

**L**a **cistite interstiziale (CI)** è una condizione infiammatoria dolorosa cronica della parete della vescica. Anche se non esiste una cura per la cistite interstiziale, sono attualmente disponibili diverse possibilità di trattamento. Le **Indicazioni generali sulle possibilità di trattamento dell'ICA** sono concepite per aiutare medici e pazienti a sviluppare un approccio metodico al trattamento individuale. Poiché i sintomi della cistite interstiziale variano da paziente a paziente, è importante valutare quale trattamento, o quale combinazione di trattamenti, sia adatto a ciascun caso. Medici e pazienti dovrebbero discutere tutte le possibilità valide. L'ICA mette a disposizione dei pazienti opuscoli e schede dati su molti dei trattamenti descritti più avanti.

Fondata dalla Dr. Vicki Ratner nel 1984, l'Interstitial Cystitis Association (ICA) [Associazione per la cistite interstiziale] si propone di aiutare decine di migliaia di persone che soffrono di CI quando ne hanno più bisogno. L'obiettivo programmatico dell'associazione è quello di fornire un sostegno ai pazienti, rendere più consapevole la comunità medica e il pubblico sul tema della cistite interstiziale, raccogliere fondi per la ricerca sulla malattia, infine lavorare di concerto con il Congresso degli Stati Uniti e i National Institutes of Health (NIH) per assicurare il costante finanziamento della ricerca negli USA.

Nel quadro di questo programma, l'associazione pubblica due bollettini trimestrali: l'*ICA Update* (Aggiornamento ICA), che ha lo scopo di fornire alle persone che soffrono di CI e ai loro familiari notizie sugli sviluppi più recenti in fatto di cistite interstiziale, e *ICA Physician Perspectives* (Prospettive mediche ICA), che copre lo stesso terreno, ma è destinato a medici e altri professionisti del settore sanitario. L'associazione continua inoltre a espandere il proprio Sito Internet ([www.ichelp.org](http://www.ichelp.org)) con i materiali formativi più aggiornati e con notizie sul sostegno, la ricerca e altre tematiche legate alla CI. Il notiziario mensile *Café ICA* presenta le più recenti novità mediche, illustra le strategie di auto-aiuto e di resistenza psicologica e fornisce notizie sull'associazione stessa. Una rete nazionale di Assistenti ai pazienti dell'ICA è disponibile per i pazienti colpiti da questa malattia che hanno bisogno di parlare con una persona disponibile, informata e che comprenda la loro situazione. L'ICA sovvenziona un programma di ricerca pilota, che ha distribuito oltre 1 milione di dollari in finanziamenti per la ricerca sulla CI nello scorso decennio. L'ICA collabora anche con il Congresso degli Stati Uniti e i National Institutes of Health (NIH) per assicurare un finanziamento continuato della ricerca sulla cistite interstiziale.

## CHE COS'È LA CISTITE INTERSTIZIALE?

La **cistite interstiziale (CI)** è una condizione infiammatoria cronica della parete della vescica, la cui causa è tuttora ignota. I sintomi sono simili a quelli di un'infezione delle vie urinarie, nota come cistite comune. Quest'ultima però è causata da batteri e può essere curata con esito positivo mediante antibiotici. A differenza delle cistite comune, la cistite interstiziale si ritiene *non* sia causata da batteri e non risponde alla terapia convenzionale con antibiotici. È importante notare che la cistite interstiziale non è un disturbo

psicosomatico e non è causata da stress.

## CHI NE È AFFETTO?

---

La cistite interstiziale può colpire persone di qualsiasi età, razza o sesso. Tuttavia, ne sono affette molto più frequentemente le donne. Le stime di studi recenti sembrano indicare che negli Stati Uniti si contino oltre 700.000 casi. Tuttavia tale cifra è probabilmente inferiore alla realtà, perché spesso la cistite interstiziale non viene diagnosticata o viene scambiata per un'altra condizione. [Curhan, et al, "Epidemiology of Interstitial Cystitis: A Population-Based Study," Journal of Urology, February 1999, pp. 549-552].

## I SINTOMI

---

***Nella cistite interstiziale possono essere presenti tutti o alcuni dei sintomi seguenti:***

**FREQUENZA:** minzione frequente durante il giorno e/o la notte (fino a 60 volte al giorno nei casi gravi). Nei casi molto leggeri o nella fase iniziale la frequenza è talvolta l'unico sintomo della malattia. Alcune persone affette da CI mostrano una frequenza modesta, media o alta della minzione durante la notte, mentre altre possono non avere tale stimolo. L'assenza della necessità di urinare durante la notte non esclude però una diagnosi di cistite interstiziale.

**URGENZA:** lo stimolo impellente ad urinare, che può essere accompagnato da dolore, senso di pressione o spasmi.

**DOLORE:** può essere localizzato nell'area pelvica, nella vescica, nell'uretra o nella vagina. Il dolore è inoltre associato frequentemente al rapporto sessuale. Gli uomini affetti da CI possono soffrire di dolore ai testicoli, allo scroto e/o al perineo, ed avere eiaculazioni dolorose. L'assenza di dolore non esclude la diagnosi di CI.

**ALTRI DISTURBI:** oltre ai sintomi più diffusi della cistite interstiziale elencati più sopra, alcuni pazienti riferiscono anche di avere dolori muscolari e articolari, emicranie, reazioni allergiche e problemi gastrointestinali. Pare inoltre che la CI sia associata, in modo ancora non compreso, ad alcune condizioni croniche e sindromi dolorose come la vestibolite vulvare, le fibromialgie e la sindrome del colon irritabile. [Alagiri, et al, "Interstitial Cystitis: Unexplained Associations With Other Chronic Disease and Pain Syndromes," Supplement to the journal, Urology, May 1997, pp. 52-57]. Molte persone affette da CI hanno però solamente sintomi a livello della vescica.

## COME VIENE DIAGNOSTICATA LA CISTITE INTERSTIZIALE?

---

***Per la maggior parte delle persone affette da cistite interstiziale non è affatto facile ottenere una diagnosi. Per poter fare una corretta diagnosi di cistite interstiziale è necessario:***

**Sottoporre l'urina a coltura** per verificare se sia presente un'infezione batterica.

**Escludere altre malattie e/o condizioni** che presentano sintomi simili alla CI, come tumore alla vescica, disturbi renali, tubercolosi della vescica, infezioni vaginali, malattie a trasmissione sessuale, endometriosi, cistite da radiazioni e/o disturbi neurologici o reumatici.

**Eeguire una cistoscopia con idrodistensione** se non è presente un'infezione e non si scopre alcun altro disturbo. Una cistoscopia eseguita durante una visita di routine nello studio del medico non rivela necessariamente le anomalie caratteristiche della cistite interstiziale. È necessario distendere la vescica in anestesia generale o regionale per vedere le glomerulizzazioni (emorragie puntiformi) sulla parete della vescica che sono caratteristiche della malattia e sono presenti nel 90% delle persone affette da CI. Dal 5 al 10% dei pazienti con CI hanno ulcere sulla parete della vescica, chiamate ulcere di Hunner o ulcere elusive. Nel 10% dei pazienti non vengono evidenziate emorragie puntiformi o ulcere, pur avendo tali pazienti sintomi di cistite interstiziale. Se la cistoscopia viene eseguita nello studio del medico, utilizzando solo anestesia locale, il medico potrebbe non individuare la cistite interstiziale. Inoltre la procedura condotta in tali condizioni può essere troppo dolorosa per alcuni pazienti. Una biopsia della parete vescicale può essere necessaria per escludere la possibilità di altre patologie, come il tumore alla vescica, e per aiutare a raggiungere la diagnosi di CI. La cistite interstiziale non è associata con il tumore alla vescica.

**Distensione della vescica:** in anestesia generale la vescica viene distesa riempiendola con soluzione fisiologica. La procedura serve a diagnosticare la cistite interstiziale, ma per alcuni pazienti può anche avere una funzione terapeutica.

## UN PROGRAMMA DI TRATTAMENTO COMPLETO

Tecniche non invasive, per esempio la modificazione della dieta del paziente e l'auto-aiuto, possono essere usate in combinazione con altre modalità di trattamento più aggressive, e sono considerate un primo passo nell'alleviare i sintomi della cistite interstiziale. La risposta al trattamento varia da persona a persona.

► **Dieta e aiuto-aiuto:** una dieta che limiti significativamente gli alimenti acidi, eliminando inoltre caffè, tè, bibite gassate e/o alcolici, può essere utile per ridurre i sintomi della cistite interstiziale. Prelief®, un integratore alimentare che non richiede ricetta medica, può aiutare i pazienti affetti da CI a tollerare meglio i cibi e le bevande ad alta acidità. Nel campo delle strategie di auto-aiuto vi sono tecniche per la riduzione dello stress, esercizi di rilassamento del pavimento pelvico, biofeedback e il riallenamento della vescica (una volta che il dolore sia sotto controllo).

► **Neurostimolatore elettrico transcutaneo (TENS):** questo apparecchio, che viene portato esternamente, può aiutare ad alleviare il dolore vescicale.

***È necessario un ulteriore sforzo nel campo della ricerca per comprendere tutti gli aspetti della CI, incluse le variazioni nei modi in cui i pazienti rispondono al trattamento.***

## **Se è necessario un intervento terapeutico supplementare si possono aggiungere i seguenti farmaci per via orale:**

▶ **Antidepressivi triciclici:** sono utilizzati per le loro proprietà antidolorifiche, somministrati nei casi di cistite interstiziale a dosaggi più bassi di quelli che sarebbero necessari per trattare la depressione. I vantaggi comprendono: effetti anticolinergici che aiutano ad attenuare la frequenza della minzione; effetti sedativi; il blocco della ricaptazione di certi neurotrasmettitori che inducono il cervello a confondere o a ignorare gli impulsi dolorosi.

Gli antidepressivi triciclici più comunemente usati per trattare la cistite interstiziale sono: amitriptilina (Elavil<sup>®</sup>), desipramina (Norpramin<sup>®</sup>), nortriptilina (Pamelor<sup>®</sup>), doxepina (Sinequan<sup>®</sup>), e imipramina (Tofranil<sup>®</sup>). Anche i cosiddetti SSRI o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, come la paroxetina (Paxil<sup>®</sup>) possono essere efficaci.

▶ **Antistaminici:** utili nel trattare la cistite interstiziale specialmente per pazienti che soffrono di allergie concomitanti. L'antistaminico più usato nel trattare la CI è l'idrossizina. Questa sostanza esercita un effetto sulla degranulazione del tessuto granulare del connettivo, che si ritiene abbia un ruolo nei sintomi di alcune persone colpite da CI. Inoltre ha effetti sedativi e ansiolitici. L'idrossizina è disponibile per via orale in due forme: pamoato di idrossizina (Vistaril<sup>®</sup>) e idroclorito di idrossizina (Atarax<sup>®</sup>). Il Vistaril ha un tasso d'assorbimento leggermente più alto. L'Atarax è disponibile in forma liquida per pazienti allergici agli eccipienti o ai coloranti utilizzati nelle capsule o nelle pastiglie. Anche il cromoglicato sodico (Gastrocrom<sup>®</sup>), un inibitore dei mastociti, può aiutare ad alleviare i sintomi di CI in alcuni pazienti.

▶ **Elmiron** (pentosano polisolfato sodico): ha ottenuto l'autorizzazione della FDA nel 1996. È l'unico farmaco orale specificamente approvato per la cistite interstiziale. Si ritiene che agisca riparando la mucosa vescicale danneggiata, sottile o soggetta a perdite. Allevia il dolore e il fastidio della cistite interstiziale.

▶ **Antidolorifici:** per il dolore da cistite interstiziale da leggero a moderato possono essere utili gli antidepressivi triciclici. Anche gli anticonvulsivi come la gabapentina (Neurontin<sup>®</sup>) e il clonazepam (Klonopin<sup>®</sup>) vengono attualmente usati per trattare il dolore cronico, così come lo sono i rilassanti dei muscoli come il Valium<sup>®</sup> e il Baclofen<sup>®</sup>. Per il dolore moderato e intermittente da CI si possono usare analgesici oppiacei a effetto rapido come il Vicodin<sup>®</sup> e il Percocet<sup>®</sup>. L'OxyContin<sup>®</sup>, il MS-Contin<sup>®</sup> e il Duragesic<sup>®</sup> sono analgesici ad azione prolungata utili nel trattare i dolori intensi e cronici. [Brookoff D. The Causes and Treatment of Pain in Interstitial Cystitis, p. 177-192. In Sant, GR (ed Cystitis. Lippincott-Raven, New York, 1997. Tramite l'ICA si possono ottenere copie dell'articolo].

▶ **Fra gli altri farmaci orali:** antispastici (Urised<sup>®</sup>) e anticolinergici (Detrol<sup>®</sup>, Ditropan XL<sup>®</sup> Levsin<sup>®</sup>); inibitori recettoriali H2, come Tagamet<sup>®</sup> e Zantac<sup>®</sup>; sostanze che alcalinizzano l'urina quali Bicitra<sup>®</sup> e Polycitra-K; adrenergico-bloccanti, Cardura<sup>®</sup>, Flomax<sup>®</sup> e Hytrin<sup>®</sup>; inibitori dei leucotrieni come Singulair<sup>®</sup> (montelukast); infine formule che contengono una combinazione di agenti come l'Urimax<sup>®</sup> (antispasmodici più analgesici).

***Può essere necessario combinare una pluralità di trattamenti. Per esempio, un programma terapeutico individualizzato può prevedere una modificazione della dieta del paziente, in congiunzione con l'uso regolare di un antidepressivo***

***triciclico; inoltre la somministrazione di Elmiron e un analgesico oppiaceo per gli episodi dolorosi acuti.***

### **Se necessario si possono aggiungere al protocollo di trattamento instillazioni vescicali:**

▶ **DMSO** (dimetil solfossido), Rimso®50: autorizzato per l'uso nella CI nel 1978. Viene instillato direttamente nella vescica. Si ritiene che agisca come antinfiammatorio. Il dimetil solfossido può essere combinato con steroidi, eparina e/o anestetici locali.

▶ **Eparina:** esercita un effetto antinfiammatorio e contemporaneamente di protezione delle mucose.

L'eparina può imitare l'attività della mucosa della vescica, "riparando" temporaneamente lo strato dei glicosaminoglicani (GAG).

### **Altre instillazioni vescicali comprendono:**

▶ **Clorpactin WCS-90®** (sodio oxiclorsene) – può essere molto doloroso e richiede l'anestesia generale, anche se è stato usato in forma diluita in un contesto ambulatoriale.

▶ **Nitrato d'argento** – raramente utilizzato e considerato una terapia sorpassata.

### ▶ **Somministrazione di farmaci con elettrospostamento (EMDA®)**

EMDA è un nuovo sistema per la somministrazione controllata di farmaci inventato da Physion e viene proposto come un'alternativa alla somministrazione convenzionale di farmaci per condizioni urologiche. Il sistema EMDA utilizza una corrente elettrica per erogare un flusso accelerato e direzionale di farmaco (in una soluzione intravesicale) in profondità nei tessuti della vescica. Il tasso di somministrazione del farmaco può essere modificato variando l'intensità della corrente. Potenzialmente questo sistema di somministrazione utilizzato nella cistite interstiziale potrebbe permettere la somministrazione di anestetici locali, antinfiammatori, sostanze di rivestimento della vescica e altri farmaci direttamente e in profondità nella parete della vescica.

### **Interventi chirurgici:**

▶ **Chirurgia con il laser:** è stata usata con successo per trattare le ulcere di Hunner, presenti nel 5-10% delle persone colpite da cistite interstiziale. Non sono stati clinicamente evidenziati altri usi per il laser nel trattamento della cistite interstiziale, perciò gli interventi chirurgici con laser devono essere riservati esclusivamente alla forma di CI accompagnata da ulcere.

▶ **Chirurgia:** va considerata solo una soluzione estrema. Per trattare la cistite interstiziale sono stati usati diversi tipi di interventi chirurgici, compreso l'ampliamento vescicale, la deviazione urinaria e la costruzione di una tasca interna. Gli interventi chirurgici possono avere complicazioni gravi e le procedure possono non attenuare affatto il dolore (si veda l'opuscolo dell'ICA dedicato agli interventi chirurgici, IC and Surgery).

### **Trattamenti INEFFICACI per la cistite interstiziale:**

- ▶ Dilatazione uretrale
- ▶ Uretrotomia

**STUDI CLINICI  
CHE UTILIZZANO  
TERAPIE  
SPERIMENTALI  
ATTUALMENTE IN  
CORSO E APERTI  
ALLE PERSONE  
CON CISTITE  
INTERSTIZIALE**

---

*IMPORTANTE: questi trattamenti non sono stati ancora autorizzati dalla Food & Drug Administration statunitense per la cistite interstiziale. Tuttavia le persone colpite da CI possono partecipare a questi studi clinici. Per maggiori informazioni sugli studi attualmente in corso e i centri in cui hanno luogo visitare la sezione del sito [www.ichelp.org](http://www.ichelp.org) dedicata alla "Ricerca".*

▶ **Bacillo di Calmette-Guerin**

Il gruppo Studi clinici sulla cistite interstiziale dei National Institutes of Health (NIH) ha iniziato a selezionare pazienti per uno studio multicentrico controllato da placebo a doppio cieco sul bacillo di Calmette Guerin (BCG). Il trattamento è intravesicale (cioè viene instillato nella vescica). Anche se il meccanismo preciso di azione del bacillo nella CI è ancora ignoto si presume che agisca stimolando il sistema immunitario.

▶ **Cystistat®**

Bioniche Life Sciences, Inc., una società biofarmaceutica canadese, ha avviato uno studio multicentrico, controllato da placebo sul Cystistat® (sodio ialuronato) per il trattamento della cistite interstiziale. Si ritiene che la somministrazione intravesicale di sodio ialuronato agisca mediante diretto contatto con la mucosa ammalata della vescica (secondo una teoria molto accreditata sulla causa dei sintomi della cistite intestiziale), sostituendo lo strato insufficiente di glicosaminoglicani.

▶ **InterStim®**

Il dispositivo per la neuromodulazione prodotto dalla Medtronic, Inc., chiamato terapia InterStim® per il controllo urinario, viene ora considerato un possibile trattamento per la cistite interstiziale nei casi in cui altre terapie più conservative siano fallite. Anche se non ha ancora ottenuto l'autorizzazione per il trattamento della CI, la sperimentazione preclinica è stata portata a termine e sono attualmente in corso studi della FDA. L'InterStim consiste di un piccolo dispositivo impiantato chirurgicamente che viene utilizzato per inviare impulsi elettrici molto deboli ai nervi situati nel fondo schiena (appena sopra l'osso sacro). Questi nervi influenzano la vescica e i muscoli che la circondano che controllano la funzione urinaria. Il sistema InterStim viene impiantato chirurgicamente in posizione sottocutanea, generalmente nel fondo schiena.

▶ **SI-7201 (Sodium Hyaluronate)**

La Seikagaku Corporation sta conducendo uno studio clinico multicentrico, controllato da placebo, a doppio cieco per valutare la sicurezza e l'efficacia di instillazioni nella vescica di

una soluzione di sodium hyaluronate (SI-7201). Si pensa che tale composto agisca andando a formare un rivestimento sull'epitelio della vescica.

## TRATTAMENTI SPERIMENTALI CHE POTRANNO ESSERE SOTTOPOSTI A STUDI CLINICI

---

*IMPORTANTE: le terapie descritte di seguito non hanno ancora ottenuto l'autorizzazione della Food & Drug Administration statunitense per l'uso nella cistite interstiziale e non sono ancora state sottoposte a studi clinici. Non sono attualmente disponibili alle persone che soffrono di cistite interstiziale negli Stati Uniti.*

### ▶ **RTX® (resiniferatossina)**

RTX® è il nome depositato della resiniferatossina, una nuova sostanza che viene proposta come potenziale terapia intravesicale per la cistite interstiziale. Quando viene applicata direttamente nella vescica, la RTX agisce "neutralizzando" le fibre nervose sensoriali della vescica. Impiegata come cura nella cistite interstiziale, la RTX può aiutare a controllare non solo l'"urgenza dello stimolo" e la frequenza, ma anche il dolore vescicale. La resiniferatossina non è attualmente disponibile per l'uso negli Stati Uniti. Tuttavia sono in preparazione degli studi clinici.

### ▶ **Tossina botulinica**

I ricercatori stanno esplorando l'uso della tossina botulinica intravesicale per il trattamento della cistite interstiziale. Studiando le vie nervose influenzate dalla tossina botulinica sperano di offrire nuovi obiettivi e trattamenti per la cistite interstiziale. Il trattamento non è attualmente offerto negli Stati Uniti per la cistite interstiziale. Tuttavia sono in fase di preparazione degli studi clinici.

### ▶ **Neurostimolatore impiantabile prodotto da Advanced Bionics**

Advanced Bionics è impegnata nelle prime fasi dello sviluppo di un neurostimolatore che potrà offrire terapie di neuromodulazione per una varietà di disfunzioni del pavimento pelvico. Questo dispositivo si basa su progressi realizzati nel campo dell'elettronica miniaturizzata e costituirà un salto di qualità per le procedure d'impianto minimamente invasive.

## IMPORTANTI PASSI AVANTI NELLA RICERCA

---

▶ **Marcatori:** di particolare importanza è lo studio dei marcatori urinari della cistite interstiziale. Nell'urina di persone colpite da CI è stata isolata una proteina particolare. Tale proteina, chiamata APF (fattore antiproliferativo), può impedire la crescita di nuove cellule sane nella vescica dei pazienti affetti da cistite interstiziale. La proteina APF non si trova nei campioni di urina provenienti da persone senza sintomi urologici o da pazienti che soffrono di infezioni acute delle vie urinarie o di altre condizioni urologiche. Pertanto tale proteina potrebbe essere direttamente la causa che impedirebbe la riparazione della parete vescicale

danneggiata nelle persone con cistite interstiziale. Inoltre si è scoperto che il fattore di crescita epidermica che si lega all'eparina (HB-EGF), la cui importanza per la proliferazione delle cellule epiteliali e per la guarigione dalle ferite è ben nota, presenta un conteggio significativamente ridotto nei campioni di urina delle persone con CI.

Altri studi hanno confermato livelli più alti di APF, EGF, IGFBP-3 (proteina 3 legante il fattore di crescita insulino-simile) e interleukina-6 (IL-6) nell'urina delle persone affette da CI, dimostrando inoltre che queste hanno invece livelli più bassi di HB-EGF, di guanosina monofosfato ciclica e di metilistamina.

La ricerca in futuro potrebbe portare all'identificazione degli agenti che sopprimono la produzione di APF, o migliorare la produzione di HB-EGF, consentendo la formazione di un urotelio o rivestimento della vescica sano. La proteina APF potrà forse fornire il mezzo per realizzare un test clinico non invasivo per identificare la CI. Ciò avrebbe una grande importanza per la diagnosi e il trattamento precoci della malattia.

► **Genetica:** studi recenti indicano una incidenza più alta del previsto della cistite interstiziale tra parenti di primo grado di persone affette da CI, una concordanza per la CI tra gemelli monozigotici e la presenza di famiglie in cui la CI ricorre in molte generazioni. Questi dati sono coerenti con una predisposizione ereditaria alla CI. Tramite un'analisi delle associazioni e la clonazione posizionale si potranno dunque identificare l'ubicazione del/i gene/i legati alla suscettibilità alla cistite interstiziale. I progressi molto rapidi compiuti nell'identificare la sequenza del genoma umano faciliteranno l'identificazione di tali geni.

RFTG2002-4PG-IT