

Ialuril® Prefill a jeho využití v instalační terapii při prevenci recidivujících uroinfekcí

Ialuril® Prefill and its use in catheter therapy for the prevention of recurrent urinary tract infections

Souhrn: Úvod: Recidivující infekce močových cest (rIMC) tvoří významný klinický problém. Jsou definovány jako ≥ 2 epizody za 6 měsíců nebo ≥ 3 za 12 měsíců, nejčastěji způsobené uropatogenní *Escherichia coli*. Patogeneze zahrnuje ascendentní šíření, tvorbu intracelulárních bakteriálních komunit a narušení ochranné glykosaminoglykanové (GAG) vrstvy urotelu, což významně snižuje kvalitu života. **Metodika:** Text shrnuje současné poznatky a doporučení Evropské urologické asociace (EAU) se zaměřením na intravezikální instalační terapii k obnově GAG vrstvy pomocí kyseliny hyaluronové (HA) a chondroitin sulfátu (CS). **Výsledky:** Narušení GAG vrstvy klíově přispívá k bakteriální adhezi a invazi. Klinické studie a metaanalýzy potvrzují, že intravezikální aplikace HA, samostatně nebo v kombinaci s CS, významně snižuje počet recidiv, prodlužuje intervaly mezi infekcemi a zlepšuje kvalitu života. Kombinovaná terapie (HA + CS) vykazuje vyšší účinnost než monoterapie a má podporu v EAU Guidelines. **Závěr:** Obnova GAG vrstvy představuje účinnou neantibiotickou strategii v léčbě rIMC. Intravezikální kombinace HA a CS efektivně přerušuje cyklus opakovaných infekcí a snižuje spotřebu antibiotik, přičemž jsou potřebné další studie k potvrzení dlouhodobé účinnosti.

Klíčová slova: recidivující infekce močových cest – instalační terapie – glykosaminoglykanová vrstva

Summary: Introduction: Recurrent urinary tract infections (rUTIs) represent a significant clinical problem. They are defined as ≥ 2 episodes within 6 months or ≥ 3 within 12 months, most commonly caused by uropathogenic *Escherichia coli*. The pathogenesis involves ascending spread, the formation of intracellular bacterial communities, and disruption of the protective glycosaminoglycan (GAG) layer of the urothelium, which significantly reduces quality of life. **Methodology:** This article summarizes current knowledge and recommendations from the European Association of Urology (EAU), focusing on intravesical instillation therapy to restore the GAG layer using hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS). **Results:** Disruption of the GAG layer is a key factor contributing to bacterial adhesion and invasion. Clinical studies and meta-analyses confirm that intravesical administration of HA, either alone or in combination with CS, significantly reduces the number of recurrences, prolongs the intervals between infections, and improves quality of life. Combination therapy (HA + CS) demonstrates greater efficacy than monotherapy and is supported by EAU Guidelines. **Conclusion:** Restoration of the GAG layer represents an effective non-antibiotic strategy in the treatment of rIMC. The intravesical combination of HA and CS effectively breaks the cycle of recurrent infections and reduces antibiotic use, although further studies are needed to confirm long-term efficacy.

Key words: recurrent urinary tract infections – instillation therapy – glycosaminoglycan layer

Roman Wasserbauer

Urologická klinika
LF MU a FN Brno



MUDr. Roman Wasserbauer

Urologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
wasserbauer.roman@fnbrno.cz

Zpracování tohoto příspěvku
bylo podpořeno společností
IBSA PHARMA s.r.o. (distributor
preparátu Ialuril® v ČR).

Úvod

Recidivující infekce močových cest (rIMC) představují významnou terapeutickou výzvu vzhledem k rostoucí antibiotické rezistenci. Občasný výskyt IMC je považován za běžné onemocnění. Častěji postihuje ženy, celková incidence je 30 případů na 1 000 osob [1]. Recidivy IMC však již zásadně snižují kvalitu života a zvyšují riziko vzniku multirezistentních bakteriálních kmenů.

Dle Evropské urologické asociace (EAU) definujeme rIMC jako min. dvě epizody symptomatické infekce během 6 měsíců, nebo tři a více epizod během 12 měsíců [2].

Z hlediska patogeneze rozlišujeme dva typy rIMC:

- relaps – opakování infekce vyvolané identickým bakteriálním kmenem do 14 dnů po ukončení léčby;
- reinfekce – infekce způsobená jiným kmenem (nebo stejným po delším časovém odstupu) po úspěšně vyléčené infekci. Představují až 90 % recidiv.

Dominantním patogenem u rIMC je uropatogenní *Escherichia coli*, zodpovědná za 75–85 % všech případů. Dalšími původci jsou *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, u sexuálně aktivních žen *Staphylococcus saprophyticus* [3]. U pacientů s anatomickými abnormalitami nebo oslabenou imunitou se častěji setkáváme s oportunními patogeny, jako je *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Candida*.

Nejčastěji IMC proniká ascendentní cestou. Studie ukazují, že klíčem k recidivám a vzniku rIMC u mnoha pacientek je schopnost bakterií (zejména *E. coli*) vytvářet intracelulární bakteriální komunity (IBC). Bakterie penetrují do buněk urotelu, kde přežívají v latentním stavu chráněny před imunitním systémem i účinky běžných antibiotik a v příhodných podmínkách jsou schopny vyvolat reinfekci [4].

Dalším významným faktorem vzniku rIMC je narušení glykosaminoglykanové (GAG) vrstvy na povrchu sliznice močového měchýře, která za fyziologických podmínek brání adhezi bakterií k receptorům urotelu a poskytuje jí ochranu před bakteriemi.

Rizikové faktory rIMC

Mezi rizikové faktory rIMC dle [2] patří:

- premenopauzální ženy – hlavním faktorem je frekvence pohlavního styku a užívání spermicidních gelů, změna sexuálního partnera, opakované záněty u matky a anamnéza rIMC v dětství;
- postmenopauzální ženy – atrofie sliznic, zvýšení pH v pochvě a následná kolonizace enterobakteriemi, přítomnost cystokély a postmiktického rezidua, močová inkontinence, anamnéza rIMC, močová katetrizace a pobyt v sociálních zařízeních;
- muži a obecné faktory – obstrukce způsobená benigní hyperplazií prostaty nebo chronická prostatitida, diabetes mellitus, urolitiáza a instrumentace v močových cestách.

Diagnostika rIMC

Diagnostika rIMC zahrnuje:

- mikrobiologické vyšetření – u rIMC je kultivace moči s určením citlivosti nezbytná při každé symptomatické epizodě, empirická léčba bez kultivace je riziková [2];
- laboratorní vyšetření – zánětlivé parametry, glykemie a N-látky;
- zobrazovací metody – základem je ultrazvukové vyšetření urotraktu k vyloučení litiázy a stanovení postmiktického rezidua;
- specializovaná vyšetření – cystoskopie a urodynamické vyšetření jsou indikovány u komplikovaných případů, při podezření na anatomické anomálie, striktury močové trubice, při neurogenních poruchách nebo u makrohématurie.

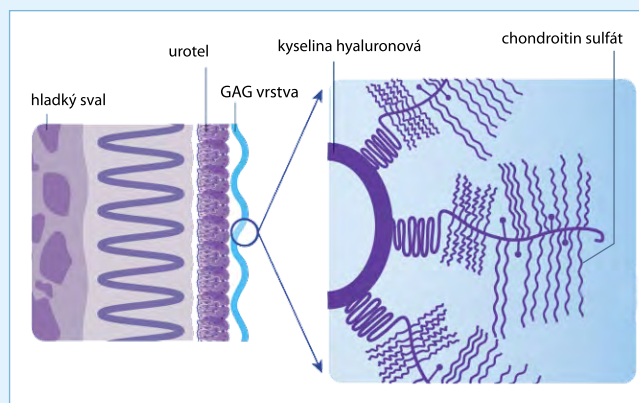
Glykosaminoglykanová (GAG) vrstva

Tvoří primární obrannou linii močového měchýře a hraje nezastupitelnou roli v patofyziologii rIMC. Vysoce specializovaná struktura na vnitřním povrchu urotelu, která funguje jako selektivní bariéra chránící sliznici a podslizniční vrstvy před agresivními složkami moči a patogenními mikroorganismy [5]. Je tvořena komplexními lineárními polysacharidy s dlouhými řetězci. Tyto polymerní řetězce vykazují vysokou hydrofilitu a nesou silný negativní náboj, což umožňuje efektivně vázat molekuly vody a vytvářet kontinuální gelovitý ochranný film na povrchu urotelu (obr. 1) [6].

Hlavními komponenty GAG vrstvy jsou:

- kyselina hyaluronová (hyaluronát sodný; HA – hyaluronic acid);
- chondroitin-sulfát (CS);
- heparan-sulfát a dermatan-sulfát.

Tyto molekuly jsou vázány na centrální proteiny a vytvářejí komplexní proteoglykany, které jsou ukotveny přímo v plazmatické membráně tzv. umbrella cells urotelu [7].



Obr. 1. Glykosaminoglykanová (GAG) vrstva.

Zdroj: informační materiál IBSA Group.

Fig. 1. Glycosaminoglycan (GAG) layer.

Source: IBSA Group informational material.

Hlavní funkcí GAG vrstvy je antiadhezivní působení. Díky svému negativnímu náboji a vysoké hydrataci vytváří vrstva fyzikálně-chemické rozhraní, které brání přímému kontaktu bakterií s receptory na povrchu buněk [8]. Kromě antiadhezivní ochrany plní GAG vrstva i funkci permeabilní bariéry, která zamezuje difuzi toxických látek, iontů (zejména draslíku) a metabolitů z moči do hlubších vrstev měchýře a chrání před mechanickým drážděním, brání tření mezi slizničními řasami.

Při chronickém zánětu nebo opakovaných infekcích dochází k degradaci GAG vrstvy vlivem bakteriálních enzymů (např. hyaluronidáz) a zánětlivých mediátorů. To vede k obnažení adhezivních receptorů a usnadňuje vznik IBC. Defekt GAG umožňuje průnik dráždivých látek k nervovým zakončením v lamina propria, což vyvolává symptomy hyperaktivity měchýře, chronické bolesti a urgenci i při sterilní kultivaci. Obnova této vrstvy se proto stává klíčovým cílem moderní neantibiotické prevence rIMC [5].

Instilační terapie v rámci prevence rIMC

V případech, v nichž režimová opatření a standardní perorální profylaxe nevedou k dostatečné redukci počtu recidiv, představuje intravezikální instilační terapie vysoce účinnou metodu cílené ochrany urotelu. Tato léčba je založena na přímé aplikaci roztoků, které nahrazují nebo opravují poškozenou GAG vrstvu, čímž obnovují přirozenou bariérovou funkci sliznice močového měchýře [9].

Hlavním cílem je přerušení „bludného kruhu“ rIMC a slizničního poškození. Instilační terapie obnovou GAG vrstvy redukuje bakteriální adhezi, brání vzniku IBC a rovněž působí protizánětlivě a analgeticky díky zamezení iritace nervových zakončení složkami moči.

K instilaci se využívají dvě klíčové sloučeniny – HA a CS. Aplikace probíhá ambulantně. Pomocí tenkého katetru se do prázdného močového měchýře podá stanovené množství přípravku. Pacient musí roztok v měchýři zadržet po dobu 30–120 min (dle typu přípravku). Terapeutický režim zahrnuje intenzivní indukční fázi (instilace 1× týdně po dobu 4 týdnů) a následnou udržovací fázi (1× měsíčně).

Aktuálně dostupné zdravotnické prostředky určené k intravezikální instilaci v České republice (ČR) shrnuje tab. 1.

Ialuril® Prefill

Tento přípravek zaujímá v rámci intravezikální terapie specifické postavení. Na rozdíl od běžných monokomponentních preparátů nabízí tento prostředek kombinaci obou klíčových strukturních složek GAG vrstvy, což z něj činí jeden z nejvhodnějších přípravků v prevenci rIMC. Navíc disponuje unikátní možností aplikátoru k minimalizaci traumatizace uretry.

Unikátní kombinované složení a mechanismus účinku

Největším přínosem přípravku Ialuril® Prefill pro pacienty je jeho duální složení obsahující HA, CS a navíc chlorid vápenatý,

toto složení reflektuje přirozenou komplexitu slizniční bariéry močového měchýře, a tím umožňuje rychlejší, efektivnější a trvalejší obnovu GAG vrstvy.

Hyaluronát sodný (1,6 % / 800 mg) – zajišťuje strukturální integritu a hydrataci urotelu. Funguje jako „páteří lešení“ pro celou GAG vrstvu. Jedná se o dlouhý nesulfátovaný řetězec, na který se v močovém měchýři navazují další proteiny a sulfátované glykosaminoglykany. Na uroletu vytváří nepropustný hydrogel chránící sliznici močového měchýře.

Chondroitin sulfát sodný (2,0 % / 1 g) – hlavní složka extracelulární matrix, pevně se váže na poškozený urotel a obnovuje nepropustnost bariéry, tvoří asi třetinu celé ochranné vrstvy. Molekuly nesou silný záporný elektrický náboj, který brání průniku kladných draselných iontů do hlubších vrstev tkáně, kde dráždí nervová zakončení a způsobují bolest. Studie prokázaly, že CS má unikátní vlastnost – váže se velmi pevně na poškozenou tkáň, zatímco na zdravé sliznici ulpívá minimálně. Funguje tedy jako „inteligentní tekutý obvaz“, který v měchýři aktivně vyhledává defekty a okamžitě je izoluje od okolní moči [10].

Chlorid vápenatý (0,87%) – snižuje viskozitu roztoku pro snadnější aplikaci a rovněž působí jako funkční akcelerator, kdy pomáhá stabilizovat molekulární vazby mezi oběma látkami.

Tato synergie všech tří složek umožňuje efektivnější reparaci defektů v GAG vrstvě v porovnání s monoterapií, což vede k rychlejšímu ústupu symptomů a k delším intervalům mezi recidivami.

Doporučení dle EAU Guidelines k instalační terapii

Vzhledem k silným vědeckým důkazům o účinnosti je substituční intravezikální terapie GAG vrstvy (zahrnující kombinaci HA a CS) pevnou součástí mezinárodních standardů.

Tab. 1. Aktuálně dostupné zdravotnické prostředky určené k intravezikální instilaci v ČR.

Tab. 1. Medical devices currently available in the Czech Republic for intravesical instillation.

Název přípravku	Hlavní účinné látky
Ialuril® Prefill	kyselina hyaluronová (1,6 % / 800 mg) + chondroitin sulfát (2,0 %) + CaCl ₂
Flaveran®	kyselina hyaluronová (0,2 % / 100 mg)
Hyacyst®	kyselina hyaluronová (0,24 % / 120 mg)
Cystistat®	kyselina hyaluronová (0,08 % / 40 mg)
Instylan®	kyselina hyaluronová (0,16 % / 80 mg)
Gepan® Instill	chondroitin sulfát (0,2 %)

Dvě metaanalýzy zahrnující randomizované i nerandomizované studie jednoznačně potvrzují přínos instalační kombinované terapie, jakož i monoterapie HA. De Vita et al. ve své metaanalýze (n = 143) zjistili významně sníženou míru výskytu cystitid na pacienta/rok a významně delší průměrné intervaly mezi recidivami cystitidy u léčby HA a HA-CS ve srovnání s kontrolní léčbou. Dále analýza podskupin u dvou RCT využívajících HA-CS prokázala významně sníženou míru cystitid na pacienta/rok, významně delší průměrnou dobu do recidivy cystitidy a významně lepší celkové skóre pro pánevní bolest, urgence a frekvenci močení [11]. Druhá metaanalýza (n = 800) rovněž potvrdila, že ve srovnání s kontrolní skupinou byla skupina léčená HA s CS, či bez ní spojená se statisticky významně nižší průměrnou mírou výskytu cystitidy na pacienta/rok a se statisticky významně delší dobou do recidivy cystitidy [12].

V současnosti jsou k dispozici randomizované kontrolované studie pouze pro kombinaci HA a CS, proto je kvalita důkazů pro tuto kombinaci vyšší než pro samotnou HA nebo CS. Z toho vyplývá i doporučení aplikace kombinovaného přípravku, který je v doporučeních preferován.

Praktické aspekty aplikace Ialuril® Prefill

Přípravek je dodáván ve formě předplněné injekční stříkačky (50 ml), což minimalizuje riziko kontaminace při přípravě a zjednodušuje ambulantní aplikaci. Díky specifickému Luer-Lock adaptéru (Ialadapter®), který je kónicky ukončen a přikládá se do ústí močové trubice, čímž minimalizuje kontakt s uretrou, lze u mnoha pacientek a pacientů aplikaci provést i bez nutnosti katetrizace, což zvyšuje komfort léčby a snižuje riziko iatrogenní infekce. Navíc u mužů umožňuje i současně ošetření sliznice močové trubice (obr. 2).

Obsah jedné stříkačky by měl být instilován podle následujícího plánu:



**1 instilace
týdně
v 1. měsíci**



**1 instilace
každé 2 týdny
v 2. měsíci**



**1 instilace
měsíčně
v následujících
měsících
až do stabilní
remise**

Zdravotnický prostředek 3. třídy Ialuril® Prefill 50 ml k intravezikální instilaci je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění jako zvlášť účtovaný materiál u výkonu č. 76217 (Výplach měchýře, odstranění koagul, event. instilace), kód VZP 0194468. Před použitím zdravotnického prostředku si pečlivě přečtěte návod k použití.

Obr. 2. Aplikační schéma. Zdroj: informační materiál IBSA Group.

Fig. 2. Application scheme. Source: IBSA Group informational material.

Spektrum klinického využití – indikační možnosti

Účinnost kombinované terapie byla potvrzena v řadě klinických hodnocení. Významná je zejména metaanalýza Goddarda et al., která prokázala, že kombinace HA + CS redukuje 2,5× riziko výskytu IMC (pacient/rok) vs. HA a dále tato kombinace o 130 dní prodlužuje dobu do další IMC vs. HA [12].

Ialuril® Prefill je vzhledem k výsledkům studií klíčovým nástrojem v prevenci rIMC, navíc jeho schopnost komplexní reparace GAG vrstvy nachází uplatnění u celé řady dalších chronických urologických diagnóz, u nichž je společným jmenovatelem právě narušení GAG vrstvy a permeability sliznice.

Recidivující infekce močových cest

Recidivující IMC je primární indikací, kdy je substituce HA a CS účinnou strategií zejména u pacientek v postmenopauzálním věku a u pacientek se selháním perorální neantibiotické profylaxe. Významně snižuje četnost IMC o 86,6 % oproti 9,6 % u placeba (p = 0,0002) [13]. Dále statisticky významně snižuje riziko recidivy u cystitid při 12měsíčním sledování, v němž se Ialuril® Prefill potvrdil jako vhodná alternativa k dlouhodobému podávání antibiotik [11]. Rovněž je účinný v rámci profylaxe rIMC, což prokázala studie Cicione et al., v níž užívání Ialuril® Prefill statisticky významně snížilo počet epizod rIMC ze 4,13 na 0,44 za rok [14].

Poradiační cystitida

U pacientů podstupujících radioterapii pro nádory v oblasti malé pánve dochází k chronickému poškození mikrocirkulace a integrity urotelu. Ialuril® Prefill napomáhá obnově slizniční bariéry, čímž snižuje výskyt urgencí, bolestivosti a rizika sekundárních infekcí v terénu radiačně poškozené tkáně. Gacci et al. ve své studii prokázali návrat u symptomů poradiační cystitidy hodnocených ICSI (Interstitial Cystitis Symptom Index – index symptomů) k původním hodnotám před radioterapií [15].

Chemicky indukovaná cystitida a stavy po intravezikální chemoterapii

Intravezikální aplikace cytostatik nebo imunoterapie u karcinomu močového měchýře vede k agresivnímu dráždění a chemické erozi GAG vrstvy. Instilační terapie po ukončení těchto cyklů urychluje hojení urotelu a zmírňuje závažné polekové dysurické obtíže. Aplikace přípravku Ialuril® Prefill po lokální chemoterapii statisticky významně a dlouhodobě (sledování 12 měsíců) snižuje urgence, bolestivost a frekvence močení [16].

Intersticiální cystitida / syndrom bolestivého měchýře

Byl prokázán hluboký deficit GAG vrstvy u tohoto onemocnění, to umožňuje průnik dráždivých látek z moči do submukózy. Ialuril® Prefill je v rámci EAU Guidelines považován za jednu z modalit první linie lokální terapie, neboť cíleně

doplňuje chybějící složky slizniční bariéry a snižuje hypersenzitivitu nociceptorů [17].

Hyperaktivní močový měchýř

U části pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem může být příčinou symptomů zvýšená propustnost urotelu pro draslík, což dráždí aferentní nervová vlákna. Reparační GAG vrstvy pomocí HA a CS může u vybraných pacientů vést ke snížení urgencí i bez nutnosti systémového podávání anticholinergik.

Diskuze

Recidivující IMC představují klinicky i ekonomicky zatěžující onemocnění, tradiční antibiotická léčba rIMC naráží na limity kvůli rozvoji rezistence. Klíčovým patofyziologickým faktorem recidiv je porucha ochranné GAG vrstvy urotelu, což usnadňuje adhezi bakterií, vznik IBC a reinfekce. Intravezikální substituční léčba cílí přímo na obnovu této slizniční bariéry.

Klinická data a metaanalýzy potvrzují, že kombinace HA a CS významně snižuje riziko recidiv, prodlužuje bezinfekční interval a zlepšuje kvalitu života. Může být dokonce účinnější než dlouhodobá antibiotická profylaxe. V ČR je k dispozici

kombinovaný preparát laluril® Prefill. Ten pomáhá obnovit integritu urotelu, což snižuje bolestivost i urgence. Využívá se také u radiační, chemické či intersticiální cystitidy. Limitem dosavadních studií jsou menší soubory pacientů a rozdílné protokoly, což vyžaduje další randomizované ověření. laluril® Prefill však představuje racionální součást prevence s dobře doloženou účinností.

Závěr

Recidivující IMC souvisí s přítomností patogenů, jakož i s poruchou ochranné uroteliální bariéry. Obnova GAG vrstvy má zásadní význam, protože umožňuje přerušit bludný kruh zánehtu, bakteriální adheze a dalšího poškození sliznice. laluril® Prefill jako jediný dostupný preparát kombinuje HA a CS, představuje klinicky přínosnou neantibiotickou prevenci, jejíž dlouhodobý efekt a optimální cílové skupiny pacientů by měly potvrdit další studie.

Střet zájmů: Autor prohlašuje, že je zaměstnancem na urologické ambulanci BBraun Avitum s.r.o.

Prohlášení o podpoře: Zpracování tohoto článku bylo podpořeno společností IBSA Group.

Literatura

- Laupland KB, Ross T, Pitout JD et al. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. *Infection* 2007; 35(3): 150–153. doi: 10.1007/s15010-007-6180-2.
- Uroweb. EAU Guidelines on urological infections. [online]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>.
- Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F et al. The Diagnosis, treatment, and prevention of recurrent urinary tract infection. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121: 373–382. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0068.
- Kwak Y, Kim HG, Seok J et al. The critical role of intracellular bacterial communities in uncomplicated recurrent urinary cystitis: a comprehensive review of detection methods and diagnostic potential. *Int Neurourol J* 2024; 28(1): 4–10. doi: 10.5213/inj.2448066.033.
- Gomelsky A, Dmochowski RR. GAG layer replenishment therapy for recurrent infectious bladder dysfunction. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2012; 7: 113–119. doi: 10.1007/s11884-012-0121-3.
- Cicione A, Cantiello F, Ucciero G et al. Restoring the glycosaminoglycans layer in recurrent cystitis: experimental and clinical foundations. *Int J Urol* 2014; 21(8): 763–768. doi: 10.1111/iju.12430.
- Jafari NV, Rohn JL. The urothelium: a multi-faceted barrier against a harsh environment. *Mucosal Immunol* 2022; 15(6): 1127–1142. doi: 10.1038/s41385-022-00565-0.
- Bassi PF, Costantini E, Foley S et al. Glycosaminoglycan therapy for bladder diseases: emerging new treatments. *Eur Urol Suppl* 2011; 10(6): 451–459. doi: 10.1016/j.eursup.2011.06.001.
- Poletajew S, Brzózka MM, Krajewski W et al. Glycosaminoglycan replacement therapy with intravesical instillations of combined hyaluronic acid and chondroitin sulfate in patients with recurrent cystitis, post-radiation cystitis and bladder pain syndrome: a narrative review. *Pain Ther* 2024; 13(1): 1–22. doi: 10.1007/s40122-023-00559-1.
- Hauser PJ, Bueth DA, Califano J et al. Restoration of the barrier function to acid-damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate. *J Urol* 2009; 182(5): 2477–2482. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.013.
- 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): 1707–1713. doi: 10.1007/s00192-012-1794-z.
- Goddard JC, Janssen DA. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018; 29(7): 933–942. doi: 10.1007/s00192-017-3508-z.
- Damiano R, Quarto G, Bava I et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol* 2011; 59(4): 645–651. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.039.
- Cicione A, Cantiello F, Ucciero G et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(9–10): E721–E727. doi: 10.5489/auaj.1989.
- Gacci M, Saleh O, Giannesi C et al. Bladder instillation therapy with hyaluronic acid and chondroitin sulfate improves symptoms of postradiation cystitis: prospective pilot study. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14(5): 444–449. doi: 10.1016/j.clgc.2016.01.016.
- Imperatore V, Creta M, Di Meo S et al. Intravesical administration of combined hyaluronic acid and chondroitin sulfate can improve symptoms in patients with refractory bacillus Calmette-Guérin-induced chemical cystitis: preliminary experience with one-year follow-up. *Arch Ital Urol Androl* 2018; 90(1): 11–14. doi: 10.4081/aiua.2018.1.11.
- Uroweb. EAU Guidelines on chronic pelvic pain. [online]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/chronic-pelvic-pain/chapter/management>.