

Studio retrospettivo sull'efficacia della solifenacina nella terapia dell'urgenza incontinenza come complicanza dell'approccio transotturatorio (TOT) all'incontinenza urinaria da sforzo

S. BANDIERA, M. ARENA, G. GAROFALO, R. GIORDANO, I. IOZZA, G. RACITI, F. RAPISARDA, A. CIANCI

RIASSUNTO: Studio retrospettivo sull'efficacia della solifenacina nella terapia dell'urgenza incontinenza come complicanza dell'approccio transotturatorio (TOT) all'incontinenza urinaria da sforzo.

S. BANDIERA, M. ARENA, G. GAROFALO, R. GIORDANO, I. IOZZA, G. RACITI, F. RAPISARDA, A. CIANCI

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia della terapia medica con antimuscarinico selettivo M_3 (solifenacina succinato, 5 mg/die) nei casi di urgenza incontinenza (UUI) iatrogena che si manifesta de novo nel corso del follow-up di chirurgia protesica con sling antincontinenza urinaria da stress (IUS) per via transotturatoria (TOT) e sulla valutazione delle sue possibili cause. Sintomi di urgenza e disuria de novo si riscontrano nel 4.7-14.8% delle TOT. Abbiamo selezionato un campione di 300 pazienti affette da IUS e sottoposte a TOT. Dopo averne seguito il decorso post-operatorio, abbiamo selezionato un campione di 44 pazienti con UUI de novo che abbiamo trattato con solifenacina succinato 5 mg/die a partire da un mese dopo l'intervento per via TOT, previa esclusione dei casi di cistite. Abbiamo ottenuto la regressione dell'urgenza-frequenza nel 100% dei casi, con un miglioramento significativo della qualità di vita.

SUMMARY: A retrospective study on the effectiveness of Solifenacin to treat postoperative urge incontinence de novo, complication of TOT treatment of SUI.

S. BANDIERA, M. ARENA, G. GAROFALO, R. GIORDANO, I. IOZZA, G. RACITI, F. RAPISARDA, A. CIANCI

Aim of our study has been evaluate the effectiveness of medical therapy based on Solifenacin succinate 5 mg/die in cases of urgent incontinence after surgical treatment of SUI by sling via TOT. Symptoms of urgency and dysuria occur in 4.7-14.8% of patients treated by TOT. We have selected a group of 300 patients affected by IUS and treated by TOT. We have followed postoperative course for one month and we have selected 44 patients with SUI de novo after surgical operation, excluding cases of cystitis. We have obtained the regression of symptoms of urgency in 100% of patients with a meaningful improvement of quality of life.

KEY WORDS: Solifenacina succinato - Urgenza incontinenza - TOT - Disuria.
Solifenacin succinate - Urge incontinence - TOT - Dysuria.

Introduzione

L'ICS definisce l'urgenza incontinenza come: perdita involontaria di urina accompagnata o immediatamente preceduta da un forte desiderio di mingere che si manifesta in presenza di contrazioni detrusoriali disinibite, cioè non controllabili volontariamente, nella fase di riempimento vescicale con pressione intravesicale

> 15 cm H₂O. Per vescica iperattiva (OAB) o sindrome urgenza-frequenza si intende, invece, un complesso sintomatologico caratterizzato da "urgenza, con o senza incontinenza da urgenza, di solito associata a frequenza e nicturia" (1). La singola paziente può manifestare uno o più di questi sintomi (2). Epidemiologicamente, l'urgenza incontinenza costituisce il 17.5% dei casi di incontinenza, prevalentemente in pazienti ultracinquantenni e, soprattutto, in presenza di aterosclerosi senile (3, 4). Il carico economico ad essa associato è legato a sostanziali costi diretti (infezioni delle vie urinarie, fallimenti) ed indiretti (bassa produttività) (5-7).

Sul piano sintomatologico si osservano: pollachiuria (bisogno di urinare ogni 2 ore o più spesso), nicturia (bisogno di urinare 2 o più volte durante la notte),

urgenza minzionale; inoltre, una volta iniziata, la minzione non può essere interrotta a comando.

Cause di *urge incontinence* possono essere: danni neurologici del motoneurone superiore, patologie psico-somatiche, lesioni post-chirurgiche degli apparati di sospensione, di sostegno o delle diramazioni del plesso pelvico, corpi estranei endovesicali, papillomi vescicali, cistiti, irradiazione, poiché causa della ridotta compliance vescicale.

Il nostro studio è incentrato sulla valutazione dell'efficacia della terapia medica con solifenacina, un antimuscarinico selettivo M_3 con affinità 13 volte maggiore per i recettori M_3 rispetto a quelli M_2 , sia *in vitro* che *in vivo*, nei casi di *urge incontinence* (UUI) iatrogena *de novo* che si manifesta nel follow-up degli interventi di chirurgia protesica con apposizione sub-uretrale di *slings* antincontinenza urinaria da stress per via transotturatoria e sulla valutazione delle sue possibili cause.

Materiali e metodi

Nel nostro studio abbiamo esaminato 300 pazienti con pregressa incontinenza urinaria da sforzo (avendo escluso dallo studio i casi di pregressa incontinenza urinaria mista), che sono state trattate con approccio transotturatorio tra maggio 2006 e novembre 2007.

Duecentoquarantatre pazienti sono state trattate con impianto di mesh in polipropilene tipo Monarc[®] (AMS medical solutions), Safyre (Promedon) e Solvitex (Bard Urological), mentre 57 pazienti con TOT in derma porcino tipo Pelvilace (Bard Urological). Non c'è stato nessun caso di *drop-out* e le 300 pazienti sono state seguite nel post-operatorio con periodiche visite uroginecologiche a distanza di 15 giorni, 1 mese, 3 mesi e 6 mesi e mediante compilazione di questionari: *Visual Analogue Scale* (VAS), *Incontinence Impact Questionnaire* (IIQ), *King Health Questionnaire*, *Gaudenz Appraisal Questionnaire* e *Urogenital Distress Inventory* (UDI).

L'incontinenza da urgenza è stata osservata nel 2.2% dei casi (13 pazienti) fra 1 e 3 mesi nel post-operatorio.

Il follow-up a 3 e 6 mesi mostra un totale di 44 casi di *urge incontinence de novo* (14.7%), di cui 52 casi (21.3%) in pazienti trattate con impianto di *slings* in polipropilene e 5 nuovi casi (8.7%) tra le 57 pazienti trattate con innesto in derma porcino tipo Pelvilace.

L'incidenza è anche comparabile con quella rilevata in letteratura con innesto di fascia autologa (10-12%) (18).

Dai questionari compilati dalle nostre pazienti si evince come essa rappresenti la prima causa di fallimento soggettivo della TOT per l'insoddisfazione delle aspettative delle pazienti sull'intervento e l'impatto

negativo sulla qualità di vita. Lamet ha eseguito uno studio epidemiologico che dimostra come il 19.4% delle donne che accusano UUI si astiene dalle attività sociali a causa di UI (9-19). Questo trend si ripete in caso di innesto di allograft o autograft.

Un mese dopo l'intervento abbiamo cominciato a trattare le pazienti con *urge incontinence de novo* con 1 compressa da 5 mg/die di solifenacina (Vesicare, Astellas Pharma) per 6 mesi. Trascorsi 3 mesi dall'intervento, abbiamo fatto eseguire l'urinocoltura a tutte le pazienti che presentavano *urge incontinence de novo*, per escludere dallo studio eventuali casi di batteriuria asintomatica. Abbiamo selezionato, in tal modo, un campione di 44 pazienti senza cistiti, né batteriuria asintomatica, e l'abbiamo trattato con 1 compressa da 5 mg/die di solifenacina per 6 mesi ininterrottamente.

Risultati

Abbiamo ottenuto, nel 100% dei casi, la regressione dell'urgenza-frequenza con un miglioramento significativo della qualità di vita, come dimostrato in tutti i questionari somministrati durante il follow-up.

Il trattamento con solifenacina non inibisce, infatti, la normale fase minzionale di svuotamento ma riduce la sensibilità vescicale durante il riempimento, come dimostrato dal miglioramento dei sintomi (urgenza, frequenza, nicturia e incontinenza), ed incrementa la capacità vescicale in tutte le 44 pazienti prese in esame.

Discussione

La patogenesi dell'instabilità detrusoriale *de novo* post-TOT potrebbe essere legata a debolezza dello sfintere uretrale interno, con *funneling* dell'uretra prossimale poiché, nonostante la *slings* sub-uretrale, si avrebbe l'ingresso di urina in uretra con innescamento del riflesso di contrazione detrusoriale. Un'altra teoria l'attribuisce alla ridotta compliance vescicale determinata dalla precedente ed inveterata condizione di incontinenza da stress. L'instabilità del detrusore, in quest'ultimo caso, sarebbe secondaria al ripristino della continenza (8). Per comprendere l'eziopatogenesi dell'*urge incontinence de novo*, Gilpin ha biopsiato la porzione posteriore del muscolo pubococcigeo di 16 donne sottoposte a chirurgia per SUI (di cui 2 avevano anche prolasso) e confrontato questi campioni con quelli di 11 donne continenti che erano state sottoposte ad intervento chirurgico per patologie pelviche benigne, riscontrando cambiamenti istologici suggestivi di denervazione parziale locale, statisticamente significativi, associati a reinnervazione (in caso di reinnervazione ogni ramo nervoso innerva più fibre muscolari. In tal modo, più potenzia-

li d'azione sono registrati dall'elettrodo su ogni singola fibra). Gli Autori hanno ammesso che tali differenze erano "sottili"; inoltre la denervazione parziale del pavimento pelvico con susseguente reinnervazione è una para-fisiologica conseguenza dell'invecchiamento. Pazienti con SUI avrebbero tempi di conduzione nervosa agli sfinteri uretrale e anale striato significativamente prolungati, rispetto a quelle continenti in cui il tempo di conduzione è sempre < 2.4 msec (9). Un'altra possibile causa di *urgenza incontinenza de novo* potrebbe essere rappresentata dall'alterazione nel metabolismo del collagene parauretrale con conseguente sclerosi attorno alla *sling* (10). Questa ipotesi è avvalorata dalla diagnosi tardiva di *urgenza de novo*, spesso a distanza di oltre 4 settimane dall'intervento, che dipenderebbe dal tempo necessario all'infiltrazione fibrotica attorno alla *sling* (20). Falconer ha dimostrato quest'alterazione nel metabolismo del collagene indotta dalla *sling*, la cui incidenza dipenderebbe dall'età della paziente e dal suo assetto ormonale; 12% in donne di 50-54 anni e 22% in donne di 70-74 anni (3, 11,12).

Sintomi di urgenza e disuria *de novo* si riscontrano nel 4.7-14.8% delle pazienti ad un follow-up di 2 anni dopo TOT, nonostante la *sling* sia posizionata orizzontalmente tra i rami ischiopubici in maniera *tension free* con minor rischio di retrazione cicatriziale rispetto

alla TVT (10, 13-17).

Sembra che l'incidenza dell'*urgenza incontinenza de novo*, qualora non venga sottoposta a trattamento medico, aumenti con l'aumentare del follow-up. La terapia farmacologica con solifenacina (Vesiker, Astellas Pharma), oltre alla indubbia efficacia in termini di miglioramento della qualità di vita delle pazienti, presenta il vantaggio farmacocinetico derivato dall'elevata biodisponibilità (in media dell'88%) dopo somministrazione orale, con un esteso volume di distribuzione (599 L). Il suo assorbimento a livello intestinale, inoltre, non è alterato dalla concomitante assunzione di cibo. La concentrazione massima nel plasma è raggiunta dopo 4-6 ore dall'assunzione. La solifenacina, inoltre, ha una bassa *clearance* (< 4 L/h), in gran parte extrarenale (15, 20-26).

Conclusioni

Il 100% dei casi di *urgenza incontinenza de novo*, manifestasi nel follow-up degli interventi di chirurgia protesica per via transotturatoria (TOT) effettuati per la correzione della IUS, può essere trattato efficacemente con antagonisti dei recettori muscarinici selettivi M₃ (solifenacina).

Bibliografia

1. ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M et al. for the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society*. *Neuro Urology Urodyn* 2002;21:167-178.
2. APPELL RA. *The newer antimuscarinic drugs: bladder control with less dry mouth*. *Cleve Clin J Med*. 2002;69:761-769.
3. MILSOM I, ABRAMS P, CARDOZO L, ROBERTS RG, THUROFF J, WEIN AJ. *How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study*. *BJU Int* 2001;87:760-766.
4. STEWART WF, VAN ROOYEN JB, CUNDIFF GW et al. *Prevalence and burden of overactive bladder in the United States*. *World J Urol*. 2003;20:327-336.
5. ANDERSSON KE. *Antimuscarinics for treatment of overactive bladder*. *Lancet Neurol* 2004;3:46-53.
6. HU TW, WAGNER TH. *Economic considerations in overactive bladder*. *Am J Manag Care* 2000;6(suppl 11):S591-S598.
7. HU TW, WAGNER TH, BENTKOVER JD et al. *Estimated economic costs of overactive bladder in the United States*. *Urology* 2003;61:1123-1128.
8. FLYNN BJ, YAP WT. *Pubovaginal sling using allograft fascia lata versus autograft fascia for all types of stress urinary incontinence: 2-year minimum followup*. *The Journal of Urology* 2002;167:608-612.
9. PAYNE CK. *Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of urinary incontinence and overactive bladder*. *Urology* 1998;51:3-10.
10. ROMEGUERRE T, QUACKELS T, BOLLENS R et al. *Transobturator vaginal tape (TOT) for female stress urinary incontinence: one year of follow up in 120 patients*. *Eur Urol* 2005;48:805-809.
11. FALCONER C, EKMAN-ORDEBERG G, MALMSTROM MA, et al. *Clinical outcome and changes in connective tissue metabolism after intravaginal slingplasty in stress incontinent women*. *Int Urogynecol J*, 1996;7:133.
12. CETINEL B, DEMIRKESEN O. *Risk factors influencing the complication rates of tension-free vaginal tape-type procedures*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:530-4.
13. DARA E, FROBERT J-L, GRISARD-ANAF M, LIENHART J, FERNANDEZ H, DUBERNARD G, DAVID-MONTEFIORE E. *Functional Results After the Suburethral Sling Procedure for Urinary Stress Incontinence: A Prospective Randomized Multicentre Study Comparing the Retropubic and Transobturator Routes*. *European Urology* 2007;51:795-802.
14. FISCHER A, FINK T, ZACHMANN S, EICKENBUSCH U. *Comparison of retropubic and outside-in transobturator sling systems for the cure of female genuine stress urinary incontinence*. *Eur Urol* 2005;48:799-804.
15. DEBODINANCE P. *Trans-obturator urethral sling for the surgical correction of female stress urinary incontinence: Outside-in (Monarc) versus inside-out (TVT-O1) Are the two ways reassuring?* *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007;133:232-238.
16. GIBERTI C, GALLO F, CORTESE P, SCHENONE M. *Transobturator Tape for Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: Objective and Subjective Results After a Mean Fol-*

- low-up of Two Years.* J Urology 2007;69(4)703-707.
17. SERELS SR, RACKLEY RR, APPELL RA. *Surgical treatment for stress urinary incontinence associated with valsalva induced detrusor instability.* The Journal of Urology 2000;163: 884-887.
 18. DEVAL B, JEFFRY L, NAJJAR FA, SORIANO D, DARAI E. *Determinants of patient dissatisfaction after a tension-free vaginal tape procedure for urinary incontinence.* J Urol 2002; 167:2093-2097.
 19. BUMP RC, CUNDIFF GW. *Prevention and management of complications after continence surgery.* In: Ostergard DR, Bent AE (eds) Urogynecology and urodynamics, 4th edn. Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 1996;595-608.
 20. SAHAI A, KHAN MS, ARYA M, JOHN J, SINGH R, PATEL HR. *The overactive bladder: review of current pharmacotherapy in adults. Part 1: pathophysiology and anticholinergic therapy.* Expert Opin Pharmacother 2006;7:509-27.
 21. SEGAL JL, VASSALLO B, KLEEMAN S, SILVA WA, KARRAM MM. *Prevalence of persistent and de novo overactive bladder symptoms after the tension-free vaginal tape.* Obstet Gynecol 2004;104:1263-9.
 22. KUIPERS ME et al. *Solifenacin demonstrates high absolute bioavailability in healthy men.* Drugs RD 2004;5:73-81.
 23. UCHIDA T et al. *Food does not affect the pharmacokinetics of solifenacin, a new muscarinic receptor antagonist: results of a randomized crossover trial.* Br J Clin Pharmacol 2004;58:4-10.
 24. SMULDERS, RA et al. *Pharmacokinetics and safety of solifenacin succinate in healthy young men.* J Clin Pharmacol 2004;44: 1023-1033.
 25. HAAB F et al. *Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome.* Eur Urol 2005;47: 376-384.
 26. MICHEL MC, DE LA ROSETTE JIMCH. *Role of muscarinic receptor antagonists in urgency and nocturia.* BJU Int 10.1111/j.1464- 410.2005.00651.