

INTRAVEZIKÁLNÍ INSTILACE VYSOKOMOLEKULÁRNÍHO HYALURONÁTU SODNÉHO U CYSTITIDY VYVOLANÉ ZÁŘENÍM: PROSPEKTIVNÍ PILOTNÍ STUDIE

Michael Baboudjian, Oddělení urologie a transplantace ledvin, Nemocnice La Conception, Univerzita Aix-Marseille, APHM, Marseille, Francie Marc Fourmarier, Urologické oddělení, CH Aix-Pertuis, Aix-en-Provence, Francie Christophe Clement, Urologické oddělení, Clinique Rhône Durance, Avignon, Francie Arnaud Cherasse, oddělení urologie, Clinique du Val d'Ouest, Ecully, Francie Jean-Pierre Graziana, oddělení urologie, Clinique Mutualiste de la Porte de L'Orient, Lorient, Francie Youssef Bentaleb, oddělení of Urology, CH Jean Rougier, Cahors, Francie Yohann RouscOFF, oddělení urologie, Clinique Saint George, Nice, Francie Sylvain Ducrocq, oddělení urologie, CH Notre Dame de la Miséricorde, Ajaccio, Francie. Bastien Gondran-Tellier, Oddělení urologie a transplantace ledvin, Nemocnice La Conception, Univerzita Aix-Marseille, APHM, Marseille, Francie Christian Saussine, Urologická klinika, NHC, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Štrasburk, Francie

Účel. Posoudit účinnost a bezpečnost intravezikální instilace hyaluronátu sodného o vysoké molekulové hmotnosti (HMW-HA) pro léčbu cystitidy vyvolané zářením.

Metody. Tato prospektivní kohortová studie byla provedena v sedmi centrech ve Francii. Vhodní pacienti s cystitidou vyvolanou zářením byli přijati mezi dubnem 2020 a březnem 2021. Do močového měchýře byl týdně instilován sterilní 50ml předplněný roztok obsahující 0,16 % (80 mg/50 ml) HMW-HA (INSTYLAN). Léčba sestávala ze 6 sezení (V1 až V6). Výsledky byly hodnoceny 1 týden (V7) a 4 týdny (V8) po posledním sezení a byly porovnány s výchozí hodnotou (V0). Primárním cílovým parametrem byla bolest močového měchýře hodnocená pomocí dotazníku s 5 uzavřenými možnostmi odpovědi. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly změny od výchozí hodnoty pro hematurii, frekvenci močení a vliv naléhavosti na kvalitu života (QoL). Nežádoucí účinky (AE) byly hodnoceny podle klasifikace CTCAE 3.0.

Výsledek. Celkem bylo přihlášeno 30 účastníků. Analýza Intent-to-Treat prokázala signifikantní snížení intenzity pánevní bolesti (– 45,81 %, $p < 0,001$), hematurie (– 26,87 %, $p = 0,008$), celkových 24hodinových močení (– 23,92 %, $p < 0,001$) a vliv urgencye na QoL (– 33,92 %, $p < 0,001$) ve V7. Zlepšení pro každý výsledek zůstalo stabilní během postterapeutického období mezi V7 a V8. Terapie instilací močového měchýře byla dobře tolerována: byly hlášeny dvě nežádoucí příhody (6,6 %) související s léčbou odpovídající dvěma hematurii 1. stupně.

Závěry. Intravezikální instilace HMW-HA se zdá být účinná při léčbě cystitidy vyvolané zářením. K potvrzení našich předběžných výsledků jsou zapotřebí další srovnávací studie s delším sledováním.

Klíčová slova: hyaluronát sodný, intravezikální instilace, radiací indukovaná cystitida, bolest močového měchýře, hematurie.

ÚVOD

Zevní radiační terapie pánve je důležitým nástrojem v terapeutickém arzenálu pro léčbu karcinomů pánve [1]. Močový měchýř je však kritickým orgánem, který může být citlivý i na nízké dávky záření. Navzdory zlepšeným technikám je ozáření pánve stále odpovědné za akutní a/nebo pozdní nežádoucí příhody postihující močový měchýř. Cystitida vyvolaná zářením je sterilní, neinfekční cystitida charakterizovaná difúzním krvácením ze sliznice močového měchýře. Odhadovaná frekvence radiačně indukované cystitidy u této exponované populace se pohybuje od 5 do 20 % [2]. Mezi příznaky patří bolest močového měchýře, hematurie, zvýšená frekvence močení, urgencye

a inkontinence, které snižují kvalitu života postižených jedinců (QoL), často s dalším zhoršováním v průběhu času [3].

Léčba cystitidy vyvolané zářením je náročná. Jsou popsány různé možnosti léčby [4]. Hyperbarická oxygenoterapie (HBOT) je nejvíce studovanou možností léčby přetrvávající nebo recidivující klinicky významné hematurie. Tato terapie je však expanzivní, je potřeba celkem 30 až 40 sezení v průběhu 8 týdnů a recidivy zůstávají pozorovány [5, 6]. Byly navrženy alternativní konzervativní terapie, jako jsou intravezikální instilace kyseliny hyaluronové [7]. HA je složkou glykosaminoglykanové vrstvy, která se nachází ve vysokých koncentracích v subepiteliální vrstvě stěny močového měchýře. Intravezikální instilace vysokomolekulárního hyaluronátu sodného (HMW-HA): INSTYLAN (Diaco Biofarmaceutici SRL, Trieste, Itálie) vytváří na povrchu sliznice viskoelastickou membránu, chrání a usnadňuje regeneraci poškozeného urotelu [8, 9].

Cílem studie bylo rozšířit důkazy o účinku instilací HMW-HA na symptomy radiací indukované cystitidy.

MATERIÁLY A METODY

Návrh studie a účastníci

Tato multicentrická prospektivní kohortová studie byla provedena mezi dubnem 2020 a březnem 2021 v souladu se zásadami správné klinické praxe a Helsinskou deklarací. Protokol studie a dodatky byly schváleny Výborem pro ochranu osob: CPP Sud-Est VI – Clermont Ferrand. Pacienti byli rekrutováni v sedmi střediscích ve Francii.

Sponzor (LIDDE Therapeutics SAS) a CRO and Data Management Company (Easy-CRF SAS) byli zodpovědní za celkové řízení studie a sběr dat (e-CRF) ve spolupráci s hlavním řešitelem, který provedl statistickou analýzu společně s jedním autorem. Rukopis napsal jeden z autorů nezávisle na LIDDE Therapeutics SAS.

Pacienti byli vhodní, pokud byli ve věku 18 let nebo starší a měli pozdní příznaky (> 1 rok po radioterapii) radiací indukované cystitidy způsobené radiační terapií pánve. Kritéria pro zařazení zahrnovala přítomnost bolesti močového měchýře s alespoň jedním dalším močovým symptomem, jako je urgence, hematurie nebo zvýšená frekvence močení.

Předchozí perorální léčba, jako jsou anticholinergika, nebyla vylučovacím kritériem, pokud byla před zařazením přerušena. Pacienti s neurologickým měchýřem, sakrální neuromodulací, infekcí dolních močových cest, postmikčním reziduem > 200 ml, klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním během posledních šesti měsíců a pokračující léčbou včetně HBOT, terapie doplňováním glykosaminoglykanů, radioterapií, brachyterapií nebo instilací BCG/Mitomycin C byli vyloučeni.

Protokol

Všichni pacienti byli sledováni při screeningové návštěvě (V0), aby se zkontrolovala kritéria výběru. Od všech pacientů byly získány a podepsány pacientovy písemné informace a účastnická smlouva. Instilace močového měchýře byly prováděny podle pokynů uvedených v příbalovém letáku výrobce (Diaco Biofarmaceutici SRL, Terst, Itálie).

Stručně řečeno, sterilní jednorázový 50 ml předplněný roztok obsahující 0,16 % (80 mg/50 ml) HMW-HA (INSTYLAN) je instilován do močového měchýře pomocí sterilního 14–16 Foleyho

katetru. Pacienti byli instruováni, aby roztok uchovávali alespoň 1 hodinu. Léčba sestávala z 6 týdenních sezení (V1–V6). Nebyla naplánována žádná údržba.

Výsledky

Výsledky byly hodnoceny pacientem (pacientem hlášená míra výsledku) a lékařem 1 týden (V7) a 4 týdny (V8) po posledním sezení a byly porovnány s výchozí hodnotou (V0). Primárním cílovým parametrem byla bolest močového měchýře hodnocená pomocí dotazníku s 5 možnostmi uzavřené odpovědi, kde 1 = žádná bolest, 2 = mírná, 3 = střední, 4 = silná a 5 = nesnesitelná bolest.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly změny oproti výchozí hodnotě v jiných zaznamenaných močových příznacích: hematurie (1 = žlutá moč, 2 = růžová moč a 3 = červená nebo hnědá moč), frekvence močení, která byla hodnocena pomocí 24hodinového deníku močového měchýře, a vliv nutkání na QoL (1–3 VAS, 1 = žádný problém/mírný problém, 2 = střední problém, 3 = závažný problém).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny během týdenní návštěvy a byly posuzovány samostatně jako nežádoucí příhody (AE) a závažné nežádoucí účinky (SAE). Nežádoucí účinky byly hodnoceny podle klasifikace Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verze 3.0.

Statistická analýza

Pro výpočet velikosti vzorku jsme předpokládali 30–50% zlepšení bolesti močového měchýře, což je hodnota založená na údajích z předchozí studie [10]. S použitím $\alpha = 0,05$ jsme vypočítali velikost vzorku při $n = 16$. Vzhledem k možnému předčasnému ukončení studie a změnám v terapeutické odpovědi mezi studii jsme se snažili získat alespoň 25 pacientů.

Analýzy účinnosti a bezpečnosti byly provedeny v populacích se záměrem léčit (ITT) a podle protokolu (PP). V případě přerušení léčby pacientem (kvůli nedostatečné účinnosti nebo vedlejším účinkům nebo soukromým důvodům) byla v ITT analýze použita imputační metoda Last Observation Carried Forward (LOCF). Z dostupných proměnných byla provedena deskriptivní statistika. Kategorické proměnné byly uváděny jako frekvence a procenta (%) a spojité proměnné jako průměry a standardní odchylky (SD). Změny oproti výchozímu stavu byly hodnoceny pomocí Wilcoxonova znaménkového rank testu nebo Studentova t testu.

Uzavření databáze (Easy-CRF) bylo provedeno 20. května 2021. Statistické analýzy byly provedeny pomocí R verze 4.0.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko). Hodnota p menší než 0,05 byla považována za statisticky významnou. Studie byla registrována na ClinicalTrials.gov, NCT04696666.

VÝSLEDEK

Mezi dubnem 2020 a březnem 2021 bylo zapsáno celkem 30 účastníků v sedmi francouzských centrech a tvořili populaci ITT. S výjimkou tří pacientů, kteří neměli žádnou bolest močového měchýře ve V1, a jednoho pacienta, který opustil studii po dvou instilacích kvůli hematurii 1. stupně, tvořila populace PP 26 pacientů. Tabulka 1 shrnuje základní charakteristiky v populaci ITT.

Průměrný věk byl 75 let ($\pm 2,8$) a 29 (96 %) z 30 pacientů byli muži. Celkově 87 % pacientů mělo bolest močového měchýře, 46 % mělo těžkou hematurii a průměrná celková mikce za 24 hodin byla 12 ($\pm 1,2$). Urgentní stavy měly středně závažný až závažný dopad na kvalitu života u 87 % zařazených pacientů. Žádný pacient neměl předchozí hospitalizaci související s hematurií. Radioterapie byla indikována u karcinomu prostaty ve 29 případech (96,7 %) a

karcinomu děložního hrdla v jednom případě (3,3 %). Medián doby od ukončení radioterapie po instilaci močového měchýře byl 2,3 (2–2,7) let.

Klinické výsledky

Významné snížení intenzity bolesti bylo pozorováno ve V7 oproti výchozí hodnotě v ITT: 2,27 (\pm 0,29) (V1) versus 1,23 (\pm 0,20) (V7) ($-$ 45,81 %, $p < 0,001$) (tabulka 2). Co se týče sekundárních cílových ukazatelů, léčba prokázala významné zlepšení hematurie a účinků urgencye na QoL ve V7 (vše $p < 0,01$ vs výchozí hodnota) (tabulka 2). Deníky také prokázaly signifikantní snížení celkových 24hodinových vyprázdnění z výchozí hodnoty na V7 [11,87 (\pm 1,21) na 9,03 (\pm 1,28)] vyprázdnění, $p < 0,001$).

Analýzy PP poskytly podobné výsledky: skóre bolesti močového měchýře kleslo z počátečního průměru 2,46 (\pm 0,27) (V1) na 1,19 (\pm 0,18) na konci léčby (V7) s průměrnou procentuální změnou - 51,62 % ($p < 0,001$). To platí i pro další proměnné: hematurie ($-$ 34,54 %, $p < 0,001$), počet močení ($-$ 25,17 %, $p < 0,001$) a urgencye ($-$ 37,44 %, $p < 0,001$). Zlepšení pro každý výsledek zůstalo stabilní a pravděpodobně mírně vyšší během postterapeutického období (mezi V7 a V8) (obr. 1).

Tabulka 1 Základní charakteristiky (populace ITT)

	Overall cohort (n = 30)
Gender—no. (%)	
Male	29 (96.7)
Female	1 (3.3)
Age, years (mean, SD)	75 (\pm 2.8)
Weight, kg (mean, SD)	86 (\pm 6.2)
Indication of radiotherapy—no. (%)	
Prostate cancer	29 (96.7)
Cervical cancer	1 (3.3)
Bladder pain—nb (%)	
No	4 (13)
Mild	17 (57)
Moderate	6 (20)
Severe	3 (10)
Hematuria—nb (%)	
1 = yellow urine	16 (54)
2 = pink urine	10 (33)
3 = red or brown urine	4 (13)
Total voids—nb per 24 h before V1 (mean, SD)	12 (\pm 1.2)
Effect of urgencies on QoL—no. (%)	
No/Mild	4 (13)
Moderate	14 (47)
Severe	12 (40)

QoL Quality of Life

Bezpečnost

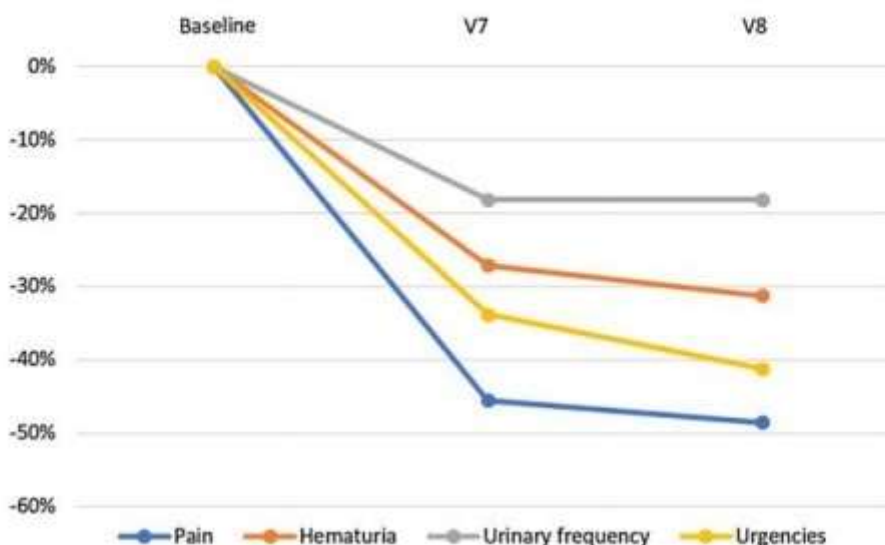
Transuretrální katetrizace a terapie instilací močového měchýře byly dobře tolerovány. Byly hlášeny celkem dva AE související s léčbou (6,6 %). Odpovídaly dvěma případům hematurie 1. stupně, což vedlo k vyřazení ze studie u jednoho pacienta. Žádný pacient nepotřeboval krevní transfuzi. Nevyskytly se žádné závažné AE.

Tabulka 2 Klinické výsledky

	V1 (baseline)		V7 (vs V1)		V8 (vs V7)	
	ITT (n = 30)	PP (n = 26)	ITT (n = 30)	PP (n = 26)	ITT (n = 30)	PP (n = 26)
Bladder pain						
Mean	2.27 ± 0.29	2.46 ± 0.27	1.23 ± 0.20	1.19 ± 0.18	1.17 ± 0.13	1.15 ± 0.14
Change			- 45.81%	- 51.62%	- 4.89%	- 3.36%
p			< 0.001	< 0.001	NS	NS
Hematuria						
Mean	1.60 ± 0.26	1.65 ± 0.28	1.17 ± 0.13	1.08 ± 0.10	1.10 ± 0.11	1.04 ± 0.07
Change			- 26.87%	- 34.54%	- 5.98%	- 3.70%
p			< 0.008	< 0.001	NS	NS
Total voids per 24 h						
Mean	11.87 ± 1.21	11.92 ± 1.36	9.03 ± 1.28	8.92 ± 1.05	8.87 ± 1.17	8.73 ± 0.97
Change			- 23.92%	- 25.17%	- 1.18%	- 2.13%
p			< 0.001	< 0.001	NS	NS
Effect of urgencies on QoL						
Mean		2.27 ± 0.27	1.50 ± 0.20	1.42 ± 0.22	1.33 ± 0.17	1.27 ± 0.17
Change			- 33.92%	- 37.44%	- 11.33%	- 10.56%
p			< 0.001	< 0.001	NS	NS

QoL Quality of Life, ITT Intention-to-treat populace, PP per-protocol populace, NS žádná signifikantní, V7 týden po poslední instilaci, V8 čtyři týdny po poslední instilaci

Obr. 1 Změny výsledků od výchozího stavu



DISKUSE

Naše multicentrická prospektivní studie podporuje, že intravezikální instilace HMW-HA u pacientů s radiací indukovanou cystitidou vyvolanou radiační terapií pánve poskytuje významné klinické výhody. Zaznamenali jsme významné zlepšení v populacích ITT a PP u všech sledovaných výsledků, včetně bolesti močového měchýře, hematurie, frekvence močení a vlivu urgencye na QoL. Bylo prokázáno, že radiační terapie pánve způsobuje defekty sliznice močového měchýře, což vede k chronickým zánětlivým změnám a zpomaluje nebo brání hojení uroteliálních buněk [11].

HMW-HA je nová intravezikální terapie, jejímž cílem je doplnění glykosaminoglykanové ochranné vrstvy, aby se snížilo vystavení epiteliálních buněk hostitelské moči [12]. Naše pilotní studie potvrzuje povzbudivé výsledky získané v předchozích studiích terapie doplňováním HA u různých zdravotních stavů, jako je intersticiální cystitida/syndrom bolestivého močového měchýře [13–15], cystitida vyvolaná intravezikální imunochemoterapií [16], posthematopoetická transplantace

kmenových buněk hemoragická cystitida [17] a recidivující bakteriální cystitida [18]. Inovativní a přesvědčivý koncept instilací HMW-HA proto podnítil jejich širší použití při léčbě cystitidy vyvolané zářením.

K dnešnímu dni je HBOT nejvíce studovanou možností léčby přetrvávající nebo recidivující klinicky významné hematurie. Mnoho studií prokázalo, že HBOT je bezpečná a účinná a měla by být považována za časnou možnost léčby cystitidy vyvolané zářením u symptomatických pacientů [19]. HMW-HA byla srovnávána s HBOT v předchozí RCT [10]. Pacienti byli náhodně zařazeni do skupiny HA (n = 16) a skupiny HBOT (n = 20). Po 6, 12 a 18 měsících po léčbě vykazovala míra zlepšení podobné výsledky mezi oběma skupinami. Tyto výsledky posilují výsledky naší studie. Trvanlivost odezvy pozorovaná v naší kohortě 4 týdny po poslední instilaci se tedy zdá přetrvávat ve střednědobém horizontu. Dlouhodobé sledování naší kohorty je však zásadní pro určení, jak dlouho bude účinek HMW-HA trvat.

Shao a kol. také došli k závěru, že intravezikální HA se podává snadněji a je dobře tolerována než HBOT [10]. I když je HBOT účinná, má tato léčba několik nevýhod: pacienti stráví 90 minut 5–7 dní v týdnu v hyperbarické komoře vdechováním 100% kyslíku mezi 2 a 2,4 atmosféry; obvykle je podáváno celkem 40 terapií HBOT trvajících po dobu 8 týdnů [5]; léčba se zdá drahá; a jeho přístup zůstává omezen na určitá expertní centra. Z důvodu značných požadavků na zdroje a odbornost tak zůstává použití HBOT omezené.

Naopak jsme ukázali, že intravezikální instilace HMW-HA je krátká léčba, snadno dostupná a nevyžaduje žádnou specializovanou technickou platformu. Pro srovnání se zdá, že rozsah účinku HMW-HA na frekvenci močení je podobný jako u antimuskarinových léků, které se mnoho let používají k léčbě pacientů s neurogení hyperaktivitou detruzoru [20], což ukazuje slibné výsledky. Intravezikální HA může mít i preventivní účinky. Nedávno publikovaná RCT ukázala, že instilace kyseliny hyaluronové a chondroitin sulfátu podávané během radioterapie mohou zabránit močovým symptomům a zlepšit kvalitu života při sledování po 1 roce [21].

Intravezikální instilace HMW-HA byla bezpečná a dobře tolerovaná. Byly zaznamenány pouze dva menší AE 6 % (2/30). Tyto komplikace odpovídaly dvěma případům hematurie, které byly sledovány a spontánně odezněly. Naše výsledky jsou příznivě srovnatelné s jinými intravezikálními léčbami dostupnými u cystitidy vyvolané zářením. Nedávná studie použila intravezikální soli hliníku (alum) u 40 pacientů s refrakterní cystitidou vyvolanou zářením [22]. Pouze 13 pacientů (32,5 %) nevyžadovalo žádnou další léčbu po střední době sledování 17 měsíců, což zpochybňuje trvanlivost této léčby.

Kromě toho bylo u pacientů s renálním selháním popsáno několik případů toxicity hliníku systémovou absorpcí [23]. Podobně použití intravezikálního formalinu, původně uváděného v roce 1973, bylo spojeno s častými závažnými vedlejšími účinky při použité 10% koncentraci [24]. Přestože se formalín ukázal jako účinný pro kontrolu hematurie, po léčbě se mohou objevit závažné komplikace, včetně anurie, hydronefrózy, píštěle a septického úmrtí [25, 26]. Zdá se, že intravezikální instilace HA řeší všechny tyto problémy, protože se nezdá, že by způsobovala závažné AE.

Tato pilotní studie má některá potenciální omezení, která by měla být uznána. Hlavní omezení se týkají jeho jednoramenného provedení a malého počtu zahrnutých pacientů. K potvrzení účinnosti přípravku INSTYLAN při léčbě cystitidy vyvolané zářením jsou zapotřebí další srovnávací studie na větší kohortě. Trvanlivost reakce pozorovaná 4 týdny po poslední instilaci byla povzbudivá. Pokračuje jednoramenné sledování naší kohorty, abychom určili, jak dlouho trvá působení

HMW-HA a zda jsou nutné opakované instilace. Nakonec byly výsledky hodnoceny pomocí vizuální analogové stupnice, která v tomto nastavení není ověřeným skóre.

ZÁVĚR

Intravezikální instilace HMW-HA se zdá být účinná při léčbě cystitidy vyvolané zářením. K potvrzení našich předběžných výsledků jsou zapotřebí další srovnávací studie s delším sledováním.

Autorské příspěvky. Koncepce a provedení studie: MF. Získávání dat: MF, CC, AC, J-PG, YB, YR, SD, CS. Analýza a interpretace dat: MB, BG-T a MF. Návrh rukopisu: MB, MF a CS. Kritická revize rukopisu pro důležitý intelektuální obsah: MF a CS. Statistická analýza: BG-T.

Financování . Studie byla financována LIDDE Therapeutics SAS.

Dostupnost dat a materiálů . Údaje jsou k dispozici na vyžádání u příslušného autora.

Dostupnost kódu . Žádný.

PROHLÁŠENÍ

Konflikt zájmů. Autoři neuvádějí žádný střet zájmů.

Etické schválení. Protokol studie a dodatky byly schváleny Výborem pro ochranu osob: CPP Sud-Est VI – Clermont Ferrand.

Souhlas s účastí. Od všech pacientů byly získány a podepsány pacientovy písemné informace a účastnická smlouva.

Souhlas se zveřejněním. Všichni autoři příspěvek schvalují.

Poznámka vydavatele. Springer Nature zůstává neutrální, pokud jde o jurisdikční nároky v publikovaných mapách a institucionálních přidruženích.

SEZNAM DOPORUČENÍ

1. Matz EL, Hsieh MH (2017) *Přehled pokroků v uroprotektivních látkách pro hemoragickou cystitidu vyvolanou cyklofosfamidem a ifosfamidem. Urologie 100:16–19*
2. Payne H, Adamson A, Bahl A et al (2013) *Hemoragická cystitida vyvolaná chemickými látkami a zářením: současná léčba a výzvy. BJU Int 112:885*
3. Fransson P, Widmark A (1999) *Pozdní vedlejší účinky nezměněné 4–8 let po radioterapii karcinomu prostaty: srovnání s kontrolami stejného věku. Rak 85:678–688*
4. Mendenhall WM, Henderson RH, Costa JA et al (2015) *Hemoragická radiační cystitida. Am J Clin Oncol 38(3):331–336*
5. Ribeiro de Oliveira TM, Carmelo Romao AJ, Gamito Guerreiro FM, Matos Lopes TM (2015) *Hyperbarická oxygenoterapie u refrakterní hemoragické cystitidy vyvolané zářením. Int J Urol 22:962–966*
6. Oscarsson N, Müller B, Rosén A et al (2019) *Cystitida vyvolaná zářením léčená hyperbarickou oxygenoterapií (RICH-ART): randomizovaná, kontrolovaná studie fáze 2–3. Lancet Oncol 20(11):1602–1614*
7. Zwaans BM, Chancellor MB, Lamb LE (2016) *Modelování a léčba radiační cystitidy. Urologie 88:14–21*

8. Browne CD, Davis NF, Mac Craith E et al (2015) Narativní přehled o patofyziologii a léčbě radiační cystitidy. *Adv Urol* 2015:346812
9. Pascoe C, Duncan C, Lamb BW et al (2019) Současný management radiační cystitidy: přehled a praktický průvodce klinickým managementem. *BJU Int* 123 (4): 585–594
10. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ (2012) Srovnání intravezikální instilace kyseliny hyaluronové a hyperbarického kyslíku při léčbě hemoragické cystitidy vyvolané zářením. *BJU Int* 109 (5): 691–694
11. Lazzeri ML, Hurle R, Casale P et al (2016) Řízení chronických onemocnění močového měchýře podáváním exogenních glykosaminoglykanů: aktualizace důkazů. *Ther Adv Urol* 8:91–99
12. Wyndaele JJJ, Riedl C, Taneja R, Lovász S, Ueda T, Cervigni M (2019) GAG doplňovací terapie syndromu bolesti močového měchýře / intersticiální cystitidy. *Neurourol Urodyn* 38(2):535–544
13. Morales A, Emerson L, Nickel JC (1997) Intravezikální kyselina hyaluronová v léčbě refrakterní intersticiální cystitidy. *Urologie* 49:111–113
14. Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL (2010) Intravezikální instilace kyseliny hyaluronové prodloužila účinek hydrodistence močového měchýře u pacientů s těžkou intersticiální cystitidou. *Urologie* 75:547–550
15. Ahmad I, Sarath Krishna N, Meddings RN (2008) Sekvenční hydrodistenze a intravezikální instilace kyseliny hyaluronové v celkové anestezii pro léčbu refrakterní intersticiální cystitidy: pilotní studie. *Int Urogynecol J Dysfunct pánevního dna* 19(4):543–546
16. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V (2010) Účinnost hyaluronátu sodného v léčbě chemické a radiační cystitidy. *Minerva Urol Nefrol* 62(2):145–150
17. Miodosky M, Abdul-Hai A, Tsirigotis P et al (2006) Léčba hemoragické cystitidy po transplantaci hematopoetických kmenových buněk intravezikulárním hyaluronátem sodným. *Transplantace kostní dřeně* 38(7):507–511
18. Constantinides C, Manousakas T, Nikolopoulos P, Stanitsas A, Haritopoulos K, Giannopoulos A (2004) Prevence recidivující bakteriální cystitidy intravezikálním podáním kyseliny hyaluronové: pilotní studie. *BJU Int* 93(9):1262–1266
19. Cardinal J, Slade A, McFarland M et al (2018) Přehled rozsahu a metaanalýza hyperbarické oxygenoterapie pro radiačně indukovanou hemoragickou cystitidu. *Curr Urol Rep* 19:38
20. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M (2012) Anticholinergní léky pro hyperaktivitu neurogenního detruzoru dospělých: systematický přehled a metaanalýza. *Eur Urol* 62(5):816–830
21. Redorta JP, Sanguedolce F, Pardo GS et al (2021) Multicentrická mezinárodní studie pro prevenci radioindukované cystitidy (MISTIC) pomocí iAluRil: randomizovaná kontrolovaná studie. *Eur Urol Open Sci* 23(26):45–54
22. Westerman ME, Boorjian SA, Linder BJ (2016) Bezpečnost a účinnost intravezikálního kamence u neléčitelné hemoragické cystitidy: současné hodnocení. *Int Braz J Urol* 42:1144–1149
23. Phelps KR, Naylor K, Brien TP a kol. (1999) Encefalopatie po irigaci močového měchýře kamencem: kazuistika a přehled literatury. *Am J Med Sci* 318:181-185

24. Shah BC, Albert DJ (1973) *Intravezikální instilace formalínu pro léčbu neléčitelné hematurie. J Urol* 110:519–520
25. Lojanapiwat B, Sripralakrit S, Soonthornphan S (2002) *Intravezikulární instilace formalinu s modifikovanou technikou pro kontrolu krvácení sekundárního k radiační cystitidě. Asijský J Surg* 25:232–235
26. Dewan AK, Mohan GM, Ravi R (1993) *Intravezikální formalín pro hemoragickou cystitidu po ozáření rakoviny děložního čípku. Int J Gynaecol Obstet* 42:131–135