

Università degli Studi di Sassari
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche
Indirizzo: Uroginecologia, Fisiopatologia del pavimento pelvico e Infertilità maschile
Coordinatore: Prof. Salvatore Dessole

MESOGLICANO ENDOVESCICALE NEL
TRATTAMENTO DELLA “PAINFUL BLADDER
SYNDROME” FEMMINILE

Relatore: Prof. Salvatore Dessole

Co-relatore: Dott. Giampiero Capobianco

Dottorando: Dott.ssa Giuseppina Romano

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. “Painful bladder Syndrome”	3
a) Definizione	3
b) Epidemiologia	5
c) Eziopatogenesi	6
d) Diagnosi	9
e) Terapia	10
2. Il Mesoglicano	11
OBIETTIVO DELLO STUDIO	12
MATERIALI E METODI	14
1. Selezione dei pazienti e algoritmo diagnostico	14
2. “Potassium Sensitivity Test”	18
3. Schema terapeutico e metodologia di somministrazione...	19
4. Endpoints e strumenti di valutazione	21
RISULTATI	25
DISCUSSIONE	28
CONCLUSIONI	32
BIBLIOGRAFIA	34

INTRODUZIONE

1. La Painful Bladder Syndrome (PBS)

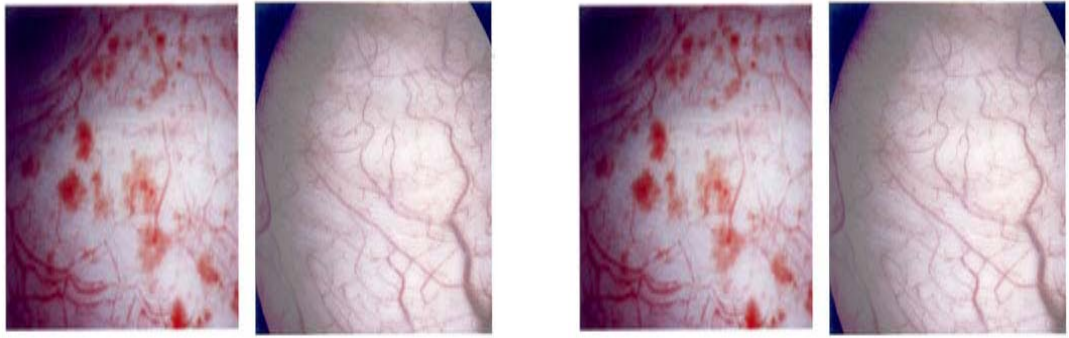
a) Definizione

L'espressione "painful bladder" fu introdotta per la prima volta nel 1951 da Bourque et al. [1]. Nel 1987 Holm-Brentzen et al. descrissero la Painful Bladder Syndrome (PBS) come un'entità nosologica con le stesse caratteristiche della cistite interstiziale [2].

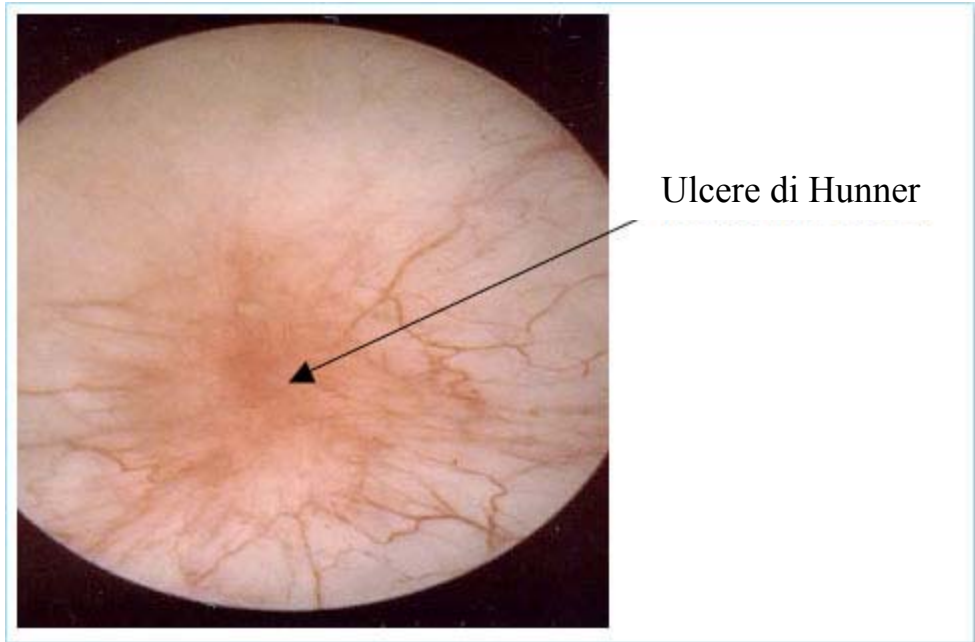
I protocolli di standardizzazione della terminologia del basso tratto urinario elaborati dall'International Continence Society nel 1976 e nel 1988 non riportavano l'espressione Painful Bladder Syndrome che fu introdotta dallo Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society (ICS) nel protocollo del 2002. Nel suo report conclusivo, l'organo ufficiale dell'ICS, definiva la PBS come un "complesso sintomatologico caratterizzato dall'associazione di dolore sovrapubico correlato al progressivo riempimento vescicale, pollachiuria e nicturia in assenza di infezione urinaria o altra evidente patologia". Il documento presentava inoltre una nota che definiva la Cistite Interstiziale (Interstitial Cystitis - IC) come una condizione sovrapponibile alla PBS per sintomatologia

disurica e dolore ma anche come: “diagnosi specifica” che “necessita di conferma attraverso i tipici riscontri cistoscopici ed istologici” [3]: ulcere di Hunner e glomerulazioni vescicali indotte dall'idrodistensione (vedi figura 1).

Una recente revisione della Letteratura ha mostrato che i sintomi “bladder pain” (dolore vescicale), “urgency” (urgenza minzionale), “daytime frequency” (pollachiuria) e “nighttime frequency” (nicturia) sono comuni a PBS e IC e che queste ultime rappresentano nella donna un'unica entità sintomatologica suggerendo inoltre che la IC dovrebbe essere ricompresa nello spettro delle possibili cause di PBS [4]. Al momento attuale non vi è unanime consenso sulla definizione di Painful Bladder Syndrome e sebbene quella elaborata dalla ICS sia la più diffusa, molti Autori preferiscono utilizzare la sigla IC/PBS che include entrambe le entità cliniche e consente di ovviare a questo gap tassonomico.



Comparsa di glomerulazioni durante test di idrodistensione vescicale.



Ulcere di Hunner

b) Epidemiologia

In questo momento non esistono dati epidemiologici ufficiali relativi alla IC/PBS. Sono stati condotti numerosi studi epidemiologici sulla IC la cui prevalenza presenterebbe un'ampia variabilità fra 10 e 510 casi per 100000 abitanti [5-6] con un'età media alla diagnosi compresa fra 42 e 46 anni [7]. L'assenza di una definizione di PBS universalmente accettata rende ragione della scarsa conoscenza in merito alla reale diffusione di questa patologia nella popolazione generale. Secondo uno studio americano pubblicato nel 2007 la sindrome clinica caratteristica della PBS avrebbe una prevalenza pari a 1-2% della popolazione con rapporto maschio/femmina di 1:2, ed eguale diffusione nella razza bianca, nera ed ispanica; sarebbe inoltre significativamente più rappresentata in soggetti di basso tenore socio-economico. [8]

c) Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della IC/PBS è ancora sconosciuta. Alcuni studi hanno dimostrato che in un modello multivariato, alcune condizioni cliniche, procedure chirurgiche e terapie farmacologiche presentano correlazione diretta o inversa con la PBS. Manifestano correlazione diretta una precedente isterectomia, una storia di IVU recidivanti o di infezioni

micotiche croniche e l'assunzione di glicosidi cardiaci e calcio-antagonisti per pazienti di sesso femminile e gastrite, sindrome depressiva, storia di abuso sessuale, disturbi d'ansia, mal di testa, fibromialgia per entrambi i sessi. L'assunzione di statine presenta correlazione inversa [9,10].

Numerose sono le ipotesi patogenetiche formulate fino ad ora dai vari Autori. Esse riconoscono quali fattori etiologici: l'aumento della permeabilità dell'urotelio, la degranolazione delle mast-cellule, un'infezione occulta (analogamente alla gastrite da *Helicobacter pilori*) modificazioni neuropatiche seguite da rilascio di sostanza P, presenza di composti tossici nelle urine e reazioni autoimmunitarie [5, 11-19].

L'urotelio normale è rivestito da un film mucopolisaccaridico costituito da una varietà di composti noti come Glicosaminoglicani (GAG): eparan solfato, dermatan solfato e condroitin solfato (in misura maggiore) e acido ialuronico [20]. Queste molecole sono altamente idrofile e legano un'importante quantità di acqua che viene a trovarsi intrappolata tra urotelio e GAG: ne risulta una barriera chimica che protegge l'urotelio.

Un danneggiamento del film GAG può consentire un'esposizione diretta delle cellule uroteliali ai microrganismi e ad alcuni componenti presenti nelle urine come ioni, microcristalli, proteine e molecole tossiche [21-22].

Alcuni studi suggeriscono con enfasi la presenza di un difetto della barriera

dei Glicosaminoglicani che riveste l'urotelio in un ampio campione di pazienti affetti da IC/PBS riconoscendo in questo difetto la possibile causa della sindrome [18,19].

La positività al "potassium sensitivity test" sembrerebbe indicare un deficit del film GAG e rappresenterebbe un fattore predittivo di risposta alla terapia mirata alla sua ricostituzione [11].

d) Diagnosi

Quella della PBS è sostanzialmente una diagnosi di esclusione.

Essa viene sospettata sulla base della raccolta anamnestica e dell'esame obiettivo.

Gli esami di laboratorio e quelli strumentali sono finalizzati ad escludere una patologia organica, infiammatoria, neoplastica o un'infezione genitourinaria in grado di determinare la medesima sintomatologia.

e) Terapia

Al momento attuale non esiste una terapia specifica perché non sono note con certezza l'etiologia e la patogenesi della IC/PBS. Fra i farmaci proposti fino ad oggi per il trattamento della IC/PBS vi sono agenti antinfiammatori, antistaminici, antidepressivi triciclici e numerosi composti che somministrati per via orale o endovescicale sarebbero in grado di favorire la ricostituzione del film GAG che riveste l'urotelio: eparina,

pentosano polisolfato sodico, condroitin solfato e acido ialuronico [5,11,22-26]. Altri farmaci ad esclusiva somministrazione endovesicale sono il dimetilsulfossido (DMSO), unico farmaco riconosciuto dalla FDA americana per il trattamento della IC, il Bacillo di Calmette-Guerin (BCG), la tossina botulinica, il resiniferatoxin e RDP58 [27].

2. Il Mesoglicano

Il mesoglicano è un composto che viene isolato dalla mucosa intestinale suina ed è costituito da una miscela di glicosaminoglicani così rappresentati:

- Eparan solfato 47,5%
- Dermatan solfato 35,5%
- Condroitin solfato 8,5%
- Eparina slow 8,5%

OBIETTIVO DELLO STUDIO

premesso che

- un vasto numero di pazienti affette da PBS presenta un'alterazione della barriera mucopolisaccaridica che protegge l'urotelio vescicale da microrganismi, agenti irritanti e tossici
- la positività al "potassium sensitivity test" indica con buona probabilità l'esistenza di un'alterazione della barriera mucopolisaccaridica
- la somministrazione di glicosaminoglicani per via endovescicale sembra in grado di favorire la ricostituzione dell'intergrità della barriera
- GAG contenuti nel mesoglicano rappresentano la maggior parte dei costituenti la barriera mucopolisaccaridica dell'urotelio vescicale

abbiamo voluto testare l'efficacia del mesoglicano somministrato per via endovescicale nel trattamento della sintomatologia associata a PBS in pazienti di sesso femminile con positività al "potassium sensitivity test".

MATERIALI E METODI

1. Selezione dei pazienti e algoritmo diagnostico

Nel periodo compreso fra il Gennaio 2007 e il Giugno 2009 sono giunte alla nostra osservazione 498 pazienti di sesso femminile di età compresa fra 17 e 64 anni che lamentavano dolore vescicale di intensità variabile e disturbi urinari della fase di riempimento compatibili con la PBS.

Dopo la raccolta anamnestica e l'esame obiettivo generale e uroginecologico, tutte le pazienti sono state invitate ad eseguire un esame urine completo (chimico-fisico, microscopico e colturale con antibiogramma) un esame citologico urinario su 3 campioni ed un'ecografia dell'apparato urinario.

Dopo questa prima fase di accertamenti è emerso con chiarezza che la causa della sintomatologia riferita da 342/498 pazienti era una patologia uroginecologica di natura organica, infiammatoria, infettiva, neoplastica o una concomitanza di due delle precedenti.

Abbiamo deciso di sottoporre le restanti 156 pazienti a cistoscopia. In 114 casi la procedura endoscopica è stata completata con l'esecuzione di biopsie a freddo su aree fortemente suggestive per patologia flogistico-

metaplastica del trigono vescicale. L'esame istologico ha confermato l'ipotesi clinica in tutti i casi.

L'esame endoscopico delle rimanenti 42 pazienti ha evidenziato l'integrità macroscopica delle pareti vescicali pertanto abbiamo ritenuto sostenibile per esse l'ipotesi di PBS. Previa raccolta di consenso informato abbiamo sottoposto tutte le 42 pazienti a cistoscopia in sedazione ed eseguito test dell'idrodistensione al fine di identificare l'eventuale comparsa delle glomerulazioni che sono segno patognomonico di IC. Al termine della procedura endoscopica abbiamo raccolto un campione da "bladder washing" per la ricerca di mast-cellule. In nessuno dei casi è stata riscontrata la comparsa di glomerulazioni e la ricerca di mast-cellule è risultata negativa per tutte la pazienti.

Abbiamo concluso che dati gli elementi clinici a nostra disposizione le 42 pazienti si potessero ragionevolmente considerare affette da PBS e abbiamo comunicato loro la diagnosi da noi formulata. La Tabella 1 mostra le differenti diagnosi emerse al termine degli accertamenti. Le evidenze anamnestiche hanno consentito di definire per ciascuna delle pazienti un preciso quadro sintomatologico legato alla variabile associazione dei differenti disturbi riportati. Tabella 2.

Tabella 1. Distribuzione delle cause dei disturbi urinari nel campione in osservazione.

pazienti	diagnosi
219	IVU recidivanti
33	patologia organica uroginecologica (prolasso uterovaginale, cistocele)
69	patologia organica uroginecologica (prolasso uterovaginale, cistocele) + IVU recidivanti
18	Tumori vescicale
3	Tumore vescicale + IVU
114	Cervicotrigonite
42	Painful Bladder Sindrome

Tabella 2. Distribuzione dei diversi sintomi delle pazienti inserite nello studio

	dolore	pollachiuria	nicturia	urgenza	bruciori urinari	dispareunia
	42/42	42/42	19/42	25/42	27/42	25/42

2. “Potassium sensitivity test”

Previa raccolta del consenso informato abbiamo sottoposto le 42 pazienti al test di sensibilità al potassio (“potassium sensitivity test”) al fine di stabilire quali fra esse potessero essere probabili portatrici di un’alterazione del film GAG e quindi giovare della somministrazione endovesicale di Mesoglicano. Il test è stato eseguito con la modalità descritta da Parsons nel 1996 [28].

Abbiamo instillato in vescica 40 ml di NaCl 0,9% e successivamente una soluzione 0,3 M di KCl. Dopo ciascuna instillazione abbiamo somministrato alle pazienti un questionario SVA. Sono state ritenute positive al test le pazienti che hanno mostrato un incremento del punteggio con $\Delta \geq 2$ fra il primo e il secondo SVA score.

3. Schema terapeutico e metodologia di somministrazione

Previa raccolta del consenso informato abbiamo arruolato nello studio le 42 pazienti. Esse avevano età compresa fra 20 e 52 anni. Sono state sottoposte ad un protocollo di trattamento che prevedeva 1 instillazione settimanale di 50 cc di soluzione fisiologica contenente 60 mg di Mesoglicano (3 fl di Prisma®) per 12 settimane consecutive.

Tutte le instillazioni sono state eseguite presso la nostra struttura da un'infermiere professionale con adeguato skilling ed in presenza di uno dei medici del gruppo di studio.

La procedura di cateterismo è stata effettuata nel rispetto della sterilità, con cateteri monouso 16 Fr LoFric™ (Astra Tech Inc, Torrance, California) la cui estremità prossimale è stata preventivamente bagnata con gel lubrificante contenente Lidocaina 2%.

Il farmaco è stato instillato solo dopo aver drenato l'eventuale contenuto urinario intravesicale ed è stato ritenuto in vescica per 1 ora e quindi eliminato con la minzione spontanea.

4. Endpoints e strumenti di valutazione

L'end point primario dello studio è stato rappresentato dalla valutazione della riduzione del dolore vescicale. Lo strumento d'indagine utilizzato è stato un questionario tipo Scala Visuale Analogica (SVA) dove al valore "10" era associato il massimo dolore possibile e al valore "0" l'assenza di dolore. Il questionario è stato somministrato alle pazienti al momento della raccolta del consenso informato e 7 giorni dopo l'ultima instillazione.

Endpoints secondari sono stati:

- a. miglioramento della sindrome disurica. Lo strumento di valutazione di cui ci siamo serviti è stato il diario minzionale che abbiamo fatto compilare alle pazienti per 4 giorni consecutivi durante la settimana precedente l'inizio della terapia e per 4 giorni consecutivi durante la settimana successiva all'ultima instillazione.
- b. miglioramento della qualità della vita (QoL) per cui al momento della raccolta del consenso informato e 7 giorni dopo l'ultima instillazione abbiamo somministrato alle pazienti un questionario tipo Scala Visuale Analogica (SVA) dove al valore "10" era associato il massimo

benessere psico-fisico e al valore “0” il completo scadimento della qualità della vita.

c. miglioramento della qualità della vita sessuale per cui al momento della raccolta del consenso informato e 7 giorni dopo l’ultima instillazione abbiamo somministrato alle pazienti un questionario tipo Scala Visuale Analogica (SVA) dove al valore “10” era associato il massimo benessere psico-sessuale e al valore “0” l’impossibilità ad una intimità sessuale.

d. valutazione della tollerabilità

I dati ottenuti dal diario minzionale sono stati interpretati registrando la variazione del numero medio delle minzioni, degli episodi di nicturia e di quelli di urge nelle 24 ore. E’ stata inoltre registrata la variazione del volume vuotato medio per minzione e la diuresi quotidiana media.

Per i questionari SVA è stato considerato significativo un $\Delta \geq 2$ punti fra i punteggi pre- e post-trattamento.

La tollerabilità del farmaco somministrato per via endovescicale è stata valutata in termini di effetti collaterali e drop out.

RISULTATI

Endpoint Primario: diminuzione dell'intensità del dolore vescicale

La valutazione dei questionari SVA sull'entità del dolore vescicale pre- e post-trattamento ha fatto registrare un significativo declino del punteggio medio che è disceso da 5,8 a 3,6.

Endpoints Secondari

a. miglioramento dei disturbi minzionali

L'analisi dei diari minzionali compilati dalle pazienti prima e dopo il trattamento ha evidenziato un miglioramento globale della sintomatologia disurica. Il volume vuotato medio ha manifestato un incremento da 138 ml a 196 ml ed è stato accompagnato da una riduzione del numero medio di atti minzionali delle 24 ore da 15 a 12,5. Il numero medio di episodi di urgenza minzionale si è ridotto da 9 a 6 e il numero di episodi di nicturia si è ridimensionato da 4 a 2.

b. valutazione del miglioramento della qualità della vita (QoL)

Il questionario SVA relativo alla qualità della vita ha mostrato un'aumento del punteggio medio da 2,8 a 6,4.

c. valutazione del miglioramento della qualità della vita sessuale

Il questionario SVA relativo alla qualità della vita ha mostrato un'aumento del punteggio medio da 2,2 a 7.

d. tollerabilità del farmaco

Non sono stati registrati eventi avversi maggiori o minori. 1 paziente ha abbandonato il trattamento dopo 7 instillazioni per incompatibilità legate alla sua attività lavorativa.

DISCUSSIONE

Nella nostra preliminare esperienza, condotta su un limitato campione di pazienti, la somministrazione endovesicale di Mesoglicano è sembrata efficace e sicura nel trattamento della sintomatologia associata a PBS.

Dall'analisi dei questionari sul dolore vescicale è emerso che 38/42 pazienti (90%) hanno riferito un'apprezzabile riduzione di questo sintomo espresso come decremento significativo della SVA score medio ($\Delta \geq 2$ punti). Questo risultato si è dimostrato in linea con quanto riportato da altri Autori nel corso di un'analogha esperienza con l'impiego dell'associazione Ialuronato / Chondroitin solfato (29).

L'analisi dei diari minzionali ha mostrato un miglioramento della sintomatologia disurica espresso come riduzione globale del numero medio di episodi di nicturia (- 50%) e urge (- 33,3%) associate ad un incremento del volume vuotato medio per atto minzionale (+ 40%). Al contrario di quanto atteso, non si è registrata una contestuale riduzione significativa della pollachiuria (- 17%). Quest'ultimo dato, apparentemente contrastante con i precedenti, potrebbe essere giustificato dalla tendenza da parte delle pazienti ad aumentare l'apporto di liquidi nel periodo di trattamento e tale supposizione sarebbe suffragata dall'incremento del volume urinario medio

post-trattamento rispetto a quello registrato prima della terapia (840 a 1402, + 67%).

L'impatto positivo sulla sintomatologia clinica è stato confermato dal confronto fra i risultati dei questionari sulla qualità di vita generale e sessuale somministrati prima e dopo la terapia. Molte pazienti si rivolgono allo specialista riferendo una storia più o meno lunga di sindrome disurica, spesso etichettata come epifenomeno di una "cistite recidivante" trattata con numerosi cicli di antibioticotera­pia sine materia. Non è pertanto difficile comprendere perchè sia tutt'altro che infrequente che le pazienti giungano alla prima valutazione urologica solo quando sia manifesto ed esasperante lo scadimento della qualità di vita con implicazioni in ambito lavorativo, sociale e nella vita di relazione.

L'analisi dell'impatto sulla qualità di vita risulta pertanto di fondamentale importanza e il miglioramento dello SVA score medio in questo dominio (da 2,8 a 6,4) può essere considerato l'elemento che esprime in modo sintetico e al meglio l'efficacia del trattamento.

Limitatamente alle 25/42 pazienti che avevano riferito anche dispareunia, si può considerare incoraggiante l'incremento medio dello SVA score da 2,2 a 7. Il Mesoglicano somministrato per via endovescicale, si è dimostrato ben tollerato e, al momento, scevro da effetti indesiderati.

CONCLUSIONI

1. Nella nostra preliminare esperienza l'impiego del Mesoglicano per via endovescicale nel trattamento della sintomatologia associata a PBS in pazienti di sesso femminile è risultato efficace e ben tollerato. Un follow-up più lungo ci consentirà di valutare la stabilità dei risultati a breve termine.
2. La nostra esperienza non consente di esprimere un giudizio sulla positività al "potassium sensitivity test" quale fattore predittivo di risposta alla terapia endovescicale con GAG per l'assenza nel nostro campione di controlli negativi al test.
3. Sebbene i risultati preliminari siano incoraggianti, ulteriori studi in doppio cieco, randomizzati, su un più vasto campione sono necessari per validarne i risultati rispetto agli altri trattamenti disponibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Bourque JP. Surgical management of the painful bladder. J Urol. 1951 Jan; 65(1):25-35
2. Holm-Brentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B, Lose G, Kristensen JK, Pedersen RH, Krarup T, Feggetter J, Bates P, Barnard R et al. Painful Bladder disease: clinical and pathoanatomical differences in 115 patients. J Urol. 1987 Sep; 138(3):500-2.
3. Abrams P., Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol. 2002 Jul; 187(1):116-26.
4. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ, J Urol. 2007 Feb; 177(2):450-6
5. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, et al. Treatment of interstitial Cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. Scandinavian J Urol Nephrol 2005; 39:143-7
6. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. Eur Urol 2007; 51:803-9.

7. Churan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG and Stampfer MJ: Epidemiology of interstitial Cystitis: a population based Study. *J Urol* 1999; 161:549.
8. [Clemens JQ](#), [Link CL](#), [Eggers PW](#), [Kusek JW](#), [Nyberg LM Jr](#), [McKinlay JB](#); [BACH Survey Investigators](#). Prevalence of Painful Bladder Symptoms and effect on quality of life in Black, Hispanic and White Men and Women. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1390-4
9. [Hall SA](#), [Link CL](#), [Pulliam SJ](#), [Hanno PM](#), [Eggers PW](#), [Kusek JW](#), [McKinlay JB](#). The relationship of common medical condition and medication use with symptoms of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol*. 2008 Aug; 180(2):593-8.
10. [Clemens JQ](#), [Meenan RT](#), [O'Keeffe Rosetti MC](#), [Kimes TA](#), [Calhoun EA](#). Case-control study of medical comorbidities in women with interstitial cystitis. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2222-5. Epub 2008 Apr 18.
11. Suresh K, Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int*, 2005; 96:1063-6.

12. Moldwin RM, Sant GR. Interstitial Cystitis: a pathophysiology and treatment update. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45:259-72.
13. Jokinen EJ, Alfthan OS, Oravisto KJ. Antitissue antibodies in interstitial cystitis. *Clin Exp Immunol* 1972; 11:333-9.
14. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L, Theodorsson E, Owzarski A, Ekman P. Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. *Br J Urol* 1993; 71: 427-9.
15. Hohenfellner M, Nunes L, Schmidt RA, Lampel A, Thuroff JW, Tanagho EA. Interstitial cystitis: increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. *J Urol* 1992; 147: 587-91.
16. McGuire EJ, Lytton B, Cornog JL Jr. Interstitial cystitis following colostomy. *Urology* 1973;2: 28-9.
17. Ruggieri MR, Hanno PM, Whitmore KE, Balagani RK. Effects of repeated instillation of interstitial cystitis urine on the rabbit urinary bladder. *Urology* 1993; 42: 646-52.
18. Parsons CL. Epithelial coating techniques in the treatment of interstitial cystitis, *Urology* 1997; 49 (Suppl. 5A): 100-4.
19. Erickson DR, Sheykhnazari M, Ordille S, Bhavanandam VP. Increased urinary hyaluronic acid and interstitial cystitis. *J Urol* 1998; 160: 1282-4.

20. [Nordling J](#), [van Ophoven A](#). Intravesical Glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis. A multi-national, multi-centre, prospective, observational, clinical trial. [Arzneimittelforschung](#). 2008;58(7):328-35.
21. Morales A, Emerson L, Nickel JC. Treatment of refractory interstitial cystitis. *Int Urogynec J Pelvic Floor Dysfunct* 1996;7:215-20.
22. [Nordling J](#), Jorgensen S, Kallestrup E. Cystistat for the treatment of interstitial cystitis: a 3-year follow-up study. *Urology* 2001; 57 (6 suppl 1):123.
23. Ruggieri MR, Chelsky MJ, Rosen SI, et al Current findings and future research avenues in the study of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21: 163-76.
24. Parsons C. Current strategies for managing interstitial cystitis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:287-93.
25. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504-7.
26. Parsons CL. Prevention of urinary tract infection by the exogenous glycosaminoglycan sodium sodium pentosanpolysulfate. *J Urol* 1982; 127:167-9.

27. Toft BR, Nordling J. Recent developments of intravesical therapy of painful bladder syndrome/interstitial Cystitis: a review. *Curr Opin Urol* 2006; 16:268-72
28. Parsons CL. Potassium sensitivity test. *Tech Urol* 1996; 2: 171-3
29. Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, Gardella B, Alghileri A, Spinillo A, Rovereto B. Results of endovesical hyaluronic acid / chondroitin sulfate in the treatment of Interstitial Cystitis / Painful Bladder Syndrome. *Rev Recent Clin Trials*, 2008 May; 3(2):126-9.