

Linee Guida SIUD

Il Dolore Pelvico Cronico

Coordinatore: Sandro Sandri

Con la collaborazione di: Monica Sommariva

Revisori: Francesco Cappellano, Francesco Pesce, Paolo Politi

1. Introduzione

La preparazione di queste Linee Guida ha previsto la revisione di quanto già presente in letteratura mondiale. In particolare sono state riviste la Standardizzazione della Terminologia suggerita dall'International Continence Society (ICS) singolarmente (1) ed in associazione con l'International Urogynecological Association (IUGA) (2), i criteri diagnostici e classificativi proposti dalla Società Europea per lo Studio della Cistite Interstiziale (ESSIC) (3), le Linee Guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) aggiornate all'Agosto 2009 (4), l'ultima revisione della Diagnosi e Terapia della Cistite Interstiziale dell'International Painful Bladder Foundation (IPBF) del Luglio 2010 (5) e le più recenti Linee guida pubblicate dall'Associazione Americana di Urologia (AUA) (6) oltre a numerose pubblicazioni internazionali sull'argomento attraverso una revisione della letteratura apparsa online su Pubmed. L'obiettivo è di realizzare uno strumento di agevole consultazione che permetta di scoprire le più attuali conoscenze nella diagnosi e terapia del dolore pelvico cronico al fine di favorirne l'applicazione basata sulle evidenze cliniche meglio dimostrate. Tale strumento è attualmente carente nella letteratura italiana su questo argomento. Sarà comunque importante un aggiornamento almeno quadriennale considerata la continua evoluzione delle conoscenze in atto in questo ambito della medicina.

Queste linee guida sono state redatte seguendo il più possibile le raccomandazioni: AGREE II (7) emesse mentre era in corso la redazione delle stesse.

2. Definizioni

2.1. Il dolore

Secondo l'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) il dolore viene definito come "un'esperienza sensoriale ed emotiva associata ad un danno tissutale effettivo o potenziale" (8). Il dolore è quindi un sintomo che si riferisce ad uno spettro di sensazioni che vanno da un senso di fastidio o di pressione fino al dolore intenso più o meno persistente, ma comunque ricorrente quando è cronico.

Il dolore pelvico, quando non ha un'ovvia origine da una lesione superficiale, proviene dagli spazi interni sottocutanei relativi al bacino e pertanto può originare dagli organi dell'apparato genitale, del basso tratto urinario o intestinale e dalle strutture neuro-muscolari, vascolari e osteoligamentose che vi sono situate.

Il dolore produce il maggior impatto sul paziente e può essere collegato al riempimento o svuotamento degli organi pelvici oppure essere avvertito in modo continuo o scatenato dalla pressione di trigger point. Può essere caratterizzato dal tipo, frequenza, durata, da fattori precipitanti o di sollievo e dalla sede. Termini come stranguria, spasmo vescicale e soprattutto disuria sono difficili da definire e di incerto significato e non dovrebbero essere usati a meno che si stabilisca per essi un preciso significato.

2.1.1. Il dolore vescicale

E' percepito a livello sovrapubico o retropubico e gradualmente aumenta con il riempimento vescicale e può persistere dopo minzione. Tale sensazione porta solitamente ad incremento della frequenza minzionale.

2.1.2. Il dolore uretrale

E' percepito a livello uretrale.

2.1.3. Il dolore vulvare

E' avvertito attorno ed all'interno della vulva.

2.1.4. Il dolore vaginale

E' sentito all'interno dell'introito.

2.1.5. Il dolore scrotale

Può essere localizzato al testicolo, all'epididimo, al funicolo o alla cute scrotale.

2.1.6. Il dolore perineale

E' avvertito nella donna tra la forchetta posteriore e l'ano e nel maschio tra lo scroto e l'ano.

2.1.7. Il dolore pelvico

E' meno definito degli altri ed è meno chiaramente legato al ciclo minzionale o alla funzione intestinale o sessuale e non è localizzato ad alcun singolo organo pelvico. Può essere ciclico (mestruale) ed allora bisogna considerare una causa ormonale ginecologica.

2.1.8. La nevralgia del pudendo

E' un bruciore vaginale, vulvare o scrotale e perineale che si accompagna a dolorabilità lungo il decorso del nervo pudendo. Recentemente sono state proposte 5 caratteristiche essenziali per la diagnosi di neuropatia del pudendo (criteri di Nantes): a) dolore nella regione innervata dal pudendo, b) peggioramento del dolore con la posizione seduta, c) nessun risveglio notturno per il dolore, d) assenza di deficit sensitivo all'esame obiettivo, e) rimozione dei sintomi con il blocco anestetico del pudendo (9)

2.2. Le sindromi del dolore pelvico

Le sindromi descrivono costellazioni o varie combinazioni di sintomi, ma non possono essere usate per una diagnosi precisa. L'uso della parola sindrome può essere giustificato se c'è almeno un altro sintomo in aggiunta al sintomo preminente usato per descrivere la sindrome. Nelle comunicazioni scientifiche l'incidenza dei singoli sintomi nella sindrome deve essere espressa in aggiunta al numero di soggetti con la sindrome. Le sindromi dolorose pelviche sono tutte croniche. Il dolore è il sintomo principale, ma spesso si associano sintomi del basso tratto urinario, intestinali, sessuali o ginecologici. Il sintomo doloroso prevalente deve guidare nella definizione della sindrome. Le sindromi qui descritte sono anomalie funzionali per le quali non è ancora stata stabilita una causa precisa. Si presume che la valutazione routinaria (storia clinica, esame obiettivo e altre indagini

adeguate) abbia escluso patologie locali ovvie come quelle infettive, neoplastiche, metaboliche o ormonali.

2.2.1. La *sindrome dolorosa pelvica*

E' rappresentata da persistente o ricorrenti episodi di dolore pelvico associato a sintomi suggestivi di disfunzione del basso tratto urinario, sessuale, intestinale o ginecologica.

2.2.2. La *sindrome della vescica dolente o dolorosa* (ICS) (1) o *del dolore vescicale* (ESSIC) (3)

La definizione più recente di sindrome del dolore vescicale (SDV) dell'ESSIC si richiama alla classificazione del dolore urogenitale della IASP. Il dolore sovrapubico è solitamente associato al riempimento vescicale e si accompagna ad altri sintomi come l'urgenza, la pollachiuria, la nicturia, in assenza di dimostrabile infezione urinaria o altra patologia manifesta come la calcolosi vescicale, il carcinoma uroteliale in situ e l'endometriosi. Sia l'ICS che l'ESSIC preferiscono questi termini rispetto a cistite interstiziale, che è una diagnosi specifica e richiede conferma dal riscontro delle caratteristiche cistoscopiche e istologiche. La diagnosi è pertanto più di esclusione di malattie confondenti e curabili diversamente. Il sintomo urgenza presente nella SDV, ovvero necessità urgente di mingere per la presenza di dolore sovrapubico, si differenzia da quello definito dall'ICS che si riferisce ad un improvviso ed irrefrenabile desiderio di mingere che può portare all'incontinenza in breve tempo.

2.2.3. La *sindrome dolorosa uretrale*

E' rappresentata da ricorrenti episodi di dolore uretrale, di solito durante minzione, con pollachiuria e nicturia in assenza di documentabile infezione urinaria o altra patologia manifesta.

2.2.4. La *sindrome dolorosa vulvare*

E' rappresentata da ricorrenti episodi di dolore vulvare che è o legato al ciclo minzionale o associato a sintomi suggestivi di disfunzione urinaria o sessuale. Non è dimostrabile infezione o altra patologia manifesta. L'ICS suggerisce di non usare il termine vulvodinia, perché porta a confusione tra il singolo sintomo e la sindrome.

2.2.5. La *sindrome dolorosa vaginale*

E' rappresentata da persistente o ricorrenti episodi di dolore vaginale associato a sintomi suggestivi di disfunzione urinaria o sessuale. Non è dimostrabile infezione vaginale o altra patologia manifesta.

2.2.6. La *sindrome dolorosa peniena*

E' rappresentata da persistente o ricorrenti episodi di dolore riferiti al pene. Possono associarsi sintomi di disfunzione sessuale.

2.2.7. La *sindrome dolorosa scrotale*

E' rappresentata da persistente o ricorrenti episodi di dolore scrotale più o meno localizzato al didimo, epididimo o funicolo e eventualmente associato a sintomi suggestivi di disfunzione urinaria o sessuale. Può essere secondario a vasectomia. Non è dimostrabile una orchiepididimite o altra patologia manifesta.

2.2.8. La *sindrome dolorosa perineale*

E' rappresentata da persistente o ricorrenti episodi di dolore perineale che è o legato al ciclo minzionale o associato a sintomi suggestivi di disfunzione urinaria o sessuale.

3. Epidemiologia

Una revisione sistematica della letteratura mondiale di alta qualità sulla prevalenza del dolore pelvico cronico ha mostrato che la prevalenza di dismenorrea varia dal 17 all'81 %, quella della dispareunia dall'8 al 21 % e quella del dolore non ciclico dal 2 al 24 % (10).

4. Eziopatogenesi

L'eziologia e la patofisiologia del dolore pelvico cronico rimangono spesso sconosciute. Alterazioni aspecifiche degli organi bersaglio e del sistema nervoso possono essere riscontrate senza essere patognomoniche. Non devono comunque essere presenti evidenze di infezione, cancerizzazione o neuropatie specifiche. Tuttavia il dolore cronico o persistente può indurre cambiamenti del sistema nervoso centrale che possono mantenere la percezione del dolore in assenza di uno stimolo causativo. Questi cambiamenti possono amplificare la percezione di stimoli non dolorosi fino a renderli dolorosi (allodinia) oppure possono accentuare la sensazione di stimoli poco dolorosi (iperalgisia). I muscoli pelvici possono diventare dolorosi con comparsa di punti scatenanti (trigger). Inoltre può manifestarsi una anomala attività efferente che può produrre alterazioni funzionali come sintomi dell'intestino irritabile o contratture della muscolatura perineale associati o meno ad alterazioni strutturali e ultrastrutturali come flogosi neurogenica (11,12,13). Oppure queste modificazioni del sistema nervoso centrale possono favorire disturbi psicologici che a loro volta possono influire sulla percezione dei sintomi dolorosi. Una revisione sistematica di lavori rilevanti presenti in letteratura mondiale riguardante i fattori predisponenti il dolore pelvico cronico nelle donne ha mostrato che l'età inferiore ai 30 anni, un basso BMI, il fumo, un menarca precoce (< 12 anni), l'oligomenorrea, l'ipermenorrea, la nulliparità, la sindrome premestruale, la sterilizzazione, la malattia infiammatoria pelvica, l'abuso sessuale e sintomi psichici sono associati alla dismenorrea, mentre non lo sono la giovane età alla prima gravidanza, l'attività fisica e l'uso di contraccettivi orali. La menopausa, la malattia infiammatoria pelvica, l'abuso sessuale, l'ansietà e la depressione si associano alla dispareunia. L'abuso di farmaci o di alcool, l'aborto, l'ipermenorrea, un pregresso taglio cesareo, la patologia pelvica, la malattia infiammatoria pelvica, l'abuso sessuale e sintomi psichici si associano ad un aumentato rischio di dolore pelvico cronico non ciclico (14).

5. Diagnosi

La diagnosi è principalmente basata sui sintomi e sull'esclusione di patologie conosciute che possono generarli. Pertanto la gravità della malattia, la sua progressione e la risposta ai trattamenti può essere valutata solo attraverso questionari sintomatologici validati o strumenti di valutazione dell'intensità dei sintomi.

6. Trattamento

Il trattamento è principalmente sintomatico e nella maggior parte dei casi di tipo continuativo per mantenere i risultati ottenuti.

7. Livelli di evidenza

Nella valutazione delle evidenze descritte in letteratura vengono utilizzati i seguenti criteri:

1A: evidenza ottenuta da metanalisi di trials randomizzati

1B: evidenza ottenuta da almeno un trial randomizzato

2A: evidenza ottenuta da uno studio caso-controllo ben disegnato, senza randomizzazione

2B: evidenza ottenuta da almeno uno studio scientifico ben disegnato

3: evidenza ottenuta da studi non sperimentali ben disegnati, come case report, studi di correlazione e studi comparativi

4: evidenza ottenuta da una commissione di esperti o da opinioni o esperienza clinica di autorità rispettabili

Dalle evidenze raccolte si ricavano i seguenti gradi di raccomandazione:

A: basato su studi clinici di buona qualità e consistenza che indicano specifiche raccomandazioni e che includono almeno uno studio randomizzato

B: basato su studi clinici ben condotti, ma non da trials randomizzati

C: raccomandato nonostante l'assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità

Le recenti linee guida dell'AUA confermano la limitatezza degli studi scientifici riguardanti il dolore pelvico, perché la popolazione studiata in letteratura è poco definita o eterogenea, i campioni studiati sono piccoli, in molti studi mancano controlli trattati con placebo con conseguente sovrastima dell'efficacia, la durata del follow up è spesso breve e vengono utilizzati diversi strumenti di valutazione dei risultati. Anche le scale di misurazione del miglioramento soggettivo spesso sono diverse per livelli e gradazione della valutazione e per la descrizione del parametro misurato. Tutto questo limita la possibilità di eseguire meta-analisi, al punto che l'unica presa in considerazione nelle linee guida dell'AUA riguarda gli studi randomizzati per la valutazione del pentosan polisolfato (6).

8. Abbreviazioni

BMI (body mass index); BK (Bacillo di Koch); FDA (Food & Drugs Administration); GAG (Glicosaminoglicani); GR (Grado di Raccomandazione); IASP (International Association for the Study of Pain); ICS (International Continence Society); IPSS (International Prostate Symptom Score); LE (Livello di Evidenza); QoL (Qualità di vita); PPS (Pentosanpolisolfato); PSA (Prostate Specific Antigen); SANS (stimolazione del nervo tibiale posteriore); SDV (Sindrome del Dolore Vescicale); VAS (Visual Analogue Score),

9. Evidenze e raccomandazioni

Vengono prese in considerazione le più frequenti sindromi riscontrabili clinicamente.

9.1. *Sindrome dolorosa o del dolore vescicale(SDV)*

9.1.1. Definizioni

Il termine cistite interstiziale non dovrebbe essere più utilizzato se non per necessità amministrative o se il reperto istologico lo giustifica e sempre in associazione alla corretta

definizione. Il dolore deve essere presente da almeno 6 mesi (6 settimane secondo la Society for Urodynamics and Female Urology (SUFU)(15) per consentire un più precoce trattamento) e va misurato con una scala (VAS) numerica o continua da 1 a 10. Sintomi minzionali devono essere associati e vanno descritti e misurati con la raccolta del diario minzionale per almeno 3 giorni compreso uno lavorativo. La qualità della vita va misurata con un questionario generico (SF-12 o 36)

(16) non esistendo attualmente questionari della qualità di vita malattia specifici validati in

italiano. 9.1.2. Eziologia

Esistono diverse ipotesi sulle cause della SDV quali l'infezione, l'infiammazione, meccanismi autoimmuni che possono generarsi per necrosi cellulare nella vescica e perpetuare l'infiammazione cronica (17), difetto dei glicosaminoglicani uroteliali (18), ipossia (19) e neuropatie centrali e/o periferiche. Nel 18-36 % dei casi l'inizio dei sintomi può essere fatto risalire ad una infezione urinaria con coltura positiva, con successive urinocolture negative (20, 21). C'è un'elevata frequenza di pregressa chirurgia pelvica (soprattutto l'isterectomia) che suggerisce la possibilità di un traumatismo nel produrre la sintomatologia (22), d'altra parte queste procedure chirurgiche possono essere conseguenti ad una mancata diagnosi piuttosto che contribuire alla comparsa dei sintomi.

9.1.3 Epidemiologia

Storicamente la sindrome del dolore vescicale è stata considerata una malattia tipicamente femminile con un rapporto femmina maschio di 10 : 1 (23, 24). Recenti studi tuttavia hanno suggerito che l'incidenza nel maschio è maggiore di quanto precedentemente ritenuto (25,26). La prevalenza varia moltissimo in base alle diverse definizioni ed al metodo di ricerca della malattia dal 20% di donne affette (27), a 0,05-0,2 % (28, 29). La prevalenza si riduce se la ricerca si basa sull'invio di un questionario basato semplicemente sulla presenza dei sintomi oppure sul riscontro della diagnosi di cistite interstiziale. E' stata evidenziata familiarità per il riscontro di sintomi di urgenza/frequenza nel 35% dei parenti femminili delle pazienti con sindrome dolorosa pelvica e nel 33% di quelle con sindrome dolorosa uretrale (30). La malattia è più comunemente diagnosticata nella quarta decade o oltre in funzione anche del fatto che la diagnosi può essere tardiva oppure ristretta da maggiori criteri diagnostici (24). Inoltre è stata riportata un'associazione tra la sindrome dolorosa pelvica e allergie, malattie infiammatorie dell'intestino, il colon irritabile, malattie autoimmuni (31), la fibromialgia (32), l'endometriosi, attacchi di panico (33) e altre situazioni cliniche (34).

9.1.4. Impatto sulla psiche e sulla qualità di vita

La sindrome dolorosa pelvica produce una profonda ed intensa influenza sulla psiche e sulla QoL in quanto altera lo stato di benessere psichico e di relazione interpersonale e quindi la vita familiare oltre che lavorativa e sociale. I disturbi della sfera sessuale e la depressione sono più frequenti e la QoL è peggiore nei pazienti rispetto ai controlli (25, 35) (LE). Le donne adulte con sindrome dolorosa pelvica riportano una vita sessuale adolescenziale sovrapponibile a quella dei controlli mentre la situazione cambia nell'età adulta quando le pazienti riportano significativamente più dolore o paura del dolore con i rapporti sessuali (36). L'efficacia del trattamento sulla sintomatologia dolorosa produce un miglioramento sia della QoL che della vita sessuale (37, 38):

9.1.5. Diagnosi

La diagnosi può essere impegnativa e spesso tardiva sia per la varietà dei sintomi, sia per la necessità di escludere patologie con la stessa sintomatologia, sia per le diverse definizioni utilizzate. Anche la letteratura al riguardo per questi motivi è insufficiente per costituire un'evidenza

sufficiente per produrre delle raccomandazioni. Il tipo di dolore è il sintomo guida. Tipicamente si presenta ed accentua con il riempimento vescicale e comporta un aumento della frequenza minzionale (92% dei casi) sovente con urgenza (84% dei casi) (39), ma comunque con grave disagio ed a volte anche difficoltà minzionali se viene ritardata la minzione. Il tempo medio per la manifestazione completa dei tre sintomi principali è stato descritto di 2 anni in uno studio (40). Altri sintomi se non riportati vanno ricercati come la dispareunia, il bruciore durante la minzione o l'eiaculazione e l'eventuale corrispondenza con il ciclo mestruale. Se sono presenti dolori che pongono il sospetto di un coinvolgimento plurimo di altri organi occorre il coinvolgimento di altri specialisti (coloproctologo, ginecologo, reumatologo, neurologo, ecc.). Fasi di accentuazione della sintomatologia possono alternarsi a fasi di riduzione o quiescenza. Nel dubbio di un'infezione urinaria può essere prescritta in questa fase una terapia antibiotica e se efficace, anche se temporaneamente, va fatta seguire da una profilassi antibiotica. Il dolore va quantificato con una scala analogica con un punteggio da 1 a 10. La redazione del diario minzionale in questa fase consente di evidenziare l'entità della pollachiuria e della capacità vescicale anche in funzione della successiva valutazione dell'efficacia dei vari trattamenti. Non esistono questionari validati in italiano che valutino l'entità della sintomatologia, mentre la qualità della vita può essere valutata con il questionario SF-36 (12) prima di intraprendere un trattamento. L'esame obiettivo deve essere particolarmente accurato a livello pelvi-perineale alla ricerca di masse pelviche, ernie, prolapsi, trigger point e contratture muscolari. L'iter diagnostico deve poi indirizzarsi soprattutto ad escludere malattie confondenti attraverso l'esecuzione di esame urine, urinocoltura, tampone uretrale per ricerche specifiche di clamidie e micoplasmi, BK urinario in caso di piuria sterile, citologico urinario, PSA (nel maschio), flussometria con residuo postminzionale, ecografia addominale superiore ed inferiore. La diagnosi può essere supportata dal test della permeabilità del potassio (30), che tuttavia non è specifico in quanto spesso positivo anche nella cistite batterica ed attinica (41). È stato suggerito che il test al potassio potrebbe essere d'aiuto nell'individuare quei pazienti che meglio rispondono alle terapie che ripristinano la funzione uroteliale (42), tuttavia l'evidenza clinica attuale mostra un minimo valore predittivo (43). Inoltre il test al potassio può essere estremamente doloroso e può riaccutizzare la sintomatologia. Sono stati studiati marker urinari che potessero associarsi ai reperti endoscopici, istologici e fossero in grado di indirizzare verso la migliore terapia (44). Poiché questi test non cambiano il programma terapeutico e non escludono altre patologie non sono attualmente raccomandati. L'urodinamica va eseguita nel sospetto di un'ostruzione o per identificare un detrusore iperattivo. Quest'ultimo è dimostrabile nel 12-20% dei pazienti (45) nei quali le due condizioni possono coesistere. L'esame uro dinamico può confermare una iperattività della muscolatura perineale attraverso un'elevata pressione di chiusura uretrale, uno svuotamento vescicale ostruito per scarso rilasciamento sfinterico ed una ipocontrattilità vescicale per inibizione indotta dal mancato rilasciamento perineale (46). Nel sospetto di dolore neuropatico va eseguito un blocco anestetico del nervo (solitamente il pudendo) che, oltre ad un valore terapeutico consente di confermare la diagnosi. Quando la sintomatologia è particolarmente intensa deve essere eseguita una cistoscopia in anestesia con biopsie vescicali che, oltre ad escludere altre patologie, può consentire nella stessa seduta di misurare la capacità vescicale e di attuare una sovradistensione vescicale a scopo terapeutico. I reperti macroscopici riscontrati durante la cistoscopia, prima e dopo l'idrodistensione, devono essere descritti come la presenza o la comparsa di glomerulazioni, ovvero sanguinamento sottomucoso, che vanno distinte in grado 1 se piccole, grado 2 se estese (ecchimosi) e grado 3 se diffuse a tutta la mucosa vescicale. Le ulcere di Hunner (47) si riconoscono come aree arrossate con piccoli vasi a raggiera, disepitelizzate e con tessuto cicatriziale nel centro, con apposto deposito di fibrina o coagulo. Queste aree possono fissurarsi durante la sovra distensione con sanguinamento e formazione di petecchie sul fondo e sui margini dove si può osservare anche la formazione di un edema bolloso (48). Il reperto microscopico mostra solitamente aumento dei mastociti nel detrusore e nella lamina propria con talora migrazione nell'epitelio, distacchi e spongiosi uroteliali, depositi di monociti sub epiteliali, perivascolari e perineurali (49). Queste alterazioni non sono presenti nei casi senza ulcere di Hunner, inizialmente descritti da Messing e Stamey (50), dove possono comunque comparire fissurazioni (cracks) mucose dopo l'idrodistensione, e dove sono comunque state

riscontrate alterazioni ultrastrutturali che suggeriscono una patogenesi di tipo infiammatorio neurogenico (51). Tale ipotesi è suffragata dalla dimostrazione di una riduzione della proteina S-100, localizzata nel sistema nervoso centrale e nelle cellule di Schwann, nelle cistiti interstiziali non ulcerose rispetto ai controlli (52). Ciò ha portato alla classificazione nei due tipi: con e senza ulcere anche in considerazione delle diverse risposte terapeutiche (48). Per questi motivi è stata suggerita l'utilità di distinguere le due popolazioni ed è stata indagata la possibilità di riconoscerle senza la cistoscopia (53). I parametri clinici non sono sufficienti a distinguere i due gruppi che si caratterizzano solo per una maggior frequenza delle ulcere in età più avanzata e in una percentuale maggiore di maschi. La capacità vescicale sia funzionale sia in anestesia sono significativamente maggiori nelle forme non ulcerose (48). È stato suggerito che la forma non ulcerosa rappresenti una situazione di cistite interstiziale precoce, che può potenzialmente progredire verso la forma ulcerosa (50). Tuttavia non è stato ancora descritto in letteratura la transizione tra la forma non ulcerosa a quella ulcerosa, inoltre il tempo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi non è significativamente diverso tra le due forme ed infine i riscontri istopatologici e le diverse risposte terapeutiche indicano la presenza di due entità separate (48). È ancora dibattuta la percentuale di riscontro delle due forme in quanto la forma ulcerosa che varia da un minimo del 5% fino al 50% della casistica (48, 50, 54, 55). Queste differenze possono dipendere dalle diverse popolazioni studiate, ma più probabilmente esprimono un diverso approccio diagnostico come la mancata esecuzione della cistoscopia o il mancato riconoscimento dell'ulcera di Hunner che richiede esperienza e molta attenzione in quanto la lesione solitamente non appare come una vera ulcerazione.

9.1.6 Terapia

Il trattamento si avvale di numerose modalità che spesso devono essere associate per migliorare i risultati (terapia multimodale). È purtroppo solo sintomatico e pertanto deve iniziare da quello più conservativo e privo di effetti collaterali che consenta di alleviare i sintomi e raggiungere una accettabile qualità di vita. L'impossibilità di raggiungere questi obiettivi o quando la sintomatologia è particolarmente intensa, devono fare cambiare strategia ed adottare trattamenti sempre più impegnativi, fino a quelli chirurgici in particolare nelle forme più avanzate. Alcuni prodotti pur avendo efficacia nel migliorare i sintomi, come evidenziato dalla letteratura internazionale, non sono registrati come farmaci o non sono registrati con l'indicazione per il trattamento del dolore vescicale in Italia e pertanto necessitano di prescrizioni particolari.

9.1.6.1. Terapia iniziale (per sintomi lievi e moderati)

Il trattamento iniziale dipende oltre che dalla severità dei sintomi, dalla valutazione clinica e dalle preferenze della paziente .

9.1.6.1.1 Istruzioni

Devono essere ben esplicitati alla paziente la descrizione della situazione clinica e la prospettiva dei trattamenti proposti al fine di ottenerne la massima motivazione senza comunque produrre false e demoralizzanti illusioni di completa guarigione. I trattamenti a disposizione sono molteplici ed i risultati spesso imprevedibili ed in genere riportati su un piccolo gruppo di pazienti, pertanto non è facile attribuire maggiore raccomandazione di un trattamento rispetto ad un altro e prevedere la possibile intolleranza. I pazienti devono essere istruiti a conoscere l'anatomia ed il normale funzionamento della vescica, dell'uretra e della muscolatura del pavimento pelvico e le alterazioni eventualmente indotte dalla malattia.

9.1.6.1.2 Norme Comportamentali

9.1.6.1.2.1 Modificazione del comportamento

Il bladder retraining, utilizzato per il trattamento della vescica iperattiva, si è dimostrato utile anche nel trattamento della cistite interstiziale in uno studio non confermato (56).

9.1.6.1.2.2 Modificazione della dieta

Alcuni pazienti con sindrome dolorosa vescicale riferiscono che alcuni cibi o bevande o particolari ingredienti accentuano la sintomatologia dolorosa. In un'inchiesta con questionario che approfondiva questo problema solo il 30 % ha risposto e di questi il 90 % riferiva peggioramento dei sintomi con particolari alimenti (57). Quelli più implicati nel peggiorare la sintomatologia sono risultati il caffè ed il the verosimilmente per l'effetto diuretico della caffeina, l'acqua gasata, gli alcolici, alcuni frutti e succhi di frutta in particolare quelli acidi e ricchi di citrati, i pomodori e derivati, il pepe ed altre spezie verosimilmente per il loro contenuto di capsaicina ed alcuni dolcificanti. Lieve miglioramento è stato osservato con l'assunzione di bicarbonato di sodio. Le modificazioni del pH urinario producono tuttavia effetti non significativi sul dolore vescicale in uno studio a doppio cieco randomizzato (58) (LE 1B; GR A). Non è stata osservata associazione tra influenza degli alimenti ed allergie e pertanto il peggioramento dei sintomi non sembra attribuibile ad un fenomeno allergico. E' indicato modificare l'idratazione riducendola se esistono situazioni di poliuria o aumentandola se si riscontra oliguria con urine molto concentrate e irritanti come più frequentemente accade.

9.1.6.1.2.3 Riduzione dello stress

Lo stress si associa ad un abbassamento della soglia del dolore ed accentua così la sintomatologia nella sindrome del dolore vescicale (59, 60). Vanno riconosciute pertanto eventuali situazioni di stress e modificate eventualmente con l'ausilio di farmaci o psicoterapia.

9.1.6.1.3 Trattamento patologie concomitanti

E' necessaria la collaborazione con altri specialisti per la frequente associazione di altre patologie come il gastroenterologo per un eventuale colon irritabile, il reumatologo per eventuali collagenopatie, il ginecologo per vestibuliti e vaginiti ricorrenti, lo psichiatra per sintomi depressivi ed attacchi di panico.

9.1.6.1.4 Trattamento antibiotico

La terapia antibiotica va attuata nei casi con riscontro colturale positivo o con leucocituria. La profilassi antibiotica può essere attuata nei casi con infezione urinaria ricorrente. Al di fuori di queste situazioni una terapia antibiotica protratta o sequenziale non ha mostrato produrre miglioramenti significativi rispetto al placebo in uno studio randomizzato (61). Risultano invece importanti gli effetti collaterali oltre alla facilitazione dell'insorgenza di resistenze.

9.1.6.2 Terapia di seconda linea

9.1.6.2.1. Terapia Fisica

In presenza di ipertono perineale e/o trigger point vaginali o rettali sia nella femmina che nel maschio, è stato dimostrato un miglioramento della sintomatologia dolorosa e di urgenza/frequenza fino all'83% dei casi trattati con multiple sedute di compressione e stiramento manuale dei fasci muscolari individuati contratti e dolenti (62, 63) (LE 1B; GR A). Anche il biofeedback elettromiografico si è dimostrato efficace nel ridurre l'ipertono perineale dopo sessioni

di addestramento alla contrazione e rilasciamento del pavimento pelvico di pazienti maschi con dolore pelvico cronico (64) (LE 2B: GR B).

9.1.6.2.2.1 Cistoscopia con idrodistensione in anestesia

L'idrodistensione si attua in anestesia generale o spinale, in corso di cistoscopia, riempiendo con soluzione osmolare la vescica ad una pressione idrostatica massima di 80 cmH₂O per una durata di 5 minuti ripetuta 2 volte. Non bisogna superare le pressioni e i tempi indicati e non va eseguita in presenza di ulcere o prima di eventuali biopsie per evitare stravasi e rotture vescicali. Va confrontato il quadro endoscopico preliminare con quello dopo la prima e la seconda idrodistensione e misurato il volume vescicale raggiunto. Le indicazioni sono il fallimento dei trattamenti precedenti, una sintomatologia intensa, l'esclusione di altre patologie (calcoli, tumori) ed il riconoscimento del quadro endoscopico (glomerulazioni, ecchimosi, ulcerazioni, cracking). Tre studi osservazionali hanno mostrato un miglioramento precoce variabile dal 30 al 50 % dei casi trattati con una o due distensioni consecutive (65, 66, 67). A sei mesi il miglioramento era presente solo nello 0-7 % dei casi. In altri studi se alla idrodistensione si associano instillazioni di acido ialuronico o infiltrazioni di tossina botulinica il miglioramento a breve termine è presente nel 74 % dei casi (68, 69). La morbilità del trattamento è in genere lieve, tuttavia vengono riportati 3 casi di necrosi vescicale a seguito della procedura (70).

9.1.6.2.2.2 Folgorazione dell'ulcera di Hunner

La folgorazione dell'ulcera di Hunner si attua quando la si riscontra in corso di cistoscopia in anestesia. Può essere attuata con elettrocoagulazione o foto coagulazione con laser. Tre studi osservazionali hanno mostrato immediata risoluzione del dolore nell'80-100 % dei casi e della frequenza minzionale nel 70 % dei casi (71, 72, 73). Con il laser almeno la metà dei pazienti richiede ritrattamenti.

9.1.6.2.3 Terapia farmacologica orale

Attualmente non è prevedibile quale farmaco può dimostrarsi più efficace nell'alleviare il dolore nella SDV. Spesso la farmacoterapia deve essere integrata da altre modalità di trattamento simultanee (74). Ad esempio gli analgesici narcotici possono essere utilizzati nelle fasi più intense della sintomatologia, ma sempre in associazione ad altre terapie per evitare fenomeni di dipendenza. Considerando inoltre le fasi di quiescenza e esacerbazione della SDV, la terapia va saltuariamente ridotta o sospesa e successivamente ripresa. Possono essere utilizzati farmaci o sostanze che pur avendo dimostrato utilità nel migliorare i sintomi sono comunemente utilizzati in patologie diverse dalla C.I. e quindi non ancora registrati dal Ministero della Sanità per tale patologia ma per altri utilizzi. In tali casi se la letteratura internazionale supporta con studi il beneficio apportato, possono essere utilizzati anche nella C.I. previo adeguato consenso informato. Va evitata la somministrazione a lungo termine di corticosteroidi, che, sebbene abbiano dimostrato un'efficacia del 47-64%, il campione di pazienti studiato era troppo esiguo ed inoltre gli effetti collaterali sono risultati importanti sia a breve (insorgenza o peggioramento del diabete, polmonite con shock settico, aumento della pressione arteriosa) che a lungo termine (75, 76).

9.1.6.2.3.1 Amitriptilina

Gli antidepressivi triciclici sono abitualmente usati per il dolore neuropatico cronico. Il più comunemente usato nella SDV è l'amitriptilina (Laroxyl) da 25 fino a 100 mg die se tollerata. Essa possiede un'azione inibitrice dei recettori dell'istamina e del reuptake presinaptico della serotonina e norepinefrina oltre ad un'attività anticolinergica centrale e periferica e sedativa. Gli effetti collaterali sono prevalentemente anticolinergici (stipsi, secchezza delle fauci, aumento di

peso, sedazione), ma frequenti e spesso così intensi da alterare la qualità della vita. In uno studio randomizzato e in doppio cieco l'amitriptilina si è dimostrata superiore al placebo in maniera significativa nel migliorare i sintomi del dolore vescicale e di urgenza, ma non in modo significativo per la frequenza minzionale e la capacità vescicale (77). In un più recente studio randomizzato l'aggiunta alle norme comportamentali dell'amitriptilina non ha comportato un miglioramento della sintomatologia, se non a dosi di almeno 50 mg/die, che però esponevano ad aumentati effetti collaterali (78). Non è possibile riconoscere anzitempo il gruppo di pazienti responsivi e tolleranti il trattamento sebbene alcuni dati e aneddoti indichino maggiore efficacia nei pazienti con cistite interstiziale non ulcerata (79). L'uso del farmaco va iniziato alla dose di 25 mg/die e aumentato in base alla risposta terapeutica ed all'assenza di effetti collaterali (LE 1B; GR A).

9.1.6.2.3.2 Pentosanpolisolfato (PPS)

Il PPS (Elmiron, Fibrase) è un GAG sintetico ed il suo utilizzo è legato al ripristino della carenza di glicosaminoglicani (GAG) nella barriera uroteliale vescicale. E' stato dimostrato che il PPS, pur assunto per via orale, ripara lo strato danneggiato di GAG che riveste l'urotelio e che possiede una attività antiinfiammatoria nei pazienti con SDP (80). E' sconsigliato in pazienti con diatesi emorragica ed è il farmaco più studiato nel trattamento della SDV alla dose frazionata di 300-900 mg/die. L'aumento del dosaggio non ha mostrato cambiamenti nella percentuale di pazienti migliorati rispetto a 300 mg/die (81). I risultati degli studi presenti in letteratura sono contraddittori. In uno studio osservazionale preliminare è stato osservato un miglioramento significativo della sintomatologia in particolare nei pazienti senza reperti ulcerosi alla cistoscopia (82). In 3 su 5 studi randomizzati, di cui 4 verso placebo ed uno verso ciclosporina A, non è stato osservato un miglioramento significativo della sintomatologia (83, 84, 85) e negli altri 2 il miglioramento non ha superato il 32 % dei casi e l'incremento medio della capacità vescicale è risultato di soli 20 ml (86, 87). Gli effetti collaterali sono risultati modesti, poco frequenti e sovrapponibili quantitativamente a quelli del placebo. E' possibile che un sottogruppo di pazienti non selezionabile attualmente preventivamente sia più responsivo a questo trattamento (LE 1A; GR A).

9.1.6.2.3.3 Cimetidina

La cimetidina è un antagonista dei recettori H2 per l'istamina. Uno studio randomizzato ha mostrato l'efficacia della cimetidina per via orale al dosaggio di 300 mg per 2 volte al giorno nel ridurre la sintomatologia in modo statisticamente significativo (88). Altri 2 studi osservazionali hanno confermato un miglioramento significativo (89, 90). Tuttavia il breve follow up, lo scarso numero di pazienti studiati e la possibilità che il farmaco interferisca con altri farmaci non rendono raccomandabile per ora questo tipo di trattamento (LE 1B; GR A).

9.1.6.2.3.4 Idrossizina

L'idrossizina è un antiistaminico antagonista dei recettori H1 per l'istamina. Ha la proprietà di inibire la secrezione neuronale e dei mastociti. In uno studio randomizzato non è stata osservata una differenza significativa nel miglioramento indotto dalla idrossizina (31%), al dosaggio variabile in base alla tollerabilità da 10 a 50 mg al giorno, nei confronti del placebo (20%) (84). In uno studio osservazionale che comprendeva tutti pazienti con allergie sistemiche il miglioramento è stato osservato nel 92% dei casi (91). E' possibile che il farmaco sia efficace soprattutto in questo gruppo selezionato di pazienti (LE 1B; GR B).

9.1.6.3 Terapia di terza linea

9.1.6.3.1 Terapia farmacologica topica

Per ottenere un maggior effetto terapeutico con un elevato dosaggio ed evitare il più possibile gli effetti collaterali molti trattamenti prevedono attualmente l'introduzione diretta dei farmaci nella vescica. I pazienti devono pertanto essere addestrati ad eseguire l'autocatereterismo vescicale per poi meglio autogestirsi la terapia.

9.1.6.3.1.1 Dimetilsolfossido (DMSO)

Il dimetilsolfossido (RIMSO) è l'unico farmaco per il trattamento topico della SDP registrato dall'FDA in America, non è ancora in commercio in Italia. E' il più usato nel mondo per le sue peculiari caratteristiche. Si ritiene sia antiinfiammatorio, analgesico, miorelassante vescicale. E' in grado di far regredire la fibrosi agendo sulle fibre collagene rompendole, favorendo così l'aumento della capacità vescicale. Ha un'ottima capacità di penetrazione in profondità nei tessuti ed essendo un solvente favorisce l'assorbimento di altre sostanze somministrate in cocktail. All'inizio della terapia si ha sovente peggioramento anche severo dei sintomi prima di avere un miglioramento progressivo e duraturo. Una parte del farmaco viene assorbita dalla parete vescicale e attraverso il circolo arriva nei polmoni e nella cute causando l'emissione di uno sgradevole odore solforato per circa 72 ore dopo la cura. Il farmaco deve essere trattenuto in vescica non oltre 15-20 minuti altrimenti si rischia l'induzione di un dolore più intenso. In base a due studi randomizzati (92, 93) e diversi lavori osservazionali (94, 95, 96), i risultati del trattamento attuato settimanalmente, ogni 2 settimane o mensilmente o al bisogno con un follow up da pochi mesi a diversi anni variano dal 25 al 93 % di casi migliorati. Non sono stati riscontrati effetti collaterali significativi. Non si conoscono studi sull'uso del DMSO in cocktail. In base all'ampia variabilità dei risultati non è possibile trarre conclusioni sull'effettiva efficacia del prodotto. In uno studio randomizzato si è osservata una migliore efficacia sul dolore e sulla frequenza minzionale nei casi di cistite interstiziale classica con ulcere (93). Una revisione della Cochrane (97) conclude che i dati disponibili sono troppo esigui senza apparenti differenze con il placebo (LE 1B; GR A).

9.1.6.3.1.2 Eparina

E' uno dei GAG che costituiscono il coating che ricopre l'urotelio. Ha quindi un'attività protettiva sulle cellule della parete vescicale e può temporaneamente riparare lo strato alterato di barriera. 3 studi osservazionali (98, 99, 100) hanno mostrato miglioramenti variabili dal 56 all'80 % con aumento della percentuale aumentando la dose da 10.000 a 40.000 UI e riduzione con l'allungarsi del follow up. Non sono stati riportati significativi effetti collaterali (LE 2B; GR B).

9.1.6.3.1.3 Pentosanpolisolfato

In uno studio randomizzato di confronto tra l'assunzione di PPS per os e per instillazione vescicale per 6 settimane e la sola assunzione per os con instillazione di placebo, il gruppo con l'instillazione di PPS ha presentato un miglioramento della sintomatologia di entità ed in un numero significativamente superiore rispetto al placebo a 12 settimane di follow up (101). Tuttavia la casistica è ridotta, gli intervalli di confidenza sono ampi ed il farmaco per instillazione non è disponibile in Italia (LE 1B, GR A).

9.1.6.3.1.4 Acido ialuronico

E' un GAG come l'eparina. L'instillazione con acido ialuronico si attua al dosaggio di 40 mg. In letteratura sono presenti solo studi prospettici che mostrano una risposta immediata superiore al 50 %, che tuttavia si riduce con il follow up, per cui a 3-5 anni dal 20 al 34 % risultano completamente guarite, mentre dal 29 al 35% devono proseguire con le instillazioni per mantenere l'efficacia (102, 103) (LE 2B; GR B). Non sono stati osservati significativi effetti collaterali.

9.1.6.3.1.5 Tossina Resinifera

La tossina resinifera è un agonista dei recettori vanilloidi che desensibilizza le fibre C che trasmettono il dolore e pertanto l'instillazione in vescica, dopo una immediato flare up dei sintomi, dovrebbe produrre una durevole riduzione del sintomo dolore e della frequenza minzionale. Malgrado le premesse, un ampio studio prospettico randomizzato non ha mostrato efficacia nei pazienti con SDP con la singola instillazione anche a dosi diverse da 0,01 a 0,10 µM diluite in 50 ml (104). Altri studi hanno mostrato risultati più incoraggianti con l'impiego di instillazioni multiple (105). Gli effetti collaterali, in particolare il dolore durante l'instillazione sono apparsi tollerabili (LE 2B; GR B).

9.1.6.3.1.6 Lidocaina

Solo uno studio randomizzato è presente in letteratura e mostra alla dose di 200 mg un significativo ma limitato miglioramento (30%) a breve termine (3 giorni) rispetto al placebo (106). L'aggiunta di bicarbonato migliora l'assorbimento e la concentrazione del 2 % dà risultati migliori dell'1% (100). Non sono stati osservati effetti secondari di rilievo se non peggioramenti dei sintomi vescicali. Considerato l'immediato ma breve miglioramento, la lidocaina viene utilizzata soprattutto in cocktail (100).

9.1.6.3.1.7 BCG

L'instillazione con BCG viene attuata settimanalmente per un periodo di 6 settimane. 2 studi randomizzati verso placebo (107, 108) e 1 verso il DMSO (93) sono presenti in letteratura con risultati contrastanti. Una revisione sistematica (109) mostra scarsa efficacia e lo studio randomizzato di confronto con DMSO (93) la superiorità di quest'ultimo. Non sono stati osservati effetti secondari significativi nei confronti del placebo (LE 1A; GR A).

9.1.6.4 Terapia di quarta linea

9.1.6.4.1 Infiltrazione detrusoriale con tossina botulinica

Si attua iniettando nel detrusore per via endoscopica da 1/3 a 2/3 del dosaggio di tossina botulinica utilizzato nella vescica neurologica, in eventuale associazione con l'idrodistensione. E' necessario addestrare il/la paziente all'autocatereterismo. I risultati della letteratura sono contraddittori con efficacia entro i tre mesi variabile dal 20 all' 86 % (110, 111, 112, 113, 114). L'efficacia è di breve durata. Numerosi sono gli effetti collaterali: difficoltà minzionali, ritenzione urinaria, dolore al cateterismo.

9.1.6.4.2 Ciclosporina A

La ciclosporina A è un immunosoppressore il cui utilizzo si basa sulla possibile eziologia autoimmune della SDV (17) e sui minori effetti collaterali rispetto ad altri farmaci con lo stesso meccanismo d'azione (azatioprina, metotrexate). In uno studio randomizzato di confronto degli effetti della ciclosporina A al dosaggio di 3 mg/kg/die in due dosi rispetto al PPS 300 mg/die in 3 dosi (85) sulla SDV, la ciclosporina A si è dimostrata nettamente superiore con una popolazione con risposta globale in incremento nel corso di 6 mesi fino al 75 % dei casi, mentre è rimasta stabile con il PPS attestandosi al 19 %. Tuttavia gli effetti collaterali sono stati considerevoli con la ciclosporina A coinvolgendo il 94 % dei casi con innalzamento della pressione arteriosa o della creatininemia nel 9 %. Considerando il piccolo numero di casi studiati e la frequenza ed entità degli effetti collaterali questo farmaco deve essere considerato di terza linea e utilizzato solo da esperti (LE 1B; GR A).

9.1.6.4.3 Stimolazione elettrica

I primi studi osservazionali hanno utilizzato una stimolazione elettrica transcutanea vaginale o sovrapubica con ottimi risultati, in particolare con la sovrapubica dopo un lungo periodo di trattamento, soprattutto sul dolore nel 78 % dei casi (115, 116). Uno studio successivo ha mostrato la persistenza dei risultati a lungo termine in particolare nelle forme classiche ulcerose (117). Questi studi tuttavia provengono da un'unica casistica e la stessa scuola ha poi utilizzato la stimolazione del nervo tibiale posteriore (SANS) senza apprezzabili risultati (118). La scarsa efficacia della SANS è stata confermata da altri studi osservazionali più recenti (119, 120). La neuromodulazione sacrale o del nervo pudendo è stata utilizzata nella SDV soprattutto in virtù della associazione con la sintomatologia di urgenza/frequenza per la quale è stata dimostrata un'efficacia ed è stata concessa l'approvazione dell'FDA. Uno studio randomizzato di confronto tra l'effetto della stimolazione sacrale e del pudendo (121) ha indicato un miglioramento nel 77 % dei casi ed una preferenza per la stimolazione del pudendo nel 77% dei casi per una sua maggiore efficacia nel periodo di prova. Nel follow up il miglioramento si è ridotto risultando comunque sempre maggiore in coloro che avevano subito l'impianto sul nervo pudendo. Altri studi osservazionali e spesso retrospettivi (122, 123, 124, 125, 126) hanno evidenziato un'efficacia in oltre il 90 % dei casi, grazie anche ad una possibile selezione durante il periodo di prova che ha permesso di escludere circa un terzo dei casi.

9.1.6.4.4 Ossigenoterapia iperbarica

Consiste nella somministrazione di ossigeno puro a 2 atmosfere in 20 o 30 sessioni giornaliere della durata di 60 minuti in camera iperbarica. Uno studio randomizzato (19) ha evidenziato un miglioramento nel 21 % dei casi non significativo verso placebo (0%). Un altro studio osservazionale (127) ha mostrato un miglioramento nel 64% dei casi, con persistenza del beneficio anche a 1 anno. Tuttavia il 29% di questi ha dovuto ripetere il trattamento dopo 1 anno. Gli effetti collaterali sono risultati frequenti, anche se reversibili, come le disfunzioni delle trombe di Eustachio e l'otite media essudativa. L'esiguità dei casi non consente per il momento di dare delle indicazioni precise sulla reale utilità di questa nuova modalità terapeutica.

9.1.6.5 Terapia di quinta linea

9.1.6.5.1 Chirurgia maggiore

E' limitata ai pochi casi con grave sintomatologia non responsiva ai trattamenti meno cruenti già trattati. Le casistiche sono pertanto poco numerose e le conclusioni non sempre coerenti. Gli interventi proposti consistono principalmente in una cistectomia con o senza conservazione del trigono associata ad una enterocistoplastica di sostituzione (128, 129, 130, 131), da preferire in un soggetto giovane, oppure in una derivazione urinaria continente o incontinente (132) con o senza conservazione della vescica. Se la cistectomia è sub trigonale aumentano i rischi di ritenzione urinaria e quindi la necessità di attuare un cateterismo intermittente (133). Se è sopratrigonale è indispensabile resecare il più possibile il tessuto vescicale e pure la parte centrale del trigono (134), altrimenti aumentano i rischi di persistenza della sintomatologia dolorosa soprattutto nei casi a prevalente dolore uretrale (135, 136). E' quindi necessaria un'attenta selezione perché il dolore può persistere anche dopo la rimozione della vescica, perfino nel neoserbatoio ricostruito (137, 138). I fallimenti sono più frequenti nelle forme non ulcerose (135, 139), oppure quando il dolore è di origine neuropatica o psichica (140).

9.2. *Sindrome dolorosa pelvica o perineale nel maschio*

9.2.1. Definizioni

Viene altrimenti definita sindrome dolorosa prostatica, prostatite cronica abatterica o prostatodinia. Tuttavia se non sono presenti alterazioni infiammatorie e se il dolore non è spiccatamente presente soprattutto alla palpazione prostatica è meglio non usare questi termini. Si manifesta nel 5-10 % della popolazione maschile (141).

9.2.2. Diagnosi

I sintomi sono simili a quelli della SDV, tranne il dolore talora testicolare o alla punta del pene. In genere indirizzano facilmente verso una prostatite cronica, ma le colture, in particolare del secreto prostatico o delle urine pre e post massaggio prostatico, devono risultare negative o positive solo per germi saprofiti, in particolare Gram positivi. Deve essere esclusa la presenza di clamidie e micoplasmi mediante un tampone uretrale. La conta dei globuli bianchi nel liquido seminale, nel secreto prostatico o nelle urine raccolte dopo massaggio prostatico deve essere normale o aumentata in modo non significativo (142). Oltre all'infezione deve essere esclusa una calcolosi urinaria, una stenosi uretrale, una neoplasia urogenitale o una malattia neurologica, sebbene possano giocare un ruolo modificazioni neurologiche centrali. La diagnosi è pertanto di esclusione, ma se appropriatamente condotta è corretta in oltre il 96% dei pazienti (143) (LE 1b; GR A). La progressione di malattia e le risposte al trattamento possono pertanto essere verificate solo attraverso l'andamento sintomatologico, meglio valutato con un questionario come l'IPSS (144).

9.2.3. Trattamento

Gli alfa-litici si sono rivelati inefficaci ad uno studio randomizzato controllato (145). Tuttavia un recente studio di fase II in doppio cieco utilizzando la silodosina 4 mg verso placebo ha mostrato un miglioramento sintomatologico nel 56 % dei pazienti altamente significativo rispetto al 29 % del gruppo con placebo (146). L'aumento del dosaggio non ha portato a sensibili ulteriori miglioramenti. Un tentativo di trattamento antibiotico della durata di almeno 4 settimane va attuato preferibilmente con antibiotici come il cotrimoxazolo o una tetraciclina (4) (LE 3; GR B). Antidolorifici maggiori (oppiacei) possono essere somministrati in associazione in alcuni casi (4) (LE 3; GR C). L'uso di FANS è efficace (4) (LE 1b; GR B), ma l'utilizzo a lungo termine espone a importanti effetti collaterali. Gli inibitori delle 5-alfa-reduttasi possono essere efficaci quando è presente ingrandimento prostatico (4) (LE 1b; GR B). L'efficacia della fitoterapia è meno evidente (4) (LE 1b-3; GR B). Infine trattamenti di biofeedback o rilasciamento perineale, comportamentali, massoterapici, chiropratici, agopuntura e meditazione come terapia di supporto di seconda istanza hanno minor evidenza di efficacia (4) (LE 2-3; GR B). Uno studio italiano randomizzato in doppio cieco indica l'attività fisica aerobica attiva come uno strumento efficace di miglioramento della sintomatologia superiore all'attività fisica lieve e di stretching (LE 1b; GR A) (146).

10. Bibliografia

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroek P, Victor A and Wein A. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21:167-78, 2002.
- 2) Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, Munga A, Petri E, Rizk DE, Sand PK and Schaer GN. An International Urogynecologic Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Int Urogynecol J* 21:5-26, 2010.

- 3) Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, et al. Diagnostic Criteria, Classification and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: An ESSIC Proposal. *Eur Urology* 53:60-7, 2008.
- 4) Fall M, Baranowsky AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F and de C Williams AC. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *Eur Urol* 57:35-48, 2010.
- 5) Meijlink JM. Interstitial Cystitis (Painful Bladder Syndrome, Bladder Pain Syndrome, Hypersensitive Bladder Syndrome, Chronic Pelvic Pain) Diagnosis & Treatment. International Painful Bladder Foundation. www.painful-bladder.org. July 2010.
- 6) Hanno PM, Burks D.A, Clemens Q.C, Dmochowski R.R, Erikson D, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 185:2162-70, 2011.
- 7) AGREE Next Step Consortium. AGREE II: checklist per la valutazione della qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011. Disponibile su: www.gimbe.org/agree
- 8) Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, 2002.
- 9) Labat JJ, Riant T, Robert R, Amarenco G, Lefaucheur JP and Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urod* 27:306-10, 2008.
- 10) Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M and Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health* 6:177, 2006
- 11) Sulka KA, Willis WD and Westland KN. The role of dorsal root reflexes in neurogenic inflammation. *Pain Forum* 4:141, 1995.
- 12) Jasmin L, Janni G, Manz HJ, Rabkin SD, et al. Activation of CNS circuits producing a neurogenic cystitis: evidence for centrally induced peripherally inflammation. *J Neurosci* 18:10016-29, 1998.
- 13) Elbadawi A. Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology* 49:14-40, 1997.
- 14) Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R and Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 332:749-55, 2006.
- 15) Hanno P and Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourology Urodynamics* 28:274-86, 2009.
- 16) Apolone G, Mosconi P, Ware JH Jr. Questionario sullo stato di salute SF-36. Versione Italiana. Editore Guerini e Associati, Milano, 1997.
- 17) Ochs RL, Stein TW Jr, Peebles CL, Gittes RF and Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 151:587-92, 1994.
- 18) Russell AL. Glycoaminoglycan (GAG) deficiency in protective barrier is an underlying, primary cause of ulcerative colitis, Crohn's disease, interstitial cystitis and possibly Reiter's syndrome. *Medical Hypotheses* 52:297-301, 1999.
- 19) van Ophoven A, Rossbach G, Pajonk F and Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol* 176:1442-6, 2006.
- 20) Porru D, Politano R, Gerardini M, Giliberto GL, Stancati S, et al. Different clinical presentation of interstitial cystitis syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 15:198-202, 2004.
- 21) Warren JW, Brown J, Tracy JK et al: Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology* 71:444-8, 2008.
- 22) Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Dioknop AC, et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology* 70:16-8, 2007.
- 23) Hand JR. Interstitial cystitis. *J Urol* 61:291-310, 1949.

- 24) Hanno P, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L Jr, et al. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institute of Health Interstitial Cystitis Database Study. *J Urol* 161:553-7, 1992.
- 25) Forrest JB and Vo Q. Observations on the presentation, diagnosis and treatment of interstitial cystitis in men. *Urology* 57:26-9, 2001
- 26) Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek Jw, Nyberg LM, et al. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, Hispanic and white men and women. *J Urol* 177:1390-4, 2007.
- 27) Burkman RT, Curman SG, Stampfer MJ, Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. *J Reprod Med* 49 (Suppl):225-9, 2004.
- 28) Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol* 161:549-52, 1999.
- 29) Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lightner DJ, Lieber MM, Jacobsen LJ. Incidence of physician diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community based study. *BJU Int* 91:181-5, 2003.
- 30) Parsons CI, Zapkas P, Parsons JK. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology* 57:428-32, 2001.
- 31) Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D and Hanno PM. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 49 (Suppl 5A):52-7, 1997.
- 32) Chauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, Singer A, Katz B, Bresette J. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatr Res* 31:125-31, 1997.
- 33) Weissman MM, Gross R, Fyer A, Heiman GA et al. Interstitial cystitis and panic disorders: a potential genetic syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 61:273-9, 2004.
- 34) Buffington CA. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol* 172:1242-8, 2004.
- 35) Rothrock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A, Kreder KJ, et al. Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 167:1763-7, 2002.
- 36) Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ, Ibrahim IA, Diokno AC, Graziottin A, et al. Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case-control study. *Urology* 70:543-7, 2007.
- 37) Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, Paananen I, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. *Scand J Urol Nephrol* 43:212-9, 2009.
- 38) Nickel JC, Parsins CL, Forrest J, Kaufman D, Evans R, et al. Improvement in sexual functioning in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Sex Med* 5:394-9, 2008
- 39) Tincello DG and Walker AC. Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 118:91-5, 2005.
- 40) Driscoll A and Teichman JM. How do patients with interstitial cystitis present? *J Urol* 166:2118-20, 2001.
- 41) Parsons LC, GreenbergerM, Gabal L et al. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 159:1862-6, 1998.
- 42) Teichman JM and Nielsen-Omeis BJ. Potassium leak test predicts outcome in interstitial cystitis. *J Urol* 161:1791, 1999.
- 43) Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M et al. Potassium sensitivity test (PST) as a measurement of treatment efficacy of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a prospective study with cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium. *Neurourol Urodyn* 26:267, 2007.
- 44) Erickson DR, Tomaszewski JE, Kunselman AR, Stetter CM, Peters M et al. Urine markers do not predict biopsy findings or presence of bladder ulcers in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 179:1850-6, 2008.

- 45) Kirkemo A, Peabody M, Diokno AC et al. Associations among urodynamic findings and symptoms in women enrolled in the Interstitial Cystitis Database (ICDB) Study. *Urology* 49:76, 1997.
- 46) Steinkohl WB and Leach GE. Urodynamic findings in interstitial cystitis. *Urology* 34:399, 1989.
- 47) Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. *Boston Med Surg J* 172:660, 1915.
- 48) Peeker R and Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol* 167:2470-2, 2002.
- 49) Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol* 137:35-8, 1987.
- 50) Messing EM and Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology and treatment. *Urology* 12:381, 1978.
- 51) Elbadawi AE, Light JK. Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: new observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol Int.* 1996;56(3):137-62.
- 52) Peeker R, Aldenborg F, Haglid K, Johansson SL, Rosengren L and Fall M. Decreased levels of S-100 protein in nonulcer interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 32:395, 1998.
- 53) Braunstein R, Shapiro E, Kaye J and Moldwin R. The role of cystoscopy in the diagnosis of Hunner's ulcer disease. *J Urology* 180:1383-6, 2008.
- 54) Parsons CL. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. *Neurourol Urodyn* 9:241, 1990.
- 55) Koziol JA, Adams HP and Frutos A. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by non invasive findings. *J Urol* 155:87-90, 1996.
- 56) Parsons CL and Koprowski PF. Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology* 37:207-12, 1991.
- 57) Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effects of Comestibles on Symptoms of Interstitial Cystitis. *J Urol* 178:145-52, 2007.
- 58) Nguan C, Franciosi LG, Butterfield NN, Mac-Leod BA, Jens M, Fenster HM. A prospective, double-blind, randomized cross-over study evaluating changes in urinary pH for relieving the symptoms of interstitial cystitis. *BJU Int* 95:91-4, 2005.
- 59) Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ et al. Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. *Urology* 57:422, 2001.
- 60) Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE et al. Stress and symptomatology in patients with interstitial cystitis: a laboratory stress model. *J Urol* 164:1265, 2000.
- 61) Warren JW, Horne LM, Hebel JR et al. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 163:1685, 2000.
- 62) Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: Manual Therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol* 166:2226-31, 2001.
- 63) Cornel EB, van Haarst EP, Browning-Groote Schaarsberg RWM and Geels J. The effect of biofeedback physical therapy in men with chronic pelvic pain syndrome type III. *Eur Urology* 47:605-11, 2005.
- 64) FitzGerald MP, Anderson RU, Potts J, Payne CK et al: Randomized Multicenter Feasibility Trial of Myofascial Physical Therapy for the Treatment of Urological Chronic Pelvic Pain Syndromes. *J Urol* 182:570-80, 2009.
- 65) Cole EE, Scarpero HM and Dmochowski RR. Are patient symptoms predictive of the diagnosis and/or therapeutic value of hydrodistension? *Neurourol Urodyn* 24:638-42, 2005.
- 66) Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM et al. Changes in urine markers and symptoms after bladder distension for interstitial cystitis. *J Urol* 177:556-60, 2007.
- 67) Otten DP and Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 66:494-9, 2005.

- 68) Ahmad I, Sarath Krishna N and Meddings RN. Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19:543-6, 2008.
- 69) Liu HT and Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 70:463-8, 2007.
- 70) Zabihi N, Allee T, Maher MG, Raz S, Payne CK and Rodriguez LV. Bladder necrosis following hydrodistension in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 177:149-52, 2007.
- 71) Fall M. Conservative management of chronic interstitial cystitis: Transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection. *J Urol* 133:774-8, 1985.
- 72) Shanberg AM, Baghdassarian R and Tansey LA. Treatment of interstitial cystitis with the neodymium-Yag laser. *J Urol* 134:885-8, 1985.
- 73) Rofeim O, Hom D, Freid RM and Moldwin RM. Use of the neodymium: Yag laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 166:134-6, 2001.
- 74) Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo ALandis JR, Kusek JW, Nyberg LM. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology* 56:940-5, 2000.
- 75) Hosseini A, Ehren I and Wiklund NP. Nitric oxide a san objective marker for evaluation of treatment response in patients with classic interstitial cystitis. *J Urol* 172:2261-5, 2004.
- 76) Soucy F and Gregoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 173:841-3, 2005.
- 77) van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A and Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 172:533-6, 2004.
- 78) Foster Jr HE, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK et al. Effect of amitriptyline on symptoms in newly diagnosed patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 183:1853-8, 2010.
- 79) Hanno PM. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:89-91, 1994.
- 80) Anderson VR and Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis. *Drugs* 66:821-35, 2006.
- 81) Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernandez-Graulau J, Kaufman D et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology*. 65:654-8, 2005.
- 82) Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R, Persson BE and Ruutu M. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol* 138:508-12, 1987.
- 83) Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrøm B, Lose G, Kristensen JK, Pedersen RM, et al. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *J Urol* 138:503-7, 1987
- 84) Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Dioxno C, et al. A pilot clinical trial of oral pentosanpolysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 170:810-5, 2003.
- 85) Sairanen J, Teuvo L, Tammela J, Leppilahti M, Multanen M et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 174:2235-8, 2005.
- 86) Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR and Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled study. *Urology* 35:552-8, 1990.

- 87) Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR and Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 150:845-8, 1993.
- 88) Thilagarajah R, Witherow RO and Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 87:207-12, 2001.
- 89) Sashadri P, Emerson L and Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 44:614-6, 1994.
- 90) Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, Blackford HM and Dennis P. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int* 88:183-6, 2001.
- 91) Theoharides TC. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:113-9, 1994.
- 92) Perez-Marrero R, Emerson LE and Feltis GT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 140:36-9, 1988.
- 93) Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S and Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Urol* 164:1912-6, 2000.
- 94) Barker SB, Matthews PN, Philip PF and Williams G. Prospective study of intravesical dimethyl sulphoxide in the treatment of chronic inflammatory bladder disease. *Br J Urol* 59:142-4, 1987.
- 95) Biggers RD. Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis. *Urology* 28:10-1, 1986.
- 96) Rossberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scand J Urol Nephrol* 39:73-7, 2005.
- 97) Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 17;(4):CD006113, 2007.
- 98) Parsons CL, Housley T, Schmidt JD and Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 73:504-7, 1994.
- 99) Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 100:309-14, 2001.
- 100) Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 65:45-8, 2005.
- 101) Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 179:177-85, 2008.
- 102) Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J and Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 39:147-9, 2005.
- 103) Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B and Riedl CR. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol* 22:401-5, 2011.
- 104) Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, Evans RJ, Whitmore KE, Antoci JP, Perez-Marrero R, Jacoby K, Diokno AC et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 173:1590-4, 2005.
- 105) Mourtzoukou EG, Iavazzo C, Falagas ME. Resiniferatoxin in the treatment of interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19:1571-6, 2008.
- 106) Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 103:910-8, 2009.
- 107) Peters KM, Diokno AC, Steinert BW and Gonzalez JA. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long term follow up. *J Urol* 159:1483-6, 1998.

- 108) Mayer R, Propert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, Culkin DJ, Diokno A, Hanno P, Landis JR, Madigan R, Messing EM, Nickel JC, Sant GR, Warren J, Wein AJ et al. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 173:1186-91, 2005.
- 109) Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, Jackson JL. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med* 167:1922-9, 2007.
- 110) Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi M, Tascini MC, Bini V and Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: A pilot: study. *Eur Urol* 49:704-9, 2006.
- 111) Ramsay AK, Small IR and Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon* 5:331-3, 2007.
- 112) Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini I and Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1 – year follow up. *J Urol* 179:1031-34, 2008.
- 113) Jabbari B.: Botulinum neurotoxins in the treatment of refractory pain. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Dec; 4 (12): 676-85.
- 114) Pinto RA et al: Intra-Trigonal Injection of Botox in Patients with Refractory Bladder Pain Syndrom Decreases Urinary Neurotrophins, Improves LUTS. American Urological Associations (AUA) 2010 Annual Meeting, May 29 – June 3, 2010, San Francisco CA.
- 115) Fall M, Carlsson CA and Erlandson BE. Electrical stimulation in interstitial cystitis. *J Urol* 123:192-5, 1980.
- 116) Fall M. Conservative management of chronic interstitial cystitis: transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection. *J Urol* 133:774-8, 1985.
- 117) Fall M and Lindström S. Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:131-9, 1994.
- 118) Geirsson G, Wang YH, Lindström S and Fall M. Traditional acupuncture and electrical stimulation of the posterior tibial nerve. A trial in chronic interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 27:67-70, 1993.
- 119) Zhao J and Nordling J. Posterior tibial nerve stimulation in patients with intractable interstitial cystitis. *BJU Int* 94:101-4, 2004.
- 120) Zhao J, Bai J, Zhou Y, Qi G and Du L. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology* 71:1080-4, 2008.
- 121) Peters KM, Feber KM and Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int* 100:835-9, 2007.
- 122) Maher CF, Carey MP, Dwyer PL and Schluter PL. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol* 165:884-6, 2001.
- 123) Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 169:1369-73, 2003.
- 124) Peters KM, Carey JM and Konstant DB. Sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis: outcomes based on technique. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 14:223-8, 2003.
- 125) Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC and Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 14:305-8, 2003.
- 126) Steinberg AC, Oyama IA and Whitmore KE. Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis. *Urology* 69:441-3, 2007.
- 127) Tanaka T, Nitta Y, Morimoto K, Nishikawa N, Nishihara C, Tamada S, Kawashima H and Nakatani T. Hyperbaric oxygen therapy for painful bladder syndrome/interstitial cystitis resistant to conventional treatments: long-term results of a case series in Japan. *BMC Urol* 11:11, 2011.
- 128) Bruce P, Buckham G, Carden A and Savaris M. The surgical treatment of chronic interstitial cystitis. *Med J Aust* 1:581, 1977.

- 129) Christmas TJ, Holmes SA and Hendry WF. Bladder replacement by ileocystoplasty: the final treatment for interstitial cystitis. *Brit J Urol* 78:69, 1996.
- 130) Kontturi MJ, Hellstrom PA, Tammela TM and Lukkarinen OA. Colocystoplasty for the treatment of severe interstitial cystitis. *Urol Int* 46:50, 1991.
- 131) Webster GD and Maggio MI. The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. *J Urol* 141:287, 1989.
- 132) Irwin PP and Galloway NT. Surgical management of interstitial cystitis. *Urol Clin N Amer* 21:145, 1994.
- 133) Linn JF, Hohenfellner M, Roth S, Dahms SE, Stein R et al. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *J Urol* 159:774-8, 1998.
- 134) Peeker R, Aldenborg F and Fall M. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. *J urol* 159:1479-82, 1998.
- 135) Fall M and Nilsson S. Volume augmentation cystoplasty and persistent urgency. *Scand J Urol Nephrol* 16:125, 1982.
- 136) Chakravarti A, Ganta S, Somani B et al. Caecocystoplasty for intractable interstitial cystitis: long term results. *Eur Urol* 46:114, 2004.
- 137) Baskin LS and Tanagho EA. Pelvic pain without pelvic organs. *J Urol* 147:683, 1992.
- 138) Webster GD, MacDiarmid S, Timmons S et al. Impact of urinary diversion procedures in the treatment of interstitial cystitis and chronic pelvic pain. *Neurourol Urodyn* 11:417, 1992.
- 139) Rossberger J, Fall M, Jonsson O and Peeker R. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology* 70:638-42, 2007.
- 140) Lotenfoe RR, Christie J, Parsons A, Burkett P, Helal M, Lockhart JL, et al. Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. *J Urol* 154:2039-42, 1995.
- 141) Clemens JO, Calhoun EA, Litwin MS, Mc Naughton-Collins M, Kusek JW, Landis YR, et al. Validation of a modified National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index to assess genitourinary pain in both men and women. *Urology* 74:983-7, 2009.
- 142) Nickel JC, Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy. *Infect Urol* 13:822-8, 2000.
- 143) Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler YE Jr, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 176:119-25, 2006.
- 144) Badia X, Garcia-Losa M, Dal Re R. Ten language translation and harmonization of the International Symptom Score: Developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol* 31:129-40, 1997.
- 145) Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M, Anderson RU, Pontari M, et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis –chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 359:2663-73, 2008.
- 146) Nickel JC, O’Leary MP, Lepor H, Caramelli KE, Thomas H, Hill LA and Hoel GE. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 186:125-31, 2011.
- 147) Giubilei G, Mondaini N, Minervini A, Saieva C, Lapini A, Serni S, Bartoletti R, Carini M. Physical activity of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome not satisfied with conventional treatments – Could it represent a valid option? The physical activity and male pelvic pain trial: A double-blind, randomized trial. *J Urol* 177:159-65, 2007.

Conflitto di interessi

Sandro Sandri: nessun conflitto di interessi dichiarato

Monica Sommariva:
Francesco Cappellano:
Francesco Pesce:
Paolo Politi: