

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

PAC-A Di-Trimeriche e Forskolina: combinazione innovativa efficace in caso di Cistite Ricorrente Non Complicata occasionale e/o post-coitale. Studio clinico

*Two-Trimerical PAC-A (Type A ProAntoCianidine)
and Forskolin: an efficient innovative combination
in case of occasional and/or post-coital
Recurring Uncomplicated Cystitis.
Clinical trial*

Mario Fadin*, Mariaceleste Nicoletti**

* *Medico ginecologo, Centro Medico Sempione, Milano*

** *Dott.ssa in farmacia, Krea Innovazione srl, Milano*

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno III, Estratto del N. 4 - 2018
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

DIRETTORE RESPONSABILE Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

COORDINATORE EDITORIALE Alessandro Colletti (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO Maria Antonietta Bianchi (Varese)
Davide Grassi (L'Aquila)
Enzo Grossi (Milano)
Fabrizio Muratori (Como)
Maria Letizia Petroni (Rimini)
Gianluca Scuderi (Roma)
Sauro Vittori (Camerino)

SEGRETERIA DI REDAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

TIRATURA 500 copie

PAC-A Di-Trimeriche e Forskolina: combinazione innovativa efficace in caso di Cistite Ricorrente Non Complicata occasionale e/o post-coitale. Studio clinico

Two-Trimerical PAC-A (Type A ProAntoCianidine) and Forskolin: an efficient innovative combination in case of occasional and/or post-coital Recurring Uncomplicated Cystitis. Clinical trial

Mario Fadin*, Mariaceleste Nicoletti**

* Medico ginecologo, Centro Medico Sempione, Milano

** Dott.ssa in farmacia, Krea Innovazione srl, Milano

Abstract

Obiettivo: Valutare l'efficacia della somministrazione orale di PAC-A Di-trimeriche (Vaccinium macrocarpon Aiton estratto secco titolato con il metodo analitico HPLC MS/MS che determina in maniera precisa il contenuto di PAC-A) e + D-Mannosio + *Coleus forskohlii* Briq. nella riduzione dell'incidenza di recidive da Cistite Ricorrente Non Complicata (RUC) in donne con diagnosi di RUC occasionale e/o post coitale.

Metodi: Sono state arruolate 20 pazienti (Gruppo A) + 20 pazienti (Gruppo B) con diagnosi di RUC (3 episodi all'anno con coltura positiva negli ultimi 12 mesi). Le pazienti del gruppo A, con sola diagnosi di RUC, sono state trattate con 36,72 mg di PAC-A + 300 mg di D-Mannosio + 9,00 mg di forskolina al giorno (3 compresse di NeoCistin®* PAC-A PROTECT/die) per 10 giorni al mese, per 3 mesi di trattamento. Le pazienti del gruppo B, con diagnosi di RUC post-coitale, sono state trattate con 55,08 mg di PAC-A + 1300 mg di D-Mannosio + 7,50 mg di forskolina post singolo rapporto sessuale (1 bustina di NeoCistin®* PAC-A URTO) più una stessa dose al mattino successivo, per 3 mesi di osservazione. L'esame delle urine, l'urinocoltura e la sintomatologia avvertita dalle pazienti sono state valutate al basale e alla 12° settimana dall'inizio del trattamento.

Risultati: Su 40 pazienti incluse nello studio, i risultati ottenuti al completamento del trattamento rispetto al basale, hanno mostrato un miglioramento significativo nella riduzione dell'incidenza di recidive da RUC ($p < 0,001$). L'associazione PAC-A e D-mannosio ha evidenziato un notevole effetto positivo sull'urinocoltura post-trattamento rispetto al basale, con riduzione

Abstract

Objective: To assess the effectiveness of oral administration of Two-trimerical PAC-As (Vaccinium macrocarpon Aiton dry matter titrated with the HPLC MS/MS analytical method which precisely establishes content of PAC-A), and + D-Mannose + *Coleus forskohlii* Briq. for reduction of Recurring Uncomplicated Cystitis' (RUC) relapses in women diagnosed with occasional and/or post-coital RUC.

Methods: 20 patients (Group A) + 20 patients (Group B) with RUC diagnosis (3 episodes per year with a positive culture in last 12 months) have been recruited. Patients of Group A, with simple RUC diagnosis, have been treated with 36,72 mg of PAC-A + 300 mg of D-Mannose + 9,00 mg of Forskolin every day (3 pills of NeoCistin®* PAC-A PROTECT/day) for 10 days per month, per 3 months of treatment. Patients of Group B, with diagnosis of post-coital RUC, have been treated with 55,08 mg of PAC-A + 1300 mg of D-Mannose + 7,50 mg of Forskolin after each sexual intercourse (one sachet of NeoCistin®* PAC-A URTO) plus the same dose next morning, per 3 months of observation. Urine test, urine culture and perceived symptomatology of patients have been assessed at baseline and at the twelfth week from the beginning of treatment.

Results: Considering the 40 patients included in the trial, results obtained at the end of treatment have shown a substantial improvement in the reduction of RUC relapses' rate in relation to baseline ($p < 0,001$). Connection between PAC-A and D-Mannose has pointed out a remarkable positive effect

della presenza di microrganismi urinari ($p < 0,001$). L'entità della sintomatologia associata a RUC, in termini di stranguria e diuria, è stata anch'essa significativamente ridotta. Inoltre, non è stato registrato alcun evento avverso al trattamento.

Conclusioni: I risultati dello studio suggeriscono che la somministrazione orale di PAC-A e D-mannosio può rappresentare un valido aiuto nella riduzione della frequenza di recidive da cistite acuta ricorrente occasionale e/o post coitale e della sintomatologia a essa associata.

*NeoCistin® - brevetto n.1381761

on post-treatment urine culture as compared to baseline, with reduction of urinary micro-organisms' number. ($p < 0,001$). Importance of symptomatology connected to RUC, with regard to strangury and dysuria, has been remarkably reduced too. Moreover, no treatment-adverse event has been registered.

Conclusions: Results of trial suggest that oral administration of PAC-A and D-Mannose can represent an effective help in the reduction of relapses' regularity of occasional and/or post-coital recurring severe cystitis and of symptomatology related to it.

*NeoCistin® - Patent no.1381761

Introduzione

La cistite acuta non complicata (UC: uncomplicated cystitis) è un'infezione della mucosa vescicale che si verifica in assenza di anomalie funzionali e/o anatomiche a carico del tratto genitourinario. L'Enterobacterium (*Escherichia coli*, batterio intestinale) è spesso il microrganismo responsabile dell'infezione (Recurrent uncomplicated cystitis in women: allowing patients to self-initiate antibiotic therapy, 2014). L'UC colpisce prevalentemente il sesso femminile a causa, in primis, della brevità dell'uretra (3-4 cm) e della sua vicinanza al retto. Ne consegue che i batteri intestinali possano raggiungere facilmente l'uretra e da qui la vescica. Circa la metà di tutta la popolazione femminile è soggetta almeno una volta nella vita a UC e l'incidenza cresce con l'età, fino a raggiungere una prevalenza del 10% dopo i 60 anni (2). Le UC sono infezioni molto ricorrenti: un quarto delle pazienti con un pregresso episodio di cistite registra almeno altri 2 episodi di UC in 6 mesi, o più tradizionalmente, 3 uroculture positive in 12 mesi (2). La cistite ricorrente non complicata (RUC) è generalmente definita come 2-3 episodi di UC per anno con una coltura positiva negli ultimi 12 mesi (3). La recidiva da RUC è causata dalla permanenza nella flora vaginale dei batteri che inizialmente avevano causato UC; a causa di fattori precipitanti, i batteri rimasti silenti nel periodo asintomatico, ricolonizzano in seguito la vescica con conseguente RUC. *E. coli* infatti oltre a colonizzare le vie urinarie, ha la capacità di internalizzarsi nelle cellule uroteliali. Tale strategia mette al riparo dai trattamenti antibiotici e fa sì che il batterio fuoriesca dalle cellule ospiti, ricolonizzando il tratto urogenitale. Dato interessante è che il 60% delle recidive è postcoitale: l'episodio cistitico recidivante compare 24-72 ore dopo un rapporto sessuale (4). La penetrazione maschile, da una parte, provoca sull'uretra e sul trigono un'infiamma-

zione tissutale con conseguente attivazione delle comunità batteriche intracellulari di *E. coli*; dall'altra può agevolare l'ingresso di altri batteri virulenti nell'uretra con successiva diffusione vescicale e reinfezione. La diagnosi di UC si basa sulla raccolta anamnestica e sui segni clinici riportati dalla paziente ma anche e soprattutto sull'esame delle urine, urocultura e successivo antibiogramma. Il riscontro di una batteriuria maggiore di 1000 CFU/ml è sufficiente a confermare l'infezione in pazienti sintomatici. Dati convalidati dalla Letteratura Scientifica (5) e dalle Linee Guida Internazionali confermano che la terapia più comune per il trattamento di UC prevede l'utilizzo degli antibiotici (6). Inoltre, nei pazienti con RUC, si raccomanda generalmente la profilassi antibiotica a basso dosaggio e per diversi mesi (7). Tuttavia, spesso la terapia antibiotica non risolve in maniera definitiva il problema; per di più promuove la selezione di microrganismi resistenti che determinano l'insorgenza di un circolo vizioso che si autoalimenta causando infezioni recidivanti. Pertanto, a oggi, c'è una crescente domanda di trattamenti alternativi ai comuni antibiotici; le nuove strategie terapeutiche devono espletare azione antinfiammatoria e facilitare l'eliminazione del batterio uropatogeno. Studi clinici hanno investigato l'azione di molecole assunte per via orale. Il Cranberry titolato in PAC-A e il D-Mannosio sono i principi attivi sui quali è stata prodotta la maggiore quantità di evidenze. Il frutto del Cranberry contiene zuccheri, sali minerali e, soprattutto, proantocianidine (PAC). Esse sono oligomeri di lunghezza variabile suddivise in due gruppi: PAC-A e PAC-B. Si è visto come le PAC-A legandosi alle fimbrie di tipo P di *E. coli* impediscono l'adesione del batterio alle cellule uroepiteliali della vescica e la successiva colonizzazione con comparsa dell'infezione (8). Diversi studi hanno confermato che solo le PAC-A, grazie alla frazione oligomerica con doppio lega-

me di tipo A, sono in grado di legarsi alle fimbrie di *E. coli*. Il D-Mannosio, invece, intercetta il germe e ne impedisce l'adesione sulle cellule dell'epitelio vescicale, favorendone l'eliminazione con la diuresi. Inoltre, inibisce la formazione del biofilm batterico e contribuisce alla ristrutturazione della parete vescicale danneggiata (9). L'erba asiatica *Plectranthus barbatus*, nota anche come *Coleus forskohlii* Briq., contiene un diterpene chiamato forskolina, il quale è un potente attivatore di AMPc (10) (11) che a sua volta è coinvolto nel meccanismo di esocitosi batterica (12).

Pazienti e metodi

Questo è uno studio clinico volto a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione PAC-A e D-mannosio per la riduzione e la gestione delle recidive da cistite acuta non complicata occasionale e/o post-coitale. Lo studio in aperto, monocentrico, controllato verso storico paziente, è stato eseguito su 40 donne suddivise in due gruppi: Gruppo A e Gruppo B. Per il Gruppo A sono state arruolate 20 donne con diagnosi di RUC (3 episodi all'anno con coltura positiva negli ultimi 6 mesi); per il Gruppo B sono state arruolate 20 donne con diagnosi di RUC (3 episodi all'anno con coltura positiva negli ultimi 6 mesi) dopo rapporto sessuale. I criteri d'inclusione comprendevano quanto segue:

- donne con età ≥ 18 e ≤ 75 anni;
 - almeno terza infezione di UC in 12 mesi diagnosticata nei 6-9 giorni precedenti lo studio, e curata con antibiotici secondo le Linee Guida Internazionali sulla Pratica Clinica per il Trattamento delle Cistiti Acute Non complicate;
 - pazienti in grado di assumere terapia orale. I criteri di esclusione comprendevano:
 - gravidanza o allattamento;
 - paziente con infezione vaginale;
 - pazienti con sospetto di pielonefrite;
 - urolitiasi; emesi severa (4) HIV o altra immunodeficienza; diabete mellito; cancro; malattie croniche renali; ipertensione cronica;
 - allergia nota agli antibiotici usati nella terapia pre-studio per UC o a NeoCistin® PAC-A URTO o a NeoCistin® PAC-A PROTECT (NeoCistin® PAC-A contiene la Formula Brevettata n.1381761 Cranberry estratto secco titolato al 36% in Proantocianidine di cui l'85% in PAC-A + D-Mannosio + Vitamina C, inoltre contiene Coleus + Quercitina);
 - precedente chirurgia renale o vescicale; anomalie anatomiche dell'apparato urinario (valvole uretrali posteriori, vescica neurogena o qualsiasi ostruzione urinaria);
 - pazienti inclusi contemporaneamente in diversi studi clinici.
- È stato vietato, durante lo studio, l'uso concomitante di antibiotici, altri supplementi alimentari con Cranberry, probiotici,

spermicidi, inibitori Oligosaccaridici dell'aderenza batterica, estratti di *Escherichia coli* o vaccini, terapia estrogenica intravaginale. Inoltre, le pazienti sono state informate sulle pratiche d'igiene da adottare al fine di aiutarle nella prevenzione delle RUC, sull'assunzione adeguata di liquidi e alla minzione frequente e dopo il coito.

- Le pazienti del Gruppo A hanno intrapreso terapia orale costituita da 3 compresse/die di NeoCistin® PAC-A PROTECT (per 3 compresse: 36,72 mg PAC-A + 300 mg di D-Mannosio + 9 mg forskolina) per 10 giorni al mese, per un totale di 3 cicli di trattamento (uno al mese). A ogni ciclo, il trattamento iniziava immediatamente dopo la fine del flusso mestruale.
- Le pazienti del Gruppo B sono state sottoposte a un trattamento, della durata di 3 mesi, consistente nella somministrazione di 1 bustina di neoCistin® PAC-A URTO post rapporto sessuale più 1 bustina al mattino successivo (per 2 buste: 110,16 mg di PAC-A + 2600 mg di D-Mannosio + 15 mg di forskolina). Nessuna paziente ha abbandonato lo studio.

Scopo dello studio

Lo scopo del seguente studio è stato quello di indagare l'efficacia della somministrazione orale di:

- Gruppo A: 36,72 mg PAC-A + 300 mg di D-Mannosio + 9 mg forskolina al giorno (3 compresse di neoCistin® PAC-A PROTECT/die) per 10 giorni/mese, dopo 3 cicli di trattamento in donne con diagnosi di RUC;
- Gruppo B: 110,16 mg di PAC-A + 2600 mg di D-Mannosio + 15 mg di forskolina (2 bustine di neoCistin® PAC-A URTO) dopo 3 mesi di osservazione in donne con diagnosi di RUC dopo rapporto sessuale.

Nella riduzione dell'incidenza di recidive da RUC e dell'entità della sintomatologia ad essa correlata.

Raccolta dei dati

Per le partecipanti sono state programmate due visite per la raccolta dei dati, l'esame obiettivo, l'esame delle urine e l'urinocoltura; la prima visita (basale) di screening e inizio trattamento e la seconda alla 12° settimana di fine trattamento. Sono stati raccolti nelle cartelle cliniche delle partecipanti e attraverso interviste personali da parte di un professionista sanitario qualificato i seguenti dati: età, peso, altezza, numero episodi cistite (negli ultimi 3 mesi), numero episodi cistite dopo rapporto sessuale (negli ultimi 3 mesi), trattamenti utilizzati in precedenza, idratazione nell'ultima settimana, data ultimo ciclo mestruale/menopausa, numero di rapporti sessuali alla settimana, entità dell'igiene intima, minzione (ultima settimana), grado di stranguria e disuria. Sono stati inoltre riportati i risultati dell'esame urine e dell'urinocoltura.

Alla seconda visita sono stati valutati eventuali eventi avversi associati a trattamento con neoCistin® PAC-A PROTECT o con neoCistin® PAC-A URTO.

Valutazione dei sintomi e Analisi statistiche

I dati riguardanti i sintomi di disuria e stranguria sono stati raccolti da un operatore sanitario qualificato durante la visita basale e la seconda visita. A ogni sintomo la paziente forniva un punteggio da 0 a 3 a seconda dell'entità della sintomatologia (0: assente, 1: lieve, 2: moderato, 3: grave). È stato considerato statisticamente significativo un valore $p < 0,05$.

Risultati

Su 40 donne arruolate, nessuna ha abbandonato lo studio e tutte hanno completato il trattamento secondo le istruzioni fornite. Nei 3 mesi precedenti al trattamento, nella popolazione totale (40 donne) erano stati segnalati 230 episodi di RUC. Il trattamento con neoCistin® PAC-A ha mostrato un miglioramento significativo nella riduzione dell'incidenza da recidive di RUC occasionale e post-coitale: -81,7% di episodi totali post-trattamento ($p < 0,001$) (Figura 1). Nel Gruppo A, il trattamento con neoCistin® PAC-A PROTECT ha portato a una riduzione dell'89,3% degli episodi di cistite ricorrente post-trattamento rispetto al basale ($p < 0,001$): 9 episodi vs 84 (Figura 2). Nel Gruppo B l'incidenza di recidive da RUC post-coitale si era ridotta del 78,1% ($p < 0,001$) nel post-trattamento rispetto al basale: 30 episodi vs 137 (Figura 3).

Al basale, tutte le pazienti erano sintomatiche e il 100% ($n=40$) presentava un'urinocoltura positiva; in seguito a trattamento solo in 12 donne si è avuta positività all'urinocoltura (-70%; $p < 0,001$) (Figura 4). Riduzioni statisticamente significative dell'entità di disuria e stranguria sono state osservate nelle pazienti dopo il trattamento per 40 giorni con PAC-A e D-mannosio. Al basale, per il Gruppo A, il punteggio medio di stranguria era 1,93 e di disuria 2,13 rispetto a 1 e 0,80 registrati alla 12° settimana (riduzione del 48% per la stranguria e del 62% per la disuria). Per il gruppo B erano stati registrati, al basale, punteggi di stranguria e disuria pari, rispettivamente, a 1,60 e 1,65 verso i punteggi 0 e 0,75 registrati post-trattamento (riduzione del 100% per la stranguria e del 55% per la disuria) (Tabella 1). L'ematuria migliorava anch'essa rispetto al basale dopo il trattamento (25 casi vs 3). L'associazione PAC-A e D-mannosio è stata ben tollerata, nessuna paziente ha interrotto il trattamento e non sono stati osservati eventi avversi durante il periodo di trattamento di 3 mesi.

Riduzione Numero degli episodi totali

Totale popolazione studiata (40 donne - Cistite Ricorrente + Cistite Post Coitale)

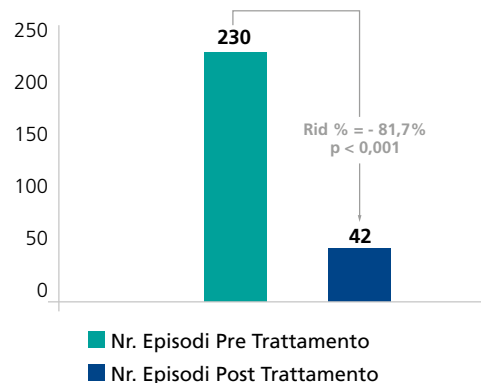


Fig. 1

Riduzione Numero Cistiti Ricorrenti

Totale popolazione studiata (20 donne)

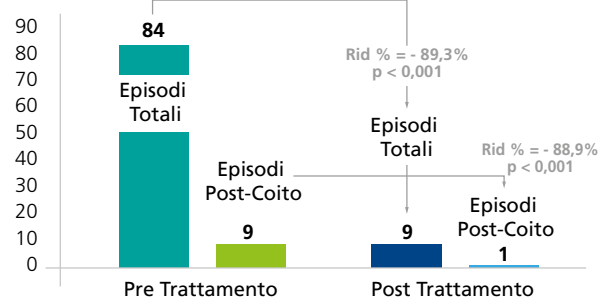


Fig. 2

RIDUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA DOLOROSA

	CISTITI RECIDIVANTI			CISTITI POST COITALI		
	PRE	POST	RID. %	PRE	POST	RID. %
STRANGURIA	1,93	1,00	-48%	1,60	0,00	-100%
DISURIA	2,13	0,80	-62%	1,65	0,75	-55%
TOTALE	2,03	0,90	-56%	1,63	0,38	-77%

Tab. 1

Riduzione Numero Cistiti Post-Coitali

Totale popolazione studiata (20 donne)

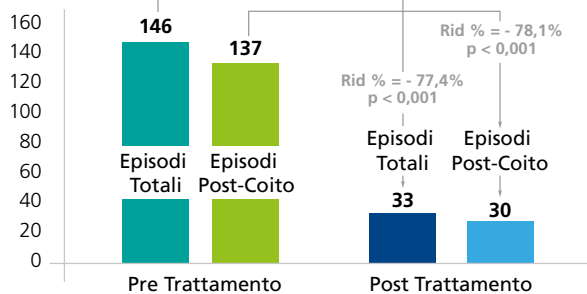


Fig. 3

Riduzione Numero Donne con Presenza di Microrganismi

Totale popolazione studiata (40 donne - Cistite Ricorrente + Cistite Post Coitale)

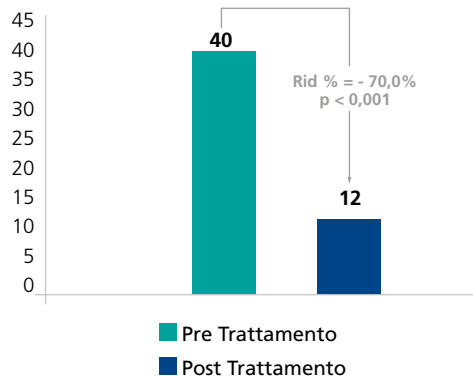


Fig. 4

Discussione

Lo scopo del presente studio è stato quello di indagare in modo prospettico gli effetti dell'associazione PAC-A D-mannosio sull'incidenza di recidive da cistite acuta non complicata in donne con diagnosi di RUC. Sono state considerate due tipologie di recidive da RUC: occasionale e post coitale. Il trattamento con 36,72 mg PAC-A + 300 mg di D-Mannosio + 9 mg forskolina al giorno in donne con cistite ricorrente e il trattamento con 110,16 mg di PAC-A + 2600 mg di D-Mannosio + 15 mg di forskolina in donne con cistite ricorrente post-coitale, per un periodo di osservazione di 12 settimane, è risultato essere associato a una riduzione significativa e tempestiva dell'incidenza di recidive da RUC. Contemporaneamente si è assistita a una riduzione dell'entità della sintomatologia correlata a RUC. Il trattamento ha dimostrato un eccellente profilo di sicurezza.

Conclusione

La cistite acuta ricorrente non complicata (RUC) è una condizione molto frequente e, nella maggior parte dei casi, può essere diagnosticata e trattata con successo. Nei pazienti con RUC, si raccomanda generalmente la profilassi antibiotica per diversi mesi; tuttavia, a causa dell'antibiotico-resistenza, trattamenti non farmacologici si stanno evolvendo per la gestione dell'infiammazione. I risultati del nostro studio suggeriscono come l'associazione PAC-A e D-mannosio sia efficace nel ridurre l'incidenza da RUC e di conseguenza nel migliorarne la sintomatologia. Tale associazione dovrebbe dunque essere considerata per la somministrazione di routine in pazienti con diagnosi di RUC, al fine di ridurre l'incidenza di recidive da RUC sia in donne che manifestano recidiva occasionalmente e sia in donne che manifestano recidiva post-coitale.

BIBLIOGRAFIA

1. Recurrent uncomplicated cystitis in women: allowing patients to self-initiate antibiotic therapy. *Prescrire Int.* 2014 Feb; 23(146): p. 47-9.
2. Nicolle L. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Dis Mon.* 2003 Feb 8; 49(2): p. 111-28.
3. Shawn D, Jeyapandy TD, Anil K. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.* 2011 Oct 5; 5(5): p. 316-322.
4. Stamatou K, Bovis C, Panagopoulos P, Lycoudt A. Sex-induced cystitis—patient burden and other epidemiological features. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology.* 2005 February; 32(3): p. 180-2.
5. Katchman E, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2005 November; 118(11): p. 1196-207.
6. Gupta K, Hooton T, Naber K, Wullt B, Colgan R, Miller L, et al. International Clinical Practice Guidelines for International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis.* 2011 March 1; 52(5): p. 103-20.
7. Albert X, Huertas I, Pereiró I, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 July 19;(3).
8. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2004 May 15; 38(10): p. 1413-9.
9. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014 Feb; 32(2): p. 79-84.
10. Metzger H, Lindner E. The positive inotropic-acting forskolin, a potent adenylate cyclase activator. *Arzneimittelforschung.* 1981; 31(8): p. 1248-50.
11. Seamon K, Daly J. Forskolin: a unique diterpene activator of cyclic AMP-generating systems. *J Cyclic Nucleotide Res.* 1981; 7(4): p. 201-24.
12. Song J, Bishop B, Li G, Grady R, Stapleton A, Abraham S. TLR4-mediated expulsion of bacteria from infected bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Sep 1; 106(35): p. 14966-71.