



DIREZIONE SANITÀ

Settore Assistenza Sanitaria e Socio-Sanitaria territoriale  
[assistenza.territoriale@regione.piemonte.it](mailto:assistenza.territoriale@regione.piemonte.it)

Il Dirigente

14 FEB. 2017

Torino,

Protocollo n. 4157/A2410A

Classificazione

Ai Direttori Generali

Ai Direttori Sanitari

**Aziende Sanitarie Regionali**

**OGGETTO: Trasmissione "Raccomandazioni per la Cistite Interstiziale (BPS/IC).**

Con la presente si invia il documento di Raccomandazioni per la Cistite Interstiziale (BPS/IC) elaborato dal Gruppo Tecnico per la BPS/IC del Piemonte e della Valle d'Aosta in accordo con il Centro Regionale di Coordinamento per le Malattie Rare.

Le Raccomandazioni allegate alla presente hanno lo scopo di definire idonei criteri diagnostici, clinici e strumentali, e percorsi terapeutici appropriati, sulla base della letteratura scientifica, e della buona pratica.

Si segnala che attualmente il Centro con maggior casistica segnalata nel registro delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta è la S.C. di Neuro-urologia dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Si prega di dare massima diffusione al suddetto documento a tutti gli operatori interessati.

Si coglie, altresì, l'occasione per ringraziare per la collaborazione tutti gli operatori e si porgono distinti saluti.

IL DIRIGENTE DEL SETTORE

Vittorio DEMICHELI

NM/dc





Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

# RACCOMANDAZIONI PER LA CISTITE INTERSTIZIALE (BPS/IC)

*(codice esenzione RJ0030)*

## Sommario

1. INTRODUZIONE .....	3
Premessa .....	3
Definizione e inquadramento generale della patologia .....	3
Cenni di eziopatogenesi .....	4
Cenni epidemiologici .....	5
Comorbidità .....	5
2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE .....	7
CRITERI DI ACCESSO AL PERCORSO E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO .....	8
Popolazione di riferimento e criteri di accesso .....	8
Criteri di diagnosi .....	9
Esenzione per malattia rara .....	10
APPROCCIO TERAPEUTICO .....	11
TRATTAMENTI CONSERVATIVI .....	12
TERAPIA FARMACOLOGICA ORALE .....	12
INSTILLAZIONI ENDO-VESCICALI .....	15
IDRODISTENSIONE VESCICALE + EVENTUALE RESEZIONE TRANS-URETRALE (TUR) .....	17
TRATTAMENTI DA RISERVARE A CASI PARTICOLARI .....	18
MONITORAGGIO .....	19
Operatori che possono essere coinvolti nella gestione della BPS/IC .....	19
Aggiornamento del protocollo .....	20
3 BIBLIOGRAFIA .....	21
4 REDAZIONE DEL DOCUMENTO .....	22
Coordinatore .....	22
Partecipanti al gruppo tecnico: .....	22
5 ALLEGATI .....	24
Allegato 1: Strutture sanitarie coinvolte .....	24
Allegato 2: Classificazione della BPS/CISTITE INTERSTIZIALE .....	25
Allegato 3: sistema standardizzato di valutazione della BPS/IC .....	26
Allegato 4: elenco delle malattie confondenti da porre in diagnosi differenziale con la BPS/IC .....	27

## 1. INTRODUZIONE

### Premessa

Essendo le **conoscenze** sulla patologia in rapida evoluzione, le strategie descritte in questo documento saranno soggette ad eventuali aggiornamenti per garantire ai pazienti i più aggiornati standard gestionali di pari passo con la ricerca. Le strategie e l'approccio raccomandati in questo documento sono derivati dalle evidenze scientifiche, dalle opinioni degli esperti e dai principi clinici di base presenti nelle Linee Guida delle più autorevoli Società Scientifiche Internazionali e da un processo di consenso condiviso tra esperti regionali del Piemonte e Valle d'Aosta e l'Associazione Italiana Cistite Interstiziale (AICI) in rappresentanza dei pazienti. Il Gruppo Tecnico per la BPS/IC del Piemonte e della Valle d'Aosta si è costituito nel 2012, sulla base della individuazione dei Presidi Ospedalieri che nel corso degli ultimi anni avevano seguito ed inserito casi di BPS/IC all'interno del Registro delle malattie Rare. L'obiettivo principale del gruppo Tecnico, in accordo con il Centro Regionale di Coordinamento per le Malattie Rare, è stato quello di definire idonei criteri diagnostici, clinici e strumentali, e percorsi terapeutico - assistenziali appropriati, sulla base della letteratura scientifica, delle Linee Guida Nazionali ed Internazionali e della buona pratica clinica. Le Strutture Sanitarie coinvolte hanno anche identificato, di fatto, una "rete", con lo scopo di fornire una presa in carico adeguata ai diversi livelli di complessità (**Appendice I**). Il lavoro prodotto dal Gruppo Tecnico ha come finalità non solo la corretta gestione di tali pazienti ma anche il censimento di nuovi e vecchi casi, la diffusione delle raccomandazioni contenute ai Medici di Medicina Generale e agli altri Specialisti coinvolti.

Sui siti <http://www.iss.it/cnmr/> e <http://www.malattierarepiemonte-vda.it> e <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> sarà possibile ottenere i riferimenti relativi ai Centri suddetti e a quelli in cui è possibile effettuare la diagnosi e la presa in carico.

### Definizione e inquadramento generale della patologia

La BLADDER PAIN SINDROME (BPS) o sindrome del dolore vescicale rappresenta, nella recente accezione del termine, una relativamente nuova entità nosologica, caratterizzata principalmente dal sintomo dolore, che si inserisce nell'ambito del cosiddetto "dolore pelvico cronico" e che sostituisce o meglio ingloba, quella condizione patologica più nota, conosciuta con il termine di CISTITE INTERSTIZIALE (IC). Negli ultimi anni si è assistito, da parte delle più autorevoli società scientifiche internazionali, ad un progressivo tentativo di standardizzare la terminologia che risulta, di fatto, ancora in corso. Ciononostante, non esiste ad oggi una nomenclatura **universalmente** accettata (2013, International Consultation on Incontinence). Per tale ragione la nomenclatura annovera anche altri termini come Ulcerative Interstitial cystitis (1969 - Hanash e Pool), NonUlcerative Interstitial cystitis (1978 - Messing e Stamey), Painful Bladder Syndrome - PBS (2002 - International Continence Society), Hypersensitive Bladder Syndrome - HBS (2009 - East Asian **Guideline**). Il bias terminologico deriva innanzitutto dall'assenza di conoscenze etiologiche, patogenetiche e fisiopatologiche certe e di criteri diagnostici standardizzati e si ripercuote ovviamente anche sulle valutazioni epidemiologiche. La definizione maggiormente accreditata e recepita dall' International Consultation on Incontinence (ICI), cui facciamo riferimento nella stesura di questo documento, è quella proposta nel 2008 dall'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) che con il termine di BPS intende quella condizione clinica "persistente" caratterizzata dalla "presenza, da almeno 6 mesi, di un dolore pelvico percepito come riferibile alla vescica e che si accompagna ad almeno un sintomo minzionale, quali il persistente forte stimolo a mingere e la pollachiuria". Tale definizione risulta in linea con la tassonomia delle altre sindromi dolorose pelviche ed esprime **esclusivamente** un concetto clinico, ossia si limita a descrivere un corteo di sintomi che caratterizzano una condizione clinica. Poiché numerose patologie note possono manifestare gli stessi sintomi presenti nella suddetta definizione, per poter porre la diagnosi di BPS, è implicito l'obbligo di escludere, attraverso un

opportuno iter diagnostico strumentale le cosiddette "malattie confondenti". L'approfondimento diagnostico strumentale, come suggerito dall'ESSIC, consente, inoltre, di effettuare una vera e propria "classificazione / fenotipizzazione della BPS" in base all'aspetto cistoscopico ed istologico. Secondo tale Classificazione, in un sottogruppo di pazienti, è possibile riscontrare la presenza di aspetti endoscopici ed istologici specifici, anche se non patognomonici, che depongono per una infiammazione cronica della parete vescicale. In questo caso, a nostro parere, secondo le più recenti acquisizioni, è giustificato parlare propriamente di CISTITE INTERSTIZIALE (IC). Ciononostante, anche in assenza di approfondimenti classificativi specifici, il termine IC risulta associato a quello di BPS, come ribadito dall'ICI, in quanto ad oggi è l'unico termine riconosciuto da parte dei diversi Sistemi Sanitari nell'ambito delle normative che regolano l'erogazione delle esenzioni dei pazienti affetti da malattie rare.

La patologia insorge solitamente in maniera subacuta per poi svilupparsi completamente nel giro di mesi o di pochi anni. Pur essendo una malattia cronica a carattere evolutivo non necessariamente si assiste ad un peggioramento progressivo. Esiste una variabilità sintomatologica che spazia da casi in cui la patologia si manifesta con sintomi modesti a quelli in cui il corteo sintomatologico è tale da incidere significativamente sulla qualità di vita sino a rendere la persona affetta inabile alle attività quotidiane. In genere il quadro clinico raggiunge lo stadio di maggiore intensità sintomatologica entro 5 anni dalla sua insorgenza.

## Cenni di eziopatogenesi

Dal punto di vista eziologico non vi sono delle certezze bensì delle ipotesi:

- **difetto negli strati di rivestimento della mucosa vescicale (urotelio).** Questo rivestimento è formato dai cosiddetti GAG (glicosaminoglicani), mucopolisaccaridi che hanno il ruolo di rendere l'urotelio impermeabile all'urina e resistente ai microtraumi. Per cause ancora in parte sconosciute, questi GAG perdono in parte la loro funzione, facendo sì che la parete vescicale diventi porosa e permettendo all'urina di penetrare all'interno della parete vescicale. Si formano quindi piccole ulcerazioni e fessure che facilitano il passaggio dell'urina all'interno della parete vescicale, provocando una infiammazione cronica.
- **iperattivazione mastocitaria** (cellule che hanno un ruolo chiave nel processo infiammatorio): in pazienti affetti da CI/BPS è stato riscontrato il doppio del numero di mastociti attivati nell'urotelio e dieci volte di più nel detrusore rispetto al gruppo di controllo.
- **ipotesi autoimmune:** giustificherebbe la presenza di patologie ad eziologia comune che sono spesso associate alla BPS/CI come la fibromialgia, la sindrome dell'intestino irritabile, la sindrome della stanchezza cronica, sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, Lupus, tiroidite di Hashimoto, cefalea essenziale ed altre.
- **infiammazione neurogenica:** dal midollo spinale si determinerebbe un aumento di impulsi che provocherebbero una stimolazione continua sui nervi, responsabili del funzionamento vescicale, provocando un'infiammazione cronica (neuroflogosi).
- **infezioni batteriche ricorrenti:** possono scatenare il processo dell'infiammazione cronica come suggerito dal fatto che moltissime persone affette da questa patologia riferiscono l'esordio dei loro sintomi con cistiti ricorrenti di natura batterica.
- **predisposizione genetica:** un recente lavoro ha evidenziato come le parenti di sesso femminile di primo grado di pazienti con BPS/IC hanno un rischio 17 volte maggiore, ipotizzando una **possibile** predisposizione genetica nell'insorgenza della malattia. Posta diagnosi di CI è importante verificare se altri familiari sono o sono stati affetti dagli stessi sintomi.

## Cenni epidemiologici

Gli studi epidemiologici per determinare la prevalenza della malattia nella popolazione, basandosi su metodi diversi, hanno portato a stime talvolta completamente differenti. Il più importante lavoro epidemiologico è stato condotto nel 1975 sulla popolazione della città di Helsinki (circa 1 milione di abitanti) e riporta una prevalenza di 18,1/100.000 nel contesto della popolazione femminile (10,6/100.000 nella popolazione generale) ed una incidenza annuale di nuovi casi nel sesso femminile di 1,2/100.000.

In Giappone, la prevalenza riportata è di 1,2/100.000 nella popolazione generale e 4,5/100.000 nella popolazione femminile con un rapporto F-M 5,8:1, mentre negli Stati Uniti, in uno studio condotto su una popolazione di giovani donne dell'Università di San Diego viene riportata una prevalenza del 10%. L'unico fattore di rischio accertato è rappresentato dal genere femminile con un rapporto F:M = 9:1. Sembra essere più comune tra le donne ebraiche mentre alcuni lavori suggeriscono una bassa prevalenza nella popolazione nera. La patologia insorge in media intorno ai 40 anni, anche se sempre più frequenti sono le diagnosi in età adolescenziale e giovanile. La crescente prevalenza ed incidenza della patologia, così come la diagnosi in età più precoce, deriva verosimilmente dalla maggiore attenzione con la quale, in ambito specialistico, la si sospetta e la si indaga.

## Comorbilità

Sono descritte associazioni con:

- LES (Lupus Eritematoso Sistemico)
- Sindrome di Sjogren
- Fibromialgia
- Morbo di Chron
- Sindrome dell'intestino irritabile
- Sindrome della Stanchezza Cronica
- Tiroidite
- Vulvodinia
- Eemicrania
- Artrite Reumatoide
- Endometriosi (30%)
- Prostatiti Croniche
- Disfunzioni del Pavimento Pelvico

Alcune di queste associazioni suggeriscono un possibile ruolo comune del sistema immunitario nella patogenesi (alterata regolazione sistemica del sistema immunitario). In molti casi l'elemento fisiopatologico comune è rappresentato dal mastocita iperattivo. Infiltrazioni tessutali di mastociti iperattivi sono state evidenziate nella CI, nell'endometriosi, nella vestibolite, nella parete del colon nella sindrome dell'intestino irritabile e nella fibromialgia.

Infine i pazienti con BPS/IC sviluppano più frequentemente disturbi psichici come depressione, ansia e attacchi di panico.

Di seguito vengono approfondite alcune di queste associazioni.

### **ENDOMETRIOSI**

L'endometriosi può rappresentare al tempo stesso una malattia confondente o una comorbilità (30% coesistenza con la BPS - Evil Twins of the chronic pelvic pain syndrome). Quindi quando è presente BPS occorre anche pensare alla endometriosi e viceversa. Sintomi suggestivi: Dismenorrea grave (dolore mestruale limitante l'attività lavorativa o relazionale), Dispareunia profonda, Dischezia catameniale (disturbi dell'alvo

correlati al ciclo mestruale: può essere diarrea, stipsi o dolore alla defecazione), Subfertilità (ricerca di gravidanza con rapporti mirati da più di 6 mesi).

Se tali sintomi sono particolarmente importanti e prevalenti e comunque quando il sospetto di **Endometriosi** è elevato **inviare al ginecologo o agli ambulatori di ginecologia, con esperienza nella presa in carico delle pazienti affette da endometriosi.**

Se tali sintomi non sono particolarmente rilevanti, è utile impostare una terapia Estroprogestinica **Continuativa** (abolizione delle mestruazioni) per 3 mesi (EstroProgenestici a basso dosaggio: Estinette, Gestodiol 20 mcg, Lestronette, Yasminelle, etc ). E' possibile interrompere il trattamento una settimana al mese, senza inficiare il test diagnostico. Nel caso in cui la paziente riferisca un miglioramento dei suddetti sintomi il sospetto di endometriosi appare rafforzato e quindi **inviare al ginecologo con esperienza nella presa in carico delle pazienti affette da endometriosi.**

#### **SINDROMI PROCTOLOGICHE**

Le principali sindromi proctologiche riscontrabili nelle pazienti affette da BPS-IC sono: Dolore anale spontaneo o collegato alla defecazione (15-87%), Stipsi con caratteristiche prevalenti da Ostruita Defecazione (27-40%), Irritable Bowel Syndrome (38-50%, le pazienti con CI ed irritable bowel syndrome hanno in circa 80% dei casi una polluzione batterica a carico dell'ileo che se curata conduce a netto **miglioramento sintomatologico** sia urologico che intestinale), Sindrome del pavimento pelvico spastico che non si riduce durante la defecazione (è verosimile che le comuni patologie proctologiche come ragadi ed emorroidi siano maggiormente presenti in queste pazienti). In presenza di tali sintomi si consiglia di effettuare la **consulenza proctologica.**

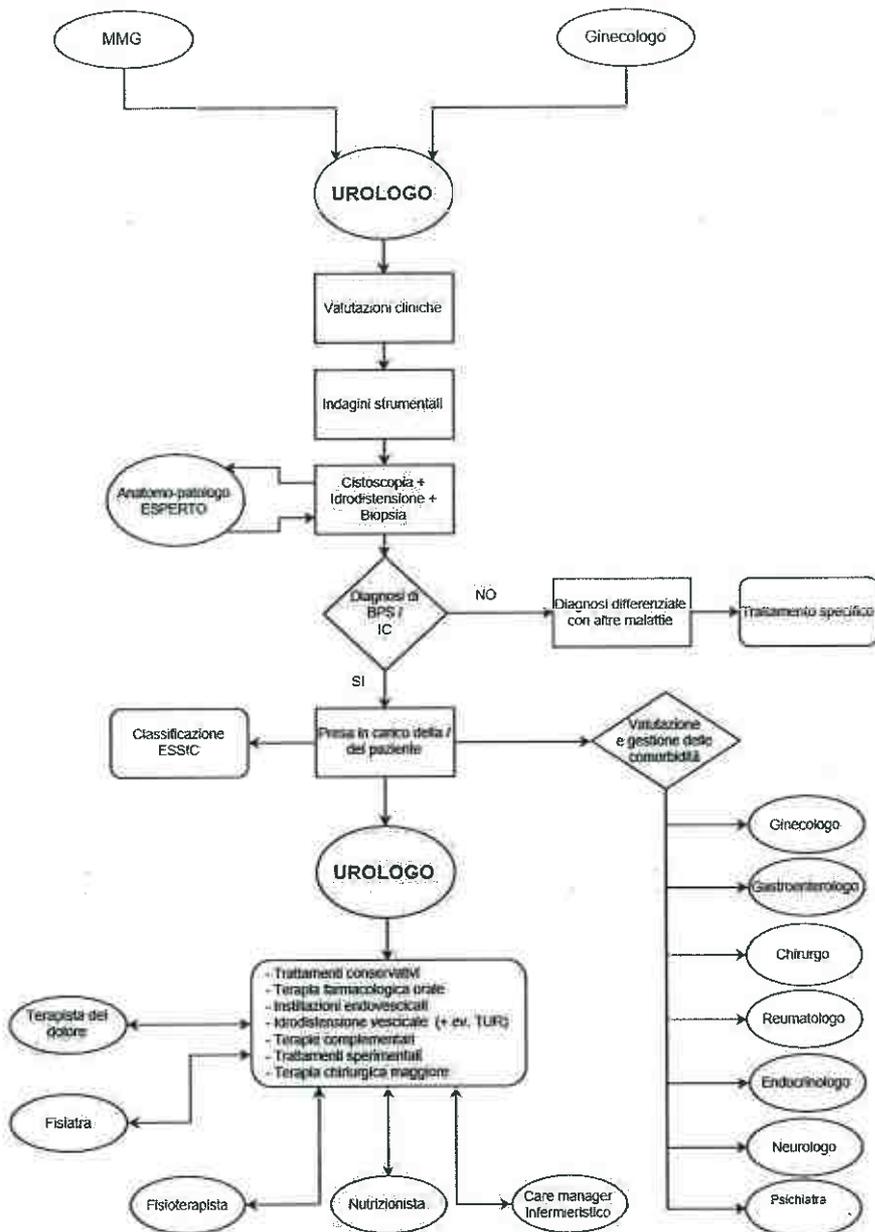
#### **DISTURBI PSICO-SESSUALI**

Occorre considerare che la BPS/IC, analogamente ad altre patologie croniche dolorose, è spesso associata con maggiori livelli di frequenza, rispetto alla popolazione normale, a disturbi mentali tra cui disturbi d'ansia, insonnia, disturbo d'attacco di panico (14%) e disturbi depressivi (5%-50%). I soggetti che presentano sia il dolore cronico che la depressione hanno sintomi più severi ed una prognosi peggiore per entrambi i disordini. La letteratura segnala anche un aumentato rischio di suicidio. Il miglioramento dell'ansia, della **depressione** e del catastrofismo può portare ad un miglioramento del dolore e della conseguente disabilità.

Quindi in presenza di alterazioni del ritmo sonno veglia (insonnia o ipersonnia), inappetenza con calo ponderale o iperfagia, ansia libera o somatizzata, timori ipocondriaci, deflessione dell'umore con visione pessimistica del futuro, idee di colpa, perdita di volontà e di piacere, idee di morte, astenia, cambiamenti delle abitudini con ritiro sociale, rallentamento ideomotorio, sintomi somatici multipli (dolori migranti di sede, tachicardia, diarrea, senso di soffocamento, paura di morire o impazzire), compromissione della funzione sessuale (nel 54%-70% dei casi), etc. E' **indicata una valutazione psichiatrica.**

## 2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE

### PERCORSO DIAGNOSTICO - TERAPEUTICO BPS / CISTITE INTERSTIZIALE (IC)



## CRITERI DI ACCESSO AL PERCORSO E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

### Popolazione di riferimento e criteri di accesso

Pazienti, prevalentemente di **sexso femminile** con età compresa tra **30-40 anni**, che presentano, **da almeno 6 mesi**, un **dolore pelvico percepito come riferibile alla vescica** che si accompagna ad **almeno un sintomo minzionale**, quali il persistente forte stimolo a mingere e la pollachiuria.

Talvolta il dolore può essere accompagnato da disagio/pressione sempre riferiti alla vescica, irradiato all'uretra o alla regione perineale. Il dolore non obbligatoriamente può correlarsi al riempimento vescicale ed attenuarsi con lo svuotamento. Non è infrequente la coesistenza di dispareunia.

Talvolta i sintomi insorgono dopo uno o più episodi di cistite acuta batterica e diventano persistenti nonostante le urinocolture spesso negative.

La sintomatologia solitamente **insorge in maniera subacuta** per poi svilupparsi completamente nel giro di mesi o di pochi anni. Può avere un andamento di tipo fluttuante con acuzie ed apparenti remissioni. Alcune pazienti riferiscono esacerbazioni in occasione dell'assunzione di particolari cibi.

In accordo con quanto previsto dalla normativa sulle malattie rare, **posto il sospetto clinico della patologia, viene rilasciata l'esenzione temporanea per tutti gli accertamenti finalizzati all'inquadramento diagnostico. L'esenzione decade se gli esiti non sono correlati con la patologia in esame.**

## Criteri di diagnosi

<b>Elementi clinici</b>	<p><b>Obbligatori</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenza, da almeno 6 mesi, di un dolore pelvico percepito come riferibile alla vescica e che si <b>accompagna</b> ad almeno un sintomo minzionale, quali il persistente forte stimolo a mingere e la pollachiuria.</li> <li>• Esclusione delle “malattie confondenti”.</li> </ul> <p><b>Facoltativi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore vaginale/scrotale, perineale, anale</li> <li>• Dolore che si accentua con il riempimento della vescica</li> <li>• Disuria</li> <li>• Dispareunia (dolore in relazione all'attività sessuale)</li> </ul>
<b>Elementi strumentali principali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cistoscopia in anestesia spinale (o generale profonda) con idrodistensione ad una pressione di 80 cmH<sub>2</sub>O:</b> consente di escludere altre patologie vescicali (da effettuare sempre) ed evidenziare aspetti diagnostici specifici, anche se non patognomonic, (glomerulazioni, ulcere di Hunner, riduzione della capacità vescicale anatomica). In presenza di ulcera di Hunner può essere indicata la folgorazione/resezione della stessa.</li> <li>• <b>Biopsia vescicale profonda</b> preferibilmente su 3 campioni dalle pareti laterali e dalla cupola vescicale + eventuali altre biopsie in sedi con anomalie della mucosa (solo se indicata). È importante che le biopsie comprendano il muscolo detrusore. L'esito negativo per quanto riguarda la mastocitosi detrusoriale consente comunque di effettuare la diagnosi e la certificazione di BPS/IC se gli altri criteri sono rispettati. <b>NB RUOLO DEL PATOLOGO</b> Il patologo consente di escludere il carcinoma in situ (CIS) e altre forme di cistite e di evidenziare alterazioni morfologiche specifiche, anche se non patognomoniche, quali infiltrato infiammatorio e/o tessuto di granulazione e/o mastocitosi del detrusore e/o fibrosi interfascicolare. Si raccomanda di riportare il dato del conteggio relativo al frammento bioptico con il numero maggiore di mastociti nel detrusore (blu di toluidina o Giemsa):       <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;20 mast-zellen/mm quadrato (non mastocitosi)</li> <li>- &gt;20&lt;28: zona grigia</li> <li>- &gt;28 mast-zellen/mm quadrato (mastocitosi)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nota:</b> segnalare, nella richiesta inviata al patologo, l'eventuale sospetto di BPS/IC e riportare l'aspetto <b>endoscopico</b> vescicale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Con i dati desunti dalla cistoscopia e dall'esame istologico si consiglia di effettuare la fenotipizzazione in base alla <b>Classificazione ESSIC (Allegato 2)</b>.</li> <li>○ Nella conduzione del percorso diagnostico il gruppo di lavoro che ha redatto il presente PDTA consiglia di utilizzare il <b>SISTEMA STANDARDIZZATO DI VALUTAZIONE DELLA BPS/IC</b>, elaborato dal Gruppo Tecnico. Si tratta di una griglia costituita da 12 caselle, ognuna delle quali indaga un particolare aspetto della patologia. La griglia costituisce da un lato uno strumento semplice e immediato per caratterizzare il quadro clinico e poterne seguire le variazioni nel tempo e anche una sorta di guida metodologica nell'approccio alla patologia (<b>Allegato 3</b>).</li> </ul>

<b>Elenco degli accertamenti ritenuti appropriati per la diagnosi e la classificazione della malattia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esame fisico pelvico incluso vaginale e vulvare con valutazione dei Tender e Trigger Point (sempre)</li> <li>• Calibraggio uretrale (se indicato)</li> <li>• Esplorazione rettale nel maschio (sempre)</li> <li>• Esame urine completo (sempre) □ Urinocoltura (sempre)</li> <li>• Citologia urinaria su 3 campioni per ricerca di atipie cellulari e Cellule Tumoral Maligne (CTM) nel sedimento (sempre)</li> <li>• Tampone uretrale per ricerca micoplasmi, chlamydia (sempre)</li> <li>• Tampone vaginale per ricerca micoplasmi, chlamydia (sempre)</li> <li>• Ricerca di BK (bacillo di Koch) nelle urine (se indicata)</li> <li>• Ecografia addome superiore ed inferiore con valutazione del residuo post-minzionale (sempre)</li> <li>• Ecografia trans-labiale/perineale (se indicata)</li> <li>• Diario minzionale con orario e volume urinario di ogni minzione, almeno per 3 gg anche non consecutivi (sempre)</li> <li>• Uroflussometria (in caso di sintomi della fase di svuotamento)</li> <li>• Esame urodinamico (se indicato)</li> <li>• Cistoscopia con idrodilatazione ad una pressione di 80 cmH2O in anestesia spinale/narcosi profonda (sempre)</li> <li>• Biopsia vescicale profonda (critica per la diagnosi); l'esito negativo consente comunque di effettuare la diagnosi e la certificazione di CI/BPS se gli altri criteri sono rispettati.</li> <li>• Scale di misurazione del dolore (VAS - Visual Analogue Scale) (sempre)</li> <li>• Questionari: Pelvic Pain and Urgency/Frequency Scale (PUF), O'Leary-Sant IC (ICSI-ICPI), QoL (IPSS) (sempre).</li> </ul>
<b>Condizioni cliniche correlate con la BPS/IC da non certificare</b>	<p>Le possibili patologie confondenti da porre in diagnosi differenziale con la BPS/IC sono indicati nell'<b>allegato 4</b>. Occorre comunque sottolineare come la diagnosi di una malattia confondente non esclude necessariamente una diagnosi di BPS/IC.</p>

### Esenzione per malattia rara

Se risultano soddisfatti i Criteri diagnostici occorre:

1. inserire il paziente **nel Registro MARARE**
2. rilasciare il **Certificato di richiesta di esenzione** temporanea (nel caso non siano ancora stati accertati tutti i dati necessari per una diagnosi di certezza) o definitiva.
3. prescrivere il **Piano Terapeutico**

Aspetti amministrativi essenziali per poter accedere alle tutele previste.

Per poter ottemperare alla registrazione l'operatore deve munirsi delle credenziali di accesso al sistema informatico di registrazione.

<http://www.ruparpiemonte.it/cms/servizi-rupar/servizio/255-registro-pazienti-affetti-da-malattie-rare.html>

## APPROCCIO TERAPEUTICO

Un qualsiasi trattamento in medicina per poter essere quanto più efficace possibile deve poter agire su elementi certi, rappresentati dalle cause di un evento patologico o dal meccanismo fisiopatologico attraverso il quale l'evento patologico si realizza. Il trattamento migliore è ovviamente quello che agisce sulle cause in quanto è potenzialmente in grado di agire sugli elementi scatenanti l'evento patologico. Nella BPS-IC, pur riconoscendo una eziologia multifattoriale, non esistono delle certezze assolute sulle cause alla base della patologia, quindi, di fatto, non possiamo disporre di trattamenti causali certi. L'altro elemento su cui dovrebbe basarsi l'efficacia di un trattamento è la conoscenza della patogenesi e del meccanismo fisiopatologico, ossia quella catena di eventi responsabili del danno (inteso come "menomazione" organica o funzionale). Anche in questo caso per la BPS-IC non esistono certezze assolute piuttosto delle teorie e delle ipotesi.

Le teorie più accreditate focalizzano l'attenzione sulla **DISFUNZIONE DELLA PARETE VESCICALE** ossia la perdita dello strato protettivo della vescica, sull'**ATTIVAZIONE DEI MASTOCITI** e sul ruolo della cosiddetta **INFIAMMAZIONE NEUROGENA** mediata dalle fibre nervose-C. La catena di eventi alla fine può esitare in una fibrosi con coartazione della vescica stessa. Un evento iniziale determina un insulto vescicale che anziché autolimitarsi innesca una cascata di eventi che perpetuano il danno sino ad esitare in una condizione dolorosa vescicale cronica associata a disturbi minzionali. Ed è proprio su questi elementi, considerati cruciali nello sviluppo della malattia, che sono in gran parte rivolti i trattamenti di cui disponiamo attualmente. Non meno importanti sono le modifiche nervose a carico del midollo spinale che possono condurre al cosiddetto **DOLORE NEUROPATICO CRONICO**.

Allo stato attuale non esiste un unico trattamento che risulti efficace in tutti i casi. Alcuni autori consigliano di procedere con un singolo trattamento alla volta e valutarne il risultato, in base al quale sostituire o aggiungere un'altra modalità di trattamento. Altri consigliano il cosiddetto trattamento multimodale sin dall'inizio.

Secondo alcuni autori la scelta del trattamento deve tener conto della predominanza dei sintomi:

- se prevale il sintomo dolore (ed è particolarmente severo), esso deve essere il primo target del trattamento farmacologico; deve essere affrontato sin dall'inizio possibilmente sotto il **controllo dello specialista algologo**;
- se prevalgono i disturbi urinari si opta all'inizio per un trattamento conservativo (terapia comportamentale, dieta, analgesici, antimuscarinici, rilassamento del pavimento pelvico); in caso di insufficiente beneficio si passa alla terapia specifica orale o endocavitaria.

Infine non vi sono evidenze a dimostrazione della tesi secondo cui un trattamento precoce influenzi la storia naturale o il decorso della malattia.

Ciò su cui la maggior parte delle linee guida concordano è comunque di "procedere dalle soluzioni terapeutiche più semplici e conservative a quelle via via più complesse ed invasive".

L'algoritmo terapeutico dovrebbe quindi procedere usando le terapie più conservative come prima linea di trattamento (terapie comportamentali, terapie orali). Se il controllo dei sintomi è inadeguato per una qualità della vita accettabile, si può passare alla seconda linea di trattamenti (terapie endovesicali).

Possono essere presi in considerazione multipli e simultanei trattamenti (approccio multimodale), controllandone l'efficacia mediante la valutazione periodica dei sintomi.

Se i trattamenti sono o diventano inefficaci, questi dovrebbero essere sospesi e sostituiti.

La gestione del dolore deve essere tra i primi target da trattare per la sua importanza sulla qualità della vita. Se il dolore sfugge al controllo, il paziente deve essere **affidato allo specialista in terapia del dolore**. L'approccio

multidisciplinare è indispensabile sia per il trattamento della patologia primaria sia delle patologie secondarie associate.

Si ritiene opportuno sottolineare che in mancanza di evidenze scientifiche codificate la scelta della strategia terapeutica, intesa come scelta del trattamento, modalità di somministrazione e durata, sono decise dal medico specialista in accordo e tenendo conto delle necessità e peculiarità di ogni singolo paziente.

## TRATTAMENTI CONSERVATIVI

Si tratta di tutta una serie di strategie consigliate come primo approccio, volte complessivamente a migliorare la qualità della vita ed aumentare la compliance verso la malattia e gli altri trattamenti. Nella maggior parte si tratta di "consigli" basati su studi non controllati e opinioni di esperti

### Terapia comportamentale

Compilazione di un diario frequenza/volume delle minzioni; controllo della idratazione; training della muscolatura del pavimento pelvico (in casi selezionati); training vescicale (incrementando **gradualmente** l'intervallo tra le minzioni). Soprattutto nei casi in cui prevale il sintomo frequenza rispetto al dolore. Per tale tipo di approccio è molto importante la uro-riabilitazione.

### Terapia riabilitativa

In alcuni casi particolari è necessario il trattamento del pavimento pelvico. La presa in carico riabilitativa avviene all'atto della **visita specialistica fisiatrice** e prevede l'elaborazione di un Progetto Riabilitativo Individuale mirato a ridurre il dolore, ridurre i sintomi concomitanti, correggere l'alterata **funzionalità** in ambito posturo-dinamico, in ambito urologico, colo proctologico, sessuologico con obiettivo ultimo sul benessere dell'individuo. Ovviamente solo dalla valutazione scaturirà quali obiettivi possono essere perseguibili e in che tempi, elementi fondamentali per la definizione del progetto riabilitativo. Vi sono alcuni lavori, per la maggior parte con bassi livelli di evidenza, che dimostrano come il trattamento riabilitativo del pavimento pelvico (trattamento miofasciale, trattamento dei trigger points) possa portare a un miglioramento nell'ambito del dolore e dei sintomi minzionali nella BPS/IC attraverso l'utilizzo di molteplici strumenti (tecniche manuali, **counselling**, terapia comportamentale, biofeedback, elettroterapia, ultrasuonoterapia, terapia farmacologica). Il trattamento riabilitativo viene riportato come trattamento di seconda linea, anche nell'ambito di un approccio multimodale.

### Consigli dietetici

Informazioni al riguardo possono essere fornite dallo specialista curante.

## TERAPIA FARMACOLOGICA ORALE

La terapia orale rappresenta il primo cardine terapeutico della BPS-IC. Nonostante numerosi farmaci orali siano stati utilizzati, solo pochi sono quelli per i quali esiste un buon livello di evidenza:

### FARMACI ORALI ritenuti appropriati per il trattamento della BPS/IC per i quali esiste un discreto livello di evidenza

**Amitriptilina cloridrato** (*livello evidenza 2, raccomandazione B*)

*Dosaggio: 2-15 gocce/die*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, Dolore intenso*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi*

*Antidepressivo tricyclic con numerosi effetti (analgesico, stabilizzante i mastociti, azione sedativa, facilitante il riempimento vescicale). Eff. coll: secchezza delle fauci, stipsi, sedazione, aumento di peso (anticolinergici). Unico farmaco orale con elevata raccomandazione basata su studi consistenti. (prima scelta)*

**Pentosano polisolfato sodico (PPS) (livello evidenza 1, raccomandazione D)**

*Dosaggio: 300 mg/die*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi (in alcuni casi la terapia può essere proseguita anche per un tempo maggiore prima di valutarne l'efficacia).*

*E' un eparinoide che escreto in piccola parte nelle urine reintegra lo strato dei glicosaminoglicani, stabilizza i mastociti, esercita un effetto antinfiammatorio (in Italia è commercializzato solo per l'indicazione antitrombotica, anticoagulante e fibrinolitica). È il solo medicamento orale approvato dalla FDA per il sintomo dolore nella BPS/IC. La bassa concentrazione di sostanza attiva nelle urine (1-3%) spiega i tempi piuttosto lunghi (3-9 mesi) prima di osservare l'effetto clinico. Molto studiato ma con risultati molto controversi (conflicting RCT) quindi il grado di raccomandazione è sostanzialmente basso. (seconda scelta)*

**Idroxizina cloridrato (livello evidenza 1, raccomandazione D)**

*Dosaggio: 50-75 mg/die*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC,*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi*

*Antistaminico antagonista dei recettori H1. L'efficacia sembra dimostrata, dopo 2-3 mesi di trattamento, da diversi studi ma non confermata in trials vs placebo per cui non può essere espressa una raccomandazione. (seconda scelta)*

*Può essere utile stabilire un programma terapeutico individualizzato che combini più trattamenti, ad esempio, la modificazione della dieta + assunzione di un antidepressivo Tricyclic + pentosano polisolfato sodico + un analgesico per gli episodi dolorosi acuti.*

**FARMACI ORALI ritenuti utili per il trattamento della BPS/IC per i quali occorre seguire i criteri per terminare la terapia sotto riportati (si sottolinea che l'utilizzo di questi farmaci non è supportato da studi controllati)**

Si tratta di farmaci eventualmente da utilizzare in associazione con altri trattamenti.

**Cimetidina**

*Dosaggio: 200 mg/die*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, Riduzione mastocitosi*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi*

*Antagonista dei recettori H2*

**Antidolorifici (paracetamolo ed antinfiammatori non steroidei)**

*Dosaggio: Variabile a seconda della molecola e della via di somministrazione*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, controllo del Dolore intenso acuto*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 7 giorni*

*Si consiglia la somministrazione sotto controllo del medico di famiglia.*

**Pregabalin**

*Dosaggio: 25-200 mg/die*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, Dolore intenso*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi*

*Se il trattamento deve essere interrotto si raccomanda che ciò avvenga in maniera graduale almeno nell'arco di una settimana. Si consiglia la somministrazione sotto controllo dello specialista in Terapia del dolore.*

### **Gabapentin**

*Dosaggio: 300-900 mg/die*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, Dolore intenso*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi*

*Se il trattamento deve essere interrotto si raccomanda che ciò avvenga in maniera graduale almeno nell'arco di una settimana. Si consiglia la somministrazione sotto controllo dello specialista in Terapia del dolore. (2a scelta)*

### **Benzodiazepine**

*Dosaggio: Variabile a seconda della molecola e della via di*

*somministrazione Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, Disturbi*

*d'ansia Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi.*

*In caso di scarso controllo dei sintomi si consiglia la somministrazione sotto controllo dello psichiatra.*

### **Opioidi**

*Dosaggio: Variabile a seconda della molecola e della via di somministrazione*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, Dolore intenso, Casi selezionati NON RESPONDER*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi*

*Si consiglia la somministrazione sotto controllo dello specialista in Terapia del dolore.*

### **Montelukast sodico**

*Dosaggio: 10 mg/die*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 3 mesi*

*Antagonista dei recettori dei leucotrieni D4. Uno studio ha riportato una significativa riduzione del dolore, della pollachiuria e della nicturia, ma sono necessari studi placebo-controllati.*

### **Flavossato + Propifenazone**

*Dosaggio: 1cpr (200+250 mg)/1-3 volte/die*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, dolore intenso*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 7 giorni*

*Si consiglia la somministrazione sotto controllo del medico di famiglia.*

### **Antibiotici**

*Utilizzo giustificato, in presenza di diagnosi di BPS/IC, solo in caso di infezione urinaria accertata dall'esame colturale; non esiste alcuna evidenza che suggerisca il loro utilizzo in assenza di infezione accertata.*

### **Antimuscarinici**

*Dosaggio: Variabile a seconda della molecola e della via di somministrazione*

*Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC con documentata iperattività detrusoriale*

*Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 1 mese*

*In genere nella BPS/IC è presente una condizione di ipersensibilità vescicale con conseguente riduzione della capacità cistomanometrica. Nel 14% dei casi è possibile riscontrare una condizione di iperattività detrusoriale all'esame urodinamico. Solo in questi casi è indicato ed appropriato l'utilizzo dei farmaci antimuscarinici.*

**Mirabegron***Dosaggio: 50 mg/die**Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC con documentata iperattività detrusoriale**Criteri per terminare la terapia: Nessun risultato a 1 mese**Beta3 agonista utilizzato in caso di riscontro di concomitante iperattività detrusoriale all'esame urodinamico in alternativa agli antimuscarinici.***Agenti non farmacologici di riconosciuta efficacia****Estratto di Hypericum perforatum L.***300 mg**1 compressa 2-3 volte al giorno per 4-6 settimane**Azione antidepressiva (sindromi depressive di grado lieve-moderato).***Palmitoiletanolamide***300 – 600 mg**Coadiuvante della sintomatologia dolorosa.**1 compressa 1-2 volte al giorno per 3 mesi (in alcuni casi la terapia può essere estesa per un tempo maggiore prima di esprimere un giudizio sulla sua efficacia).**Appartiene alla famiglia delle Aliamidi (Autacoid Local Injury Antagonism) ossia sostanze che si oppongono alla iper-attività dei mastociti modulando gli eccessi degranulatori mastocitari responsabili degli stati di alterata reattività dei tessuti pelvici innervati conosciuti come infiammazione neurogenica tissutale***Palmitoiletanolamide + Polidatina***200 + 20 mg**400 + 40 mg**Coadiuvante della sintomatologia dolorosa.**1 compressa 1-2 volte al giorno per 3 mesi (in alcuni casi la terapia può essere estesa per un tempo maggiore prima di esprimere un giudizio sulla sua efficacia).***Acido ialuronico + Chondroitin solfato + Quercitina + Curcumina***20 + 200 + 200 + 200 mg**Integratore di recente commercializzazione, volto al reintegro della barriera epiteliale.**1 capsula 1 volta al giorno per 30 giorni (in alcuni casi la terapia può essere estesa per un tempo maggiore prima di esprimere un giudizio sulla sua efficacia).***INSTILLAZIONI ENDO-VESCICALI**

Rappresentano il secondo cardine della terapia della BPS-IC e si fondano su due presupposti rappresentati rispettivamente dal REINTEGRO DELLA BARRIERA EPIELIALE o DALL'AZIONE ANTI-Infiammatoria TOPICA. La loro somministrazione può essere prescritta contestualmente alla terapia orale o in caso di fallimento della stessa.

**Lo schema di trattamento consigliato prevede una instillazione settimanale per il primo mese, una instillazione quindicinale per i successivi 5 mesi, infine una instillazione mensile per 6 mesi per una durata complessiva del ciclo di 1 anno.** In caso di beneficio clinico, dopo il primo ciclo è possibile proseguire con uno schema di mantenimento con una instillazione mensile o bimensile in base alla durata della risposta clinica soggettiva.

Si consiglia di sospendere la terapia e procedere all'utilizzo di un principio attivo alternativo in caso di inefficacia dopo 3 mesi di trattamento. Durante il mantenimento si consiglia di interporre periodi di sospensione del trattamento al fine di minimizzare la dipendenza psicologica. Si consiglia di prescrivere cicli di mantenimento non superiori a 6 mesi eventualmente ripetibili.

Si raccomanda l'effettuazione del trattamento in regime ospedaliero al fine di minimizzare il traumatismo dovuto al cateterismo ed esercitare la sorveglianza clinica.

Diversi studi sostengono l'efficacia delle instillazioni endovesicali ma, di fatto, non hanno ancora **consentito** di ottenere un significativo grado di raccomandazione. Non esiste una standardizzazione sulla dose, la diluizione, il tempo di ritenzione in vescica, la cadenza delle instillazioni e la durata complessiva della terapia. Le posologie descritte sono derivate dal "consenso" del **Gruppo** tecnico.

Non è possibile, di fatto, effettuare una selezione dei pazienti che risponderanno alla terapia endocavitaria dai non-responders. Il test al Potassio (Parsons) inizialmente utilizzato anche a tale scopo, è stato abbandonato in quanto è risultato poco specifico (fallisce nel 25% dei casi di IC e può risultare positivo in caso di OAB, IVU ecc).

Ciononostante negli ultimi anni, il trattamento endocavitario è diventato il trattamento di prima linea nelle strategie terapeutiche della IC.

Di seguito vengono indicati i principi attivi somministrabili per instillazione endovesicale ritenuti appropriati per il trattamento della BPS/IC.

#### **AZIONE ANTI-INFIAMMATORIA TOPICA**

##### **Dimetil Sulfossido (DMSO)**

*Soluzione al 50%. Non in commercio in Italia ma è possibile la formulazione galenica equivalente al RIMSO-50 (commercializzato negli Stati Uniti).*

*La preparazione galenica deve essere fornita dalle Farmacie dei Presidi Sanitari.*

*La sola sostanza per la quale esiste un elevato grado di raccomandazione e l'unica autorizzata dalla FDA per il trattamento endovesicale della cistite interstiziale (**efficacia** documentata nel 60% dei casi), con ipotizzate proprietà antinfiammatorie, analgesiche, miorilassanti ed anche inibitorie sulla degranolazione delle mastzellen.*

*Può determinare una iniziale flare-up dei sintomi. Può essere somministrato in combinazione con altri **farmaci** (cocktail) come eparina e bicarbonato. È la sostanza con cui bisogna confrontare qualsiasi altro nuovo trattamento endovesicale.*

#### **RIPRISTINO DELLA BARRIERA EPITELIALE**

Uno degli **elementi** patogenetici della CI è rappresentato dal danno a carico della barriera di GAGs con la conseguenza che i metaboliti urinari, tra cui il K, sono in grado di penetrare nella sottomucosa e innescare una reazione infiammatoria sostenuta sia dai mastociti sia dalle fibre-C che tende ad automantenersi. I dispositivi descritti agiscono come GAGs esogeni che somministrati in vescica determinerebbero il ripristino della barriera protettiva dell'urotelio. In linea teorica il ripristino precoce della barriera potrebbe evitare l'evoluzione verso la cronicizzazione del fenomeno infiammatorio.

##### **Acido ialuronico 40mg**

*50 ml*

##### **Acido ialuronico 120mg**

*50 ml*

*La scelta del dosaggio maggiore può essere indicata anche come fase di attacco per poi proseguire con il dosaggio standard.*

**Acido ialuronico + condroitin solfato**

50 ml

**Condroitin solfato di sodio**

Soluzione al 2% (400mg)

20 ml

*(Seconda scelta)*

**Eparina (Eparina Vister 5000U/ML 10ML)**

10.000 unità diluite in 10 cc di soluzione fisiologica

*Le pazienti, istruite alla manovra dell'autocaterismo, possono autosomministrarsela.*

*Sono necessari 2-4 mesi per osservare qualche beneficio*

*(Seconda scelta)*

**ADIUVANTI****Lidocaina cloridrato**

20 mg/50 ml

*A scopo anestetico (da aggiungere agli altri prodotti per instillazione endovesicale). In casi selezionati*

**Sodio bicarbonato**

1mEq/ml (fiale da 10 ml) 2-3

fiale

*A scopo alcalinizzante (da aggiungere agli altri prodotti per instillazione endovesicale).*

*In casi selezionati (coesistenza di IVU da germi ureasi produttori, urine eccessivamente acide)*

**Amikacina solfato + Gentamicina**

500 mg (2 fl) + 80 mg (2 fiale)

*In casi selezionati (coesistenza di IVU)*

**IDRODISTENSIONE VESCICALE + EVENTUALE RESEZIONE TRANS-URETRALE (TUR)**

L'idrodistensione in anestesia (spinale o generale profonda) rappresenta spesso la prima modalità **terapeutica** in quanto si può eseguire già durante la cistoscopia diagnostica.

La modalità prevede la distensione vescicale ad una pressione di 80 cmH<sub>2</sub>O mantenuta per circa 8 min.

In circa il 50% dei casi si assiste ad una remissione dei sintomi transitoria, in genere non superiore ai 6 mesi.

Nei casi in cui il sollievo è prolungato, la stessa può essere ripetuta periodicamente, sempre in anestesia o con tecnica EMDA (electromotive drug administration).

Nei casi in cui, alla cistoscopia, si riscontrasse una ulcera di Hunner (10% dei casi) è opportuno procedere con la resezione profonda o la folgorazione della lesione.

## TRATTAMENTI DA RISERVARE A CASI PARTICOLARI

I casi particolari vengono individuati e trattati da Centri ad alta attività assistenziale (attualmente tale Centro, individuato in base alla casistica segnalata nel registro delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta è collocato presso la S.C. di Neuro-urologia dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino).

### **INFILTRAZIONI INTRADETRUSORIALI di Tossina Botulinica**

Le infiltrazioni intradetrusoriali e/o sottomuose di tossina botulinica di tipo A richiedono ulteriori studi al fine di ottenere una evidenza conclusiva in merito alla efficacia sul dolore e sui sintomi minzionali che uno studio italiano preliminare sembra documentare.

Occorre segnalare come tale tipo di terapia esponga il paziente al rischio di indurre una disuria e/o una condizione ritentiva e quindi prima di sottoporre il paziente al trattamento con tossina botulinica sarebbe opportuno (oltre che informarlo di tale possibile complicanza) addestrarlo alla manovra dell'autocatereterismo.

### **NEUROMODULAZIONE SACRALE (NMS)**

Tale complessa **terapia** è stata approvata dalla FDA per il trattamento della iperattività detrusoriale, per l'urgenza/frequenza minzionale (sindrome della vescica iperattiva) e per la ritenzione urinaria in assenza di ostruzione organica, ma non per il trattamento della BPS/IC. Sono ancora pochi gli studi sull'utilizzo della NMS per questa patologia dai quali emergerebbe un tasso di cura variabile dal 60% al 73%. Ciononostante al momento, non vi sono adeguate evidenze per determinare il ruolo della NMS nel trattamento della BPS/IC che deve quindi essere ancora considerata una "investigational procedure" nei pazienti con prevalente dolore e disfunzione a carico del pavimento pelvico. Si ribadisce la necessità di effettuare esperienze cliniche che prendano in considerazione coorti di pazienti e periodi di follow-up adeguati presso Centri di riferimento per tale tipo di terapia.

### **INTERVENTI CHIRURGICI**

L'indicazione alla terapia chirurgica maggiore risulta controversa e comunque assai limitata.

I trattamenti chirurgici, a causa della loro invasività e irreversibilità, sono indicati solo dopo che tutte le alternative terapeutiche hanno fallito, oppure quando la malattia è allo stadio terminale con l'accertamento di una vescica fibrotica e di ridotta capacità anatomica e quando la qualità della vita del paziente suggerisce una valutazione positiva dei rischi/benefici nei confronti di una chirurgia demolitiva che prevede l'impiego dell'intestino per aumentare la capacità vescicale o sostituire completamente la vescica con una **derivazione** continente o incontinente.

Sono state adottate diverse tecniche (Cistectomia sopra-trigonale, Cistectomia bladder neck sparing, Cistectomia con uretrectomia, ecc...). Non è chiaro quale tecnica sia più adatta per la BPS/IC.

Dopo un iniziale beneficio il dolore può ripresentarsi sia a livello perineale sia a livello del neo-serbatoio a causa delle modifiche instauratesi a livello del SNC e/o dell'alterata funzionalità del pavimento pelvico. Descritta anche la possibile comparsa di fenomeni infiammatori cronici a livello del neo-serbatoio simili a quelli della IC. Tali interventi espongono a possibili complicanze anche a lungo termine.

Oggi, grazie alla maggiore possibilità di effettuare una diagnosi non tardiva e grazie ad i trattamenti **non invasivi** di cui disponiamo, i drastici interventi chirurgici sembrano essere appropriati solo per l' 1 -2% dei casi, ossia nei casi con sintomatologia severa e refrattaria a tutti gli altri trattamenti e con capacità anatomica della vescica estremamente ridotta (< 200ml in anestesia) anche al fine di salvaguardare l'alto apparato urinario.

Per tutte le diverse tecniche adottate, il grado di raccomandazione è molto basso. Alcune come la cistolisi e la denervazione orto o para simpatica sono addirittura controindicate.

## MONITORAGGIO

A completamento del percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto daBPS-IC si rendono necessari interventi di sorveglianza clinica e/o strumentale che possono coinvolgere, a seconda dei casi, più operatori del team multidisciplinare e multiprofessionale.

Nei casi stabilizzati, salvo variazioni del quadro clinico, è consigliabile effettuare controlli clinici almeno una volta ogni 6 mesi; la cadenza delle visite di controllo sarà modulabile a giudizio del curante in fase subacuta o in presenza di complicanze.

### **Elenco degli accertamenti ritenuti appropriati per determinare la risposta clinica e l'efficacia dei trattamenti**

- Esame fisico pelvico incluso vaginale e vulvare con valutazione dei Tender e Trigger Point (sempre)
- Esplorazione rettale nel maschio (sempre)
- Diario minzionale con orario e volume urinario di ogni singola minzione per almeno 3 gg anche non consecutivi (sempre)
- Esame urine completo (sempre)
- Urinocoltura (se indicato)
- Tampone uretrale per ricerca micoplasmi, chlamydia (se indicato)
- Tampone vaginale per ricerca micoplasmi, chlamydia (se indicato)
- Ecografia addome superiore ed inferiore con valutazione del residuo post-minzionale (sempre)
- Uroflussometria (in caso di sintomi della fase di svuotamento)
- Esame urodinamico (se indicato)
- Cistoscopia con idrodistensione ad una pressione di 80 cmH2O (se indicata)
- Biopsia vescicale profonda (se indicata)
- Scale di misurazione del dolore (VAS - Visual Analogue Scale) (sempre)
- Questionari: Pelvic Pain and Urgency/Frequency Scale (PUF), O'Leary-Sant IC (ICSI-ICPI), QoL (IPSS), Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) (sempre)

Per seguire il follow-up si consiglia di utilizzare, il SISTEMA STANDARDIZZATO DI VALUTAZIONE DELLA BPS/IC (*Allegato 3*).

### Operatori che possono essere coinvolti nella gestione della BPS/IC

- **Urologo** (specialista di elezione)
- **Ginecologo** (gestione di endometriosi, vestibolite, vulvodinia).
- **Medico esperto in terapia del dolore** (gestione specialistica del sintomo dolore)
- **Gastroenterologo** (gestione patologie correlate come la Sindrome dell'intestino irritabile)
- **Chirurgo esperto in disfunzioni ano-rettali** (gestione anche di patologie correlate come il Morbo di Chron)
- **Reumatologo** (gestione patologie correlate quali il Lupus Eritematoso Sistemico, Sindrome di Sjogren, Fibromialgia, Artrite Reumatoide).
- **Endocrinologo** (gestione patologie correlate quali la Tiroidite)
- **Neurologo** (gestione patologie correlate come l'Emicrania, Neuropatie)
- **Fisiatra esperto in disfunzioni del pavimento pelvico ed in uroriabilitazione** (gestione delle disfunzioni correlate a carico del pavimento pelvico).
- **Psichiatra** (gestione patologie correlate, depressione, ansia, attacchi di panico, disfunzioni sessuali).

- **Nutrizionista e/o naturopata** (per indicazioni dietetiche)
- **Anatomopatologo** con esperienza maturata sulla BPS-IC
- **Chirurgo Urologia Generale**, per le eventuali procedure di chirurgia maggiore
- **Altri specialisti medici e professionisti sanitari** (es. infermieri, fisioterapisti, etc.)

## Aggiornamento del protocollo

I protocolli diagnostici e terapeutici, essendo le conoscenze scientifiche in rapida evoluzione, possono richiedere periodiche modifiche e/o aggiornamenti al fine di garantire i più efficaci standard gestionali di pari passo con la ricerca.

Il gruppo di lavoro che si è occupato del presente documento, si riunirà annualmente per integrare e valutare i necessari aggiornamenti del protocollo.

### 3 BIBLIOGRAFIA

- Van De Merwe, J., Nordling, J., Bouchelouche, K., Bouchelouche, P, and et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome /interstitial cystitis:an essic proposal. *Eur Urol*, 53: 60, 2008
- Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub- committee of the ICS. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:167-78.
- Abrams,P., Cardozo, L., Khoury, S., Wein, A.: Incontinence. 5° International Consultation on Incontinence. Paris, February 5-8, 2012
- Verhaak, P.F.M., Kerssens, j.J., De3kker, J., Sorbi,M.J., and Bensing, J.M.: Prevalence of cronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain*, 77:231, 1998
- Ito,T., Miki, M., and Yamada, T.: Interstitial cystitis in japan. *BJU int*, 86:634,2000
- Parson, C.L., and Tatsis, V.: Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*, 64:886,2004
- Oravisto, K.J.: epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 64:75, 1975
- Koziol,J.A., Clark,D.C., Gittes, R.F., and Tan, E.M.: The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol*, 149:465,1993.
- Gillenwater, J.Y., and Wein , A.J.: Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, august 28-29, 1987. *J Urol*, 140:203, 1988
- Nigro, DA., Wein, A.J.; Foy, M., Parson, C.L.; Williams, M., Nyberg, L.M.jr et al: Association among cystoscopic and urodynamic finding for women enrolled in the interstitial cystitis Data Base (ICDB) study. *Urology*, 49:86,1997
- Hanno, P.: Is the potassium sensitivity test a valid and useful test for the diagnosis of interstitial cystitis? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 16: 428, 2005
- Parson, G.L., Greenberger, M., Gabal, L., Blidair, M., and Barme, G.: The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol*, 159:1862, 1998
- Keay, S.K., Szekely, Z., Conrada, T.P., Veenstra, T.D., Barchi, J.J., Jr, Zhang, C.O., et al: An antiproliferative factor from interstitial cystitis patients is a frizzled 8 protein-related sialoglycopeptide. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 101: 11803, 2004
- Giannantoni, A., Porena, M.Costantini, E., Zucchi, A., Mearini, L., and Mearini, E.: Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol*, 179: 1031, 2008
- Parsons, C. L., Dell, J., Stanford, E. J., Bullen, M., Kahn, B. S., Waxell, T. et al.: Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology*, 60: 573, 2002.
- Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, et al.; Interstitial Cystitis Guidelines Panel of the American Urological Association Education and Research, Inc. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2162-70.
- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2010 Jan;57(1):35-48.
- Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol*. 2004 May;45(5):662-9.

## 4 REDAZIONE DEL DOCUMENTO

Coordinatore

**Alessandro Giammò**

E-mail: [giammo.alessandro@gmail.com](mailto:giammo.alessandro@gmail.com)

Partecipanti al gruppo tecnico:

1. **Roberto Carone**, urologo funzionalista, neuro-urologo (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-USU, TO)
2. **Alessandro Giammò**, urologo funzionalista, neuro-urologo (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTOUSU, TO)
3. **Mario Vottero**, urologo esperto in neuromodulazione sacrale (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTOUSU, TO)
4. **Ezio Falletto**, chirurgo generale esperto in disfunzioni ano-rettali (AOU Città della Salute e della Scienza, PO Universitario Molinette - S. Giovanni Battista, TO)
5. **Nicola Luxardo**, anestesista esperto nella terapia del dolore (AOU Città della Salute e della Scienza, PO Universitario Molinette - S. Giovanni Battista, TO)
6. **Francesco Deltetto**, ginecologo esperto in endometriosi (Chirurgia Ginecologica Mini Invasiva, Casa di Cura "San Luca" - TO, Osp. Fatebenefratelli - Erba)
7. **Emanuela Mistrangelo**, ginecologa esperta in uroginecologia
8. **Antonella Birolì**, fisiatra esperta in disfunzioni autonome (ASL TO2 - Osp. S.G. Bosco)
9. **Elena Bertolucci**, fisioterapista esperta in uroriabilitazione (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTOUSU, TO)
10. **Dario Roccatello**, nefrologo, responsabile rete regionale malattie rare, Centro Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID (ASL TO2 - Osp. S.G. Bosco)
11. **Simone Baldovino**, patologo clinico, registro interregionale malattie rare, Centro Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID (ASL TO2 - Osp. S.G. Bosco)
12. **Mirella Alpa**, immunologo, centro ricerche di immunopatologia e documentazione sulle malattie rare - CMID (ASL TO2 - Osp. S.G. Bosco)
13. **Paola Burlo**, anatomopatologa (AOU Città della Salute e della Scienza, PO OIRM-S. Anna, TO)
14. **Anna Gualerzi**, psichiatra, sessuologa (AOU Città della Salute e della Scienza, PO Universitario Molinette - S. Giovanni Battista, TO)
15. **Luciana Angiolillo**, medico chirurgo esperto in agopuntura
16. **Alessandra Angiolillo**, infermiera esperta in naturopatia (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTOUSU, TO)
17. **Giuseppina Gibertini**, capo sala esperta in uroriabilitazione (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTOUSU, TO)
18. **Laura Brancato**, infermiera esperta in uroriabilitazione (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-USU, TO)
19. **Edmondo Barbero**, urologo (ASL AT, Osp. Cardinal Massaia, Asti)
20. **Alessandro Mina**, urologo (ASL NO, Osp. S.S. Trinità, Borgomanero)
21. **Giuseppe Giacomelli**, urologo (ASL TO2, Osp. Maria Vittoria, Torino)
22. **Germano Chiapello**, urologo (ASO S. Croce e Carle, Cuneo)
23. **Michele Favro**, urologo (ASO Universitaria Maggiore Della Carità, Novara)
24. **Ivano Morra**, urologo (ASO Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano)
25. **Andrea Di Stasio**, urologo (ASO Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano)
26. **Donatella Tiranti**, urologo (ASO S.S. Antonio e Biagio, Alessandria)

27. **Paolo Pierini**, urologo (AUSL Osp. Aosta)
28. **Ezio Talarico**, urologo (AUSL Osp. Aosta)
29. **Lorita Cito**, (Chirurgia Ginecologica Mini Invasiva, Casa di Cura "San Luca" - TO, Osp. Fatebenefratelli - Erba)
30. **Stefania Chierchia**, urologa ASL TO1-TO2
31. **Loredana Nasta**, presidente AICI
32. **Marialuisa Rapalino** capo sala esperta in uroriabilitazione (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTOUSU, TO)
33. **Spinapolice Stefania** Infermiera esperta in uroriabilitazione (AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTOUSU, TO)
34. **Ada Masucci**, rappresentante AICI Regione Piemonte

## 5 ALLEGATI

### Allegato 1: Strutture sanitarie coinvolte

- AOU Città della Salute e della Scienza, Torino
  - PO CTO - USU
  - PO Universitario - S. Giovanni Battista
  - PO OIRM - S. Anna
- ASL Città di Torino
  - PO Ospedale S.G. Bosco, Torino
  - PO ASL TO2, Ospedale Maria Vittoria, Torino
- AOU S. Luigi Gonzaga, Orbassano
- AOU Maggiore Della Carità, Novara
- ASL AT, Ospedale Cardinal Massaia, Asti
- ASL NO, Ospedale S.S. Trinità, Borgomanero
- ASO S. Croce e Carle, Cuneo
- ASO S.S. Antonio e Biagio, Alessandria
- AUSL Ospedale di Aosta

**Allegato 2: Classificazione della BPS/CISTITE INTERSTIZIALE**
**CLASSIFICAZIONE DELLA BPS/CISTITE INTERSTIZIALE**
**EUROPEAN SOCIETY FOR THE STUDY OF INTERSTITIAL CYSTITIS - ESSIC**

*[modificato da Van de Merwe, J. P., Nordling, J., Bouchelouche, P., Bouchelouche, K., Cervigni, M., Daha, L. K. et al.: Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol, 53: 60-67, 2008]*

		CISTOSCOPIA CON IDRODISTENSIONE			
		Non eseguita	Normale	Glomerulazioni	Lesioni di Hunner
BIOPSIA	Non eseguita	XX	1X	2X	3X
	Normale	XA	1A	2A	3A
	Inconclusiva	XB	1B	2B	3B
	Positiva	XC	1C	2C	3C

**Allegato 3: sistema standardizzato di valutazione della BPS/IC**
**SISTEMA STANDARDIZZATO DI VALUTAZIONE DELLA BPS/IC  
(proposta del Gruppo Tecnico del Piemonte e Valle d'Aosta sulla BPS-IC)**

<b>DIARIO MINZIONALE</b>	<b>VAS:</b>	<b>Pain &gt; LUTS</b>
Frequenza diurna:	<b>Dolore pelvico:</b>	<b>Pain &lt; LUTS</b>
Frequenza notturna:	<b>Dolore sistemico:</b>	<b>Pain = LUTS</b>
Capacità funzionale:		
<b>PUF</b>	<b>O'Leary-Sant IC</b>	<b>QoL:</b>
Sintomi:	Symptom Index (ICSI):	<b>PGI-I:</b>
Disturbo:	Problem Index (ICPI):	
Totale:		
<b>Patologie associate:</b>	<b>Patologie autoimmuni:</b>	<b>Allergie:</b>
		<b>Intolleranze:</b>
<b>CLASSIFICAZIONE ESSIC</b>	<b>Capacità vescicale anatomica:</b>	<b>Pelvic floor (comp. miofasciale)</b>
Cistoscopia:		<b>+      ++      +++</b>
Biopsia:		

#### Allegato 4: elenco delle malattie confondenti da porre in diagnosi differenziale con la BPS/IC

- Carcinoma e carcinoma in situ della vescica
- Infezioni urinarie ed uretrali (chlamydia, ureoplasma, m. tuberculosis...)
- Herpes simplex e papilloma virus
- Pregressa radioterapia / chemioterapia
- Ostruzione primaria del collo
- Vescica neurologica • Calcolosi urinaria
- Diverticolo uretrale
- Prolasso genitale di stadio > a 2
- Endometriosi
- Vaginite
- Cancro cervicale/uterino/ovarico
- Ritenzione urinaria
- Iperattività detrusoriale
- Cancro prostatico
- Ostruzione prostatica benigna
- Prostatite batterica e non batterica
- Sindrome del pudendo
- Ostruzione sfinterica funzionale
- Iperattività del pavimento pelvico
- Dolore miofasciale del Pavimento Pelvico

