



PROTOCOLLO TERAPEUTICO

CISTITE INTERSTIZIALE

**Malattia Rara
codice RJ0030**

Revisione

N.00 del 13/11/2023

ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA

**Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale**

Il documento tecnico è stato elaborato dal Gruppo di lavoro:

- **UOD 06 Politica del farmaco e dei dispositivi medici:** *U. Trama, M. Galdo, G. De Marchi, A. Piscitelli;*
- **Tavolo tecnico regionale per le malattie rare - Malattie:** *A. Cicalese, E. Miraglia del Giudice;*
- **Centro di Coordinamento Malattie Rare Regionale:** *G. Limongelli, M. Mazzella;*

Il documento è stato validato da:

- **Tavolo tecnico regionale per malattie rare (DD n. 270 del 21/07/2021)**
- **Associazioni: AICI, Uniamo, Cittadinanzattiva Campania Aps**

Sommario

1. DEFINIZIONE	4
2. EPIDEMIOLOGIA	4
3. TRATTAMENTO PER PAZIENTI ADULTI	4
4. PERCORSO PRESCRITTIVO	9
4.1 Prescrizione SSR.....	9
4.2 Distribuzione territoriale	9
4.3 Uso off- label dei medicinali (Legge 94/98).....	9
4.4 Erogazione e somministrazione della terapia endovescicale	9
5. Segnalazione delle reazioni avverse sospette	9
6. Segnalazione di incidenti gravi e non gravi e reclami.....	10
7. RIFERIMENTI NORMATIVI.....	10
8. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	10
ALLEGATO 1	11

1. DEFINIZIONE

La Cistite Interstiziale (CI), conosciuta anche come sindrome del dolore vescicale (Bladder Pain Syndrome - BPS), sindrome della vescica dolorosa (Painful Bladder Syndrome - PBS) o sindrome della vescica ipersensibile (Hypersensitive Bladder Syndrome - HBS) è una condizione invalidante, da cause non note, 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 associato ad urgenza minzionale diurna, notturna (nicturia) e difficoltà alla minzione (disuria). I sintomi possono assomigliare ad una cistite acuta batterica anche in assenza di infezione: i tests e gli esami non rilevano malattie riconoscibili, ma i sintomi possono arrivare ad essere così severi tali da rendere, la persona affetta, inabile alla vita quotidiana relazionale, familiare e lavorativa. Viene definita 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”.

2. EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza Stimata	La prevalenza di CI/BPS è di circa 1:200-2.000 per le femmine e di 1:2.450/12.500 per i maschi. La prevalenza della sola CI è inferiore a 1/2.000. Il numero stimato di casi non segnalati potrebbe essere molto più alto. Le donne sono più colpite degli uomini (rapporto 9:1). ⁽¹⁴⁾
--------------------	---

3. TRATTAMENTO PER PAZIENTI ADULTI

L’algoritmo terapeutico prevede l’uso di terapie più conservative come prima linea di trattamento (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 anche trattamenti multipli o combinati, controllandone l’efficacia mediante la valutazione periodica dei sintomi, anche con l'utilizzo di questionari. La gestione del dolore deve essere sempre sotto controllo per la sua incidenza sulla qualità della vita. Se non si riesce a controllare il dolore, il paziente deve essere affidato ad uno specialista di riferimento che coordini il percorso di cura attraverso un team multidisciplinare.

Tabella 1. Terapia orale

Trattamento	Posologia	Note
Terapia del dolore		
Amitriptilina cloridrato	25-100 mg/die	Trattamento del dolore neuropatico. Criterio di sospensione: nessun risultato a 3 mesi. Classe di rimborsabilità A.
Pregabalin	150-600 mg/die	Trattamento del dolore neuropatico. Utilizzo secondo indicazioni riportate in nota AIFA 4. Criterio di sospensione: nessun risultato a 3 mesi. Classe di rimborsabilità A.
Idrossizina cloridrato	50-75 mg/die	Uso off-label (L.94/98). Criterio di sospensione: nessun risultato a 3 mesi.
Oppioidi mono o in associazione	Secondo posologia riportata in RCP.	L'uso degli oppioidi è riservato ai pazienti non responder ad altri trattamenti per il dolore. Criterio di sospensione: nessun risultato a 3 mesi.
Palmitoiletanolamide eventualmente in associazione a trans-Polidatina	Variabile.	Per la riduzione dello stato doloroso e dell'inflammazione nell'area pelvica. Palmitoiletanolamide disponibile come preparato galenico. Palmitoiletanolamide in associazione a trans-Polidatina disponibile come integratore alimentare.
Quercetina/ condroitina solfato/ glucosamina solfato/rutina/sodio ialuronato Quercetina / condroitina solfato mg/ glucosamina solfato	Variabile.	Riduzione dello stato infiammatorio e ripristino della barriera uroteliale. Disponibili come preparati galenici.

Trattamento dei disturbi della minzione		
Oxibutinina cloridrato	Trattamento iniziale: 2.5 mg tid Mantenimento: 5 mg bid o tid (max 20 mg/die)	Per l'iperattività del muscolo detrusore. Criterio di sospensione: nessuna evidenza di miglioramento sintomatologico a 3 mesi. Classe di rimborsabilità C.
Solifenacina	5-10 mg/die	Per l'iperattività del muscolo detrusore. Criterio di sospensione: nessuna evidenza di miglioramento sintomatologico a 3 mesi. Classe di rimborsabilità C.
Tolterodina	2 mg bid	Per l'iperattività del muscolo detrusore. Criterio di sospensione: nessuna evidenza di miglioramento sintomatologico a 3 mesi. Classe di rimborsabilità C.
Polisolfato di pentosano sodico	100 mg tid	Criterio di sospensione: nessun risultato a 3 mesi.
Mirabegron	50 mg/die	Per l'iperattività del muscolo detrusore. Criterio di sospensione: nessuna evidenza di miglioramento sintomatologico a 3 mesi. Classe di rimborsabilità C.
Tamsulosina ,Silodosina Doxazosina, Terazosina, Alfuzosina	Variabile.	Uso off-label (L.94/98). Criterio di sospensione: mancata evidenza di miglioramento dello svuotamento vescicale a 3 mesi.
Trattamento dello stato ansioso/ depressivo		
Amitriptilina cloridrato	Trattamento iniziale: 25 mg bid (max 150 mg/die)	Criterio di sospensione: nessun risultato a 3 mesi. Classe di rimborsabilità A.

Duloxetina cloridrato	Disturbo depressivo maggiore: 60 mg/die (max 120 mg/die) Disturbo d'ansia generalizzato: 30-60 mg/die (max 120 mg/die)	Criterio di sospensione: nessun risultato a 3 mesi. Classe di rimborsabilità A.
Trattamento delle infezioni		
Rifaxamina	200mg/die a cicli di 7 giorni/mese	Infezioni gastrointestinali. Criterio di sospensione: nessun risultato a 6 mesi. Classe di rimborsabilità A.
Nitrofurantoina	Secondo posologia riportata in RCP.	Infezioni delle vie urinarie. Classe di rimborsabilità A.
D-mannosio	Variabile.	Infezioni delle vie urinarie. Preparato galenico.

Tabella 2. Terapia endovescicale topica

Trattamento	Posologia	Note
Dimetilsolfossido (DMSO) in soluzione acquosa al 50%	50 ml/ settimana	Proprietà antinfiammatorie. Disponibile come specialità estera.
Acido ialuronico	50 ml/ 1 o 2 volte settimana	Ripristino della barriera endoteliale. Dispositivo medico.
Acido ialuronico in associazione a Adelmidrol	50 ml/ 1 o 2 volte settimana	Ripristino della barriera endoteliale. Dispositivo medico.
Acido ialuronico in associazione a Condroitin solfato	50 ml/ 1 o 2 volte settimana	Ripristino della barriera endoteliale. Dispositivo medico.
Lidocaina	Fino a 60 mg/ instillazione	Anestetico da aggiungere agli altri trattamenti con funzione adiuvante. Utilizzo limitato alla somministrazione intraospedaliera, secondo valutazione del clinico prescrittore.
Eparina	Fino a 25.000 UI/ instillazione	Ripristino della barriera endoteliale. Uso off-label (L.94/98).

		Utilizzo limitato alla somministrazione intraospedaliera, secondo valutazione del clinico prescrittore.
Sodio bicarbonato (1 mEq/ml)	Fino a 20 mEq/ instillazione	Alcalinizzante da aggiungere agli altri trattamenti. Uso off-label (L.94/98). Utilizzo limitato alla somministrazione intraospedaliera, secondo valutazione del clinico prescrittore.
Amikacina solfato Gentamicina solfato	Amikacina solfato: 500 mg/ instillazione Gentamicina solfato: 160 mg/ instillazione	Funzione antibatterica. Uso off-label (L.94/98). Utilizzo limitato alla somministrazione intraospedaliera, secondo valutazione del clinico prescrittore.
Desametasone	Fino a 4 mg/ instillazione	Proprietà antinfiammatorie. Uso off-label (L.94/98). Utilizzo limitato alla somministrazione intraospedaliera, secondo valutazione del clinico prescrittore.

Tabella 3. Altro

Trattamento	Via di somministrazione	Note
Trattamento della vulvodinia		
Acido ialuronico (ovuli, gel)	Somministrazione intravaginale.	Dispositivi medici per ginecologia.
Diazepam ovuli	Somministrazione intravaginale.	Preparato galenico.

4. PERCORSO PRESCRITTIVO

4.1 Prescrizione SSR

La terapia per via orale con medicinali con classe di rimborsabilità A è a carico SSR su ricetta del medico curante.

4.2 Distribuzione territoriale

Presso la farmacia della ASL di appartenenza del paziente, previo rilascio di autorizzazione da parte dell'ASL stessa, avviene l'erogazione di:

- farmaci in classe di rimborsabilità C i quali costituiscono un trattamento extra Lea, ma sono rimborsati per i soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile ed insostituibile; in tal caso il PDR procede alla compilazione del Piano Terapeutico Individuale personalizzato.
- preparati galenici indicati dal clinico del PDR come "essenziali e salvavita".
- Gli integratori per via orale e i dispositivi medici da somministrarsi per via intravaginale che costituiscono anch'essi un trattamento extra Lea; in tal caso il PDR procede alla compilazione del Piano Terapeutico Individuale personalizzato.

4.3 Uso off- label dei medicinali (Legge 94/98)

La gestione dei farmaci off-label, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del PDR, avverrà da parte del PDR o dell'Azienda Sanitaria Locale di appartenenza del paziente, secondo le modalità interne previste.

4.4 Erogazione e somministrazione della terapia endovescicale

L'erogazione e la somministrazione della terapia per via endovescicale avverrà a carico delle strutture ospedaliere/ambulatoriali o ad esse assimilabili dell'Asl di appartenenza del paziente, che opereranno in piena collaborazione con il Presidio di Riferimento presso cui è in cura il paziente. La somministrazione dovrà essere effettuata da parte di personale qualificato.

I Piani terapeutici riportanti prescrizione di terapie endovescicali avranno una durata massima di 3 mesi, atteso che più frequentemente a supporto della terapia vanno effettuati controlli funzionali strumentali (uroflussimetria, controllo ecografico, verifica del residuo minzionale) e periodicamente va effettuata cistoscopia di controllo ed esame urodinamico completo (a discrezione del medico prescrittore, con cadenza variabile in base alla condizione clinica e sintomatologica del paziente). Ogni ASL potrà validare procedure interne al fine di agevolare la prossimità delle cure.

5. Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da medicinali secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;

- direttamente on-line sul sito AIFA.

6. Segnalazione di incidenti gravi e non gravi e reclami

Gli utilizzatori (operatori sanitari, utilizzatori profani e pazienti) che, durante l'utilizzo di un dispositivo rilevino un incidente grave o non grave o debbano effettuare un reclamo, sono tenuti a rispettare le indicazioni operative e le tempistiche contenute nella Circolare del Ministero della Salute del 29 novembre 2022 (0087235-29/11/2022-DGDMF-MDS-P).

7. RIFERIMENTI NORMATIVI

- 1) DECRETO 48 del 27/10/2017(Approvazione Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro).
- 2) DECRETO 61 del 05/07/2018(Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro. Modifiche ed integrazioni al DCA n. 48 del 27/10/2018).

8. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- 1) Tirlapur SA. *et al.* Grading of evidence for bladder pain syndrome: a comparative review of study quality assessment methods. *International Urogynecology Journal* 2013; 25(8).
- 2) Philip C. *et al.* Treating Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome as a Chronic Disease. *Reviews in Urology* 2014; 16 (2):83-87.
- 3) Clemens J. *et al.* Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2022;208(1):34-42.
- 4) Fall M. *et al.* European Association of Urology EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2010;57(1):35-48.
- 5) Hanno PM *et al.* Bladder Pain Syndrome International Consultation on Incontinence. *Neurourology and Urodynamics* 2010; (29):191–198.
- 6) Van de Merwe JP *et al.* Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008; 53(1):60-67.
- 7) Jayanta M. *et al.* A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International Urogynecology Journal.* 2016;(27): 1137–1147.

- 8) Engeler D. et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology 2022.
- 9) Li J. *et al.* Broaden Horizons: The Advancement of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 14594.
- 10) Theoharides TC et al. Treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome with CystoProtek--an oral multiagent natural supplement. J.Urol.2008 Dec;15(6):4410-4.
- 11) Regione Piemonte. Raccomandazioni per la cistite interstiziale. Edizione 2017.
- 12) Regione Lombardia. Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: CISTITE INTERSTIZIALE, Codice di esenzione RJ0030. Revisione anno 2020.
- 13) www.aifa.gov: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- 14) www.orpha.net

ALLEGATO 1

Tabella 4. Presidi della Rete Regione Campania

AZIENDA	UNITÀ OPERATIVA-PRESIDIO
AO SAN GIUSEPPE MOSCATI, AVELLINO	1.U.O.C. Urologia 2. SSD di UROLOGIA FUNZIONALE
AO SAN SEBASTIANO, CASERTA	U.O.C. Urologia
AORN SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA, NAPOLI	S. C. di Nefrologia e Dialisi
AOU UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	U.O. 1° Nefrologia
AOU UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI	U.O.C. di Nefrologia