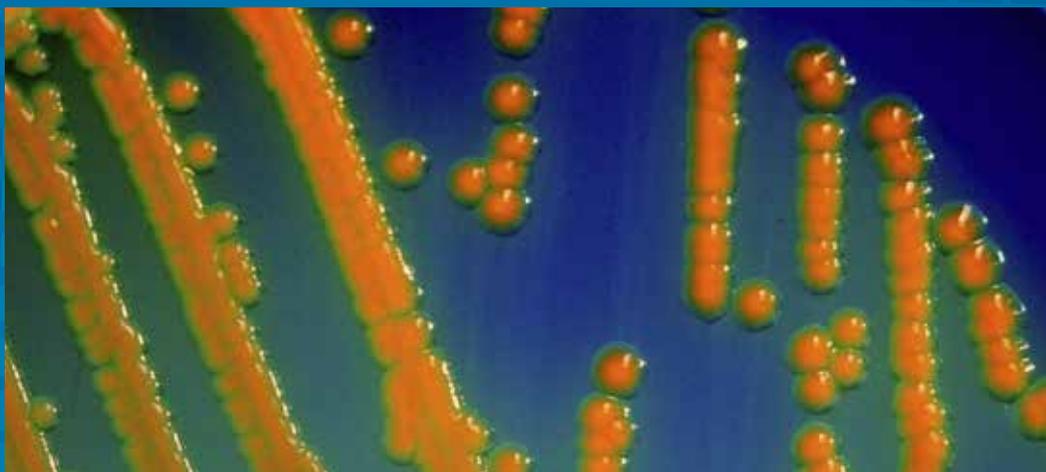




REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Percorso
Diagnostico
Terapeutico
Assistenziale



G O V E R N O C L I N I C O

cistite interstiziale

1

edizione

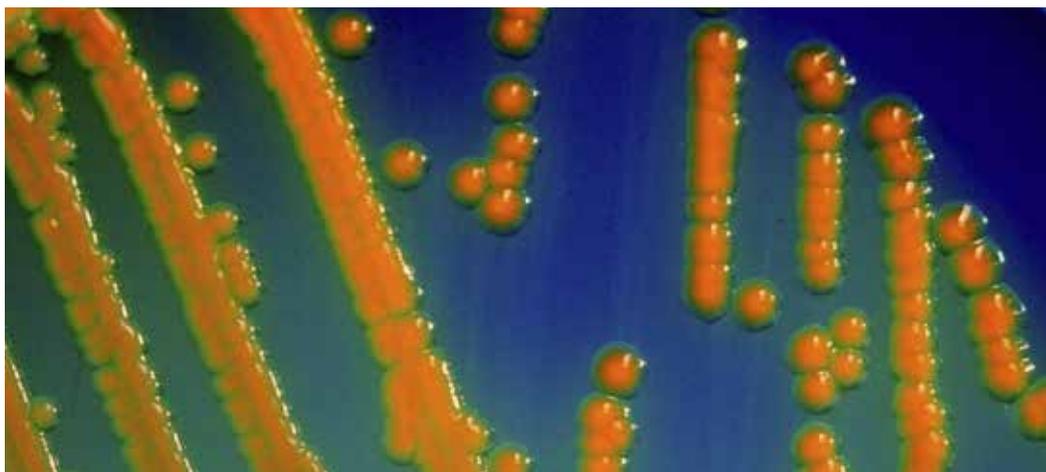
dicembre 2014

Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

**Percorso
Diagnostico
Terapeutico
Assistenziale**



G O V E R N O C L I N I C O

cistite interstiziale

1

edizione

dicembre 2014

Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia

INDICE

Introduzione	pag. 3
Epidemiologia	pag. 4
Ipotesi Patogenetiche	pag. 5
Scopo del percorso diagnostico terapeutico assistenziale della cistite interstiziale	pag. 6
Destinatari	pag. 7
Accesso al percorso diagnostico terapeutico assistenziale	pag. 7
Valutazioni diagnostiche e indagini strumentali	pag. 7
Equipe assistenziale	pag. 9
Approccio terapeutico	pag. 10
Trattamenti conservativi	pag. 11
Terapia farmacologica orale	pag. 12
Trattamenti endovesicali	pag. 13
Prodotti in associazione	pag. 13
Prescrizione e fornitura farmaci	pag. 13
Idrodistensione vescicale con eventuale TUR	pag. 14
Trattamenti nell'ambito di protocolli sperimentali	pag. 14
Terapia chirurgica maggiore	pag. 14
Trattamenti che non devono essere considerati nella pratica clinica	pag. 14
Follow up	pag. 16
Flow chart PDTA cistite interstiziale con organizzazione in rete secondo il modello organizzativo del FVG	pag. 17
Bibliografia essenziale	pag. 18

INTRODUZIONE

La **Cistite Interstiziale** (CI), conosciuta anche come sindrome del dolore vescicale (*Bladder Pain Syndrome - BPS*), sindrome della vescica dolorosa (*Painful Bladder Syndrome - BPS*) o sindrome della vescica ipersensibile (*Hypersensitive Bladder Syndrome - HBS*), è una condizione invalidante la cui eziologia non è nota. E' caratterizzata principalmente da dolore pelvico cronico, senso di tensione o di pressione a livello sovrapubico e dolore di origine vescicale correlato alla fase di riempimento del viscere e associato a sintomi quali: urgenza minzionale diurna, nocturia e disuria.

I sintomi possono assomigliare a quelli di una cistite acuta batterica anche in assenza di infezione; i test e gli esami non rilevano malattie riconoscibili ma la sintomatologia può essere così severa da rendere la persona affetta inabile alla vita quotidiana relazionale, familiare, lavorativa. Fortemente compromessa risulta in molti casi la sfera psicologica: con riduzione dell'autostima e della sicurezza. La qualità della vita può diventare molto scadente, il rischio di depressione, perdita del sonno, ansia, stress, disfunzioni sessuali, attacchi di panico e difficoltà ad avere dei rapporti sociali normali, è molto elevato nei pazienti che soffrono di CI/BPS.

L'*International Continence Society* (ICS), l'*American Urological Association* (AUA), la *Society of Uroynamics and Female Urology* (SUFU) e la *European Society for the Study of Interstitial Cystitis* (ESSIC), così come altre autorevoli società internazionali, definiscono la CI/BPS come *"una spiacevole sensazione di dolore, pressione o disagio legata alla vescica e associata a sintomi del basso tratto urinario presente da almeno 6 settimane, in assenza di infezioni o di cause identificabili, caratterizzata da urgenza e frequenza minzionale, accompagnata da intenso dolore pelvico spesso localizzato alla vescica o all'uretra e da difficoltà di svuotamento vescicale che può arrivare fino alla ritenzione"*.

Nei casi più lievi i sintomi possono non essere presenti contemporaneamente e la sintomatologia può essere sfumata. Numerose patologie note, possono manifestarsi con medesimi sintomi pertanto, per poter porre la diagnosi di CI/BPS è necessario escludere, attraverso un definito iter diagnostico strumentale, le "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, 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, in quanto ad oggi è l'unico termine riconosciuto da parte dei diversi Sistemi Sanitari Italiani nell'ambito delle normative che regolano l'erogazione delle esenzioni dei pazienti affetti da malattie rare.

Le strategie e l'approccio diagnostico-terapeutico raccomandati in questo documento sono supportati da criteri clinici "*Clinical Principles*" e dall'opinione di esperti "*Expert Opinion*" presenti nelle Linee Guida delle più autorevoli Società Scientifiche Internazionali, nonché da un processo di consenso di esperti regionali. Il documento è stato inoltre condiviso con l'Associazione Italiana Cistite Interstiziale in rappresentanza dei pazienti.

E' necessario considerare che le conoscenze sulla malattia sono in rapida evoluzione pertanto, le strategie descritte nel presente documento, richiederanno periodiche revisioni per garantire ai pazienti i più aggiornati standard di approccio diagnostico e di gestione clinica.

EPIDEMIOLOGIA

Gli studi epidemiologici condotti a livello nazionale e internazionale hanno evidenziato stime di prevalenza relative alla CI/BPS completamente differenti sia per la mancanza di specifici marker biologici da cui derivi una diagnosi certa, sia per le diverse modalità di approccio metodologico applicate agli studi condotti.

La crescente prevalenza ed incidenza della patologia, così come la diagnosi in età più precoce, osservati in studi più recenti, derivano verosimilmente dalla maggiore attenzione con la quale, in ambito specialistico, si sospetta la malattia e conseguentemente la si indaga.

Nell'analisi delle pubblicazioni scientifiche riguardanti la CI/BPS, appare evidente la discrepanza dei risultati riportati. Tale variabilità oscilla tra 1,2/100.000 nella popolazione generale e 4,5/100.000 nella popolazione femminile in Giappone, fino addirittura al 10% in una popolazione di giovani donne dell'Università di San Diego-California.

Il lavoro più consistente dal punto di vista numerico è ormai datato, fa riferimento ad uno studio del 1975 condotto sulla popolazione della città di Helsinki (circa 1 milione di abitanti) e riporta una prevalenza di casi di CI/BPS del 18,1/100.000 nella popolazione femminile (10,6/100.000 nella popolazione generale) ed una incidenza annuale di nuovi casi nel genere femminile di 1,2/100.000.

Alcuni studi riportano una predisposizione genetica nell'insorgenza della malattia e dati aggiornati dimostrano che la condizione colpisce più frequentemente la donna rispetto all'uomo in una proporzione di 9:1.

L'esordio in media si verifica intorno ai 40 anni, anche se sempre più frequenti sono le diagnosi in età adolescenziale e giovanile.

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. In genere il quadro clinico raggiunge lo stadio di maggiore intensità sintomatologica entro 5 anni dalla sua insorgenza.

In base al dato di incidenza della CI/BPS riportato in letteratura pari a 1,2/100.000 abitanti nel sesso femminile, calcolando una popolazione in Friuli Venezia Giulia di 636.504 donne (dati Istat 2010) l'incidenza stimata è di 7,6 nuovi casi/anno. A livello regionale nel 2014 i pazienti con esenzione per specifica patologia (R10030) risultano complessivamente 119, di questi 4 sono uomini.

L'analisi relativa ai pazienti dimessi dalle strutture ospedaliere della nostra regione nel triennio 2011-2013, ha evidenziato rispettivamente 31, 21 e 30 assistiti che presentavano la specifica diagnosi (ICD9 CM 595.1) in una delle 6 posizioni possibili, per un numero complessivo di 625 giornate di degenza.

Dal punto di vista dell'analisi dei ricoveri per classi d'età si osserva una curva normale con una numerosità di casi più rilevante tra i 35 e 79 anni ed un picco tra i 55 e 59 anni. Il rapporto di 9:1 relativamente al genere è confermato anche nella numerosità dei ricoveri nel triennio considerato.

I dati di attrazione relativi ai ricoveri di persone residenti fuori regione presso gli ospedali del FVG nel triennio considerato, corrispondono complessivamente a 22 casi di cui 20 effettuati dall'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone che attualmente rappresenta uno dei due centri riconosciuti ed autorizzati per la specifica patologia ai sensi della DGR 2725/2003 per un importo rispettivamente nel triennio di 34.559; 16.376; 8.900 euro.

Il dato relativo alla fuga dei pazienti dalla nostra regione registrata nello stesso triennio è di 4, 3 e 4 ricoveri extraregione effettuati prevalentemente in Veneto, in Lombardia e solo 1 caso in Lazio con un importo rispettivamente di 8.853 euro (aa. 2011); 6.131 euro (aa. 2012); 3.486 euro (aa. 2013).

Una analisi dettagliata dell'attività ambulatoriale, setting privilegiato per il trattamento della patologia, non è possibile in quanto non associata a diagnosi specifica.

Dall'analisi dei dati del registro malattie rare (aggiornamento al 02/10/14) risultano segnalati 49 casi di cistite interstiziale: 41 casi registrati dall'Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli di Pordenone, 7 casi dall'Azienda Ospedaliera universitaria di Udine e 1 caso registrato da entrambi i presidi.

Di questi 49, 32 (65%) risultano anche nel database delle esenzioni (codice R10030); i restanti con buona probabilità non hanno formalizzato l'esenzione per malattia rara essendo già esenti per altre forme di invalidità. I casi prevalenti sono 47, con esclusione di 1 paziente deceduto e 1 paziente giunto da fuori regione.

IPOTESI PATOGENETICHE

Come già esplicitato le cause della CI/BPS sono attualmente sconosciute ma nel corso degli anni si sono delineate varie ipotesi.

- **Difetto della mucosa vescicale.** Lo strato di rivestimento della mucosa è formata dai cosiddetti GAG (glicosaminoglicani), mucopolisaccaridi con proprietà idrorepellenti e ammortizzanti, che rivestono la parete interna della vescica rendendola 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 dei tessuti della vescica provocando irritazione ed infiammazione cronica.
- **Iperattivazione mastocitaria.** 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 ed è stato ampiamente dimostrato il ruolo che i mastociti rivestono nel complesso processo delle infiammazioni.
- **Processo autoimmune.** Tale eziologia trova giustificazione nella presenza di patologie associate alla CI/BPS come fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile, sindrome della stanchezza cronica, sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, tiroidite di Hashimoto, cefalea essenziale ed altre.
- **Infiammazione neurogenica.** L' aumento di impulsi a partenza dal midollo spinale provoca una stimolazione continua sulle terminazioni nervose, responsabili del funzionamento vescicale, determinando un'infiammazione cronica (neuroflogosi).
- **Infezioni batteriche ricorrenti.** Pazienti a cui è stata fatta diagnosi di CI/BPS riferiscono l'esordio dei loro sintomi con cistiti ricorrenti di natura batterica che possono scatenare un processo di infiammazione cronica.
- **Predisposizione genetica.** Viene stimato un rischio 17 volte più elevato di sviluppare la patologia nelle parenti di primo grado di persone con diagnosi di CI/BPS rispetto alla popolazione generale. Pertanto, una volta posta diagnosi di CI, una raccomandazione utile consiste nella verifica clinica sui famigliari.

SCOPO DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA CISTITE INTERSTIZIALE

In linea con quanto previsto nell'accordo Stato Regioni n. 13/CSR del 20 febbraio 2014, lo scopo del presente documento di consenso è quello di definire il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la Cistite Interstiziale nella regione Friuli Venezia Giulia ed uniformare il comportamento dei professionisti della regione, relativamente alla presa in carico delle persone affette dalla malattia, garantendo equità di accesso alle cure, diagnosi, definizione del piano terapeutico e follow-up ai pazienti ed ottimizzando l'uso delle risorse.

L'obiettivo è quello di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni sanitarie, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche legato, sia alla carenza di conoscenze che alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

Come tutti gli strumenti di indirizzo il presente documento, seppur condiviso tra gli specialisti del settore, non può prevedere la molteplicità delle sfumature cliniche che caratterizzano la patologia e nemmeno sostituire la responsabilità del medico ma deve essere utilizzato quale strumento di supporto e di indirizzo per la pratica clinica. Proprio in considerazione del fatto che l'approccio terapeutico è variabile in funzione della sintomatologia e non è sempre supportato da evidenze scientifiche forti, è fondamentale la valutazione del clinico che conosce il paziente e la sua storia clinica sia precedente al trattamento, sia successiva e considera nella scelta terapeutica anche preferenze e valori del paziente stesso.

Il documento riporta la pianificazione e la sequenza logica e cronologica degli interventi diagnostici e terapeutici utili per l'inquadramento della patologia così come indicato nelle Linee Guida nazionali e internazionali prese a riferimento per la stesura dello stesso.

Laddove presenti, per specifiche indicazioni diagnostiche e terapeutiche, sono riportati i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni così come classificate nella recente revisione delle Linee Guida Internazionali dell'*American Urological Association (AUA)* del 2014. Gli approcci ed i trattamenti clinici indicati nelle linee guida AUA si basano su Criteri Clinici; in letteratura non sono disponibili evidenze sufficienti a supporto della clinica. Il gruppo di esperti che ha redatto il documento ritiene che a tutti i pazienti devono essere offerti i trattamenti riportati. Le indicazioni riportate nel documento di riferimento rappresentano un quadro suggerito per l'approccio clinico che non è destinato a sostituire il giudizio dei singoli medici e dei pazienti per quanto riguarda i componenti ottimali di trattamento.

Di seguito si riporta la tabella esplicativa dei livelli e della forza delle evidenze delle linee guida dell'AUA.

Tabella n. 1: Classificazione livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni - AUA (2014)

Livelli	Descrizione
Standard	Indicazione direttiva rispetto ad un'azione che dovrebbe (i benefici superano i rischi/oneri) o non dovrebbe (i rischi/oneri superano i benefici) essere effettuata, supportata da evidenze di: <ul style="list-style-type: none">▪ grado A - alta qualità e alta certezza (RCTs o studi osservazionali di ottima qualità);▪ grado B - moderata qualità e moderata certezza (RCTs con punti deboli della procedura o non generalizzabili o studi osservazionali ben condotti).
Raccomandazione	Indicazione direttiva rispetto ad un'azione che dovrebbe (i benefici superano i rischi/oneri) o non dovrebbe (i rischi/oneri superano i benefici) essere effettuata, supportata da evidenze di: <ul style="list-style-type: none">▪ grado C - bassa qualità e scarsa certezza (studi osservazionali incoerenti, dimensioni ridotte del campione, o presenza di bias).
Opzione	Indicazione NON-direttiva che lascia la decisione riguardante un'azione al clinico e al paziente in quanto l'equilibrio tra benefici e rischi/oneri risulta uguale o incerto. La forza delle evidenze è di tre livelli: <ul style="list-style-type: none">▪ grado A - alta qualità; alta certezza;▪ grado B - moderata qualità; moderata certezza;▪ grado C - bassa qualità; scarsa certezza.
Criterio Clinico	Indicazione clinica ampiamente concordata da urologi o altri specialisti, ci può essere o non essere evidenze nella letteratura medica.
Parere di esperti	Parere/Dichiarazione frutto del consenso del gruppo, si basa sulla formazione clinica, l'esperienza e la conoscenza dei membri, non esiste alcuna prova.

DESTINATARI

Destinatari del presente documento sono i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di libera scelta, gli specialisti di diverse branche per la particolarità della patologia che presenta comorbidità e interessamenti multi organo (urologi, farmacisti, neurologi, ed altri) nonché tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura del paziente affetto da CI/BPS.

ACCESSO AL PRECORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

I Medici di Medicina Generale e i Pediatri di Libera Scelta rappresentano frequentemente il primo accesso dei pazienti al sistema sanitario, e garantiscono la presa in carico clinico assistenziale avvalendosi del supporto dei professionisti delle varie strutture ambulatoriali, ospedaliere e del Presidio di Riferimento Regionale per la specifica malattia in un'ottica di rete.

In alternativa l'accesso del paziente al sistema può avvenire attraverso il consulto con altri specialisti; l'urologo non necessariamente risulta essere il primo riferimento in considerazione della diversità dei sintomi con cui si manifesta la malattia e della sovrapposizione sintomatologica con altre patologie definite confondenti, ma l'urologo rimane l'unico specialista che può procedere all'iter diagnostico ed alla certificazione della malattia.

La riorganizzazione regionale delle strutture sanitarie articolate in una logica di rete prevede l'individuazione di presidi ospedalieri di riferimento per specifiche patologie (Hub) e presidi periferici (Spoke) a garanzia della continuità assistenziale. Ai fini della presa in carico dei pazienti con CI/BPS le peculiarità diagnostiche e terapeutiche che il centro regionale di riferimento deve garantire sono nell'ordine:

- esecuzione di tutta la diagnostica specialistica ed avanzata con lo specialista di riferimento;
- multidisciplinarietà del team di cura;
- erogazione delle opzioni terapeutiche riportate nel presente documento coerenti con le linee guida AUA come da schema riportato integralmente a pagina 15.

VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE E INDAGINI STRUMENTALI

La diagnosi di CI/BPS può essere difficile perché i/le pazienti presentano sintomi sovrapposti correlati agli organi intestinali, ginecologici, urologici e del pavimento pelvico. Si tratta nella maggior parte dei casi di una diagnosi di esclusione di altre patologie e si basa sulla storia clinica del paziente attraverso l'esecuzione di una attenta anamnesi.

In pazienti prevalentemente di sesso femminile con età compresa tra i 30 e i 40 anni con presenza da almeno 6 mesi di segni e sintomi quali dolore, disagio e pressione a livello pelvico con riferimento vescicale e/o irradiati all'uretra, alla regione perineale o sovrapubica accompagnati ad almeno uno dei seguenti sintomi minzionali: persistente forte stimolo alla minzione, pollachiuria, nocturia; in assenza di altre malattie che possano causare tale sintomatologia, gli specialisti devono considerare la possibilità che si possa trattare di CI/BPS.

Ai fini diagnostici deve essere garantita una valutazione complessiva che consideri:

- diario minzionale con registrazione dell'orario e del volume delle urine di almeno 3 gg di cui 1 lavorativo;
- esame obiettivo pelvico con valutazione dei trigger point a livello vaginale, vulvare e rettale;
- esame chimico-fisico delle urine ed urinocoltura per verificare la presenza di una eventuale infezione batterica;
- ulteriori esami di laboratorio sono utili ad escludere patologie simili pur tuttavia non escludendo necessariamente una diagnosi di CI/BPS (vedi elenco delle malattie confondenti).

"La valutazione di base dovrebbe includere una attenta anamnesi, esame fisico ed esami di laboratorio per documentare i sintomi e segni che caratterizzano la CI/BPS ed escludere altri disturbi che potrebbero essere la causa dei sintomi del paziente (Criterio Clinico AUA)."

Indagini strumentali

Esame urodinamico - indagine opzionale ma utile per escludere una disfunzione neurogena del basso apparato urinario e per definire la presenza di una dissinergia detrusore-sfintere, un'iperattività del detrusore e per valutare la funzione vescicale basale (capacità vescicale, sensibilità propriocettiva, incontinenza urinaria, il pattern minzionale, ostruzione cervico-uretrale, disfunzione muscolare del pavimento pelvico, etc).

Cistoscopia con idrodistensione in anestesia – indagine che permette di escludere una neoplasia o altre patologie vescicali, ed evidenziare aspetti diagnostici specifici anche se non patognomonici (glomerulazioni, ulcere di Hunner, riduzione della capacità anatomica della vescica).

Tramite l'indagine cistoscopica la CI/BPS è stata tradizionalmente classificata in forma non ulcerativa e forma ulcerativa.

La *forma non ulcerativa* è quella più comune, caratterizzata dalla presenza di “petecchie emorragiche” (presenza su tre quadranti di almeno 10 zone emorragiche/quadrante) che compaiono con la cistoscopia e distensione vescicale, tale forma è osservabile nel 90% dei casi anche se la procedura comporta la presenza sia di falsi positivi che di falsi negativi. La *forma ulcerativa* riscontrabile nel 5 – 10% dei casi è caratterizzata dall'osservazione cistoscopica delle ulcere di Hunner: una o più lesioni ulcerative della mucosa vescicale nella forma di chiazze eritematose con piccoli vasi che convergono verso una zona cicatriziale centrale con depositi di fibrina e coaguli.

“La cistoscopia e/o l'esame urodinamico dovrebbero essere considerati quando la diagnosi è in dubbio; queste indagini non sono necessarie per fare diagnosi in casi non complicati (Parere di Esperti AUA)”.

Biopsia vescicale profonda - è un'indagine utile solo se indicata, per escludere altre patologie (ad esempio un tumore della vescica) e per confermare la diagnosi di CI/BPS; l'esito negativo consente comunque di effettuare la diagnosi e la certificazione di CI/BPS se gli altri criteri sono rispettati. La presenza di mastociti nella tonaca muscolare è suggestiva per cistite interstiziale.

I criteri diagnostici sono tutt'ora in corso di ridefinizione, esistono anche dei markers diagnostici, attualmente in fase di studio quali: l'APF (anti proliferative factor), l'HB-EGF (heparin binding epidermal growth factor), GP51, EGF.

Utile ai fini diagnostici risulta anche la compresenza di altre patologie riportate nella tabella sottostante alcune delle quali suggeriscono un possibile ruolo comune dovuto alla disfunzione del sistema immunitario.

Di seguito si riporta lo schema logico per la corretta diagnosi di CI/BPS.

Tabella n. 2: Criteri diagnostici

Elementi clinici	Indagini strumentali	Comorbilità	Malattie e condizioni confondenti
Dolore da almeno 6 mesi che si accentua con il riempimento della vescica a livello: vescicale sovra-pubico pelvico, uretrale vaginale/scrotale perineale anale	Esame chimico-fisico urine Urinocoltura Esame citologico delle urine (ricerca di CTM su 3 campioni) Sedimento urinario Ecografia addome superiore ed inferiore con valutazione del residuo vescicale	LES (Lupus Eritematoso Sistemico) Sindrome di Sjogren Fibromialgia Morbo di Crohn Sindrome dell'intestino irritabile Sindrome della stanchezza cronica Tiroidite di Hashimoto	Carcinoma della vescica Carcinoma in situ Infezioni urinarie (<i>E. Coli, Chlamydia Trachomatis, Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma Hominis, Mycoplasma Genitalium, Corynebacterium Urealyticum, Candidosi, Mycobacterium Tuberculosis, Herpes simplex e Human Papilloma Virus</i>) Terapia radiante Chemioterapia Immunoterapia con ciclofosamide Terapia anti infiammatoria con acido tiaprofenico Ostruzione del collo vescicale e ostruzione neurogena
Il dolore è associato ad almeno uno dei seguenti sintomi minzionali: urgenza minzionale pollachiuria nicturia disuria dispareunia	Valutazione urodinamica Cistoscopia con idro-distensione in anestesia Biopsia vescicale profonda	Vulvodinia Emicrania Artrite reumatoide Endometriosi Prostatiti croniche Disfunzioni del pavimento pelvico Malattie psichiche (depressione, ansia, attacchi di panico)	Calcolosi vescicale Calcolosi ureterica Diverticolo uretrale Prolasso urogenitale Endometriosi Vaginite da candida Carcinoma della cervice uterina Carcinoma dell'ovaio Incompleto svuotamento della vescica (ritenzione) Vescica iperattiva Carcinoma della prostata Iperplasia prostata Prostatite cronica batterica e non Compressione nervo pudendo Dolore dei muscoli del pavimento pelvico

L'approfondimento diagnostico proposto da ESSIC e sintetizzato nella tabella sotto riportata, consente di classificare la CI/BPS in funzione del quadro cistoscopico e dell'aspetto biptico dei campioni prelevati. La classificazione si basa su due simboli: il primo è numerico e può essere di valore 1, 2 o 3 e indica il grado crescente di severità alla cistoscopia; il secondo è letterale A, B o C e indica il grado di severità crescente della biopsia; X indica che le indagini non sono state effettuate.

Tabella n. 3: Classificazione della CI/BPS secondo l'European Society For The Study Of Interstitial Cystitis -ESSIC (modificato da Eur Urol. 2008).

CLASSIFICATION OF BPS Cystoscopy with hydrodistension and biopsy if indicated	
symbol 1: cystoscopy findings	symbol 2: biopsy findings
x: not done 1: normal 2: glomerulations grade II or III 3: Hunner's lesion (with or without glomerulations)	x: not done A: normal B: inconclusive C: inflammatory infiltrates, granulation tissue, detrusor mastocytosis or intrafascicular fibrosis

Tabella n. 4: Stadiazione della malattia proposta da ESSIC.

		cystoscopy with hydrodistension			
		<i>not done</i>	<i>normal</i>	<i>glomerulations (1)</i>	<i>Hunner's lesion (2)</i>
biopsy	<i>not done</i>	XX	1X	2X	3X
	<i>normal</i>	XA	1A	2A	3A
	<i>inconclusive</i>	XB	1B	2B	3B
	<i>positive (3)</i>	XC	1C	2C	3C

(1) cystoscopy: glomerulations grade II-III

(2) with or without glomerulations

(3) histology showing inflammatory infiltrates and/or detrusor mastocytosis and/or granulation tissue and/or intrafascicular fibrosis

EQUIPE ASSISTENZIALE

Il team dei professionisti da coinvolgere deve necessariamente essere multiprofessionale, in particolar modo al momento della diagnosi, ma anche nelle fasi successive legate alla definizione del piano assistenziale e riabilitativo individualizzato, e all'eventuale comparsa e necessità di trattamento di patologie secondarie associate.

Le figure professionali coinvolte nel processo di presa in carico del paziente con CI/BPS sono:

- Urologo (specialista di riferimento)
- Infermiere
- Ginecologo
- Terapista del dolore
- Gastroenterologo/Proctologo
- Neurologo/Tecnico di neurofisiopatologia
- Reumatologo/Immunologo
- Fisiatra/Fisioterapista
- Psicoterapeuta/Sessuologo
- Dietista

APPROCCIO TERAPEUTICO

Il razionale nella definizione di un approccio terapeutico deriva comunemente dalla conoscenza delle cause scatenanti e del meccanismo fisiopatologico che determina la malattia. Per tale ragione nella CI/BPS non essendo certe né l'eziologia, che risulta multifattoriale, né la catena che induce il danno organico e funzionale, non esiste allo stato attuale un unico trattamento che sia efficace in tutti i quadri clinici ed in grado di alleviare la sintomatologia.

Non vi sono evidenze che la precocità di trattamento influenzi il decorso e la prognosi della malattia ma certamente può migliorare sensibilmente la qualità di vita delle persone.

Non esiste unanimità di pensiero in riferimento all'opportunità di procedere con un singolo trattamento, valutarne gli effetti ed eventualmente sostituire o aggiungerne un altro, anziché procedere con una terapia "composita" fin dall'esordio o ancora privilegiare un trattamento piuttosto che un altro a seconda dei sintomi con cui si manifesta la patologia.

Accordo tra i professionisti ed in letteratura si trova in quello che viene definito "algoritmo terapeutico" che consiste nel procedere per gradi utilizzando le terapie più conservative come prima scelta per procedere con trattamenti più invasivi solo successivamente.

"Le strategie terapeutiche dovrebbero procedere utilizzando prima le terapie più conservative ed impiegando successivamente quelle meno conservative se il controllo dei sintomi non è tale da garantire una qualità di vita accettabile; a causa della loro irreversibilità, i trattamenti chirurgici (diversi da folgorazione delle lesioni di Hunner) sono generalmente indicati solo dopo che altre alternative terapeutiche sono risultate inefficaci o in qualunque momento nei rari casi in cui è stato confermato che la qualità di vita del paziente suggerisce un rapporto rischio-beneficio positivo per gli interventi di chirurgia maggiore: stadio terminale, vescica fibrotica (Criterio Clinico AUA)."

Il sintomo dolore dovrebbe essere affrontato e tenuto sempre sotto controllo in tutte le fasi di malattia in quanto influenza profondamente la qualità di vita del paziente. Possono essere presi in considerazione multipli e simultanei trattamenti, controllandone l'efficacia mediante la valutazione periodica dei sintomi, anche mediante l'utilizzo di questionari, nel caso in cui i trattamenti siano o diventino inefficaci per mesi, questi dovrebbero essere sospesi e sostituiti.

"L'efficacia della gestione del dolore deve essere continuamente valutata per l'importanza che riveste per la qualità di vita del paziente. Se la gestione del dolore è insufficiente, allora si deve considerare un appropriato approccio multidisciplinare condiviso con il paziente stesso (Criterio Clinico AUA)."

"Approcci multimodali nella gestione del dolore (ad esempio, farmacologici, gestione dello stress, terapia manuale, se disponibile) deve essere iniziati (Parere di esperti)."

Le opzioni terapeutiche comprendono:

- trattamenti conservativi (terapia comportamentale, terapia riabilitativa, riduzione dello stress, dieta particolare);
- terapia farmacologica orale;
- instillazioni endovesicali;
- idrodistensione vescicale con eventuale resezione trans-uretrale (TUR);
- trattamenti nell'ambito di protocolli sperimentali;
- terapia chirurgica maggiore.

TRATTAMENTI CONSERVATIVI (1^ linea)

Comprendono una serie di approcci di base volti a migliorare la qualità di vita e ad aumentare la compliance verso la malattia e le terapie proposte, si tratta per lo più di consigli basati sull'esperienza clinica.

La terapia comportamentale include la registrazione su un diario della frequenza e del volume minzionale; il controllo dell'idratazione, la ginnastica della muscolatura del pavimento pelvico, la postura e il training vescicale per l'incremento dell'intervallo minzionale, nei casi in cui prevale il sintomo frequenza rispetto al dolore.

La terapia riabilitativa del pavimento pelvico prevede l'invio al fisiatra del Presidio di riferimento regionale, per valutare la necessità di integrare la terapia medica con la fisioterapia definendo un Progetto Riabilitativo Individuale che può prevedere diverse tipologie di approccio, con tecniche di rilassamento muscolare manuale soprattutto nei casi di disfunzione del pavimento pelvico o di vulvodinia, counselling, biofeedback per il rilassamento muscolare, elettroterapia antalgica (TENS), ultrasuonoterapia. Dovrebbero essere evitati tutti gli esercizi di rinforzo i muscoli pelvici.

Altre indicazioni riguardano la *riduzione dello stress* con riduzione dell'orario di lavoro, esercizi di meditazione, utilizzo di tecniche di coping, partecipazione a gruppi di supporto e a programmi di informazione anche proposti da associazioni di pazienti.

Diete particolari normalmente sono individualizzate, e basate nell'identificazione dei cibi da evitare (soprattutto alimenti e bevande acide) utilizzando un diario del cibo.

Agopuntura, naturopatia e omeopatia sono terapie complementari riportate per completezza nel presente documento ma non suffragate da evidenze scientifiche.

"I pazienti devono essere informati sulla funzionalità della vescica, ciò che è noto e non noto su CI/BPS, i benefici/rischi rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, sul fatto che nessun singolo trattamento sia risultato efficace per la maggior parte dei pazienti, sulla necessità di ricorrere a opzioni terapeutiche molteplici (tra cui terapie combinate) prima che venga raggiunto un controllo accettabile dei sintomi (Criterio Clinico AUA)."

"Le pratiche di auto-cura e le modifiche comportamentali che possono migliorare i sintomi dovrebbero essere discusse con il paziente e attuate (Criterio Clinico AUA)."

"I pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad attuare pratiche di gestione dello stress per migliorare le tecniche di coping e gestire le riacutizzazioni dei sintomi da stress-indotta (Criterio Clinico AUA)."

"Ai pazienti che presentano dolorabilità del pavimento pelvico dovrebbero essere offerte terapie fisiche manuali (esempio, le manovre che risolvono contratture muscolari e dolorabilità dei trigger points nelle regioni pelvica, addominale e dell'anca, o in zone con presenza di cicatrici dolorose); esercizi di rinforzo per il pavimento pelvico (ad esempio, gli esercizi di Kegel) devono essere evitati. (Standard A)"

"Devono essere avviati approcci multimodali gestione del dolore (ad esempio, farmacologici, gestione dello stress, terapia manuale, se disponibile) (Parere di esperti)".

TERAPIA FARMACOLOGICA ORALE (2^a linea)

La terapia orale rappresenta, secondo le raccomandazioni AUA, la seconda linea di trattamento nell'approccio al paziente con CI/BPS.

In caso di inefficacia di un principio attivo è consigliata la sospensione dopo tre mesi e la sostituzione con altro farmaco alternativo.

"Amitriptilina, cimetidina, idrossizina, o polisolfato pentosano possono essere somministrati come farmaci di seconda scelta per via orale (Opzione B)."

La tabella n. 5 riporta i principali farmaci utilizzabili.

Tabella n. 5 : Opzioni terapeutiche orali.

Principio attivo	Indicazione autorizzata	Dosaggio	Effetto/Criterio per iniziare la terapia	Forza Evidenza (LLGG AUA 2014)
Amitriptilina cloridrato	Depressione	2-10 gocce/die	Dolore intenso	Opzione B
Idrossizina cloridrato	Stati ansiosi, agitazione allergie sistemiche	50-75 mg/die	Dolore intenso	Opzione C
Pentosano polifosfato sodico	Profilassi trombotici	300 mg/die	Sospetta CI/PPS	Opzione B
Cimetidina	Antiacido	200mg/die	Riduzione mastocitosi	Opzione B
Oxibutinina Cloridrato *	Incontinenza urinaria e disturbi minzionali	5-10 mg/die (anche retard)	Elevata attività del muscolo detrusore (documentata da esame urodinamico)	//
Gabapentin**	Dolore neuropatico epilessia	900-3600 mg/die	Dolore intenso	//
Dosaxosina Mesilato***	Iperensione arteriosa Ostruzione flusso urinario in ipertrofia prostatica	2-4mg/die	Ostruzione urinaria (documentata da esame urodinamico)	//
Oppioidi	Dolore intenso	Variabile a seconda della molecola e via di somministrazione	Casi selezionati non responder	//
Ciclosporina A	Malattie autoimmunitarie/rigetto	3 mg/Kg/die	Casi selezionati NON responder con procedure definite per i dosaggi e monitoraggio effetti collaterali	Opzione C

* In caso di reazioni avverse al farmaco il presidio di riferimento può prescrivere la **Solifenacina Succinato** (compilare la scheda per le reazioni avverse ed allegarla al piano terapeutico).

** In caso di scarsa compliance del paziente utilizzare come seconda scelta il **Pregabalin**.

*** In caso di reazioni avverse al farmaco il presidio di riferimento può prescrivere la **Tamsulosina**, (compilare la scheda per le reazioni avverse ed allegarla al piano terapeutico).

TRATTAMENTI ENDOVESCICALI (2^a linea)

Analogamente alla terapia orale anche i trattamenti endovesicali appartengono al secondo livello terapeutico per la CI/BPS secondo le linee guida AUA ed agiscono secondo due meccanismi principali: il reintegro della barriera endoteliale e l'azione anti-infiammatoria topica.

La loro prescrizione può essere effettuata contemporaneamente alla somministrazione di farmaci per via orale o iniziare in caso di fallimento della terapia orale. Il trattamento instaurato dovrebbe essere mantenuto per almeno 1 anno a dosi settimanali/mensili. In caso di beneficio clinico, per prevenire la ricomparsa dei sintomi, la terapia dovrebbe essere proseguita a dosi di mantenimento bimestrali/trimestrali per periodi non superiori a sei mesi eventualmente ripetibili, ma intervallati da periodi di sospensione per minimizzare la dipendenza psicologica.

"DMSO, eparina, lidocaina per via endovesicale possono essere somministrati come trattamenti di seconda scelta (Opzione C)."

Tabella n. 6 Opzioni terapeutiche endovesicali

Principio attivo	Dosaggio	Azione	Forza Evidenza (LLGG AUA 2014)
Acido ialuronico	40 mg/120 mg per 50 ml	Ripristino della barriera endoteliale	//
Condroitin solfato	Soluzione al 2% (400mg) 20ml	Ripristino della barriera endoteliale	//
Acido ialuronico + Condroitin solfato		Ripristino della barriera endoteliale	//
Dimetilsolfossido		Antinfiammatoria topica	Opzione C
Eparina	10.000 Unità diluite in 10 cc di fisiologica	Ripristino della barriera endoteliale	Opzione C
Lidocaina cloridrato	20mg/50 ml	Aiuvante (anestetico da aggiungere ad altri prodotti)	Opzione B

PRODOTTI IN ASSOCIAZIONE

E' autorizzata la fornitura in associazione di ulteriori prodotti in quanto presenti nel registro nazionale alimenti ai fini medici speciali quali utili trattamenti di supporto utilizzati in associazione con altri trattamenti farmacologici.

- **Palmitoiletanolamide ultramicronizzata** - Normast 300/600 mg.

- **Palmitoiletanolamide micronizzata e trans-polidatina** - Pelvilen 200+20 mg., Pelvilen forte 400+40 mg., Pelvilen dual act microgranuli 600 +40 mg.

PRESCRIZIONE E FORNITURA FARMACI

Tutti i farmaci indicati nelle Tab. 5 e 6 essendo utilizzati *off label* ad eccezione degli oppioidi che sono *on label*, vengono forniti in distribuzione diretta sulla base di un piano terapeutico predisposto dal presidio di riferimento e corredato dal consenso informato del paziente analogamente ai prodotti in associazione.

Per la fornitura dei farmaci il paziente si deve rivolgere direttamente alle strutture deputate presso l'azienda di residenza.

La fornitura dei farmaci somministrati in regime ambulatoriale o di ricovero è a carico della struttura che effettua la prestazione.

IDRODISTENSIONE VESCICALE CON EVENTUALE TUR (3^a linea)

L'idrodistensione a bassa pressione (80 cm di H₂O per circa 8 minuti) può essere presa in considerazione dal clinico come una istruzione non direttiva secondo la classificazione AUA e spesso può essere usata come prima scelta terapeutica in quanto può essere eseguita durante la cistoscopia diagnostica. Generalmente la remissione dei sintomi è temporanea e non superiore a sei mesi.

"La cistoscopia in anestesia con idrodistensione di breve durata e bassa pressione può essere effettuata se i trattamenti di prima e di seconda scelta non hanno fornito un controllo accettabile dei sintomi e della qualità di vita del paziente, è appropriata se i sintomi che presenta il paziente suggeriscono un approccio più invasivo. (Opzione C)".

Nel caso di riscontro di ulcera di Hunner (circa 10% dei casi) può essere trattata con resezione profonda (TUR) con elettrobisturi o con folgorazione laser quest'ultima pratica assume la forza di raccomandazione

"Se sono presenti lesioni di Hunner deve essere eseguita la folgorazione (con laser o elettrocauterizzazione) e/o l'iniezione di triamcinolone (Raccomandazione C)".

TRATTAMENTI NELL'AMBITO DI PROTOCOLLI SPERIMENTALI (4^a-5^a linea)

In letteratura sono citati alcuni trattamenti possibili che necessitano di ulteriori studi e approfondimenti scientifici al fine di valutarne l'effettiva efficacia. Tra questi vi sono le *infiltrazioni intradetrusoriali di tossina botulinica* e la neuromodulazione delle radici sacrali (NMS). Nel primo caso la metodologia è gravata dal rischio di sviluppare disuria e ritenzione urinaria e pertanto risulta necessario l'addestramento del paziente alla manovra dell'autocateterismo, la NMS può essere utilizzata nei pazienti con prevalente dolore, urgenza sensitiva o motoria, ritenzione urinaria e disfunzione neuro-muscolare del pavimento pelvico. Le linee guida AUA indicano tali possibilità terapeutiche come **opzioni cliniche** soggetta comunque ad attenta valutazione in base ad un'analisi puntuale del rischio/beneficio per il paziente.

"La tossina botulinica A (BTX-A) può essere somministrata per via intradetrusoriale nel caso in cui altri trattamenti non abbiano fornito un adeguato controllo dei sintomi e un miglioramento della qualità della vita o se il medico e il paziente concordano sul fatto che i sintomi richiedono questo approccio. Il paziente deve essere disposto ad accettare la possibilità di dover effettuare l'auto-cateterismo intermittente dopo il trattamento (Opzione C)."

"Preliminarmente può essere effettuata una prova di neuromodulazione e, in caso di successo, può essere impiantato un dispositivo a permanenza se altri trattamenti non hanno fornito un adeguato controllo dei sintomi e un miglioramento della qualità della vita o se il medico e il paziente concordano su questo approccio (Opzione C)".

TERAPIA CHIRURGICA MAGGIORE (6^a linea)

I trattamenti chirurgici, di cistectomia completa/incompleta (totale o sovra-trigonale) con enterocistoplastica di sostituzione o di ampliamento, a causa della loro invasività ed irreversibilità, sono indicati solo in rari casi e solo dopo che le alternative terapeutiche hanno fallito, oppure quando la malattia è allo stadio terminale con l'accertamento di una vescica fibrotica, di una ridotta capacità d'organo e quando la qualità della vita del paziente suggerisce una valutazione positiva dei rischi/benefici nei confronti di una chirurgia demolitiva.

"Interventi di chirurgia maggiore possono essere effettuati in pazienti accuratamente selezionati, per i quali tutte le altre terapie non sono riuscite a fornire un adeguato controllo dei sintomi e della qualità della vita" (Opzione C).

TRATTAMENTI CHE NON DEVONO ESSERE CONSIDERATI NELLA PRATICA CLINICA

Secondo le recenti indicazioni AUA il gruppo di esperti ha individuato dei trattamenti che sono privi di efficacia o hanno conseguenze inaccettabili con un rapporto rischio efficacia non favorevole per la qualità di vita dei pazienti.

"Somministrazione di antibiotici per os a lungo termine (Standard B)"

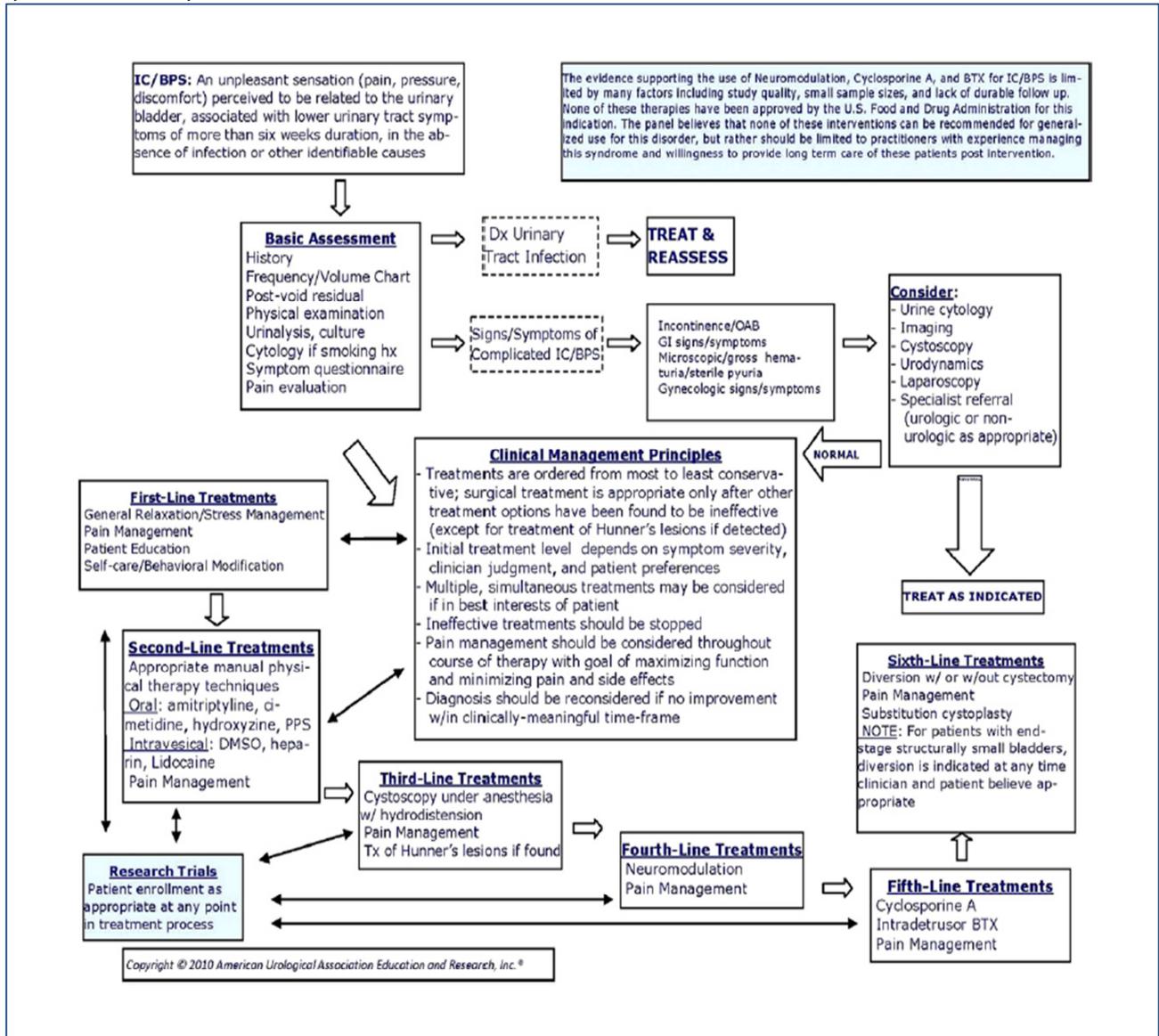
"Instillazione intravesicale di BCG al di fuori di studi clinici (Standard B)"

"Idrodistensione ad alte pressioni di lunga durata (Raccomandazione C)"

"Somministrazione a lungo termine di glucocorticoidi (Raccomandazione C)".

Le linee guida americane AUA hanno schematizzato la presa in carico del paziente con CI/BPS (Figura 7) individuando sei linee progressive di trattamento in funzione della evoluzione e della gravità del quadro clinico.

Figura 7: Algoritmo per la diagnosi e il trattamento della CI/BPS - AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (2011).



FOLLOW UP

Una volta inquadrata dal punto diagnostico, certificata la patologia e definito l'approccio terapeutico, il paziente può essere seguito al domicilio con il supporto del proprio MMG, in considerazione della cronicità della patologia stessa. In caso sia necessario l'effettuazione di prestazioni specialistiche o controlli periodici il riferimento può essere il presidio ospedaliero di afferenza; in caso di evoluzione della malattia o dell'aggravamento della sintomatologia, di comparsa di complicanze o di associazione con altre patologie, il MMG può avvalersi della consulenza del Centro di riferimento regionale per l'eventuale rimodulazione del PAI.

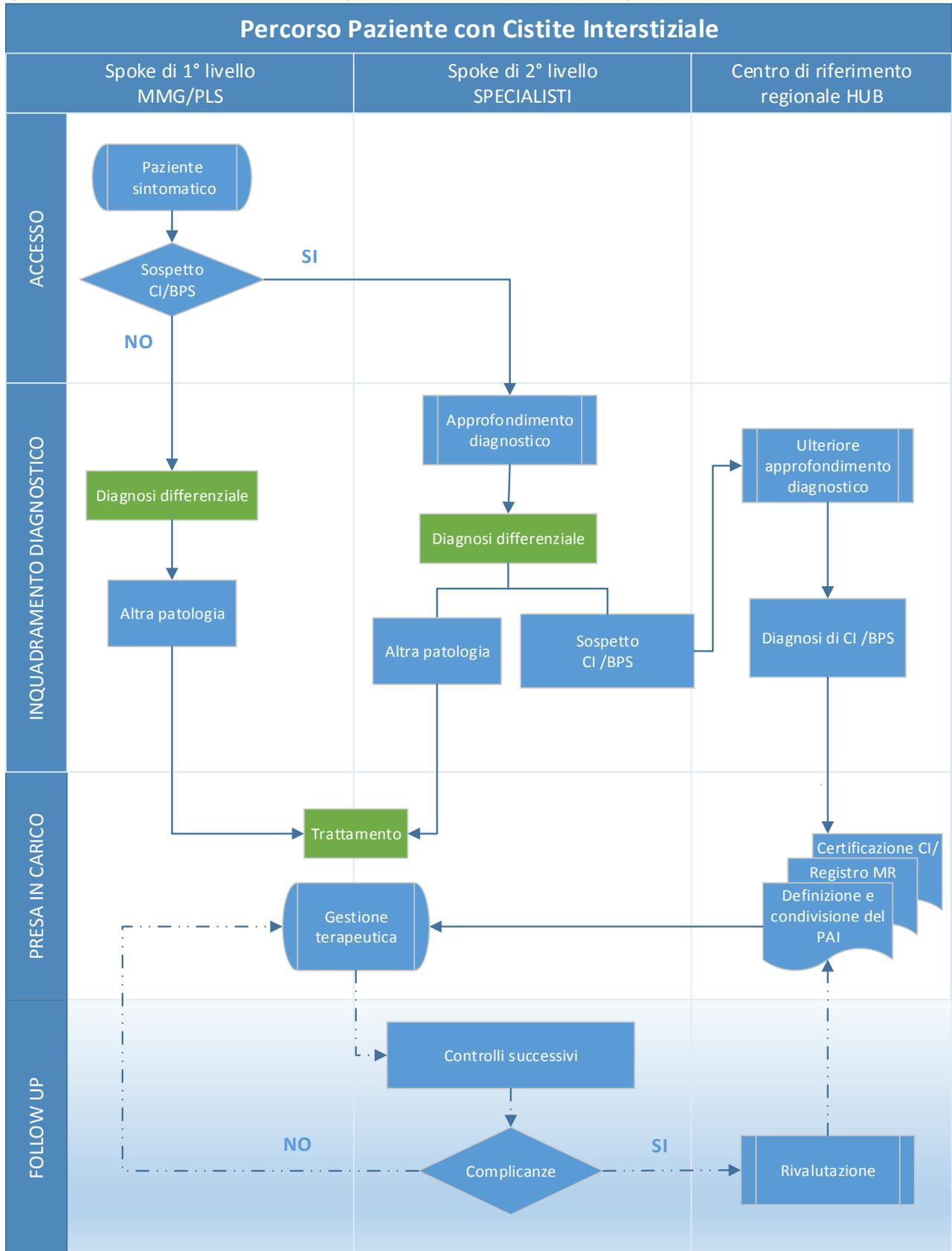
Gli esami e le prestazioni indicati durante il follow-up clinico sono:

- esame fisico pelvico inclusa l'esplorazione vaginale e vulvare con valutazione dei trigger point;
- test del contatto vulvare;
- esplorazione rettale nel maschio;
- esame urine con sedimento, urinocoltura, citologia urinaria per ricerca di cellule tumorali maligne (ctm nel sedimento urinario di 3 campioni), diario minzionale con orario e volume urinario di almeno 3 gg di cui almeno 1 lavorativo;
- questionari strutturati (Sant-O'leary) allo scopo di monitorare la risposta clinica e l'efficacia dei trattamenti;
- misurazione del dolore (scala VAS - Visual Analogue Scale);
- misurazione del dolore pelvico e urgenza/frequenza (scala PUF);
- misurazione della qualità della vita (questionari SF12 e SF36).

Gli esami e le prestazioni opzionali in funzione del quadro clinico sono:

- tamponi uretrali e vaginali per ricerca micoplasmici;
- ecografia addome superiore ed inferiore con valutazione del residuo post-minzionale;
- uroflussometria con valutazione del residuo post-minzionale;
- cistoscopia;
- studio urodinamico (cistomanometria + studio pressione/flusso + profilometria uretrale + uroflussometria);
- cistoscopia con idrodistensione in narcosi (se indicata);
- biopsia vescicale profonda (se indicata).

Figura 8: Flow chart PDTA cistite interstiziale con organizzazione in rete secondo il modello organizzativo del FVG.



Bibliografia essenziale

American Urological Association (AUA) Guideline -Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome- Philip M. Hanno, David Allen Burks, J. Quentin Clemens, Roger R. Dmochowski, Deborah Erickson, Mary Pat FitzGerald, John B. Forrest, Barbara Gordon, Mikel Gray, Robert Dale Mayer, Diane K. Newman, Leroy Nyberg Jr., Christopher K. Payne, Ursula Wesselmann, Martha M. Faraday. 2014 American Urological Association Education and Research, Inc.

Review article-Grading of evidence for bladder pain syndrome: a comparative review of study quality assessment methods S. A. Tirlapur & K. S. Khan *Int Urogynecol J* (2014) 25:1005–1013 DOI 10.1007/s00192-013-2266-9.

Philip C. Bosch, David C. Bosch –Treating Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome as a Chronic Disease. *Reviews in Urology* 2014; 16 (2):83-87 doi: 10.3909/riu0603.

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a Cistite interstiziale. Regione Lombardia –Rete regionale per la prevenzione, sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del DM 18 maggio 2011, 279. Giugno 2012, aggiornamento sett. 2014.

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.

Sabrina Graia et. Al. -Caratteristiche uro-ginecologiche di donne con cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa- *Bollettino Società Medico Chirurgica di Pavia* 123(1): 135-140; 26 febbraio 2010.

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.

Bladder Pain Syndrome International Consultation on Incontinence. *Neurourology and Urodynamics* 29:191–198 (2010)

Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008 Jan;53(1):60-7.

Essic Consensus On Criteria, Classification, And Nomenclature For Pbs/Ic (27 January 2008 09:50)

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.

Il presente documento è stato sviluppato nell'ambito della Rete regionale per le malattie rare del Friuli Venezia Giulia

A cura di

Agnoletto Anna Paola Direzione Centrale Salute Integrazione Socio Sanitaria Politiche Sociali e Famiglia
Prezza Marisa Direzione Centrale Salute Integrazione Socio Sanitaria Politiche Sociali e Famiglia
Tonutti Giuseppe Direzione Centrale Salute Integrazione Socio Sanitaria Politiche Sociali e Famiglia

Con la collaborazione di

Bembi Bruno Coordinatore rete malattie rare FVG
De Roma Laura Direzione Medica Azienda Ospedaliero Universitaria Udine
Flaborea Luisa SOC Urologia Azienda Ospedaliera Pordenone
Ostardo Edoardo SOC Urologia Azienda Ospedaliera Pordenone
Rosa Franco Assistenza farmaceutica Azienda Ospedaliera Pordenone e ASS6 Friuli Occidentale
Deganutti Lucia Rappresentante AICI FVG
Nasta Loredana Presidente AICI

Con l'approvazione dei Direttori Sanitari della Regione FVG

Decreto n.1326/ASAO del 19 dicembre 2014

Data di aggiornamento: dicembre 2016

*Gli autori dichiarano che le informazioni
contenute nella presente pubblicazione
sono prive di conflitti di interesse.*

