEAR/1= one term will be within one word of the other in any order

NEXT/1= one term will be within one word of the other in the order in which they're entered

Sökning uppdaterad: 2024-01-04, 14 träffar

Totalt antal träffar: 2 413 + 72= 2 485

Efter borttag av dubletter: 1 911 + 53 = 1 964

Bilaga 2 – Exkluderade studier / Excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Abat, D., A. Altunkol, and F. Gökalp, The effect of intravesical cocktail therapy combined with low-dose amitriptyline on primary bladder pain syndrome. <i>Int Urogynecol J</i> , 2022. 33(5): p. 1225-1230.	study design/ publication type
Aboyan, V., et al., Comparison of efficacy of intravesical hyaluronic acid alone and in combination with oral chondroitin sulfate in patients with bladder pain syndrome. <i>European Urology, Supplements</i> , 2018. 17(2): p. e341.	study design/ publication type
Alsannan, B. and Q. Chou, Symptom relief after oral pentosan sulfate or intra-vesicle chondroitin sulfate treatment in patients with interstitial cystitis. <i>BJU International</i> , 2014. 113: p. 58-60.	study design/ publication type
Arslan, B., et al., Outcomes of intravesical chondroitin-sulfate and combined hyaluronic-acid/chondroitin-sulfate therapy on female sexual function in bladder pain syndrome. <i>Int Urogynecol J</i> , 2019. 30(11): p. 1857-1862.	study design/ publication type
Baboudjian, M., et al., Intravesical instillation of high molecular weight sodium hyaluronate in radiation-induced cystitis: a prospective pilot study. <i>World J Urol</i> , 2022. 40(1): p. 141-146.	study design/ publication type
Centemero, A., et al., Testing the efficacy of intravesical hyaluronic acid instillations in the prevention of recurrent urinary tract infections. <i>European Urology, Supplements</i> , 2011. 10(2): p. 164.	study design/ publication type
Cervigni, M., 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): p. 943-7.	study design/ publication type
Cervigni, M., et al., A randomized, open-label, multicentre study of efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate (HA 1.6% and CS 2%) VS. dimethyl sulfoxide (DMSO 50%) in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC). <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 2014. 33(6): p. 665-666.	study design/ publication type
Cervigni, M., et al., Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long-term treatment results. <i>Int Urogynecol J</i> , 2012. 23(9): p. 1187-92.	study design/ publication type
Ciani, O., et al., Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a	study design/ publication type

European multicentre nested case-control study. <i>BMJ Open</i> , 2016. 6(3): p. e009669.	
Cicek, N., N. Yildiz, and H. Alpay, Intravesical hyaluronic acid treatment in recurrent urinary tract infections in children with spina bifida and neurogenic bladder. <i>J Pediatr Urol</i> , 2020. 16(3): p. 366 e1-366 e5.	study design/ publication type
Cocci, A., et al., Comparison of Cystistat®, iAluril®, and Whitmore Cocktail for treatment of patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. <i>European Urology, Supplements</i> , 2016. 15(3): p. e421.	study design/ publication type
Constantinides, C., et al., Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study. <i>BJU Int</i> , 2004. 93(9): p. 1262-6.	study design/ publication type
Dawson, T.E. and J. Jamison, Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 2007(4): p. CD006113.	study design/ publication type
De Ridder, D., et al., A prospective randomised controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroitin sulphate 2 for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 2013. 32(6): p. 691-692.	study design/ publication type
De Vita, D. and S. Giordano, Intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: A randomized study. <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 2013. 32: p. S2.	study design/ publication type
De Vita, D., et al., Long-term efficacy of intravesical instillation of hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: 36 months' follow-up. <i>Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology</i> , 2018. 45(2): p. 224-228.	study design/ publication type
De Vita, D., H. Antell, and S. Giordano, 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> , 2013. 24(4): p. 545-52.	study design/ publication type
Downey, A., et al., Intravesical chondroitin sulphate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. <i>Ulster Med J</i> , 2015. 84(3): p. 161-3.	study design/ publication type
Engelhardt, P.F., et al., Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. <i>Int Urogynecol J</i> , 2011. 22(4): p. 401-5.	study design/ publication type
Ford, A., et al., 2016 cochrane review: Intravesical treatments for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 2016. 35: p. S236-S237.	study design/ publication type
Gacci, M., et al., Bladder Instillation Therapy With Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Improves Symptoms of	study design/ publication type

<p>Postradiation Cystitis: Prospective Pilot Study. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14(5): p. 444-449.</p>	
<p>Gacci, M., et al., Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study. BMC Urol, 2015. 15: p. 65.</p>	<p>study design/ publication type</p>
<p>Gallego-Vilar, D., et al., Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a prospective, randomized, comparative study. Urol Int, 2013. 90(4): p. 411-6.</p>	<p>intervention</p>
<p>Gevher, F., et al., Effect of intravesical hyaluronic acid treatment on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. 2014. 30(6): p. 1177-1182.</p>	<p>study design/ publication type</p>
<p>Ghaith, A.F., et al., Evaluation of pain and quality of life after hyaluronic acid instillation in addition to botulinum toxin-A injection in women with refractory Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A pilot study. Arch Ital Urol Androl, 2022. 94(4): p. 447-450.</p>	<p>intervention</p>
<p>Goddard, J.C. and D.A.W. Janssen, Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J, 2018. 29(7): p. 933-942.</p>	<p>study design/ publication type</p>
<p>Gonella, A., et al., A randomized prospective study: Hyaluronic acid versus standard therapy in bladder cancer local complications. Anticancer Research, 2013. 33(5): p. 2318-2319.</p>	<p>study design/ publication type</p>
<p>Gulpinar, O., et al., Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourology and urodynamics, 2018. 37(1): p. 257-262.</p>	<p>duplicate</p>
<p>Gulpinar, O., et al., Instillation of hyaluronic acid via electromotive drug administration can improve the efficacy of treatment in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a randomized prospective study. Korean journal of urology, 2014. 55(5): p. 354-359.</p>	<p>intervention</p>
<p>Gülpinar, O., et al., Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Can Urol Assoc J, 2014. 8(9): p. E610-4.</p>	<p>study design/ publication type</p>
<p>Gülpinar, O., et al., Instillation of Hyaluronic Acid via Electromotive Drug Administration Can Improve the Efficacy of Treatment in Patients With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Randomized Prospective Study. Korean J Urol, 2014. 55(5): p. 354-9.</p>	<p>duplicate</p>

Gülpinar, Ö., et al., Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 2015. 34: p. S50-S51.	study design/ publication type
Hasan, P. and T. Perepanova, The use of hyaluronic acid in chronic cystitis treatment. <i>Urology</i> , 2014. 84(4): p. S242-S243.	study design/ publication type
Hjuler, A., et al., Evaluation of self instillation of chondroitine sulfate versus instillations given by a dedicated nurse in the treatment of patients suffering from bladder pain syndrome. <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 2018. 37: p. S113-S114.	study design/ publication type
Hung, M.J., et al., Hyaluronic acid improves pain symptoms more than bladder storage symptoms in women with interstitial cystitis. <i>Taiwan J Obstet Gynecol</i> , 2019. 58(3): p. 417-422.	study design/ publication type
Imamura, M., et al., Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2020. 2020(7).	study design/ publication type
Imperatore, V., et al., Intravesical administration of combined hyaluronic acid and chondroitin sulfate can improve symptoms in patients with refractory bacillus Calmette-Guerin-induced chemical cystitis: Preliminary experience with one-year follow-up. <i>Arch Ital Urol Androl</i> , 2018. 90(1): p. 11-14.	study design/ publication type
Iyer, S., et al., Which bladder instillations are more effective? DMSO vs. bupivacaine/heparin/triamcinolone: a retrospective study. <i>Int Urogynecol J</i> , 2017. 28(9): p. 1335-1340.	study design/ publication type
Jhang, J.F., W.R. Yu, and H.C. Kuo, Comparison of the Clinical Efficacy and Adverse Events between Intravesical Injections of Platelet-Rich Plasma and Botulinum Toxin A for the Treatment of Interstitial Cystitis Refractory to Conventional Treatment. <i>Toxins (Basel)</i> , 2023. 15(2).	intervention
Jones, P., et al., Current Status of Intravesical Therapies for Bladder Pain Syndrome (BPS): A Narrative Review of Emerging Evidence. <i>Urology</i> , 2021. 156: p. e48-e57.	study design/ publication type
Keane, J., et al., A comparison of two intravesical bladder instillations for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> , 2021. 256: p. 230-234.	study design/ publication type
Ko KJ, Koo MJ, Bang S, Byun HJ, Kim MJ, Kim K, et al. Recurrence after postoperative intravesical instillation therapy in Hunner type interstitial cystitis. <i>Sci Rep</i> . 2023;13(1):18256.	study design/ publication type
Lazzeri, M., et al., Multicentre international study for the prevention with hyaluronic acid-chondroitin sulphate of radio-induced cystitis (MISTIC): a randomized controlled study. <i>Journal of urology</i> , 2020. 203: p. e455-.	study design/ publication type

Lee, W.L., F.K. Lee, and P.H. Wang, Application of hyaluronic acid in patients with interstitial cystitis. <i>J Chin Med Assoc</i> , 2021. 84(4): p. 341-343.	study design/ publication type
Li, B., A. Xu, and C. Liu, Comparison of intradetrusor injection of onabotulinum toxin A and instillation of hyaluronic acid in the treatment of ketamine cystitis. <i>International Journal of Urology</i> , 2016. 23: p. 28.	study design/ publication type
Li, B., et al., Comparison of intravesical instillation of hyaluronic acid with intradetrusor botulinum toxin A injection or cystoscopic hydrodistention for ketamine-associated cystitis. <i>J Int Med Res</i> , 2020. 48(11): p. 300060520973100.	population
Lv, Y.S., et al., Intravesical hyaluronic acid and alkalized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. <i>Int Urogynecol J</i> , 2012. 23(12): p. 1715-20.	study design/ publication type
Meng, E., Y.C. Hsu, and Y.C. Chuang, Advances in intravesical therapy for bladder pain syndrome (BPS)/interstitial cystitis (IC). <i>Low Urin Tract Symptoms</i> , 2018. 10(1): p. 3-11.	study design/ publication type
Mirkin, Y.B., et al., Intravesical administration of hyaluronic acid with tacrolimus for treatment of bladder pain. <i>European Urology, Supplements</i> , 2015. 14(2): p. e269.	study design/ publication type
Montgomery, B.D., et al., Intravesical silver nitrate for refractory hemorrhagic cystitis. <i>Turkish Journal of Urology</i> , 2016. 42(3): p. 197-201.	study design/ publication type
Moss, N.P., et al., A prospective, randomized trial comparing intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) to bupivacaine, triamcinolone, and heparin (BTH), for newly diagnosed interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS). <i>Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery</i> , 2020. 26(10): p. S9.	duplicate
Nickel, J.C., 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): p. 56-60.	study design/ publication type
Ostardo, E., et al., Adelmidrol + sodium hyaluronate in IC/BPS or conditions associated to chronic urothelial inflammation. A translational study. <i>Pharmacol Res</i> , 2018. 134: p. 16-30.	population
Ou, Y.C., et al., Intravesical Injection of Botulinum Toxin Type A in Patients with Refractory Overactive Bladder-Results between Young and Elderly Populations, and Factors Associated with Unfavorable Outcomes. <i>Toxins (Basel)</i> , 2023. 15(2).	intervention
Ou, Y.L., et al., Complete reversal of the clinical symptoms and image morphology of ketamine cystitis after intravesical hyaluronic acid instillation: A case report. <i>Medicine (Baltimore)</i> , 2018. 97(28): p. e11500.	study design/ publication type

Ouwenga, M.K., M.D. Langston, and S.C. Campbell, Use of fibrin sealant in recalcitrant hemorrhagic cystitis. <i>J Urol</i> , 2004. 172(4): p. 1348.	study design/ publication type
Overl, et al., Feasibility of Awake Intravesical Botulinum Toxin Injection in Pediatric Neurogenic Bladder. <i>J Urol</i> , 2022. 208(3): p. 702-710.	study design/ publication type
Owen, R.K., et al., Comparison of the effectiveness of repeated injections of onabotulinum toxin A for refractory idiopathic detrusor overactivity: analysis of an open label extension of a randomized trial (the RELAX study). <i>Neurourology and urodynamics</i> , 2017. 36(4): p. 1201-1207.	intervention
Ozdemir, I., et al., Combination therapy with doxazosin and tenoxicam for the management of lower urinary tract symptoms. <i>Urology</i> , 2009. 74(2): p. 431-435.	intervention
Ozkan, T.A., et al., Encrusted cystitis caused by corynebacterium urealyticum: a case report with novel treatment strategy of intravesical dimethyl sulfoxide. <i>Int Braz J Urol</i> , 2018. 44(6): p. 1252-1255.	study design/ publication type
Paola, T., et al., Could hyaluronic acid (HA) reduce local side effects of bacillus calmette guerin (BCG)? A pilot study. <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 2012. 31: p. S10.	study design/ publication type
Pazin, C., et al., Treatment of bladder pain syndrome and interstitial cystitis: a systematic review. <i>Int Urogynecol J</i> , 2016. 27(5): p. 697-708.	study design/ publication type
Perez-Marrero, R., L.E. Emerson, and J.T. Feltis, A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. <i>Journal of urology</i> , 1986. 135: p. 188.	study design/ publication type
Pyo, J.S. and W.J. Cho, Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. <i>Cell Physiol Biochem</i> , 2016. 39(4): p. 1618-25.	study design/ publication type
Reddy, M. and P.E. Zimmern, Efficacy of antimicrobial intravesical treatment for uncomplicated recurrent urinary tract infections: a systematic review. <i>Int Urogynecol J</i> , 2022. 33(5): p. 1125-1143.	study design/ publication type
Riedl, C.R., et al., Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct</i> , 2008. 19(5): p. 717-21.	study design/ publication type
Rosser, C.J., et al., Phase IB trial of ALT-803, an IL-15 superagonist, plus bacillus calmette guerin (BCG) for the treatment of BCG-naïve patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). <i>Journal of Urology</i> , 2017. 197(4): p. e175.	study design/ publication type

Sahai, A., et al., Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. <i>Urology</i> , 2010. 75(3): p. 552-8.	intervention
Sanguedolce, F., et al., Intravesical instillation with glycosaminoglycan replacement treatment in patients suffering radiation-induced haemorrhagic cystitis: When and which patients can benefit most from it? <i>Urol Oncol</i> , 2022. 40(7): p. 344 e19-344 e25.	study design/ publication type
Sant, G.R., Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (Rimso-50) in treatment of interstitial cystitis. <i>Urology</i> , 1987. 29(4): p. 17-21.	study design/ publication type
Scott Wang, H.H., et al., Top-Down versus Bottom-Up Approach in Children Presenting with Urinary Tract Infection: comparative Effectiveness Analysis Using RIVUR and CUTIE Data. <i>Journal of urology</i> , 2021. 206(5): p. 1284-1290.	study design/ publication type
Shao, Y., G.L. Lu, and Z.J. Shen, Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. <i>BJU Int</i> , 2012. 109(5): p. 691-4.	population
Steinhoff, G., B. Ittah, and S. Rowan, The efficacy of intravesicular sterile sodium chondroitin sulfate 0.2% in potassium tested positive patients with interstitial cystitis. <i>Adv Exp Med Biol</i> , 2003. 539: p. 731-9.	study design/ publication type
Stewart, B.H. and S.W. Shirley, Further experience with intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of interstitial cystitis. <i>J Urol</i> , 1976. 116(1): p. 36-8.	study design/ publication type
Stewart, B.H., et al., The treatment of patients with interstitial cystitis, with special reference to intravesical DMSO. <i>J Urol</i> , 1972. 107(3): p. 377-80.	study design/ publication type
Stewart, B.H., et al., The treatment of patients with interstitial cystitis, with special reference to intravesical DMSO. <i>Trans Am Assoc Genitourin Surg</i> , 1971. 63: p. 69-74.	study design/ publication type
Stewart, B.H., L. Persky, and W.S. Kiser, The use of dihydyl sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. <i>J Urol</i> , 1967. 98(6): p. 671-2.	study design/ publication type
Surcel, C., et al., Effects of combination treatment of intravesical hyaluronic acid and bladder hydrodistention in patients painful bladder syndrome/interstitial cystitis. <i>European Urology, Supplements</i> , 2012. 11(4): p. 101-102.	study design/ publication type
Suskind, A.M., et al., Symptom persistence in a community cohort of women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): 3-, 6-, 9-, and 12-month follow-up from the RICE cohort. <i>International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction</i> , 2014. 25(12): p. 1639-1643.	study design/ publication type

Tholemeier, L., et al., Do bladder instillation patterns in a cohort of women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome follow treatment guidelines? <i>Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery</i> , 2021. 27(10): p. S69-S70.	study design/ publication type
Tholemeier, L.N., et al., Do medication prescription patterns follow guidelines in a cohort of women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome? <i>Neurourol Urodyn</i> , 2022. 41(5): p. 1121-1126.	study design/ publication type
Tirumuru, S., D. Al-Kurdi, and P. Latthe, Intravesical botulinum toxin A injections in the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. <i>Int Urogynecol J</i> , 2010. 21(10): p. 1285-300.	intervention
Ton, J., et al., Trigone-only injections of botulinum toxin are as effective as trigone-sparing injections but have less deleterious effects on bladder emptying: a retrospective single-institution review. <i>Female pelvic medicine & reconstructive surgery</i> , 2019. 25(5): p. S104-S105.	study design/ publication type
Traxel, E., et al., Risk factors for urinary tract infection after dextranomer/hyaluronic acid endoscopic injection. <i>J Urol</i> , 2009. 182(4): p. 1708-12.	study design/ publication type
Uzay, A., et al., Daily low dose intravesical cidofovir for the treatment of BK virus associated hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. <i>J Infect Chemother</i> , 2023. 29(1): p. 67-71.	study design/ publication type
Wang, Y., et al., A phase I study of intravesical camrelizumab for BCG failure Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). <i>European urology</i> , 2022. 81: p. S251-.	study design/ publication type
Wen, J., C. Ho, and M. Wu, The risks of intersitital cystitis among patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. <i>Neurourology and urodynamics</i> , 2016. 35: p. S234-S236.	study design/ publication type
Wen, J.Y., et al., Risks of interstitial cystitis among patients with systemic lupus erythematosus: A population-based cohort study. <i>International Journal of Urology</i> , 2019. 26(9): p. 897-902.	population
Woodcock, V.K., et al., A phase I study to assess the safety and tolerability of intravesical pembrolizumab in recurrent non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2019. 37.	study design/ publication type
Yilmaz, N., et al., Incidence of Cyclophosphamide-induced Urotoxicity and Protective Effect of Mesna in Rheumatic Diseases. <i>J Rheumatol</i> , 2015. 42(9): p. 1661-6.	population
Yoshimura, N., et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study of the efficacy and safety of intravesical instillation of KRP-116D (50% dimethyl sulfoxide)	study design/ publication type

for interstitial cystitis/bladder pain syndrome in japanese subjects. <i>Neurourology and Urodynamics</i> , 2019. 38: p. S314-S315.	
Ząbkowski, T., B. Jurkiewicz, and M. Saracyn, Treatment of Recurrent Bacterial Cystitis by Intravesical Instillations of Hyaluronic Acid. <i>Urol J</i> , 2015. 12(3): p. 2192-5.	study design/ publication type
Özkıdık, M., Assessment of long-term intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate and combination therapy for patients with bladder pain syndrome. <i>Cent European J Urol</i> , 2019. 72(3): p. 270-275.	duplicate

Bilaga 3 – Risk för bias / Risk of bias

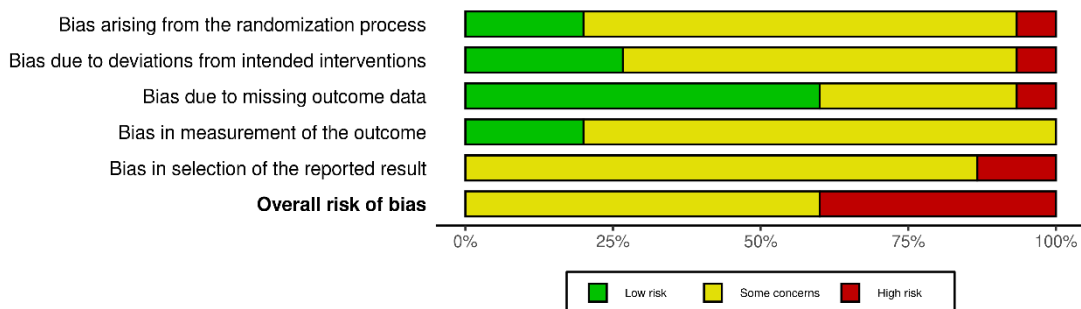
		Risk of bias domains					Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	
Study	Allameh 2020	+	+	+	-	-	-
	Banakhar 2022	X	-	+	-	-	X
	Cervigni 2017	+	-	-	-	-	X
	Damiano 2011	-	+	+	+	-	-
	DeVita 2012	-	-	-	-	-	-
	Gulpinar 2018	-	-	+	-	-	-
	Lai 2013	-	-	+	-	-	-
	Moss 2023	-	-	+	-	-	-
	Nickel 2010	-	+	+	-	X	X
	Nickel 2012	-	+	-	-	X	X
	Perez 1988	-	-	+	+	-	-
	Sairanen 2009	-	X	-	-	-	X
	Tutolo 2017	-	-	X	-	-	X
	Yoshimura 2021	+	-	+	-	-	-
	Özkidik 2019	-	-	-	+	-	-

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

X High
 - Some concerns
 + Low



Bilaga 4 – Beskrivning av inkluderade studier/Characteristics of included studies

Notes and abbreviations

* Calculated by HTA Region Stockholm from values reported in the published article

n= number of participants; NA= not available; RCT= randomized controlled trial; I= intervention group; C= control group; CI= confidence interval; p= probability value; ns= not statistically significant; SD= standard deviation; RR= risk ratio; VAS= visual analogue scale

Author	Allameh F et al.
Year	2021
Country	Iran
Study design	RCT
Setting	University hospital
Recruitment	Oct 2017 - 2019
Population	<p>Gender n (%): Female 28 (48%), Male 30(52%)</p> <p>Mean age (SD): I = 62,73(10,74) years, C = 65,21(11,40) years</p> <p>Diagnosis: radiation cystitis</p> <p>Severity of symptoms: VAS at baseline I= 7,9(1,63) and C= 7,5(1,75)</p> <p>Duration of symptoms: 6 months or more after radiotherapy</p> <p>Previous treatment failures:</p>
Inclusion criteria	<p>Patients with developed radiation cystitis symptoms in grades II and III according to the radiation therapy oncology group (RTOG). Three subjects in the case and two in the control group were categorized in grade III cystitis symptoms.</p> <p>Exclusion: Patients with a history of benign prostate hyperplasia (BPH), urethral stricture disease, neurology and neurosurgery problems, diuretics drugs consumption, diabetes mellitus, and vesicoureteral reflux</p>
Follow up	3,6 and 9 months
Intervention	Cystistat, hyaluronic acid 40 mg (50cc) + lidocaine 2 %+ heparin 5000 units weekly for up to 4 weeks and then monthly for up to 2 months
Participants, n	30
Drop-outs, n (%)	0
Comparison	Saline 50 cc, lidocaine 2 % + heparin 5000 units
Participants, n	30
Drop-outs, n (%)	2 (7%)
Primary outcomes	<p>Urinary frequency,</p> <p>NA</p> <p>Pain, VAS (min=0; max=10; higher= worse)</p> <p>At baseline, mean (SD):</p> <p>I (n= 30) = 7.90 (1.63)</p> <p>C (n= 30) = 7.54 (1.75)</p>

	<p>Test of difference/effect size: NA, p = 0.41</p> <p>At 3 months, mean (SD): (used in meta-analysis because closes to others in follow-up time)</p> <p>I (n= 30) = 4.60 (1.35) C (n= 28) = 7.32 (1.41)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p < 0.0001</p> <p>At 6 months, mean (SD):</p> <p>I (n= 30) = 3.00 (1.74) C (n= 28) = 7.50 (1.23)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p < 0.0001</p> <p>At 9 months, mean (SD):</p> <p>I (n= 30) = 3.07 (1.17) C (n= 28) = 7.39 (1.16)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p < 0.0001</p> <p>Infections</p> <p>NA</p> <p>Health related quality of life, King's Health questionnaire (nine different domains from 0 to 100, MID=3, min=0; max=900; higher= worse)</p> <p>At baseline, mean (SD):</p> <p>I (n= 30) = 452.00 (100.69) C (n= 30) = 414.44 (90.70)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p = 0.41</p> <p>At 3 months, mean (SD):</p> <p>I (n= 30) = 455.23 (54.47) C (n= 28) = 410.50 (76.38)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p =0.659</p> <p>At 6 months, mean (SD):</p> <p>I (n= 30) = 252.78 (52.36) C (n= 28) = 409.67 (62.84)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p < 0.0001</p> <p>At 9 months, mean (SD): (used in meta-analysis because closes to others in follow-up time)</p> <p>I (n= 30) = 243.17 (60.77) C (n= 28) = 419.69 (60.21)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p < 0.0001</p> <p>Inverted (900-X):</p> <p>I (n= 30) = 900-243.17=656,83 (60.77) C (n= 28) = 900-419.69= 480,31 (60.21)</p> <p>Symtom-skattnings-skolor</p> <p>NA</p>
Reported adverse events	UVI (2+1), bladder stone (1)
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author	Banakhar M A
Year	2021
Country	Saudi Arabia
Study design	RCT
Setting	University hospital
Recruitment	March 2013 – august 2019
Population	<p>Gender n (%): Female 26 (81%), Male 6 (19 %)</p> <p>Mean age (SD): cocktail l= 46 (13) years, HA/CS = 42 (15) years</p> <p>Diagnosis: IC/BPS</p> <p>Severity of symptoms: not reported.</p> <p>Duration of symptoms: not reported.</p> <p>Previous treatment failures: not reported</p>
Inclusion criteria	<p>Patients meeting the National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) criteria for IC were diagnosed as having IC/BPS.12 Including both ulcerative and non-ulcerative types.</p> <p>Exclusion: bladder cancer, history of genitourinary (GU) malignancy within the last 5 years, pregnant and lactating women, neurogenic bladder, patients with indwelling catheters, overactive bladder chronic bacterial prostatitis, currently receiving or having had prior therapy with intravesical. treatment for IC or heparin or Bacillus Calmette- Guérin (BCG), receiving antidepressants or radiation. cystitis, bladder, or lower ureteral calculi, active sexual transmitted disease, current vaginitis, and endometriosis</p>
Follow up	Mean follow up 36 months (15-72months)
Intervention	HA/CS (Ialuril®) 800 mg low molecular weight (LMW)-HA (1.6%) / 1 g CS (2%) in 50 ml normal saline. Seven cycles of therapy, initially once a week for 4 weeks. Further instillations were given at week 6, 8 and 12.
Participants, n	11
Drop-outs, n (%)	0
Comparison	“Cocktail therapy” a solution composed of heparin sulphate 40,000 IU, Lidocaine 2% 8 mL sodium bicarbonate 8.4% 3 mL in normal saline to reach 50 ml. Seven cycles of therapy, initially once a week for 4 weeks. Further instillations were given at week 6, 8 and 12.
Participants, n	21
Drop-outs, n (%)	0
Primary outcomes	<p>Urinary frequency, NA</p> <p>Pain NA</p> <p>Infections Developed urinary tract infection, n(%) I (n= 11) = 0 (0%)</p>

	C (n= 21) = 3 (14%) Test of difference/effect size: NA, p =0.004 Health related quality of life NA
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	High

Author	Cervigni et al.
Year	2016
Country	Italy
Study design	RCT (2:1)
Setting	University hospital, multicenter, 6 centers
Recruitment	30 June 2011 and last patient completed the study on 30 Sep 2013
Population	Gender n (%): Female 110 (100 %), Male 0(%) Mean age (SD): HA = 50,95(14,97) years, DMSO = (48,78(17,70) years Diagnosis: IC/BPS Severity of symptoms: VAS pain (mm), at baseline 65,53 (21) and 64,58 (20,53) HA /CS, and DMSO respectively Duration of symptoms, years: 2,97 (4,10) and 3,96 (8,54) HA /CS, and DMSO respectively Previous treatment failures: unresponsive to first line non-invasive treatments (e.g., oral drugs considered to be a standard treatment for BPS/IC, such as antidepressants, antiepileptics, antihistamines, cyclosporine A, pentosan polysulfate) or at first observation.
Inclusion criteria	Female patients aged 18 years or more with a diagnosis of IC/BPS, according to the European Society for the Study of IC/PBS (ESSIC) Criteria. Relevant inclusion criteria included the presence of pain (pelvic, pressure, or discomfort) with at least one other urinary symptom such as urgency, increased urination frequency for at least 6 months, discomfort, or pain during sexual intercourse. Exclusion: Pregnant or breastfeeding women, presence of other confusable diseases as the main cause of urinary symptoms, or those who had undergone previous intravesical treatments were excluded.
Follow up	3 (end of treatment) and 6 months
Intervention	13 weekly instillations (3 months) of HA (1.6%) and CS (2.0%) (Ialuril®; IBSA)
Participants, n	(74)
Drop-outs, n (%)	13 (18%)
Comparison	13 weekly instillations (3 months) of 50% DMSO solution (RIMSO Bioniche)
Participants, n	(36)

Drop-outs, n (%)	9 (25%)
Primary outcomes	<p>Urinary frequency at 3 months (6 months not reported)</p> <p>Daily urinary frequency; mean (SD):</p> <p>I (n= 59) = -1.99 (3.77)</p> <p>C (n= 31) = -2.38 (3.99)</p> <p>Test of difference/effect size:</p> <p>MD (95% CI) = 0.49 (-1.90, 0.92), p=0.4927 (in the published paper)</p> <p>MD (95% CI)* = 0.39 (-1.31, 2.09), p= 0.6487</p> <p>Pain at 3 months</p> <p>VAS (min=0; max=100; higher= worse); mean difference from baseline (SD)</p> <p>I (n= 74) = -39.15 (29.14)</p> <p>C (n= 36) = -30.36 (30.53)</p> <p>Test of difference/effect size:</p> <p>MD (95% CI) = -8.03 (-17.95, 1.88), p = 0.1110 (in the published paper)</p> <p>MD (95% CI)* = -0.88 (-2.08, 0.32), p= 0.1468 (converted to VAS 0-10)</p> <p>Infections</p> <p>NA</p> <p>Health related quality of life at 3 months</p> <p>EQ-5D index (min=NA; max=NA; higher= NA); mean difference from baseline (SD)</p> <p>I (n= 73) = 0.39 (0.48)</p> <p>C (n= 35) = 0.39 (0.43)</p> <p>Test of difference/effect size:</p> <p>MD (95% CI) = -0.005 (-0.15, 0.14), p=0.9443 (in the published paper)</p> <p>EQ-5D VAS (min=0; max=100; higher= better); mean difference from baseline (SD)</p> <p>I (n= 72) = 9.79 (33.47)</p> <p>C (n= 35) = 3.54 (31.43)</p> <p>Test of difference/effect size:</p> <p>MD (95% CI) = 2.17 (-9.29, 13.63), p= 0.7082 (in the published paper)</p> <p>MD (95% CI) * = 6.25 (-6.72, 19.22), p= 0.3576</p>
Reported adverse events	Instillation site odor, renal and urinary disorders, bladder irritation, bladder pain, cystitis, dysuria, strangury. No reported serious adverse events.
Comments	
Risk of bias	High

Author	Damiano R et al.
Year	2011
Country	Italy
Study design	RCT
Setting	University hospital

Recruitment	2009 -
Population	<p>Gender n (%): Female (100 %), Male (0 %)</p> <p>Mean age (SD): I = 35,1(11,9) years, C = 34,6(10,6) years</p> <p>Diagnosis: recurrent cystitis</p> <p>Severity of symptoms: documented UTI</p> <p>Duration of symptoms: within the last year</p> <p>Previous treatment failures: not reported</p>
Inclusion criteria	<p>Eligible patients had a documented history of recurrent cystitis, defined as at least three episodes of uncomplicated infection documented by urine culture with the isolation of >10³ CFU/ml [15] of an identified pathogen in the last year with clinical symptoms.</p> <p>Exclusion:</p> <p>Exclusion criteria were patients >80 years of age; less than three uncomplicated UTIs in the previous year; concomitant UTI at the beginning of the study or ongoing prophylactic antibiotic treatment. significant (>50 ml) residual urine; neurologic bladder disease; known neoplasia, urinary stone, or abnormality of the urinary tract; renal insufficiency; diabetes mellitus; current corticosteroid use; immunosuppressive disease; use of spermicides or intrauterine devices; or pregnancy</p>
Follow up	3, 6, 9 and 12 months
Intervention	Patients in the treatment group received 50 ml of a sterile sodium HA 1.6% and CS 2.0% solution (IALURIL1, IBSA Farmaceutici, Lodi, Italy) weekly for 4 weeks and then monthly for 5 months (tot 6 months).
Participants, n	28 (27 evaluated)
Drop-outs, n (%)	1 lost to follow up
Comparison	Patients in the placebo arm received an intravesical instillation of placebo (50 ml saline) given according to the same schedule for 4wk and then monthly for 5 months
Participants, n	29 (27 evaluated)
Drop-outs, n (%)	2 lost to follow up
Primary outcomes	<p>Urinary frequency, 3-d voids; mean (SD)</p> <p>I (n= 27) = 11.91 (5.75)</p> <p>C (n= 27) = 13.33 (6.70)</p> <p>Test of difference/effect size: NA; p =0.4</p> <p>Infections</p> <p>Last year UTI episodes, n:</p> <p>I=4.71 (1.5)</p> <p>C= 4.69 (1.3)</p> <p>UTI rate per patient at the end of the study (12 months); mean (SD)</p> <p>I (n= 28) = 0.67 (0.68)</p> <p>C (n= 29) = 4.19 (0.98)</p> <p>Health related quality of life</p> <p>SF-36 QoL score (min= 0; max= 100; higher= better); mean (SD)</p> <p>At baseline:</p>

	<p>I (n= 28) = 52.59 (9.07) C (n= 29) = 52.97 (9.07)</p> <p>At follow-up (unclear follow-up time but probably 12 months):</p> <p>I (n= 28) = 78.6 (6.44) C (n= 29) = 53.1 (4.72)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p < 0.001</p> <p>Symtom – skattnings - skalor</p> <p>Pelvic Pain and Urgency/Frequency questionnaire total score (min=0; max= 35; higher= worse) for entire 12-month study period; mean (SD)</p> <p>I (n= 28) = 14.87 (5.32) C (n= 29) = 20.44 (4.76)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p < 0.001</p>
Reported adverse events	0
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author	De Vita et al.
Year	2012
Country	Italy/Finland
Study design	RCT
Setting	Hospilat
Recruitment	NA
Population	<p>Gender n (%): women 28 (100%)</p> <p>Mean age, years (SD): 60 (13)</p> <p>Diagnosis: recurrent bacterial cystitis</p> <p>Severity of symptoms: VAS at baseline 8,0 (1,9) and 8,14 (1,8)</p> <p>Duration of symptoms: minimum one year</p> <p>Previous treatment failures: not reported</p>
Inclusion criteria	<p>Patients with a documented history of RBC, defined according to the European Association of Urology (EAU) or the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) criteria and as at least three episodes of uncomplicated cystitis with clinical symptoms and/or a positive culture for each episode, defined as the isolation of more than 10³ colony-forming units of a uropathogen per milliliter of urine.</p> <p>Excluded patients: patients with congenital and acquired urogenital defects such as interstitial cystitis, urethral duplication, ureterocele, urethral diverticulum, urethro-vaginalfistula, neurogenic dysfunction, and bladder carcinoma and patients who used spermicides or intrauterine devices, interventions or who were pregnant.</p>
Follow up	Mean follow up time 11,5 months
Intervention	Group 1 received intravesical instillations of HA 800 mg and CS 1 g (IALURIL®, IBSA Institut Biochimique SA, Lugano, Switzerland) in 50 mL saline solution once weekly for 4 weeks, then once every 2 weeks twice more.

Participants, n	14
Drop-outs, n (%)	2 (14)
Comparison	Group 2 received long-term antibiotic prophylaxis using sulfamethoxazole 200 mg and trimethoprim 40 mg once a week for six weeks [23, 24]. The wash-out period from other previous therapies was at least one month.
Participants, n	14
Drop-outs, n (%)	0
Primary outcomes	Urinary frequency, Pain Infections Health related quality of life
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author	Farazi et al.
Year	2023
Country	Iran
Study design	RCT
Setting	University hospital
Recruitment	2017
Population	Gender n (%): Female 24 (100%), Male 0(0%) Mean age (SD): I = 46.3 (9.6) years, C = 44.8 (10.2) years Diagnosis: female IC/BPS patients Severity of symptoms: urinary frequency at baseline, mean (SD), I =14.6 (3.5) and 19.7 (3.8) Duration of symptoms: NA Previous treatment failures: previously been treated with a daily dose of 25mg of amitriptyline for at least one month and did not show any improvement in symptoms.
Inclusion criteria	Convenience sampling, according to authors “to avoid confounding, patients were carefully selected”. The patients were older than 18 years old, and previously been treated with a daily dose of 25mg of amitriptyline for at least one month and did not show any improvement in symptoms. Exclusion: having a history of bacterial cystitis in the last three months, active genital herpes, history of vaginal cervical or uterine cancer, diverticulum, taking cyclophosphamide, bladder tuberculosis, abdomen or pelvis radiotherapy, symptoms of vaginitis, bladder stones, symptom relief with antimicrobials or anticholinergics, frequency of urination less than eight times a day, and benign or malignant bladder tumors.

Follow up	1 week (not reported here), 1 month (not reported here), 3 months
Intervention	hydrodistention plus cystistat® were performed weekly for four weeks, followed by monthly until two months later (six sessions in total).
Participants, n	12
Drop-outs, n (%)	0
Comparison	Hydrodistention
Participants, n	12
Drop-outs, n (%)	0
Primary outcomes	<p>Urinary frequency, NA</p> <p>Pain, VAS (min=0; max=10; higher= worse) NA</p> <p>Infections NA</p> <p>Health related quality of life, Na</p> <p>Symtom-skattnings-skalar O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI; min=0, max=20; higher=worse), At baseline, median (min - max): I (n= 12) = 17.0 (13 - 20) C (n= 12) = 17.5 (15 - 20) At 3 months, median (min - max): I (n= 12) = 0.5 (0-20) C (n= 12) = 18.0 (14 - 20) Test of difference/effect size: NA, p< 0.001</p> <p>O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI; min=0, max=16; higher= worse), At baseline, median (min - max): I (n= 12) = 16.0 (12 - 16) C (n= 12) = 16.0 (14 - 16) At 3 months, median (min - max): I (n= 12) = 0.0 (0 - 16) C (n= 12) = 16 .0 (15 - 16) Test of difference/effect size: NA, p< 0.001</p>
Reported adverse events	NA
Comments	Before treatment a urine specimen was collected to check for the absence of infection. If a urinary tract infection was diagnosed, the patient was treated with antibiotics for a week. No information is provided on how many participants that got this treatment or in what group.
Risk of bias	High

Author	Gulpinar Ö et al.
Year	2018
Country	Turkey
Study design	RCT
Setting	University hospital
Recruitment	Jan 2012 – febr 2014
Population	<p>Gender n (%): Female 42 (100 %), Male 0 (0 %)</p> <p>Mean age (SD): HA = 48,9 (17,18) years and CS = 47,1 (10,7) years</p> <p>Diagnosis: BPS/IC</p> <p>Severity of symptoms: VAS (pain) at baseline, 9 and 8, HA and CS respectively.</p> <p>Duration of symptoms: at least 24 weeks (6 months) of conservative treatment</p> <p>Previous treatment failures: Former treatments in CS group were dietary restrictions and analgesics (n = 10), dietary restrictions and hydroxyzine hydrochloride (n = 5), dietary restrictions and amitriptyline (n = 3) and oral pentosanpolysulfate (n = 3). The former treatments of the HA group were: Dietary restrictions and analgesics (n = 12), dietary restrictions and amitriptyline (n = 4), and oral pentosanpolysulfate (n= 5)</p>
Inclusion criteria	<p>Chronic pelvic pain related to bladder filling accompanied by voiding frequency ≥ 8 times/24 h, nocturia ≥ 2 times per night or persistent urge, an average pain score of ≥ 4 (VAS; 0 no pain, 10 unbearable pain), a negative pregnancy test, a sterile urine culture and inadequate clinical response after 6 months of conservative and medical treatment were included to the study.</p> <p>Exclusion: Patients with positive pregnancy test, current urinary infection or sexually transmitted disease, chemical cystitis, tuberculous or radiation cystitis, urolithiasis, urological malignancy, endometriosis, urethral diverticulum and breastfeeding women.</p>
Follow up	6 months
Intervention	<p>intravesical therapy with 50 mL/120 mg sterile sodium HA (HYACYST).</p> <p>Instillations were done weekly in first month, once in 15 days. in second month and monthly in third and fourth months as a total of eight intravesical doses.</p>
Participants, n	21
Drop-outs, n (%)	0
Comparison	<p>40 mL/80 mg sodium CS (GEPANINSTILL®).</p> <p>Instillations were done weekly in first month, once in 15 days in second month and monthly in third and fourth months as a total of eight intravesical doses</p>
Participants, n	21
Drop-outs, n (%)	0
Primary outcomes	<p>Urinary frequency,</p> <p>24 h frequency, mean (SD):</p> <p>I (n= 21) = 11.86 (4.52)</p> <p>C (n= 21) = 10.57 (3.61)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, $p < 0.001$ (in the published paper, difference in change from baseline)</p>

	<p>MD (95% CI) * = 1.29 (-1.18, 3.76); p= 0.3130 (only post-treatment values)</p> <p>Pain</p> <p>VAS, (min=NA; max=NA; higher= worse); mean [min-max] (SD)</p> <p>I (n= 21) = 4 [min:0-max:9] (NA)</p> <p>C (n= 21) = 5 [min:0-max:8] (NA)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p <0.842</p> <p>Infections</p> <p>NA</p> <p>Health related quality of life</p> <p>NA</p>
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author	Lai M-C et al.
Year	2013
Country	Taiwan
Study design	RCT
Setting	Tertiary teaching hospital
Recruitment	60 pts enrolled, jan 2009- dec 2010
Population	<p>Gender n (%): Female (52/60= 87 %), Male (8/60= 13 %)</p> <p>Mean age (SD): HA-9 = (32-77 years), HA-12 = (16-74 years)</p> <p>Diagnosis: interstitial cystitis</p> <p>Severity of symptoms: VAS at baseline 3,28 and 3,3 , HA-9 and HA-12 respectively</p> <p>Duration of symptoms: not reported.</p> <p>Previous treatment failures: heparin and/or pentosan polysulfate</p>
Inclusion criteria	<p>The diagnosis of IC/PBS followed the East Asian guideline and was based on the characteristic symptoms of suprapubic pain, accompanied by urinary frequency, nocturia and cystoscopy findings of glomerulations.</p> <p>All patients included were previously treated conservatively with heparin and/or pentosan polysulfate and were refractory to treatment.</p> <p>Exclusion: Patients with urinary tract infection, stress urinary incontinence, chronic urinary retention, pelvic organ prolapse or neurogenic voiding dysfunction.</p>
Follow up	Follow up at 1, 3 and 6 months
Intervention	HA-9 group; 4 weekly intravesical instillations of 40 mg of hyaluronic acid followed by five monthly instillations.
Participants, n	30
Drop-outs, n (%)	1 (3%)

Comparison	HA-12 group; 12 intravesical instillations of 40 mg hyaluronic acid every 2 weeks.
Participants, n	30
Drop-outs, n (%)	0
Primary outcomes	<p>Urinary frequency, 3-day voiding diary, frequency, mean (SD) I (n= 30) = 9.24 (4.33) C (n= 30) = 8.50 (2.94) Test of difference/effect size: NA, ns</p> <p>Pain VAS, (min=NA; max=NA; higher= worse); mean (SD) I (n= 30) = 1.86 (2.00) C (n= 30) = 1.80 (1.97) Test of difference/effect size: NA, ns</p> <p>Infections NA</p> <p>Health related quality of life Quality of Life Index, QoL-I, (min=NA; max=NA; higher= better); mean (SD) I (n= 30) = 2.28 (0.92) C (n= 30) = 2.13 (0.78) Test of difference/effect size: NA, ns</p>
Reported adverse events	Not reported
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author	Moss N P et al.
Year	2023
Country	USA
Study design	RCT, non-blinded
Setting	University hospital
Recruitment	Okt 2011-april 2019, 83 patients randomized
Population	<p>Gender n (%): Female 83(100 %), Male (0 %) reported only in conclusion in the abstract</p> <p>Mean age (SD): BTH = 51,36 (12,25) years, DMSO = 46,38(17,83) years</p> <p>Diagnosis: IC/PBS</p> <p>Severity of symptoms:</p> <p>Duration of symptoms: “newly” diagnosed, 33 and 26 months.</p> <p>Previous treatment failures:</p>
Inclusion criteria	Subjects were diagnosed on a clinical basis as defined by the International Continence Society having suprapubic pain related to bladder filling, accompanied

	<p>by other symptoms such as increased daytime and night-time frequency, in the absence of proven urinary tract infection or other obvious pathology.</p> <p>Exclusion: Excluded were patients with a history of pelvic radiation, bladder malignancy, or bladder resection as they may demonstrate reduced bladder capacities due to decreased bladder compliance and size.</p>
Follow up	6 weeks
Intervention	BTH group: 30 mL of 0,5% bupivacaine (5 mg/mL), 2 mL triamcinolone (10 mg/mL), and 2 mL heparin (10 000 units/mL). 6 weekly sessions
Participants, n	28
Drop-outs, n (%)	8
Comparison	DMSO group: 50 mL of DMSO and 1 mL of triamcinolone (10 mg/mL), 6 weekly sessions
Participants, n	42
Drop-outs, n (%)	5
Primary outcomes	<p>Urinary frequency, NA</p> <p>Pain Individual question from the O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI); (min=0; max= 5; higher= worse); mean (SD): BTH (n= 15) = 1.80 (1.37) DMSO (n= 25) = 0.76 (0.66) Test of difference/effect size: NA, p= 0.01 MD (95% CI)*= 1.04 (0.30, 1.78); p= 0,0025 SMD (95% CI)*= 1.04 (0.35, 1.72); p= 0,0025</p> <p>Infections NA</p> <p>Health related quality of life NA</p>
Reported adverse events	unclear
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author	Nickel J C et al.
Year	2010
Country	Canada
Study design	RCT
Setting	University hospital
Recruitment	65 pts

<p>Population</p> <p>Inclusion criteria</p> <p>Follow up</p>	<p>Gender n (%): Female 64(97 %), Male 1(3 %)</p> <p>Mean age (SD): I = 45,5 (16,07) years, C = 44,4 (14,87) years</p> <p>Diagnosis: IC/BPS</p> <p>Severity of symptoms: a patient-reported average urinary frequency of at least 11 times per 24-hour period during the screening period, as captured by a 2-day diary; and an average pain/discomfort score of at least 4 on a 0-9 Likert pain scale.</p> <p>Duration of symptoms: IC/BPS was diagnosed at age (years); I = 39,6 (14,64) and C = 39,4 (14,95)</p> <p>Female or male patient 18 years or older; a negative bacterial urine culture from urine collected aseptically during the screening period; a patient-reported average urinary frequency of at least 11 times per 24-hour period during the screening period, as captured by a 2-day diary; and an average pain/discomfort score of at least 4 on a 0-9 Likert pain scale during the screening period. In addition, all female patients of childbearing age had a negative urine pregnancy test at baseline, or assurance of previous surgery, condition, or state, rendering conception impossible.</p> <p>Exclusion: lactating females; currently received or having previously received investigational drugs within 30 days of screening; received any intravesical therapy for IC/PBS within 4 months of first study instillation; and received any oral therapy for IC/PBS within 2 months of first study instillation (an exception is permitted for oral tricyclic antidepressants) prescribed antihistamines, hormonal agonists, or antagonist therapies within the last 2 months (they could be included if the doses of these therapies had been stable during the last 2 months and did not change during the duration of the study); had neurologic disease that is known to or may affect bladder function; had previous surgeries or procedures that affected bladder function; had a current diagnosis of chemical tuberculosis or radiation cystitis; had a history of bladder or lower ureteral calculi; had a history of cancer within the last 5 years other than adequately treated nonmelanoma skin cancer; were known to have an active sexually transmitted disease; were known to have current vaginitis; or had current endometriosis confirmed by laparoscopy or biopsy.</p> <p>Week 7 (indicated as primary), week 12 (not reported here)</p>
<p>Intervention</p> <p>Participants, n</p> <p>Drop-outs, n (%)</p>	<p>2% chondroitin sulfate 20 ml (Uracyst) every week for 6 weeks</p> <p>33</p> <p>4 (12.1)</p>
<p>Comparison</p> <p>Participants, n</p> <p>Drop-outs, n (%)</p>	<p>20 ml inactive solution every week for 6 weeks</p> <p>32</p> <p>3 (9.4)</p>
<p>Primary outcomes</p>	<p>Urinary frequency,</p> <p>Daily average urinary frequency: baseline mean (SD)</p> <p>I (n= 33) = 16.4 (4.81)</p> <p>C (n= 32) = 17.6 (6.41)</p> <p>Daily average urinary frequency; difference in mean (SD)</p> <p>I (n= 33) = -2.2 (3.66)</p> <p>C (n= 32) = -2.2 (3.01)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p= 0.8092</p> <p>Pain</p> <p>Likert pain score: baseline mean (SD)</p> <p>I (n= 33) = 6.5 (1.33)</p>

	<p>C (n= 32) = 6.2 (1.31) Likert pain score; difference in mean (SD) I (n= 33) = -1.7 (1.74) C (n= 31) = -2.1 (1.98) Test of difference/effect size: NA, p= 0.3167</p> <p>Infections Na</p> <p>Health related quality of life SF-36 QoL score physical component (min= 0; max= 100; higher= better): At baseline, mean (SD): I (n= 33) =37.9 (11.75) C (n= 31) = 39.3 (10.99) At follow-up, difference from baseline mean (SD): I (n= 33) = 2.8 (7.11) C (n= 31) = 0.8 (6.80) Test of difference/effect size: NA, p = 0.282</p> <p>SF-36 QoL score mental component (min= 0; max= 100; higher= better); At baseline, mean (SD): I (n= 33) = 41.4 (12.92) C (n= 31) = 43.3 (12.23) At follow-up, difference from baseline mean (SD): I (n= 33) = 1.5 (9.20) C (n= 31) = 2.1 (7.64) Test of difference/effect size: NA, p = 0.516</p> <p>SF-36 (merged physical and mental component; mean of means, pooled SD*), mean (SD) I (n= 33) = 2.15 (8.16)* C (n= 31) = 1.45 (7.22)*</p> <p>Symtom-skattnings-skalar Global Response Assessment (responders), n (%): I (n= 33) = 13 (39.4) C (n= 31) = 7 (22.6) Test of difference/effect size: NA, p= 0.1470</p> <p>O’Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI; min=0, max=20; higher=worse), At baseline, mean (SD): I (n= 33) = 13.8 (3.55) C (n= 31) = 14.7 (3.02) Change from baseline; mean (SD): I (n= 33) = -2.8 (3.68) C (n= 31) = -2.8 (2.39) Test of difference/effect size: NA, p= 0.8458</p> <p>O’Leary-Sant Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI; min=0, max=16; higher= worse), At baseline, mean (SD):</p>
--	---

	<p>I (n= 33) = 12.4 (3.26) C (n= 31) = 12.9 (2.28) Change from baseline; mean (SD): I (n= 33) = -2.9 (3.26) C (n= 31) = -3.1 (3.23) Test of difference/effect size: NA, p= 0.7668</p>
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	High

Author	Nickel J C et al.
Year	2012
Country	Canada
Study design	RCT
Setting	University hospital
Recruitment	98 pts
Population	<p>Gender n (%): Female (100%), Male (0 %) Mean age (SD): I = 44,4 (14,6) years, C = 46,8 (14,06) years Diagnosis: IC/BPS Severity of symptoms: Subject-reported average urinary frequency of 8 times/24 hours during the screening period, as captured by a 3-day diary; had a pain/pressure/discomfort score of 40-80 mm on a pain visual analog scale (VAS) Duration of symptoms: diagnosed or rediagnosed with IC/BPS within the previous 2 years. Previous treatment failures: minimum 6 months of conservative treatment</p>
Inclusion criteria	<p>Subject-reported average urinary frequency of 8 times/24 hours during the screening period, as captured by a 3-day diary; had a pain/pressure/discomfort score of 40-80 mm on a pain visual analog scale (VAS) during the screening period; and had had an inadequate clinical response after 6 months of conservative treatment.</p> <p>Exclusion: lactating women; patients who had previously received investigational products or devices within 30 days of screening; had previously received Uracyst; had had symptoms of IC/BPS for 8 years; or had received any intravesical therapy (including hydrodistension), oral pentosanpolysulfate, or oral chondroitin within 12 weeks of screening, had received any of the following medications within 4 weeks of screening, unless such medications have been administered at a stable dose during that month and no changes had been made to these medications during the study: tricyclic antidepressants, antihistamines (needed for allergies were allowed), anticonvulsants, adrenergic blockers, hormonal agonists or antagonists, or anticholinergic agents. Also, women were excluded if they had used 70 mg of morphine equivalents of opioids weekly within 4 weeks of screening; were currently receiving therapy with invasive neuromodulation; had any current condition that could be confused with IC/BPS or could confuse the presentation of IC/BPS; had a screening period postvoid residual urine volume 100 mL; or had a history of bladder or lower ureteral calculi or previous surgery or procedures that could have affected bladder function or any cancer within 5 years before screening, other than adequately treated nonmelanoma skin cancer.</p>

Follow up	11 weeks (4 weeks after last installation)
Intervention	2% chondroitin sulfate 20 ml (Uracyst) every week for 7 weeks
Participants, n	49
Drop-outs, n (%)	8 (16,3%)
Comparison	20 ml inactive solution
Participants, n	49
Drop-outs, n (%)	9 (18,4%)
Primary outcomes	<p>Urinary frequency, Daily urinary frequency; mean (SD)</p> <p>At baseline (week 0) I (n= 50) = 14.0 (7.21) C (n= 48) = 15.1 (7.21)</p> <p>At follow-up (week 11) I (n= 50) = 12.4 (7.56) C (n= 48) = 12.3 (6.49)</p> <p>Test of difference; change from baseline; mean (SD): I (n= 50) = -1.6 (4.01); C (n= 48) = -2.8 (4.11); p= 0.2067</p> <p>Pain VAS pain score; (min= 0; max= 100; higher= worse); mean (SD)</p> <p>At baseline (week 0) I (n= 50) = 65.0 (18.12) C (n= 48) = 63.8 (18.32)</p> <p>At follow-up (week 11) I (n= 50) = 43.5 (29.47) C (n= 48) = 46.6 (28.40)</p> <p>Test of difference; change from baseline; mean (SD): I (n= 50) = -21.5 (28.62); C (n= 48) = -17.2 (30.65); p= 0.5278</p> <p>Infections NA</p> <p>Health related quality of life NA</p> <p>Symtom-skattnings-skolor Global response assessment (responder), n (%):</p> <p>I (n= 50) = 19 (38.0) C (n= 48) = 15 (31.3)</p> <p>Test of difference/effect size: NA, p= 0.4828</p> <p>O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI; min=0, max=20; higher=worse),</p> <p>At baseline, mean (SD): I (n= 50) = 12.9 (3.40) C (n= 48) = 12.8 (3.46)</p> <p>Change from baseline, mean (SD):</p>

	<p>I (n= 50) = -3.2 (5.08) C (n= 48) = -3.1 (5.11) Test of difference/effect size: NA, p= 0.9536</p> <p>O’Leary-Sant Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI; min=0, max=16; higher= worse),</p> <p>At baseline, mean (SD): I (n= 50) = 12.4 (2.69) C (n= 48) = 11.7 (3.00)</p> <p>Change from baseline, mean (SD): I (n= 50) = -4.4 (4.92) C (n= 48) = -3.4 (4.43) Test of difference/effect size: NA, p= 0.4656</p>
Reported adverse events	1
Comments	
Risk of bias	High

Author	Özkidik M
Year	2019
Country	Turkey
Study design	RCT
Setting	Research and training state hospital
Recruitment	NA
Population	<p>Gender n (%): Female 62 (86 %), Male 10 (14 %)</p> <p>Mean age (SD): Group 1 = 37,1 years, Group 2 = 37,4 years, Group 3 37,2 years</p> <p>Diagnosis: IC</p> <p>Severity of symptoms: VAS at baseline 8,8(0,7), 8,9(0,6), 8,9(0,5) Group 1,2 and 3 respectively</p> <p>Duration of symptoms: NA</p> <p>Previous treatment failures: NA</p>
Inclusion criteria	<p>Persistent pelvic pain related to the bladder, pain worsening with bladder filling. At least one OAB symptom: frequency, urgency, urgency incontinence, nocturia. Duration of symptoms longer than 6 weeks. No benefit from conservative approaches or prior drugs.</p> <p>Exclusion:</p> <p>Any defined neurological disease affecting pelvic nerves, Heart failure, NYHA class III or IV Chronic obstructive pulmonary disease, GOLD 3 or 4 Defined urologic malignancy or any cancer with a urinary metastasis Liver enzymes higher than upper limit Creatinine level ≥ 1.2 mg/dl History of tuberculosis History of endometriosis History of radiotherapy including pelvis Untreated UTI, STD or urinary stone Urethral diverticulum Positive pregnancy test Breastfeeding Suspicious DRE or PSA ≥ 2.5 ng/ml Prior intravesical GAG replacement therapy such as HA, CS, heparin or PPS</p>
Follow up	24 months

Intervention	Group 1 (HA) Hyaluronic acid 50 ml/120 mg via intravesical route, once a week for 6 weeks, then twice a month for 6 months, then continued once a month until 24th month.
Participants, n	24
Drop-outs, n (%)	3
Comparison	Group 2 (CS) Chondroitin sulphate 40 ml/80 mg via intravesical route, once a week for 6 weeks, then twice a month for 6 months, then continued once a month until 24th month.
Participants, n	24
Drop-outs, n (%)	3
Comparison	Group 3 (HA + CS) Hyaluronic acid and chondroitin sulfate combination (half dose of each) via intravesical route, once a week for 6 weeks, then twice a month for 6 months, then continued once a month until 24th month.
Participants, n	24
Dropouts, n (%)	3
Primary outcomes	<p>Urinary frequency, Mean number of micturition's per 24 hrs, mean (SD) Gr1 HA (n= 24) = 10.8 (1.5) Gr2 CS (n= 24) = 10.7 (1.4) Gr3 HA + CS (n= 24) = 10.9 (1.3) Test of difference/effect size: NA, p = 0.83</p> <p>Pain VAS, (min=NA; max=NA; higher= worse); mean (SD) Gr1 HA (n= 24) = 7.6 (0.5) Gr2 CS (n= 24) = 7.7 (0.6) Gr3 HA + CS (n= 24) = 6.3 (0.6) Test of difference/effect size: NA, p = 0.15</p> <p>Infections NA</p> <p>Health related quality of life HRQoL, (min=NA; max=NA; higher= better); mean (SD) Gr1 HA (n= 24) = 72.8 (3.3) Gr2 CS (n= 24) = 73.6 (3.0) Gr3 HA + CS (n= 24) = 88.5 (1.5) Test of difference/effect size: NA, p = 0.02</p>
Reported adverse events	0
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author	Perez-Marrero R et al.
Year	1988
Country	Canada
Study design	RCT, crossover
Setting	University hospital
Recruitment	Not reported
Population	Gender n (%): Female 30 (91 %), Male 3 (9 %) Mean age (SD): I = (48) years, Diagnosis: IC Severity of symptoms: 16 patients presented with pain as a significant component of the symptom complex, 28 had urgency and frequency, and 22 had nocturia. Duration of symptoms: 5,5 yrs. (mean) Previous treatment failures: not reported
Inclusion criteria	Symptoms as above and biopsies showed 29 mastocytosis 3 were inconclusive Exclusion: not reported
Follow up	1+1 month
Intervention	50% DMSO 50 CC 50% DMSO 4 treatments at 2 weeks interval
Participants, n	33
Drop-outs, n (%)	0
Comparison	Saline, 4 treatments at 2 weeks interval
Participants, n	(33) 32
Drop-outs, n (%)	2 (+1 pat pregnant, tot 32 pts started study)
Primary outcomes	Urinary frequency NA (measured but not reported in the published paper) Pain NA (measured but not reported in the published paper) Infections NA Health related quality of life NA Outcome reported in the published paper: Improved subjective assessment (improvement as moderate or marked), n/total (%) I (n=15) = 13 (87%) C (n=17) = 10 (59%) RR (95% CI)*= 1.47 (0.94 to 2.30) RD (95% CI)*= 0.28 (-0.01 to 0.57) Improved assessment by blinded assessor, n (%) I (n=15) = 14 (93%)

	C (n=17) = 6 (35%) RR (95% CI)*= 2.64 (1.37 to 5.10) RD (95% CI)*= 0.58 (0.32 to 0.84)
Reported adverse events	2
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Author	Sairanen J et al.
Year	2009
Country	Finland
Study design	RCT,
Setting	multicenter (8 centers)
Recruitment	Sept 1999 - June 2002
Population	Gender n (%): Female 71 (95%), Male 4 (5%) Mean age, years (SD): DMSO= 61,4(11,3), BCG = 57,9(14,7) Diagnosis: PBS/IC Severity of symptoms: Duration of symptoms(years): DMSO 11,3(10,1) and BCG 8,5(8,5) Previous treatment failures:
Inclusion criteria	PBS/IC, no criteria reported Exclusion: not reported
Follow up	3 +3 months
Intervention	Six weekly instillations 50ml 50% DMSO
Participants, n	37 (12 pts changed after 3 months 32%)
Drop-outs, n (%)	6 (16%)
Comparison	Six weekly instillations Tice train BCG
Participants, n	38 (13 pts changed after 3 months= 34%)
Drop-outs, n (%)	7 (18%)
Primary outcomes	Urinary frequency, Only reported in figure Pain Only reported in figure Infections NA Health related quality of life Only reported in figure

Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	High

Author	Tutolo M et al.
Year	2017
Country	Belgium
Study design	RCT, single blind
Setting	University hospital, multicenter, 4 centers
Recruitment	Jan 2012 – Jan 2015
Population	<p>Gender n (%): Female 31 (86%), Male 5 (14%)</p> <p>Mean age (SD): I = NA, C = NA; no baseline measures regarding pts reported</p> <p>Diagnosis: PBS/IC</p> <p>Severity of symptoms at baseline: VAS 6,2(2,3) and 6,4(2,3)</p> <p>Duration of symptoms: not reported.</p> <p>Previous treatment failures: not reported</p>
Inclusion criteria	<p>men and women aged 18–75 years with a history of symptoms of bladder pain/discomfort described as suprapubic pain related to bladder filling, accompanied by other symptoms such as daytime and/or nighttime frequency in the absence of infection or other pathology.</p> <p>Exclusion: patients with transitional cell carcinoma of the bladder or other significant malignancy, pregnant or lactating, suffering from significant bacteriuria, diagnosis of hematuria, neurogenic bladder, indwelling catheters, chronic bacterial prostatitis, currently receiving or having received investigational drugs ≤30 days before screening, currently receiving or having had prior therapy with intravesical treatment. (e.g. Uracyst, Cystistat®, heparin or Bacillus Calmette-Guérin (BCG)), receiving therapy for <3 months with antidepressants, antihistamines, hormonal agonists or antagonists; hence patient not stabilized on therapy (stable therapy defined as continuous treatment for ≥3 months), IC symptoms relieved by antimicrobials, anticholinergics or antispasmodics, functional bladder capacity of >400mL, neurologic disease affecting bladder function; any previous surgery or procedure having affected bladder function, current diagnosis of chemical, tuberculous or radiation cystitis, bladder or lower ureteral calculi, history of cancer within the last 5 years other than adequately treated non-melanoma skin cancers, active sexual transmitted disease, current vaginitis, endometriosis, any condition/disease which in the opinion of the investigator could interfere with patient compliance and/or interfere with the interpretation of the treatment results.</p>
Follow up	7, 10, 18 weeks
Intervention	6 weekly instillations of CS 2% Uracyst (treatment arm), 20 ml
Participants, n	22
Drop-outs, n (%)	6 (27%)
Comparison	Six weekly instillations of DMSO 50% (control arm), 50 ml.
Participants, n	14

Drop-outs, n (%)	8 (57%)
Primary outcomes	<p>Urinary frequency, NA</p> <p>Pain VAS reduction, changes vs baseline (unclear how a reduction was defined) I = 20% C = 8.6% Test of difference/effect size: NA</p> <p>O'Leary pain subscale (Unclear what the reported values are) I = -1.2 C = -0.6 Test of difference/effect size: NA</p> <p>Infections NA</p> <p>Health related quality of life NA</p>
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	High

Author	Yoshimura N et al.
Year	2021
Country	Multicenter in Japan
Study design	RCT, double blind, placebo controlled
Setting	Multicenter, 24 sites
Recruitment	May 2017 - July 2018
Population	<p>Gender n (%): Female 77 (91%), Male 9(9 %)</p> <p>Mean age (SD): I = 63,6(14,2) years, C = 64,5(13,5) years</p> <p>Diagnosis: IC/BPS</p> <p>Severity of symptoms: ICSI score 9 or more.</p> <p>Duration of symptoms: not reported.</p> <p>Previous treatment failures: not reported</p>
Inclusion criteria	<p>Japanese pts >20 years ICSI score of 9 or more and who exhibited the bladder-centric phenotype of IC/BPS</p> <p>Exclusion: not reported</p>
Follow up	12 weeks from baseline
Intervention	50ml DMSO 50% every 2 weeks for 12 weeks

Participants, n	49
Drop-outs, n (%)	1 (2%)
Comparison	Placebo 50 ml every 2 weeks for 12 weeks
Participants, n	47
Drop-outs, n (%)	2 (4%)
Primary outcomes	<p>Number of micturitions/24 h</p> <p>At baseline, mean (SD): I (n= 49) = 16.41 (9.41) C (n= 47) = 14.93 (5.72)</p> <p>Test of difference/effect size: NA</p> <p>Change from baseline, mean difference (95% CI): (changes in the efficacy variables from baseline to time of assessment in each group were estimated using a mixed model for repeated measures)</p> I (n= 48) = -3.86 (-4.91, -2.80) C (n= 45) = -1.75 (-2.83, -0.67) <p>Estimated difference: -2.11 (-3.62, -0.60), p=0.0068</p> <p>Pain, numerical rating scale (min=0; max=10; higher= worse)</p> <p>At baseline, mean (SD): I (n= 49) = 6.50 (1.46) C (n= 47) = 6.51 (1.50)</p> <p>Test of difference/effect size: NA</p> <p>Change from baseline, least squares mean difference (95% CI): I (n= 48) = -2.87 (-3.52, -2.22) C (n= 45) = -2.09 (-2.75, -1.42)</p> <p>Estimated difference: -0.78 (-1.71, 0.15), p=0.0973</p> <p>Infections</p> <p>NA</p> <p>Health related quality of life</p> <p>NA</p> <p>Symtom-skattnings-skolor</p> <p>Global response assessment (responder), n (%):</p> I (n= 49) = 25 (52.1) C (n= 47) = 14 (30.4) <p>Difference between groups, % (95% CI): (unclear what difference this is) 21.6 (1.8, 39.2); p = 0.0385</p> <p>O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI; min=0, max=20; higher=worse),</p> <p>At baseline; mean (SD) I (n= 49) = -13.9 (-3.1) C (n= 47) = -13.7 (3.1)</p> <p>change from baseline to week 12, least squares mean difference (95% CI): I (n= 49) = -5.2 (-6.2, -4.2)</p>

	<p>C (n= 47) = -3.4 (-4.5, -2.4) Estimated difference: -1.8 (-3.3, -0.3); p= 0.0188</p> <p>O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI; min=0, max=16; higher= worse),</p> <p>At baseline; mean(SD) I (n= 49) = - 12.0 (3.2) C (n= 47) = -11.8 (3.0)</p> <p>change from baseline to week 12, least squares mean difference (95% CI): I (n= 48) = -4.9 (-5.9, -3.8) C (n= 45) = -2.4 (-3.5, -1.3) Estimated difference: -2.5 (-4.0, -1.0); p= 0.0014</p>
Reported adverse events	NA
Comments	
Risk of bias	Some concerns

Bilaga 5 – Jämförelser mellan olika typer av instillationsbehandlingar

Sammanfattningsvis går det inte att avgöra hur stora eventuella effekter skulle kunna vara då studierna generellt endast rapporterat p-värden och inga estimat på effektstorlekar. Ser man till p-värdena så rapporterar två studier statistiskt signifikanta effekter på enskilda utfallsmått. En av dessa [2] rapporterar endast ett p-värde gällande en jämförelse mellan 3 grupper, vilket gör det mycket svårt att bedöma vad effekten består av. Den andra rapporterar endast ett p-värde utan effektstorlek [1]. HTA Region Stockholm har kunnat räkna ut effektstorleken men detta har endast kunnat göras på post-interventionsvärdena medan de i artikeln använt förändring från baslinjen. Uträkningen visade inte på en statistiskt signifikant effekt. Skillnaden i resultat beror troligen på att grupperna skiljer sig redan i baslinjen trots att detta är en RCT. Det är därför svårt även i detta fall att bedöma vad effekten består av. Jämförelser mellan olika typer av instillationsbehandlingar har inte evidensgraderats på grund av att det inte gått att avgöra hur stora eventuella effekter skulle kunna vara.

Tabell: Jämförelse mellan preparaten (DMSO, HA, CS, kombination av HA + CS), summering enskilda studiers resultat

Jämförelse	Deltagare (Referens)	Miktions-frekvens Effekt (95% KI) p	Smärta Skala Effekt (95% KI) p	Infektioner Effekt (95% KI) p	Livskvalitet skala Effekt (95% KI)
HA + CS vs HA vs CS	72 patienter [2]	Na (Na) p = 0,83	VAS Na (Na) p = 0,15	Na	HRQoL Na (Na) p = 0,02
CS vs DMSO	36 patienter [3]	Na	VAS reduction Na (Na) p = Na	Na	Na
HA vs CS	42 kvinnor [1]	Na (Na) p > 0,001 (rapporterat i studien) *MD = 1.29 (-1.18, 3.76) p= 0.3130	VAS Na (Na) p < 0,842	Na	Na
HA + CS vs DMSO	110 kvinnor [4]	MD = 0,49 (-1,90; 0,92) p = 0,4927	VAS 0-100 MD = -8,03 (-17,95; 1,88) p = 0,1110	Na	EQ-5D (0-100; högre=bättre) MD = 2,17 (-9,29; 13,63) p = 0,7082

Na: inget rapporterat; KI= konfidensintervall; VAS= visuell analog skala; MD= medelvärdeskillnad; HRQoL= skala som mäter hälsorelaterad livskvalitet; EQ-5D = skala som mäter hälsorelaterad livskvalitet. *Effektstorleken har räknats ut av HTA Region Stockholm eftersom de i artikeln endast rapporterar ett statistiskt signifikant p-värde. Uträkningen har dock endast kunnat göras på post-interventionsvärdena medan de i artikeln använt förändring från baslinjen. Skillnaden i resultat beror troligen på att grupperna skiljer sig redan i baslinjen trots att detta är en RCT.

Bilaga 6 – Instillationsbehandlingar inom Region Stockholm

Stockholm Centrum för Hälsoekonomi (StoCHE) har gjort en övergripande sammanställning över instillation som behandlingsmetod inom Region Stockholm under tidsperioden 2015 till 2022. Sammanställningen innehåller antal patienter och instillationsbehandlingar per år, samt kostnad per patient och instillationsbehandling. Ett nedslag görs även år 2019 för att ge en överblick över vilka diagnosavsnitt som registreras i samband med behandlingen och var behandlingarna äger rum. Eftersom det är en fysisk behandling där praxis kan ha förändrats under Covid-19-pandemin valde vi ett år innan pandemin.

Sammanställningen baseras på data som har hämtats från VAL-databaserna och inkluderar alla vårdtillfällen (besök) som har registrerats med åtgärds-koden TKC25 (intravesikal blåsinstillation) inom den specialiserade öppenvården mellan 2015 och 2022. I VAL-databaserna finns dock ingen information om vilket preparat som har använts. Kartläggningen har därför inte haft möjlighet att skilja på olika preparat som instilleras utan beräkningarna har gjorts på alla instillationsbehandlingar som grupp. Endast vårdtillfällen där cancer (C-diagnoser) och/eller oklara tumörer (D-diagnoser) har registrerats som diagnos (upp till 10 diagnoser förekommer) har exkluderats från analysen. Detta innebär att patienterna som ingår i urvalet har olika diagnoser.

För att beräkna kostnad per patient och instillationsbehandling använder vi beställarens (regionens) ersättning till sjukhusen som baseras på nationella vikter för diagnosrelaterade grupper (DRG-vikter) som finns tillgänglig i VAL-databaserna. Denna kostnad speglar beställarens och inte sjukhusens, då det är ett fast genomsnittspris för behandlingen och inte en individbaserad beräkning. DRG-vikterna tar vidare inte hänsyn till skillnader i sjukhusens poängpris, vilka kan skilja sig åt från de nationella i och med varierande kostnader mellan sjukhusen för att producera vård.

Uppemot hälften av alla vårdtillfällen där en patient har behandlats med instillation saknar en registrerad diagnos. Sammanställningen baseras därför på två olika urval. I det första urvalet ingår endast vårdtillfällen där minst en diagnos har registrerats. I det andra urvalet ingår även de vårdtillfällen som saknar en registrerad diagnos. Eftersom vi utan diagnos inte kan avgöra om dessa vårdtillfällen eller patienter är relevanta för kartläggningen kan siffrorna från de beräkningar som inkluderar patienter utan diagnos ses som en övre gräns.

Resultat

Antal vårdtillfällen och patienter med instillationsbehandling

Antalet instillationer och patienter med en registrerad diagnos per år var i genomsnitt 1 577 respektive 463 under tidsperioden 2015–2022. Motsvarande siffror för samtliga vårdtillfällen med instillationsbehandling (inklusive de som saknar diagnos), var i genomsnitt 2 622 instillationer och 636 patienter per år. Sett till de vårdtillfällen där en diagnos har registrerats har antalet instillationer mer än tredubblats under tidsperioden. Antalet patienter som har behandlats har också ökat, om än inte lika mycket. Antalet instillationsbehandlingar per patient har ökat från 2,95 år 2015 till 3,63 år 2022. För ytterligare information, se tabell 1.

Tabell 1. Antal vårdtillfällen och patienter med instillationsbehandling, samt antal vårdtillfällen per patient under tidsperioden 2015–2022.

År	Alla vårdtillfällen som har diagnos			Alla vårdtillfällen, inkl. de utan diagnos		
	Antal vårdtillfällen	Antal patienter	Vårdtillfällen per patient	Antal vårdtillfällen	Antal patienter	Vårdtillfällen per patient
2015	942	319	2,95	1 658	436	3,80
2016	1 002	358	2,80	1 866	479	3,90
2017	959	415	2,31	2 011	559	3,60
2018	1 339	438	3,06	2 972	708	4,20
2019	1 325	344	3,85	2 675	570	4,69
2020	1 650	363	4,55	2 422	509	4,76
2021	2 478	663	3,74	3 387	846	4,00
2022	2 923	806	3,63	3 984	981	4,06
Genomsnitt	1 577	463	3,36	2 622	636	4,13

Kostnad per patient och instillationsbehandling

Kostnaden per patient och instillationsbehandling för de vårdtillfällen med en registrerad diagnos uppskattas i genomsnitt vara 9 713 kr respektive 2 851 kr under tidsperioden 2015–2022. Sett till samtliga vårdtillfällen (inklusive de utan en registrerad diagnos) var motsvarande kostnad 11 568 kr per patient och 2 793 kr per instillation. Totalkostnaden var i genomsnitt 4,7 miljoner (endast vårdtillfällen med en diagnos) respektive 7,6 miljoner (samtliga vårdtillfällen). Både kostnaden per instillation och patient har ökat över tid fram till 2020/2021, för att sedan minska något. Detta gäller både för de vårdtillfällen med och utan en registrerad diagnos. Se tabell 2 för mer information kring kostnader.

Tabell 2. Kostnad* per patient och instillationsbehandling under tidsperioden 2015–2022.

År	Alla vårdtillfällen som har diagnos			Alla vårdtillfällen, inkl. de utan diagnos		
	Kostnad per instillation	Kostnad per patient	Totalkostnad	Kostnad per instillation	Kostnad per patient	Totalkostnad
2015	2 428	7 171	2 287 438	2 347	8 926	3 891 830
2016	2 246	6 288	2 250 954	2 167	8 442	4 043 809
2017	2 720	6 286	2 608 711	2 666	9 590	5 361 016
2018	3 041	9 297	4 072 034	2 962	12 432	8 801 695
2019	2 700	10 399	3 577 269	2 639	12 386	7 060 147
2020	3 077	13 985	5 076 689	3 052	14 521	7 391 204
2021	3 311	12 376	8 205 357	3 274	13 106	11 087 450
2022	3 281	11 900	9 591 303	3 236	13 142	12 892 074
Genomsnitt	2 851	9 713	4 708 719	2 793	11 568	7 566 153

* Kostnad per patient och instillationsbehandling motsvarar beloppet för DRG-ersättning i kronor, beräknat enligt basprislistan.

Diagnosavsnitt

Vid ungefär en tredjedel av samtliga besök där en patient har behandlats med instillation (inklusive de som saknar en diagnos) har en diagnos från avsnittet "N30-N39 Andra sjukdomar i urinorganen" registrerats år 2019. Därefter följer "R30-R39 Symtom och sjukdomstecken från urinorganen" med cirka 8 procent och "N40-N51 Sjukdomar i

de manliga könsorganen ” med ungefär 3 procent. Antalet besök med instillationsbehandling där patienten saknar en diagnos är 1 350, det vill säga hälften av alla besök år 2019. Se tabell 3 nedan för ytterligare information kring de vanligaste diagnosavsnitten som registrerats i samband med instillationsbehandling år 2019.

Tabell 3. De mest förekommande diagnosavsnitten år 2019.

Diagnosavsnitt*	Antal	Procent
Diagnos saknas	1 350	50,47
N30-N39 Andra sjukdomar i urinorganen	930	34,77
R30-R39 Symtom och sjukdomstecken från urinorganen	222	8,30
N40-N51 Sjukdomar i de manliga könsorganen	92	3,44
Z00-Z13 Kontakt med hälso- och sjukvården för undersökning och utredning	25	0,93
Z80-Z99 Potentiella hälsorisker i familjens och patientens sjukhistoria samt vissa tillstånd och förhållanden som påverkar hälsan	24	0,90
R10-R19 Symtom och sjukdomstecken från matsmältningsorganen och buken	15	0,56

* I VAL-databaserna kan upp till 10 diagnoser listas och det diagnosavsnitt som avses här är den första diagnosen som listats för varje vårdtillfälle.

Vårdgivare

S:t Görans sjukhus stod för en femtedel av alla instillationsbehandlingar år 2019, följt av Urologifocus i Stockholm AB och Södersjukhuset med cirka 15 procent vardera och Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge med drygt en tiondel. Se tabell 4 för mer information kring vilka vårdgivare som år 2019 genomförde flest instillationer. I tabellen ingår även de vårdtillfällen som saknar diagnos.

Tabell 4. Vårdgivare som genomfört flest instillationsbehandlingar, år 2019.

Vårdgivare	Antal	Procent
S:t Görans sjukhus	531	19,85
Urologifocus i Stockholm AB	418	15,62
Södersjukhuset	411	15,36
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge	316	11,81
Personliga arbetsplatskoder*	239	8,93
Södertälje sjukhus	154	5,76
Norrtälje sjh / Norrtälje Norra Vc	146	5,46
Vårdgivare Skärholmens centrum	125	4,67
NKS	104	3,89
Danderyds sjukhus AB	81	3,03
Stockholms UroGynmottagning	81	3,03
Sabbatsbergs Närsjukhus	32	1,20
Urologcentrum	11	0,41

* Med personliga arbetsplatskoder menas ofta pensionerade läkare, men även icke-avtalad vård med regionen ingår.

Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning består av Nationellt centrum för suicidforskning och prevention (NASP), Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) och HTA Region Stockholm. CHIS är en universitetsjukvårdsenhet, vilket bland annat innebär att vi bedriver forskning av hög nationell och internationell kvalitet, bedriver utbildning av hög kvalitet samt bidrar till en evidensbaserad hälso- och sjukvård genom att överföra våra egna forskningsresultat till praktisk vård och fortlöpande utvärdera etablerade och nya metoder.