

**Dottorato di Ricerca in  
Riproduzione, Sviluppo e Accrescimento dell'Uomo  
XVIII Ciclo**

*Dottoranda: Annunziata Scherillo*

**Titolo della tesi:**

**Incontinenza urinaria nella donna in postmenopausa:  
aspetti fisiopatologici, diagnostici e terapeutici**

## **INDICE**

### **INTRODUZIONE**

- Cap.1**                    **Ormoni sessuali e pavimento pelvico**
- Cap.2**                    **Ruolo del collagene nella fisiopatologia dell'incontinenza urinaria**
- Cap.3**                    **Diagnosi clinico strumentale dell'incontinenza urinaria femminile**
- Cap.4**                    **Terapia ormonale sostitutiva nell'incontinenza urinaria femminile**
- Cap.5**                    **Valutazioni funzionali e biochimiche della correlazione tra incontinenza urinaria femminile in postmenopausa e terapia estrogenica sostitutiva**
- Cap.6**                    **Approccio chirurgico all'incontinenza urinaria da sforzo**

### **BIBLIOGRAFIA**

## INTRODUZIONE

L'incontinenza urinaria è definita dall'International Continence Society (ICS) come una perdita involontaria di urina, obiettivamente dimostrabile, di entità tale da costituire un problema igienico e sociale (1).

L'incontinenza urinaria da stress è la perdita involontaria di urina contemporanea ad aumenti improvvisi della pressione addominale (tosse, riso, sollevamento di pesi, deambulazione). Si verifica quando la pressione vescicale supera la pressione uretrale, in assenza di contrazione detrusoriale.

L'incontinenza urinaria da urgenza è caratterizzata dalla perdita involontaria di urina a causa di uno stimolo minzionale imperioso.

La coesistenza delle due definisce l'incontinenza urinaria mista.

L'incontinenza urinaria è un problema che incide profondamente sulla vita sociale, lavorativa, domestica e sessuale del 15-30% delle donne di ogni età (2) (figura 1)

<b>Prevalenza incontinenza urinaria (dati italiani del 1997)</b>			
	<b>Totale</b>	<b>maschi</b>	<b>femmine</b>
<b>Numero</b>	<b>4877</b>	<b>2423</b> (>40 anni)	<b>2457</b> (>50 anni)
<b>Prevalenza</b>	<b>7.8%</b>	<b>4%</b>	<b>12%*</b>
<b>Prevalenza (età 51-60 anni)</b>		<b>2.1%</b>	<b>11.6%</b>
<b>Prevalenza (età &gt; 71 anni)</b>		<b>7.3%</b>	<b>16.4%</b>

\* Da stress = 55%  
Da urgenza = 12%  
Mista = 24%

Figura 1. Prevalenza dell'incontinenza urinaria in Italia

L'incidenza e la prevalenza dell'incontinenza urinaria sono in realtà difficilmente valutabili e tutti gli studi epidemiologici concordano nel rilevare che questa rappresenti un problema ampiamente sottostimato, soprattutto per la riluttanza della paziente a rivolgersi al medico e per la convinzione, abbastanza diffusa anche in ambiente medico non specialistico, che i rimedi siano inefficaci. In generale l'incidenza dell'incontinenza urinaria è doppia nella donna rispetto all'uomo e la sua prevalenza aumenta con l'età, con un picco nell'età media come riportato da numerosi autori. Una recente metanalisi (3) ha confermato la grande variabilità nella prevalenza della suddetta patologia nelle fasce di età più avanzate; i tre studi più rigorosi mostrano rispettivamente tassi del 42%, 25.8% e 37% nelle donne di età superiore ai 65 anni.

La prevalenza dell'incontinenza urinaria riportata durante il passaggio alla menopausa varia tra l'8% e il 56%, in dipendenza della definizione utilizzata per l'incontinenza e del campione di popolazione esaminato. Benché sia stata dimostrata un'associazione tra la menopausa e l'incontinenza urinaria, mancano ancora dati che la prima rappresenti un fattore di rischio indipendente.

Numerosi studi epidemiologici hanno individuato nel deficit estrogenico la causa delle disfunzioni del tratto urinario inferiore, con il 70% circa delle donne che riferisce per la prima volta il sintomo incontinenza urinaria proprio al cessare dell'attività mestruale.

Il deficit estrogenico tipico della post-menopausa determina le modificazioni atrofiche del tratto urogenitale che si associano a sintomi urinari quali frequenza, urgenza, nicturia, incontinenza ed infezioni ricorrenti. Questi ultimi possono coesistere con sintomi da atrofia vaginale quali dispareunia, secchezza, prurito, bruciore. In tabella 1 sono riportati i sintomi più frequentemente riferiti da un gruppo di 147 donne in postmenopausa sottoposte a visita di controllo annuale per un periodo complessivo di 4 anni (4).

	VISITE			
	1	2	3	4
Vasomotori	56	61	36	45
Secchezza vaginale	37	18	19	27
Incontinenza urinaria	57	37	34	34
Incontinenza da sforzo	-	90	75	81

Tabella. 1 Sintomi riferiti (%) ad ogni visita

L'ipoestrogenismo postmenopausale è accompagnato da modificazioni anatomiche e funzionali, quali l'assottigliamento della mucosa uretrale, la riduzione della pressione di chiusura uretrale e l'alterazione del fisiologico angolo uretro-vescicale (5-6). Tali fattori sono determinanti nella perdita della funzione di continenza.

## ORMONI SESSUALI E PAVIMENTO PELVICO

La stretta relazione esistente tra struttura e sviluppo embriologico dell'uretra femminile e della vagina fu evidenziato per la prima volta da Zukerman. In modelli animali Parkes e Zukerman hanno dimostrato la responsività agli estrogeni dei tessuti che originano dal seno urogenitale. Benché il ruolo degli estrogeni sulla funzionalità dell'apparato urogenitale sia ancora oggetto di indagini, è noto che vescica, uretra, vagina e tessuto connettivo del pavimento pelvico siano ricchi di recettori per gli estrogeni. I recettori per gli estrogeni sono presenti infatti nell'epitelio squamoso dell'uretra prossimale e distale, in una concentrazione simile a quella della vagina, e a livello del trigono vescicale. Il muscolo pubococcigeo e la muscolatura del pavimento pelvico sono responsivi alla stimolazione estrogenica, mentre nessun recettore per estrogeni è stato ancora identificato a livello del muscolo elevatore dell'ano.

Oltre ai recettori per gli estrogeni, sono espressi a livello del tratto urinario inferiore anche i recettori per androgeni e progesterone, benché il loro ruolo non sia ancora chiarito. I recettori per il progesterone sono espressi in concentrazioni molto basse a livello della vescica, del trigono e della vagina. La loro espressione sembra essere dipendente dallo stato estrogenico (7): studi recenti hanno dimostrato che la loro concentrazione è significativamente più bassa nelle donne in postmenopausa non sottoposte a terapia estrogenica sostitutiva.

Allo scopo di assicurare la continenza urinaria la pressione uretrale deve essere maggiore della pressione intravesicale durante la fase di riempimento.

Gli estrogeni certamente giocano un ruolo fondamentale nel meccanismo di continenza, con le funzioni vescicali ed uretrali che divengono deficitarie proprio con l'avanzare dell'età. Nelle donne anziane è stata dimostrata riduzione del flusso libero, aumento del residuo postmizionale, elevata pressione di riempimento, riduzione della massima capacità vescicale e riduzione del picco massimo di svuotamento.

Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato che la somministrazione di estrogeni in postmenopausa elicit effetti positivi sui sintomi urogenitali. La somministrazione di estrogeni in postmenopausa aumenta la pressione di chiusura uretrale, probabilmente per l'azione sullo spessore della mucosa uretrale e sulla vascolarizzazione locale. L'effetto positivo degli estrogeni sulle cellule uretrali dipende dall'influenza sulla crescita e sulla maturazione dell'epitelio squamoso, con un meccanismo simile a quello osservato per la vagina. Tale effetto può essere spiegato dal processo di metaplasia squamosa, per il quale l'epitelio di transizione viene trasformato in epitelio

squamoso, o più semplicemente dalla crescita e dalla proliferazione dell'epitelio squamoso che ricopre quello di transizione.

Gli estrogeni inoltre incrementano il numero e la responsività dei recettori alfa e potenziano l'efficacia degli agonisti alfa-adrenergici.

In uno studio precipuamente urodinamico le variazioni cicliche nei livelli di estrogeni e progesterone durante il ciclo mestruale sono state obiettivate dalle modifiche dei parametri urodinamici e dalla variabilità di comparsa dei sintomi da disfunzione del tratto urinario inferiore, con il 37% circa delle donne esaminate che riferiscono un peggioramento dei sintomi immediatamente prima delle mestruazioni (8). La misurazione del profilo pressorio uretrale in nullipare in pre-menopausa ha evidenziato un incremento nella lunghezza funzionale dell'uretra a metà del ciclo e durante la fase luteale precoce, corrispondente all'incremento dei livelli plasmatici di estradiolo (9). Al contrario, i progestinici sono stati associati ad un aumento dei sintomi da vescica iperattiva e ad incontinenza urinaria nelle donne utenti di terapia ormonale sostitutiva combinata. L'incidenza di iperattività detrusoriale durante la fase luteale del ciclo mestruale potrebbe essere associata con l'incremento dei livelli di progesterone durante l'ovulazione, e nei ratti il progesterone antagonizza l'effetto di inibizione estrogeno-dipendente sulle contrazioni detrusoriali. Ciò potrebbe dimostrare l'aumentata prevalenza dei sintomi da vescica instabile durante la gravidanza. L'azione degli estrogeni a livello detrusoriale si esplica mediante modificazione dell'attività dei recettori muscarinici e attraverso l'inibizione del passaggio degli ioni calcio dallo spazio extracellulare alle cellule muscolari (10). L'estradiolo infatti riduce l'ampiezza e la frequenza delle contrazioni detrusoriali ritmiche spontanee ed in alcune donne innalza la soglia di sensibilità vescicale.

## RUOLO DEL COLLAGENE NELLA FISIOPATOLOGIA DELL'INCONTINENZA URINARIA

Ruolo fondamentale nel mantenimento della continenza urinaria è svolto dal collagene, proteina fibrosa che fornisce resistenza tensile ai tessuti. Le interdigitazioni delle fibre di collagene tra parete vaginale, tessuto parauretrale e fasci mediali dell'elevatore dell'ano assicurano al principale muscolo del pavimento pelvico la funzione di controllo della posizione dell'uretra media.

Sono stati identificati 19 tipi geneticamente distinti di collagene, con i tipi I e III che rappresentano i maggiori componenti strutturali del tessuto epiteliale. Le fibre di collagene di tipo I e III sono stabilizzate da cross-links covalenti intermolecolari: gli iniziali cross-link divalente deidroidrossilisino-norleucina ( $\Delta$ -HLNL) e idrossilisino-keto-norleucina (HLKNL) vengono convertiti nel cross-link trivalente istidino-idrossilisino-norleucina (HHL) e idrossilisil-piridinolina, rispettivamente, che rappresentano le forme mature di collagene (11). La proporzione relativa tra i legami divalenti iniziali e i cross-links maturi esprime il grado di maturazione del tessuto in esame. Inoltre, il collagene maturo è suscettibile di glicazione non enzimatica ed i prodotti che ne risultano vengono ulteriormente trasformati in composti cross-linkati che possono successivamente inibire il turn-over del collagene (12).

Un bilancio tra il tasso di sintesi e di degradazione della matrice è fondamentale per l'integrità tissutale. La degradazione dipende dall'attività combinata delle metallo-proteinasi (MMP) e delle catepsine secrete dalle cellule del tessuto connettivo. Sono state identificate almeno 11 differenti MMP, tre delle quali (MMP1, 8,13) determinano il clivaggio delle proteine fibrillari di collagene (13).

È noto che il collagene sia quantitativamente ridotto in postmenopausa.

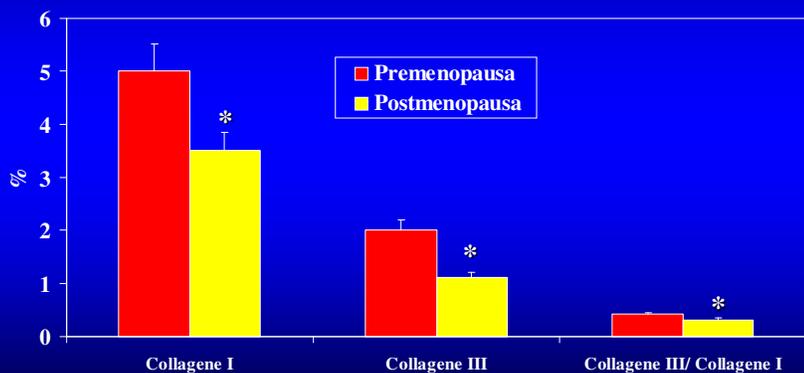
Albright per primo notò, nel 1941, che le donne con osteoporosi post.menopausale avevano la cute particolarmente sottile, suggerendo l'esistenza di un'atrofia tissutale sistemica (14). Nelle donne con incontinenza urinaria è stata riportata una riduzione della sintesi di collagene (15) e una significativa riduzione nel contenuto totale di collagene della cute, del legamento rotondo, dell'epitelio vaginale e della fascia vescico-vaginale (16-17) (figure 2 e 3)

## Total collagen concentration in biopsies from continent (group A) and incontinent (group B) women

	Skin		Ligamentum rotundum	
	Group A	Group B	Group A	Group B
<b>MEAN</b>	<b>30.9</b>	<b>17.6*</b>	<b>11.6</b>	<b>8.7*</b>

*Ulmsten et al., 1987*

Figura 2. Contenuto totale di collagene in biopsie di cute e legamento rotondo in donne continenti e incontinenti



\* $p < 0.01$  vs. premenopausa

*Affinito et al., Maturitas, 1999*

Figura 3. Percentuale di collagene cutaneo tipo I, tipo II e rapporto tipo III/tipo I in donne in pre e postmenopausa

In letteratura è infatti riportata una correlazione significativa tra il contenuto totale di collagene cutaneo ed i parametri uretrali, sia a riposo che sotto sforzo (18). La riduzione del collagene e l'assottigliamento del calibro delle fibre muscolari rappresentano infatti alcuni dei fattori responsabili dell'aumentata incidenza di prolasso genitale ed incontinenza urinaria in postmenopausa.. Il collagene della fascia endopelvica è fondamentale nell'assicurare la continenza urinaria ed è stato ampiamente riportato in letteratura che l'incontinenza urinaria da sforzo in postmenopausa è legata, in parte, ad un'alterazione del metabolismo del connettivo.

Recentemente (19) è stato riportato che donne in postmenopausa in terapia ormonale sostitutiva con impianti di estrogeni per un periodo compreso tra due e dieci anni avevano il 48% in più di collagene cutaneo rispetto ad un gruppo di controllo che non riceveva alcuna terapia. Tuttavia tale dato non è stato completamente suffragato da uno studio successivo (20) nel quale, sebbene sia stata evidenziata una inibizione della perdita di collagene in donne in postmenopausa in trattamento estrogenico sostitutivo, non è stata dimostrata alcuna sintesi *de novo* dopo 12 mesi di terapia.

La perdita di collagene osseo in post-menopausa può essere arrestata mediante supplementazione estrogenica, con l'aumento dell'idrossiprolinuria, tipico della menopausa, che viene completamente annullato dalla terapia ormonale sostitutiva (21). Brincat e coll (22) hanno riportato che donne in postmenopausa con impianti estrogenici per 2 fino a 10 anni avevano un contenuto di collagene cutaneo maggiore del 48% rispetto ad un gruppo controllo che non riceveva alcuna terapia ed altri studi hanno dimostrato il ripristino del collagene cutaneo depleto dopo terapia ormonale sostitutiva somministrata per un periodo compreso tra 3 e 12 mesi. D'altra parte Holland e coll (23) hanno evidenziato come la terapia sostitutiva estrogenica, pur inibendo la perdita di collagene tipica della menopausa, non si accompagna, in realtà, ad aumentata sintesi *de novo* della proteina.

## DIAGNOSI CLINICO-STRUMENTALE DELL'INCONTINENZA URINARIA FEMMINILE

La valutazione clinica delle pazienti con disfunzione delle vie urinarie inferiori, afferenti al nostro ambulatorio di Uroginecologia, è stata condotta attraverso la raccolta dell'anamnesi, la valutazione del diario minzionale compilato dalla paziente, la somministrazione di uno specifico questionario sulla qualità di vita, l'accurato esame obiettivo uroginecologico, la determinazione dei livelli di estradiolo e l'esecuzione di prove di funzionalità del basso tratto urinario ( test urodinamici: uroflussometria, cistomanometria, studio pressione-flusso, profilo pressorio uretrale).

L'anamnesi generale ha previsto domande relative ad eventuali anomalie congenite e neurologiche, oltre ad informazioni su pregresse infezioni urinarie e interventi chirurgici. Rispetto alla minzione sono stati valutati i sintomi legati all'accumulo e allo svuotamento delle vie urinarie inferiori, con una completa descrizione relativa ai tempi di comparsa, durata e decorso degli stessi.

Con il diario minzionale viene insegnato alle pazienti a registrare la quantità e l'ora in cui assumono liquidi e l'ora in cui effettuano le minzioni, per un periodo di almeno 24 ore consecutive, e la quantità di liquidi che vengono eliminati con tali minzioni. Viene anche insegnato loro ad annotare i momenti in cui avvengono gli episodi di incontinenza e una stima della quantità persa. Il diagramma così ottenuto fornisce informazioni oggettive sul numero delle minzioni, sulla distribuzione delle minzioni tra giorno e notte e sul volume svuotato ogni volta.

L'esame obiettivo è stato condotto mediante un esame urologico generale e ginecologico.

Le prove urodinamiche sono state eseguite con l'apparecchio in dotazione del nostro ambulatorio di Uroginecologia ed hanno previsto l'esecuzione di: uroflussometria, cistomanometria ad acqua a media velocità di riempimento, studio Pressione/Flusso, profilometria pressoria uretrale.

I test urodinamici forniscono pratiche informazioni cliniche che possono essere utilizzate per delineare la fisiopatologia delle disfunzioni urinarie e guidare la scelta terapeutica.

Se condotti secondo le indicazioni dell'International Continence Society (30) forniscono dati riproducibili ed univocamente interpretabili. Pertanto la valutazione urodinamica delle pazienti con sintomi urinari è stata indispensabile per la fase di reclutamento del nostro studio, che prevede la valutazione dell'efficacia degli estrogeni somministrati per via topica sulla funzionalità del tratto urinario inferiore.

L'urodinamica comprende diverse indagini complementari di complessità varia che possono essere eseguite individualmente o in associazione, a seconda dei casi clinici. Consente un'esatta valutazione della dinamica della minzione ed ha migliorato la nostra comprensione in merito alla funzione fisiologica e a quella alterata delle vie urinarie inferiori.

La scelta dello studio dipende dal tipo di problema della paziente, dalle risorse disponibili, dalla pratica nell'esecuzione degli esami adeguati.

E' fondamentale la conoscenza delle apparecchiature disponibili, delle loro capacità funzionali e delle potenziali trappole ed artefatti relativi. Gli studi urodinamici sono infatti misure di eventi fisiologici che vengono eseguiti in un ambiente laboratoristico in condizioni artificiali e, benché i risultati siano riproducibili in laboratorio, gli eventi osservati non avvengono necessariamente nello stesso modo durante le attività giornaliere della paziente. Un'altra trappola è rappresentata dal malfunzionamento del dispositivo di misurazione. Questo può non essere abbastanza sensibile o essere troppo sensibile oppure il margine di errore previsto può essere troppo grande. Piccole differenze nel modo in cui viene eseguito uno studio urodinamico possono alterare in modo significativo l'interpretazione di un risultato.

Fine principale dello studio urodinamico è di documentare la causa dei disturbi funzionali della paziente.

L'indagine strumentale di base dello studio urodinamico è il cistometrogramma (CMG). Seguono: l'uroflussometria, lo studio Pressione-Flusso, il profilo pressorio uretrale.

La **cistomanometria** consente di misurare il rapporto Pressione/ Volume della vescica; viene utilizzata per studiare l'attività del detrusore, la sensibilità, la capacità, la compliance vescicale e il controllo del processo della minzione. Dopo aver fornito una spiegazione dettagliata alla paziente, si inizia l'esame inserendo un catetere a doppia via in vescica, che consenta il riempimento della vescica con soluzione fisiologica e la misurazione degli eventi intravesicali tramite un trasduttore di pressione. Prima di iniziare l'esame viene misurato il residuo postminzionale. La pressione vescicale (Pves) è la pressione presente all'interno della vescica. La pressione addominale (Pabd) è la pressione riscontrabile intorno alla vescica: viene ottenuta con la misurazione, mediante catetere, della pressione rettale. La pressione detrusoriale (Pdet) è una componente della pressione vescicale, cioè quella prodotta dalle forze presenti nella parete vescicale (passive e attive). Si calcola sottraendo la pressione addominale da quella vescicale ( $P_{det}=P_{ves}-P_{abd}$ ).

L'**uroflussometria** è un metodo diagnostico che valuta il rapporto tra la contrattilità del detrusore e la resistenza dell'orifizio vescicale. Il flusso urinario viene descritto da due variabili: la portata e il decorso e permette di documentare l'azione integrata del muscolo detrusore e dell'orifizio vescicale durante la minzione.

Lo studio **Pressione/Flusso** è la misurazione sincrona della pressione detrusoriale e del flusso urinario. Lo scopo è quello di misurare la contrattilità del muscolo detrusore e l'eventuale presenza di ostruzione uretrale.

Il **profilo pressorio uretrale** è determinato dalla registrazione continua della pressione uretrale mentre un catetere urodinamico viene sospinto attraverso l'uretra dal collo vescicale al meato uretrale esterno. Le misurazioni si possono effettuare in un determinato punto dell'uretra per un certo periodo di tempo, oppure in diversi punti dell'uretra consecutivamente in modo da formare un profilo di pressione uretrale (UPP). Si possono misurare due tipi di UPP:

- Profilo di pressione uretrale a riposo (statico): vescica e soggetto a riposo
- Profilo di pressione uretrale con sollecitazione (dinamico): applicando una sollecitazione particolare: tosse, sforzo, manovra di Valsalva.

La conoscenza delle funzioni delle vie urinarie inferiori e l'applicazione di una terminologia comune consente un'interpretazione univoca dei risultati degli studi urodinamici. Un'approfondita conoscenza della standardizzazione terminologica dell'International Continence Society (ICS) è dunque fondamentale per assicurare la riproducibilità dei dati ottenuti .

## TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA NELL'INCONTINENZA URINARIA

I benefici della somministrazione degli estrogeni sui sintomi dell'incontinenza urinaria sono tutt'ora controversi.

Almeno tre studi randomizzati, controllati, doppio cieco non hanno dimostrato una differenza significativa nel numero degli episodi di incontinenza o nel punteggio dei questionari sulla qualità di vita nelle donne in terapia estrogenica rispetto a quelle trattate con placebo. Il più ampio di questi trial, comprendente 1525 donne dell'Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) con anamnesi di almeno un episodio di incontinenza per settimana al momento del reclutamento, ha dimostrato che la somministrazione di estrogeni coniugati equini e medrossiprogesterone acetato era associata con un peggioramento dei sintomi da incontinenza urinaria rispetto al placebo (24). Altri studi meno ampi ed una metanalisi hanno riportato gli stessi risultati. La spiegazione di questo dato contraddittorio non è chiara.

Nello studio HERS è stata esaminata solo la terapia ormonale sostitutiva con associazione di estrogeni e progestinici. L'utilizzo dei progestinici è associato alla mancata risposta positiva agli estrogeni, suggerendo che i primi possano annullare l'effetto positivo degli estrogeni sui meccanismi di continenza.

La terapia estrogenica da sola ha limitati effetti nella gestione dell'incontinenza urinaria da stress, sebbene in combinazione con gli agonisti alfa-adrenergici possa ridurre gli episodi di perdite involontarie di urine (25). Gli estrogeni migliorano invece i sintomi irritativi dell'urgenza urinaria, della frequenza, *dell'urge incontinence*. Tale effetto in realtà sembra essere il risultato del miglioramento dell'atrofia urogenitale più che determinato da un'azione diretta degli ormoni sul tratto urinario inferiore (26). L'atrofia urogenitale, condizione associata con la deprivazione estrogenica postmenopausale, può essere asintomatica o accompagnarsi a sintomi quali secchezza vaginale, prurito, dispareunia, disuria, incontinenza urinaria, aumentato rischio di infezioni urinarie recidivanti.

Resta ancora da chiarire il ruolo della terapia estrogenica nel trattamento delle pazienti con infezioni urinarie recidivanti, benché non manchino le evidenze in letteratura che la somministrazione topica sia efficace. L'effetto protettivo degli estrogeni dipenderebbe dall'incremento del pH vaginale che rende reversibili le modificazioni microbiologiche vaginali che si instaurano in postmenopausa.

Le vie di somministrazione degli estrogeni attualmente utilizzate con più frequenza sono quella orale e quella transdermica (27-28). D'altro canto, per gli effetti proliferativi a livello endometriale, è necessario associare un progestinico alla somministrazione di estrogeno per ridurre il rischio di

neoplasie endometriali. Studi presenti in letteratura che hanno valutato l'impatto della terapia ormonale sostitutiva così somministrata non hanno dimostrato nessun miglioramento significativo della sintomatologia urinaria (29). E'ipotizzabile che eventuali effetti positivi degli estrogeni possano essere antagonizzati dalla contemporanea somministrazione del progestinico.

Un' alternativa per la somministrazione di estrogeni è la via vaginale. Infatti, l'assorbimento è ridotto e la stimolazione endometriale minima.

Sembrerebbe pertanto ragionevole la somministrazione topica di estrogeni in donne in postmenopausa con diagnosi clinico-strumentale di incontinenza urinaria per una valutazione più accurata dell'azione di questi ormoni sulla funzione urinaria. Considerato l'effetto degli estrogeni sulla sintesi e, piu' specificamente, sul metabolismo del collagene, abbiamo ipotizzato inoltre che la supplementazione con estrogeni possa produrre un miglioramento nella quantità o nella qualità del collagene pelvico delle donne in post-menopausa. Poiché la fascia endopelvica è accessibile esclusivamente durante gli interventi di chirurgia addominale o vaginale ed è stato dimostrato che il collagene vaginale è strutturalmente simile alla fascia in esame, abbiamo utilizzato prelievi di tessuto vaginale per studiare gli effetti della supplementazione estrogenica.

Lo studio, randomizzato-controllato, è stato condotto randomizzando la popolazione selezionata in due gruppi: uno a cui sono stati somministrati estrogeni per via vaginale e l'altro che ha ricevuto un placebo.

La risposta alla terapia topica è stata valutata ad intervalli prestabiliti (6 mesi, 12 mesi, 24 mesi) ed è stata articolata in tre valutazioni: clinico-strumentale, biochimica e citologica.

# VALUTAZIONI FUNZIONALI E BIOCHIMICHE DELLE CORRELAZIONI TRA INCONTINENZA URINARIA FEMMINILE IN POSTMENOPAUSA E TERAPIA ESTROGENICA SOSTITUTIVA

## **Fase di reclutamento**

Sono stati definiti i criteri di inclusione e di esclusione al nostro studio.

Criteri di inclusione: post-menopausa da almeno 3 anni; anamnesi di perdite involontarie di urina da almeno 2 anni; parità superiore a 2.

Criteri di esclusione: neuropatie, malattie metaboliche scompensate (diabete mellito...), incontinenza urinaria reversibile ( infezioni urinarie acute, iatrogena, psicologica...), controindicazioni alla terapia estrogenica.

L'incontinenza urinaria da sforzo è stata diagnosticata quando la perdita involontaria di urine si è verificata, in assenza di contrazione detrusoriale, per inversione del fisiologico gradiente uretro-vescicale.

L'incontinenza urinaria da urgenza si determina per l'iperattività del detrusore, un disordine della fase del riempimento vescicale caratterizzato da contrazioni detrusoriali involontarie.

La coesistenza dell'incontinenza urinaria da sforzo e dell'instabilità detrusoriale definisce l'incontinenza urinaria mista.

L'ipoestrogenismo è stato identificato per valori di estradiolo inferiori o uguali a 30 pg/ml.

## **Valutazione clinico-strumentale**

E' stata condotta attraverso la raccolta dell'anamnesi, l'esame dei diari minzionali e dei questionari sulla qualità di vita compilati dalle pazienti, l'accurato esame obiettivo uroginecologico, la determinazione dei livelli di estradiolo e l'esecuzione dei test urodinamici: uroflussometria, cistomanometria, studio pressione-flusso, profilo pressorio uretrale.

## **Valutazione biochimica**

La valutazione del contenuto totale di collagene ha rappresentato la nostra valutazione principale. Il contenuto di collagene e la lunghezza delle fibre sono dipendenti da molteplici fattori, quali i legami intermolecolari, il tipo genetico e le metalloproteinasi di matrice: anche questi ultimi sono stati oggetto della nostra investigazione. Sulle biopsie vaginali parauretrali delle pazienti randomizzate sono stati valutati pertanto il contenuto totale di collagene, i cross-links intermolecolari, il tipo di collagene sintetizzato e le metalloproteinasi della matrice.

Le donne in postmenopausa reclutate nel nostro studio, con diagnosi di incontinenza urinaria da sforzo confermata all'esame urodinamico, sono state sottoposte a biopsia della parete vaginale periuretrale, che ha consentito di ottenere campioni di tessuto di 10-30 mg, previa anestesia locale con prilocaina al 2.5% e lidocaina al 2.5%. I campioni ottenuti sono stati conservati a -80°C.

Le pazienti sono state dunque randomizzate nei due bracci di trattamento: (A: estrogeni locali (Vagifem, Novo Nordisk); B: placebo (Vaginol, Dermofarma), e sottoposte a nuova biopsia uretrale dopo 6 mesi di trattamento. Un'ulteriore biopsia vaginale è stata eseguita dopo 12 mesi e dopo 2 anni; in quest'ultimo caso però i dati si riferiscono a 84 pazienti delle 90 reclutate (2 *drop-out* nel gruppo A, 4 *drop-out* nel gruppo B).

## **Valutazione citologica**

L'indice di maturazione dell'epitelio vaginale rappresenta l'effetto della risposta dell'epitelio agli estrogeni. Il Pap-test e l'urocitogramma hanno consentito la valutazione delle cellule superficiali, intermedie e parabasali. La risposta agli estrogeni si accompagna infatti al reperto di strisci con presenza di cellule superficiali e con un decremento nella percentuale di cellule parabasali e intermedie. Poiché esiste una chiara relazione tra i due indici maturativi, abbiamo ritenuto superflua la valutazione nei follow-up successivi al primo dell'urocitogramma per la stima dell'indice maturativo dell'epitelio vaginale, essendo sufficiente a tal scopo la citologia vaginale con la determinazione del corrispondente indice di maturazione.

Le 90 pazienti reclutate sono state randomizzate in due gruppi: al gruppo identificato come A sono stati somministrati gli estrogeni per via vaginale (17-βestradiolo cpr vag 25 mg), al gruppo B un placebo.

Le caratteristiche delle pazienti reclutate sono riportate nella tabella 2.

	<b>GRUPPO A</b>	<b>GRUPPO B</b>
<b>ETA'</b>	57,5 ± 3,4	58,3 ± 4,1
<b>PARITA'</b>	2,8 ± 0,8	2,5 ± 1,2
<b>BMI</b>	28,1 ± 3,4	27,5 ± 2,8

Tabella.2 Caratteristiche delle pazienti

L'esame dei diari minzionali forniti dalle pazienti e i risultati delle prove urodinamiche ci hanno fornito i dati preliminari del nostro studio (tabella 3).

	<b>Gruppo A</b>	<b>Gruppo B</b>
<b>Durata dell'I.U.</b>	3,2 ± 0,6	3,0 ± 0,8
<b>N° episodi/settimana</b>	11 ± 6	14 ± 8
<b>Tipo di incontinenza</b>		
Mista	28 (62,2%)	25 (25,6%)
Urge	7 (15,6%)	11 (24,4%)
Stress	10 (22,2%)	9 (20%)
<b>Introito liquidi</b>	1058 ± 350	1120 ± 430
<b>Minzioni volontarie diurne/settimana</b>	56 ± 10	54 ± 10
<b>Minzioni volontarie notturne/settimana</b>	7 ± 5	7 ± 4
<b>Livelli E2 (pg/ml)</b>	12 ± 1,3	15,4 ± 1,5

Tabella. 3. Tipo e severità dell'incontinenza al tempo O

### **Effetti della terapia estrogenica locale dopo 6 mesi di trattamento**

Durante la terapia topica, le pazienti hanno completato il diario minzionale, indicando, per settimana, il numero di episodi di incontinenza, il numero di minzioni volontarie diurne e notturne, l'introito di liquidi (tabella 4).

Nel gruppo delle pazienti trattate, 28 su 45 hanno riportato un miglioramento dei sintomi urinari, mentre 4 ne hanno riferito un peggioramento. In 13 pazienti non è stata registrata alcuna variazione rispetto al tempo o. Confrontate con il gruppo A, nessuna delle pazienti del gruppo placebo ha evidenziato un miglioramento della sintomatologia urinaria (tabella 5)

	Gruppo A	Gruppo B
N° episodi/settimana	9 ± 7	14 ± 6
Introito liquidi	1231 ± 480	1220 ± 400
Minzioni volontarie diurne/settimana	53 ± 8	55 ± 11
Minzioni volontarie notturne/settimana	5 ± 4	6 ± 5

Tabella 4. Dati relativi ai diari minzionali delle pazienti sottoposte a terapia estrogenica topica (Gruppo A) e somministrazione di placebo (Gruppo B)

## GRUPPO A

## GRUPPO B

Migliorate 62%  
 Peggiorate 9%  
 Invariate 29%

Migliorate 1%  
 Peggiorate 17%  
 Invariate 82%

Tabella 5. Dati relativi ai questionari sulla qualità di vita delle pazienti sottoposte a terapia estrogenica topica (Gruppo A) e somministrazione di placebo (Gruppo B)

Nella valutazione delle pazienti sono stati esaminati inoltre i risultati della citologia vaginale ottenuta al pap-test e dell'urocitogramma, (striscio delle cellule ottenute da campioni di urine centrifugati). Le cellule ottenute sono state valutate da un citologo e classificate in base alla percentuale di cellule intermedie e superficiali.

Solo nelle pazienti in terapia estrogenica l'indice di maturazione degli epitelii vaginale ed uretrale è migliorato. Nelle pazienti in terapia estrogenica, gli strisci mostrano cellule squamose superficiali; gli esami colpocitologici delle pazienti del gruppo placebo invece sono costituiti da cellule parabasali o intermedie, e da rare cellule squamose atrofiche. Gli indici di maturazione ottenuti dagli strisci colpocitologici e dalle cellule ottenute mediante centrifugazione dei campioni di urine confermano l'importante effetto degli estrogeni a livello dei due sistemi indagati. Poiché esiste una chiara relazione tra i due indici maturativi, è probabilmente superflua la valutazione di routine dell'urocitogramma per la stima dell'indice maturativo dell'epitelio urinario, essendo sufficiente a tal scopo la citologia vaginale con la determinazione del rispettivo indice di maturazione.

I risultati della valutazione urodinamica riflettono quanto mostrato dalla valutazione clinica.

Nei casi in cui non si sono registrati significativi cambiamenti nei parametri urodinamici, ci sono state, tuttavia, risposte positive nell'incontinenza da urgenza, con una riduzione dei sintomi nel 34% delle pazienti trattate. I sintomi da urgenza minzionale sono peggiorati invece nel 13% delle pazienti del gruppo placebo.

In tabella 6 sono riportati i dati relativi allo studio cistomanometrico delle pazienti con incontinenza da urgenza

	Primo stimolo urgente (ml)	Massima capacità cistometrica
Gruppo A	186.63 ± 12.08	315.63 ± 17.08
Gruppo B	152.23 ± 10.68	284.25 ± 17.76

Tabella 6. Risultati cistomanometrici nelle pazienti con urge incontinenze.

*Effetti dell'estradiolo sul metabolismo del collagene vaginale nelle donne in post-menopausa con incontinenza urinaria da sforzo (follow-up a 6 mesi)*

In tabella 7 sono riportati i dati sul contenuto totale di collagene, il rapporto collagene I/III, i cross-link immaturi HLNL e HLKLN e maturi HHL e piridinolina, i prodotti finali della glicazione.

	Estrogeni		Placebo		P*
	Pre	Post	Pre	Post	
Collagene totale	<b>41.5</b>	<b>32.9</b>	36.6	38.8	0.0054
Rapporto I/III	29.3	29.9	27.0	27.5	0.8421
HLNL	0.23	0.26	0.25	0.22	0.6466
HLKLN	0.24	0.45	0.21	0.22	0.0191
HHL	<b>0.24</b>	<b>0.11</b>	0.16	0.21	0.0009
Piridinolina	<b>0.35</b>	<b>0.27</b>	0.32	0.26	0.6920
NFC-1	<b>0.74</b>	<b>0.41</b>	0.63	0.59	0.0009
Pentosidina	0.015	0.014	0.016	0.023	0.085

Tabella 7. Valutazioni biochimiche sul collagene dell'epitelio vaginale prima e dopo 6 mesi di terapia con estrogeni topici (gruppo A) e placebo (gruppo B)

Quando confrontato con il gruppo placebo, il braccio di trattamento con estrogeni mostra un significativo decremento nel collagene totale, nei cross-link maturi HHL e nei prodotti della

glicazione avanzata NFC-1. Si evidenzia al contrario un significativo incremento nei cross-link immaturi HLKLN; una riduzione simile si registra per i cross-link maturi di piridinolina, i prodotti di glicazione avanzata pentosidina, mentre aumentano i cross-link immaturi HLNL, ma non in maniera statisticamente significativa rispetto al gruppo controllo. Nessun effetto degli estrogeni rispetto al placebo è stato evidenziato sul rapporto collagene I/III.

Su gel di elettroforesi sono state quantificate l'espressione (forma pro-attiva di MMP) e l'attività (forma attiva di MMP) delle metalloproteinasi (tabella 8).

	Estrogeni		Placebo		P*
	Pre	Post	Pre	Post	
Pro MMP-9	678	531	288	567	0.1206
Active MMP-9	115	288	133	225	0.3828
Pro MMP-2	466	954	391	443	0.0017
Active MMP-2	117	326	120	159	0.0519

Tabella 8. Livelli di espressione e di attività delle metalloproteinasi di matrice 2 e 9 nell'epitelio vaginale prima e dopo 6 mesi di terapia con estrogeni topici (gruppo A) e placebo (gruppo B)

Nelle biopsie dopo 6 mesi di terapia è stato evidenziato un incremento dell'espressione e dell'attività di entrambe le metalloproteinasi, sia nel gruppo trattato con estrogeni che nel gruppo placebo.

Dopo 6 mesi di trattamento con estrogeni è stata dunque evidenziata una importante riduzione del collagene della parete vaginale. Ciò risulta compatibile con la valutazione clinica ed urodinamica, che non ha dimostrato effetti significativi sulla continenza urinaria dopo supplementazione estrogenica.

### **Effetti della terapia estrogenica locale dopo 1 anno di trattamento**

Dopo 12 mesi di terapia topica, la valutazione clinica delle pazienti in esame ha previsto le medesime procedure del follow-up a 6 mesi.

Sono stati nuovamente raccolti i diari minzionali (A: estrogeni locali; B: placebo) (tabella 9)

	Gruppo A	Gruppo B
N° episodi/settimana	9 ± 6.5	16 ± 5.4
Introito liquidi	1650 ± 560	1786 ± 623
Minzioni volontarie diurne/settimana	51.4 ± 8.6	57.2 ± 9.5
Minzioni volontarie notturne/settimana	4 ± 3	6.2 ± 5.1

Tabella 9. Rilievi anamnestici

Nel gruppo delle pazienti trattate, 30 su 45 (66%) hanno riportato un miglioramento dei sintomi urinari, mentre 4 (9%) hanno riportato un peggioramento dei sintomi. Nessuna delle pazienti del gruppo placebo ha evidenziato un miglioramento della sintomatologia urinaria.

Nel gruppo delle pazienti in terapia estrogenica, il 29% delle pazienti ha mostrato un peggioramento del prolasso genitale e la stessa percentuale ha fatto registrare un miglioramento dello score. Complessivamente però il grado di prolasso è rimasto invariato. Nelle pazienti non trattate non è stata evidenziata alcuna modificazione nello score assegnato al prolasso genitale.

Nella valutazione delle pazienti sono stati esaminati inoltre i risultati della citologia vaginale ottenuta al pap-test: solo nelle pazienti in terapia estrogenica l'indice di maturazione degli epitelii vaginale ( ed uretrale) è migliorato.

I risultati della valutazione urodinamica riflettono quanto mostrato dalla valutazione clinica.

Nel gruppo delle pazienti trattate con estrogeni locali, un lieve miglioramento nei parametri urodinamici è stato osservato per la pressione di chiusura uretrale e per il tasso di trasmissione pressoria, ma l'unica differenza statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) è stata evidenziata per la lunghezza funzionale uretrale, aumentata dopo 1 anno di terapia estrogenica topica (tabella 10).

	Pre-trattamento	Post-trattamento	
Lunghezza anatomica uretrale	35.1	37.9	NS
Lunghezza funzionale uretrale	25.7	29.3	p<0.05
Pressione di chiusura uretrale	34.1	33.7	NS
Tasso di trasmissione pressoria	77.1	79.7	NS

Tabella 10. Risultati della valutazione urodinamica prima e dopo 1 anno di terapia estrogenica topica.

Nessuna modificazione nei parametri urodinamici suddetti è stata invece osservata nelle pazienti sottoposte a somministrazione di placebo (tabella 11)

	Pre-trattamento	Post-trattamento	
Lunghezza anatomica uretrale	34.3	36.9	NS
Lunghezza funzionale uretrale	27.3	28.5	NS
Pressione di chiusura uretrale	32.3	35.7	NS
Tasso di trasmissione pressoria	73.6	77.7	NS

Tabella 11. Risultati della valutazione urodinamica nel gruppo placebo.

Dopo 1 anno di trattamento (allegato 1) sono stati confermati gli effetti positivi degli estrogeni nelle pazienti con incontinenza urinaria. La riduzione dei sintomi è stata registrata nel 38% delle pazienti trattate. I sintomi, in particolare quelli dell'urgenza menzionale, sono peggiorati invece nel 22% delle pazienti del gruppo placebo (tabella 12)

	Primo stimolo urgente (ml)	Massima capacità cistometrica
Gruppo A	184.71 ± 13.04	320.65 ± 16.08
Gruppo B	152.37 ± 12.71	287.32 ± 19.68

Tabella 12. Risultati cistomanometrici nelle pazienti con urge incontinenza (follow-up a 12 mesi)

*Effetti dell'estradiolo sul metabolismo del collagene vaginale nelle donne in post-menopausa con incontinenza urinaria da sforzo (follow-up a 12 mesi)*

In tabella 13 sono riportati i dati sul contenuto totale di collagene, il rapporto collagene I/III, i cross-link immaturi HLNL e HLNKL e maturi HHL e piridinolina, i prodotti finali della glicazione.

	Estrogeni		Placebo		P*
	Pre	Post	Pre	Post	
Collagene totale	<b>41.5</b>	<b>31.4</b>	36.6	37.8	0.0054
Rapporto I/III	29.3	30.9	27.0	26.2	0.8421
HLNL	0.23	0.23	0.25	0.24	0.6466
HLKNL	0.24	0.53	0.21	0.21	0.0191
HHL	<b>0.24</b>	<b>0.13</b>	0.16	0.19	0.0009
Piridinolina	<b>0.35</b>	<b>0.25</b>	0.32	0.28	0.6920
NFC-1	<b>0.74</b>	<b>0.43</b>	0.63	0.56	0.0009
Pentosidina	0.015	0.014	0.016	0.020	0.085

Tabella 13. Valutazioni biochimiche sul collagene dell'epitelio vaginale prima e dopo 12 mesi di terapia con estrogeni topici (gruppo A) e placebo (gruppo B)

Quando confrontato con il gruppo placebo, il braccio di trattamento con estrogeni mostra un significativo decremento nel collagene totale, nei cross-link maturi HHL e nei prodotti della glicazione avanzata NFC-1. Si evidenzia al contrario un significativo incremento nei cross-link immaturi HLKLN; una riduzione simile si registra per i cross-link maturi di piridinolina, i prodotti di glicazione avanzata pentosidina, mentre aumentano i cross-link immaturi HLNL, ma non in maniera statisticamente significativa rispetto al gruppo controllo. Nessun effetto degli estrogeni rispetto al placebo è stato evidenziato sul rapporto collagene I/III.

Su gel di elettroforesi sono state quantificate l'espressione (forma pro-attiva di MMP) e l'attività (forma attiva di MMP) delle metalloproteinasi (tabella 14).

	Estrogeni		Placebo		P*
	Pre	Post	Pre	Post	
Pro MMP-9	678	531	288	567	0.1206
Active MMP-9	115	288	133	225	0.3828
Pro MMP-2	466	954	391	443	0.0017
Active MMP-2	117	326	120	159	0.0519

Tabella 14. Livelli di espressione e di attività delle metalloproteinasi di matrice 2 e 9 nell'epitelio vaginale prima e dopo 12 mesi di terapia con estrogeni topici (gruppo A) e placebo (gruppo B)

Nelle biopsie dopo 12 mesi di terapia è stato evidenziato un incremento dell'espressione e dell'attività di entrambe le metalloproteinasi, sia nel gruppo trattato con estrogeni che nel gruppo placebo (allegato 1)

## *Effetti della terapia estrogenica locale dopo 2 anni di trattamento*

I risultati riportati dopo 2 anni di terapia topica, hanno confermato i dati relativi al primo anno di trattamento.

Sono stati nuovamente raccolti i diari minzionali (A: estrogeni locali; B: placebo) (tabella 15)

	Gruppo A	Gruppo B
N° episodi/settimana	10 ± 8.5	16 ± 5.6
Introito liquidi	1840 ± 480	1965 ± 672
Minzioni volontarie diurne/settimana	63.4 ± 6.6	54.7 ± 8.8
Minzioni volontarie notturne/settimana	5 ± 4	6.5 ± 4.3

Tabella 15. Rilievi anamnestici

Nel gruppo delle pazienti trattate, il 67% mantiene il miglioramento dei sintomi urinari.

Un' importante differenza si registra invece nel gruppo delle pazienti cui è stato somministrato il placebo: 24 pazienti riferiscono peggioramento dei sintomi da urgenza (frequenza, disuria, nicturia, urge incontinenza) (tabella 16).

	Migliorate 6 %	Peggiorate 53%	Invariate 41%
N° EPISODI/ SETTIMANA	8 ± 3	15 ± 6	11 ± 8
MINZIONI VOLONTARIE DIURNE/SETTIMANA	52 ± 16	64 ± 11	59 ± 12
MINZIONI VOLONTARIE NOTTURNE/SETTIMANA	9 ± 3	11 ± 3	10 ± 5

Tab.16 Dati relativi ai questionari sulla qualità di vita delle pazienti sottoposte a terapia topica con placebo (Gruppo B)

Nel gruppo delle pazienti in terapia estrogenica, il 33% delle pazienti ha mostrato un peggioramento del prolasso genitale, con un risultato obiettivamente confermato nel 22% delle pazienti esaminate. Anche nelle pazienti non trattate è stata evidenziata una modificazione nello

score assegnato al prolasso genitale, con peggioramento dello stesso nel 34% delle pazienti esaminate.

Riguardo alla citologia vaginale ottenuta al pap-test, sono stati ottenuti nei due gruppi risultati sovrapponibili a quelli ottenuti durante il primo anno di trattamento.

In tabella 17 sono riportati i principali parametri urodinamici: l'unico dato statisticamente significativo ( $p < 0.05$ ) riguarda la lunghezza funzionale uretrale, aumentata dopo 2 anni di terapia estrogenica topica.

	Pre-trattamento	Post-trattamento	
Lunghezza anatomica uretrale	35.1	38.9	NS
Lunghezza funzionale uretrale	25.7	31.4	$p < 0.05$
Pressione di chiusura uretrale	34.1	34.6	NS
Tasso di trasmissione pressoria	77.1	79.8	NS

Tabella 17. Risultati della valutazione urodinamica prima e dopo 1 anno di terapia estrogenica topica.

Anche dopo 2 anni di terapia, nessuna variazione nei parametri urodinamici suddetti è stata invece osservata nelle pazienti sottoposte a somministrazione di placebo (tabella 18)

	Pre-trattamento	Post-trattamento	
Lunghezza anatomica uretrale	34.1	36.9	NS
Lunghezza funzionale uretrale	26.8	37.3	NS
Pressione di chiusura uretrale	33.5	34.3	NS
Tasso di trasmissione pressoria	78.0	79.1	NS

Tabella 18. Risultati della valutazione urodinamica nel gruppo placebo.

*Effetti dell'estradiolo sul metabolismo del collagene vaginale nelle donne in post-menopausa con incontinenza urinaria da sforzo (follow-up a 2 anni)*

Dopo 24 mesi di trattamento, le pazienti randomizzate sono state nuovamente sottoposte a biopsia vaginale. 2 pazienti del gruppo A e 4 pazienti del gruppo B, pur partecipando al follow-up clinico-strumentale e citologico, hanno rifiutato di sottoporsi nuovamente al prelievo biotico. I dati riportati si riferiscono pertanto a 43 pazienti del gruppo trattato con estrogeni topici e 41 pazienti del gruppo placebo.

In tabella 19 sono riportati i dati sul contenuto totale di collagene, il rapporto collagene I/III, i cross-link immaturi HLNL e HLKNL e maturi HHL e piridinolina, i prodotti finali della glicazione.

	Estrogeni		Placebo		P*
	Pre	Post	Pre	Post	
Collagene totale	<b>41.5</b>	<b>32.7</b>	36.6	38.7	0.0054
Rapporto I/III	29.3	27.9	27.0	26.3	0.8421
HLNL	0.23	0.27	0.25	0.23	0.6466
HLKNL	0.24	0.53	0.21	0.24	0.0191
HHL	<b>0.24</b>	<b>0.10</b>	0.16	0.20	0.0009
Piridinolina	<b>0.35</b>	<b>0.25</b>	0.32	0.24	0.6920
NFC-1	<b>0.74</b>	<b>0.39</b>	0.63	0.56	0.0009
Pentosidina	0.015	0.015	0.016	0.021	0.085

Tabella 19. Valutazioni biochimiche sul collagene dell'epitelio vaginale prima e dopo 24 mesi di terapia con estrogeni topici (gruppo A) e placebo (gruppo B)

Quando confrontato con il gruppo placebo, il braccio di trattamento con estrogeni mostra un significativo decremento nel collagene totale, nei cross-link maturi HHL e nei prodotti della glicazione avanzata NFC-1. Tale riduzione è analoga a quella osservata nei follow-up precedenti. Si evidenzia al contrario un significativo incremento nei cross-link immaturi HLKNL; aumentano anche i cross-link immaturi HLNL, ma non in maniera statisticamente significativa rispetto al gruppo controllo. Una riduzione statisticamente significativa si registra

per i cross-link maturi di piridinolina, i prodotti di glicazione avanzata pentosidina. Nessun effetto degli estrogeni rispetto al placebo è stato evidenziato sul rapporto collagene I/III.

Su gel di elettroforesi sono state quantificate l'espressione (forma pro-attiva di MMP) e l'attività (forma attiva di MMP) delle metalloproteinasi (tabella 20).

	Estrogeni		Placebo		P*
	Pre	Post	Pre	Post	
Pro MMP-9	678	531	288	567	0.1206
Active MMP-9	115	288	133	225	0.3828
Pro MMP-2	466	954	391	443	0.0017
Active MMP-2	117	326	120	159	0.0519

Tabella 20. Livelli di espressione e di attività delle metalloproteinasi di matrice 2 e 9 nell'epitelio vaginale prima e dopo 24 mesi di terapia con estrogeni topici (gruppo A) e placebo (gruppo B)

E' stato evidenziato un incremento dell'espressione e dell'attività di entrambe le metalloproteinasi, sia nel gruppo trattato con estrogeni che nel gruppo placebo.

Dopo 24 mesi di trattamento con estrogeni è stata dunque confermata la riduzione del collagene della parete vaginale.

L'uso della terapia ormonale sostitutiva è stato a lungo esaminato nella gestione dei disturbi del tratto urinario inferiore, tuttavia solo recentemente è stato oggetto di studi randomizzati controllati e di metanalisi.

L'analisi dei risultati ottenuti dalle biopsie vaginali ha evidenziato una considerevole riduzione del contenuto totale di collagene dopo supplementazione estrogenica.

La riduzione del contenuto totale di collagene si associa con l'incremento dell'attività delle metalloproteinasi, come risultato dell'elevazione sia della forma proattiva che attivata di MMP-2. Prima del trattamento, l'espressione e l'attivazione di MMP-2 risultano comparabili in entrambi i bracci; poiché MMP-9 è principalmente un indicatore di infiammazione, non sorprende che gli effetti piu' evidenti dopo 6 mesi di terapia si esplichino su MMP-2, la cui attività riflette appunto il turn-over cellulare. E' dunque ipotizzabile che l'effetto degli estrogeni sul turn-over del collagene sia mediato dall'azione esercitata sulle proteine di degradazione della matrice. L'aumento dei cross-link immaturi del collagene, osservato esclusivamente nel gruppo di trattamento con estrogeni, è indicativo della stimolazione alla

neo-produzione di collagene. Ciò che è stato osservato, dunque, è un incremento, mediato dagli estrogeni, sia della sintesi che della degradazione del collagene; la supplementazione ormonale, tuttavia, non impedisce la perdita di collagene totale della fascia endopelvica che si osserva in post-menopausa e ciò è ancora una volta in accordo con il rilievo clinico-strumentale della persistenza dell'incontinenza urinaria da stress nelle pazienti trattate con estrogeni.

Dopo 6 mesi di terapia è stata registrata un'augmentata produzione dei cross-links immaturi HLN e HLKLN; tale effetto, che non è stato evidenziato nel gruppo placebo, è indicativo della sintesi di collagene "giovane". Il collagene possiede una lunga emivita biologica, nel corso della quale vengono formati, per glicazione non enzimatica, prodotti che sono indicatori della maturazione tissutale. L'osservata riduzione nei prodotti di glicazione non enzimatica del collagene, NFC-1 e pentosidina, dopo supplementazione estrogenica, forniscono un ulteriore supporto alla teoria dell'augmentato turn-over del collagene estrogeno-dipendente, laddove l'incremento di pentosidina osservato nel gruppo placebo sembrerebbe indicare l'esistenza di tessuto "invecchiato".

La causa più importante della *stress incontinence* è il deficit del supporto anatomico di uretra, vescica e giunzione uretro-vescicale. Normalmente, tali strutture giacciono su un' "amaca" di tessuti di supporto che comprendono la fascia endopelvica e la parete vaginale anteriore; l'amaca si estende attraverso il pavimento pelvico connettendosi lateralmente all'arco tendineo (*white line*) del muscolo elevatore dell'ano. Esistono inoltre connessioni dirette tra il muscolo pubococcigeo e la fascia endopelvica sottouretrale che contribuiscono a limitare la discesa del collo vescicale durante gli sforzi fisici. Quando la vescica e il collo vescicale sono ben supportati, l'incremento di pressione intraaddominale viene trasmesso in egual misura ad entrambe le strutture e la continenza urinaria risulta assicurata. De Lancey, basandosi su dissezioni anatomiche ottenute da cadavere, ha ipotizzato che l'integrità dell'amaca suburetrale sia il fattore fondamentale nell'assicurare la continenza (31)

Incontinenza urinaria e prolasso genitale sono considerate unanimemente una malattia del connettivo: Liapis (32) descrive la severa riduzione nella quantità di collagene tipo III del legamento pubo-cervicale quale fattore significativo nello sviluppo di incontinenza urinaria da sforzo; la riduzione moderata del collagene tipo III risulta invece associata all'occorrenza di prolasso genitale.

In sintesi, gli estrogeni esercitano importanti effetti sul metabolismo del collagene endopelvico, stimolandone sia la sintesi che la degradazione; sebbene il contenuto totale di collagene appaia dunque ridotto dopo 6 mesi di terapia, è sembrato ipotizzabile che il

rimaneggiamento tissutale, estrogeno-indotto, dimostrato dall'incremento dei cross-link immaturi, avrebbe potuto essere responsabile, a lungo termine, dell'apposizione di un connettivo "giovane", caratterizzato da una resistenza tensile maggiore rispetto al "vecchio" connettivo degradato dall'attività proteasica. Quest'ultima è stata l'ipotesi che ci ha condotto alla ripetizione delle biopsie uretrali dopo 1 anno e dopo 2 anni di terapia, con risultati però che hanno sostanzialmente riprodotto l'effetto "acuto" della supplementazione con estrogeni. Presumibilmente dunque la perdita di collagene che si osserva dopo supplementazione estrogenica a lungo termine è da ascrivere alla presenza di tessuto connettivo "malato", incapace cioè di produrre una sintesi collagenica adeguata.

Ciò sembrerebbe essere compatibile con il dato clinico, confermato nei follow-up a medio e lungo termine, del mancato miglioramento della componente da stress dell'incontinenza urinaria nelle pazienti trattate.

Gli studi urodinamici hanno evidenziato tuttavia un effetto positivo degli estrogeni su una delle variabili in esame: il parametro, modificato solo nelle pazienti in terapia estrogenica, è rappresentato dalla lunghezza funzionale dell'uretra il cui incremento è stato osservato, come riportato anche in studi precedenti, in pazienti sottoposte a terapia orale con estriolo. Studi recenti hanno riportato un incremento della massima pressione uretrale ed un miglioramento soggettivo dei sintomi da incontinenza nel 65-70% delle donne sottoposte a terapia orale con estrogeni (33), ma il dato non è stato confermato da altri lavori (34). Nel nostro studio la pressione di chiusura uretrale e il tasso di trasmissione uretrale hanno mostrato invece variazioni non significative. Più recentemente due studi placebo-controllo hanno esaminato l'utilizzo di estrogeni orali nelle donne in post-menopausa con incontinenza urinaria da sforzo confermata con i test urodinamici: né l'associazione di estrogeni coniugati equini e medrossiprogesterone acetato, né la terapia con il solo estradiolo valerato hanno dimostrato un effetto significativo nell'outcome oggettivo e soggettivo.

Gli estrogeni dunque non sembrerebbero agire su uno dei principali meccanismi fisiopatologici implicati nell'insorgenza dell'incontinenza da stress: la perdita della tensione assicurata dalla muscolatura striata periuretrale e dai tessuti fasciali del pavimento pelvico. L'assenza di effetti a lungo termine sul contenuto totale di collagene della fascia endopelvica fornisce un'ulteriore prova dell'inefficacia della supplementazione ormonale nella terapia dell'incontinenza urinaria da difetto anatomico.

Il tasso di miglioramento soggettivo dell'incontinenza urinaria (circa 70%) nel follow-up a lungo termine si riferisce principalmente ai sintomi da urgenza, soprattutto nelle pazienti con evidenza urodinamica di instabilità detrusoriale.

Gli estrogeni sono stati utilizzati per diversi anni nel trattamento dell'urgenza e dell'incontinenza da urgenza; tuttavia esistono ancora pochi trial che possano definitivamente confermarne l'efficacia. L'estriolo è stato spesso utilizzato per il suo blando effetto di stimolazione endometriale nella terapia dell'atrofia urogenitale post-menopausale: in un trial multicentrico in doppio cieco l'uso di 3 mg/giorno di estriolo ha dimostrato effetti positivi in termini oggettivi e soggettivi sui sintomi da urgenza non statisticamente significativi rispetto al placebo (35). Gli autori hanno ascritto tale risultato alla via di somministrazione scelta o al dosaggio, che probabilmente non hanno assicurato livelli sistemici efficaci di estrogeni.

L'utilizzo di  $17\beta$ estradiolo topico è stato proposto per il buon assorbimento della vagina del preparato e per il rapido effetto sulla maturazione dell'epitelio vaginale (36). Rispetto alla via orale e parenterale (cerotti transcutanei o impianti sottocutanei), la somministrazione vaginale appare correlata ad una migliore risposta soggettiva, maggiore indice maturativo dell'epitelio vaginale e a più alti livelli di estradiolo sierico.

Nel nostro studio, gli estrogeni topici hanno dimostrato un'efficacia maggiore rispetto al placebo quando erano esaminati i sintomi di incontinenza da urgenza, frequenza, nicturia.

Ciò potrebbe rappresentare semplicemente l'effetto locale, elicitato dagli estrogeni, di ripristino del fisiologico trofismo vaginale, piuttosto che un effetto diretto degli ormoni sulla funzione detrusoriale. La dimostrazione urodinamica è fornita dai cistometrogrammi delle pazienti sottoposte a terapia topica con  $17\beta$  estradiolo, che riportano un'elevazione della soglia di sensibilità vescicale ed un aumento della capacità cistomanometrica massima.

I risultati dello studio forniscono un'ulteriore prova della necessità di un approccio terapeutico complesso all'incontinenza urinaria femminile..

La terapia chirurgica resta il cardine nella cura dell'incontinenza urinaria da sforzo; la supplementazione estrogenica non rappresenta un trattamento valido benché possa essere utile quale terapia adiuvante.

## APPROCCIO CHIRURGICO NELLA TERAPIA DELL'INCONTINENZA URINARIA DA SFORZO

La terapia chirurgica dell'incontinenza urinaria da sforzo ha come scopo la creazione di un supporto a livello del collo vescicale, in modo da eliminare l'ipermobilità uretrale ed aumentare le resistenze a livello dell'uretra media.

Sono descritti in letteratura oltre 200 diversi interventi chirurgici per la correzione dell'incontinenza urinaria da sforzo, con percentuali di successo riportate tra il 40% ed il 95%, a dimostrazione del fatto che la procedura chirurgica "ideale" deve essere ancora messa a punto.

Gli interventi chirurgici si possono dividere in tre categorie: chirurgia vaginale, colposospensione (o uretropessi) retropubica (mediante approccio laparotomico o laparoscopico) e posizionamento di sling sottouretrali. Solo in casi selezionati possono essere indicate altre tecniche, quali l'infiltrazione periuretrale di sostanze eterologhe o l'utilizzo di sfinteri artificiali.

Il concetto di sling utilizzata come supporto uretrale è stato introdotto nel 1907 da Von Giordano. Più recentemente le sling sottouretrali hanno consentito di ottenere i migliori risultati chirurgici nella cura dell'incontinenza urinaria da sforzo, paragonabili a quelli della colposospensione secondo Burch. Classicamente, le sling sono state utilizzate come terapia dell'incontinenza urinaria di tipo III, associata a deficit sfinterico intrinseco, che è più frequente nelle pazienti anziane o in quelle con incontinenza urinaria recidiva dopo chirurgia correttiva. Queste pazienti presentano all'esame urodinamico una bassa pressione di chiusura uretrale (inferiore a 20 cm d'acqua), un'uretra quasi fissa e sono a maggior rischio di recidiva dopo chirurgia classica. Lo scopo della sling sottouretrale è quello di elevare il collo vescicale, sostenere e comprimere la base della vescica aumentando le resistenze al flusso urinario.

Negli anni, sono stati proposti ed utilizzati diversi materiali, autologhi (fascia dei muscoli retti, fascia lata, legamento rotondo, dura madre, parete vaginale), eterologhi (derma porcino, fascia lata) e sintetici (Mersilene, Gore-Tex, Marlex). Questa molteplicità di materiali utilizzati, associata alle possibili varianti tecniche, esita in risultati differenti in termini di successi e di complicanze.

In generale, i materiali autologhi hanno il vantaggio di non causare rigetto e presentano una bassa incidenza di erosioni uretrali; sono però associati ad un maggior dolore postoperatorio ed a tempi chirurgici più lunghi legati alla necessità di isolare e preparare la sling. L'utilizzo di sling ottenute da donatore può invece causare reazioni di rigetto; timori sono inoltre stati espressi in merito alla trasmissione di agenti infettivi.

I materiali sintetici sembrano garantire una maggior durata nel tempo, sono sterili, biocompatibili, non cancerogeni e privi di biocomponenti; tuttavia è riportata una maggiore incidenza di infezioni

del graft, erosioni o fenomeni di estrusione della benderella attraverso la mucosa vaginale. Sono state descritte diverse varianti chirurgiche di sling pubovaginale.

Tra le numerose tecniche chirurgiche proposte la TVT (Tension-free Vaginal Tape) è probabilmente da ritenersi la più rivoluzionaria. Questa tecnica chirurgica è stata introdotta da Ulmsten nel 1996 (37), sulla scorta di dati elaborati da Petros e dallo stesso Ulmsten tra il 1980 e il 1990: la cosiddetta “teoria integrale”, proposta dai due Autori, enfatizza la centralità dei legamenti pubo-uretrali nel meccanismo della continenza urinaria in cui la procedura chirurgica proposta ha lo specifico scopo di ricostruire l’integrità di tali strutture.

Si tratta di una tecnica rivoluzionaria in quanto, al contrario delle tecniche descritte in precedenza che prevedevano che la correzione del difetto anatomico avvenisse a livello del collo vescicale, il nuovo approccio della TVT consiste nel ricostituire il supporto a livello dell’uretra media, quindi in una sede distale rispetto alla giunzione vescico-uretrale, così da rinforzare i legamenti pubo-uretrali posteriori e la parete vaginale anteriore sottouretrale, in assenza di tensione. La tecnica “tension free” infatti prevede che la rete di polipropilene (Prolene mesh) utilizzata non venga fissata con alcun punto di ancoraggio a nessuna struttura anatomica, al contrario di quanto previsto per gli interventi di sling descritti in precedenza. In questo modo non viene modificata la mobilità uretrale, come dimostrato clinicamente con l’utilizzo di un cotton fioc inserito nell’uretra (q-tip test) e confermato con studi di imaging, quali l’ecografia pelvica e la risonanza magnetica dinamica. La mancata interferenza con la mobilità del collo vescicale è all’origine della scarsa incidenza di disturbi di svuotamento postoperatori; inoltre, il fatto che la TVT non modifichi l’asse vaginale non aumenta il rischio di sviluppare un prollasso vaginale, come avviene, al contrario, con tecniche quali la colposospensione secondo Burch. Un ulteriore innegabile vantaggio della TVT è il fatto che si tratti di una tecnica minimamente invasiva: il tempo chirurgico varia, nelle casistiche mondiali, da 25 a 40 minuti; l’ospedalizzazione è breve, limitata ad una giornata postoperatoria nella maggior parte delle pazienti.

La tecnica chirurgica prevede l’utilizzo di un particolare strumento in metallo, detto “ago di Ulmsten”, a cui è collegato un nastro di maglia in polipropilene largo circa 1 centimetro (figura 4).



Fig.4 Dispositivo per la TVT

Viene eseguita una colpotomia sagittale di circa 1,5 centimetri poco al di sotto del meato uretrale esterno, in corrispondenza dell'uretra media, ed in seguito due piccole dissezioni parauretrali che permettano l'introduzione della punta dell'ago. Contemporaneamente vengono eseguite due piccole incisioni speculari sulla cute dell'addome, immediatamente sopra la sinfisi pubica. L'ago viene fatto passare in regione parauretrale, sospinto fino a penetrare il diaframma urogenitale, mantenendolo in stretto contatto con la parte posteriore dell'osso pubico in modo da ridurre al minimo il rischio di danneggiare strutture anatomiche della regione inguinale e della parete pelvica laterale. L'ago viene poi guidato verso l'alto, fino ad attraversare la piccola incisione addominale precedentemente eseguita e la procedura viene ripetuta sul lato opposto, fino ad accompagnare il nastro non teso sotto la parte centrale dell'uretra (figura 5)

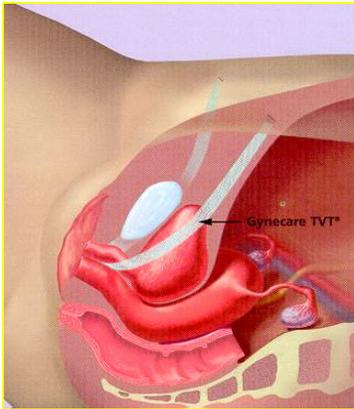


Fig.5 Posizionamento del dispositivo TVT.

Dopo ciascuno dei due passaggi con l'ago viene eseguito un controllo cistoscopico per verificare l'integrità della parete vescicale.

Un'altra delle peculiarità della TVT è che, durante l'esecuzione dell'intervento, viene richiesta una partecipazione attiva della paziente: infatti, una volta posizionata la benderella in sede sottouretrale, la vescica viene riempita con 300 ml di soluzione salina e l'operatore invita la paziente a tossire ripetutamente: è così possibile calibrare la posizione della mesh fino a quando la perdita visibile di urina sia limitata a non più di una o due gocce: in questo modo si assicura il recupero della continenza, evitando di creare problemi ostruttivi.

La necessità di una collaborazione attiva della paziente durante l'intervento implica che l'anestesia utilizzata sia locale o loco-regionale: diverse alternative anestesiolgiche sono state proposte nel tempo dai vari autori, sebbene l'intervento originale di Ulmsten prevedesse l'esclusiva infiltrazione con anestetici locali (prilocaina ed adrenalina) a livello retropubico e parauretrale.

Attualmente la tecnica maggiormente utilizzata è l'anestesia spinale che, sebbene gravata dalle complicanze peraltro rare che le sono proprie, garantisce un'ottima copertura antalgica senza inficiare la capacità della paziente di eseguire la manovra di Valsalva.

Per quanto concerne le percentuali di successo, le più recenti rivisitazioni della letteratura, che prendono in considerazione studi con almeno 12 mesi di follow-up (12-36 mesi), indicano una percentuale di cura oggettiva pari all'88%, con il 9% di pazienti migliorate e un tasso di fallimenti pari al 6%. Il 96% delle pazienti dichiara di essere soddisfatto o molto soddisfatto dall'intervento; il tempo medio di ripresa delle normali attività quotidiane e lavorative risulta di 2-4 settimane, in confronto alle 8-16 settimane dopo una procedura di colposospensione.

Numerosi lavori in merito al trattamento dell'incontinenza urinaria mista indicano una risoluzione dei sintomi da urgenza nel 25-60% dei casi.

Per quanto riguarda l'associazione della TVT con altre procedure chirurgiche, quali la chirurgia tradizionale per la correzione del prolasso uterovaginale (allegato 2), al momento attuale sono disponibili solo pochi lavori: sebbene le percentuali di cura sembrino essere sovrapponibili, emerge una maggior percentuale di complicanze soprattutto di tipo ostruttivo.

Nonostante i brillanti risultati e la tecnica apparentemente semplice, la TVT può essere causa di complicanze in gran parte dipendenti da errori di selezione delle pazienti, da variazioni personali sulla tecnica chirurgica originale o da scarsa preparazione dell'operatore.

La complicanza più frequente è la perforazione accidentale della parete vescicale con un'incidenza media del 5,4% (0-23%), in genere a carico della parete anterolaterale della vescica; si verifica più frequentemente in presenza di esiti cicatriziali del Retzius (pregressa chirurgia) o se la vescica non è completamente vuota. È di fondamentale importanza che la lesione venga immediatamente riconosciuta durante il tempo cistoscopico: è sufficiente riposizionare la benderella e mantenere in sede il catetere di Foley in vescica per 3-5 giorni, associando una terapia antibiotica adeguata. L'emorragia intraoperatoria (considerata come perdita ematica superiore a 300 ml) si verifica raramente (2-3% dei casi): si tratta di solito di un sanguinamento dallo spazio di Retzius, che si risolve con il tamponamento bimanuale e la distensione vescicale. Anche l'ematoma pelvico è evenienza rara (1-3%) e può svilupparsi a carico dello spazio di Retzius o, meno comunemente, a carico del grande labbro: in genere si risolve spontaneamente.

Più frequenti sono i disturbi minzionali postoperatori: l'incidenza di incontinenza da urgenza de novo va dal 2 al 15%; le infezioni delle vie urinarie ricorrenti si verificano nel 4-12% dei casi, ed in questo caso sono fondamentali la profilassi antibiotica preoperatoria e l'asepsi intraoperatoria. La dispareunia postoperatoria è riportata nel 3% dei casi, ma nella maggior parte delle pazienti il disturbo tende a risolversi entro tre mesi dall'intervento. La ritenzione urinaria, con necessità di cateterizzazione temporanea, si verifica nel 1,5-10% dei casi, ed è di solito legata all'eccessiva tensione della benderella: solo in rari casi è necessario dilatare meccanicamente l'uretra e mobilizzare precocemente la benderella o addirittura sezionarla chirurgicamente. È bene sottolineare come, dopo intervento di TVT, la grande maggioranza delle pazienti sia in grado di urinare spontaneamente dopo 4-6 ore dall'intervento (tranne che in caso di utilizzo di anestesia spinale, situazione in cui il catetere vescicale viene normalmente rimosso in prima giornata postoperatoria) senza necessità di cateterizzazione vescicale e con residui postminzionali negativi.

Una complicanza rarissima, ma potenzialmente grave, è il danno vascolare: sono segnalate in letteratura lesioni a carico dei vasi epigastrici, otturatorii, iliaci e femorali: fattori di rischio sono l'eccessiva lateralizzazione dell'ago di Ulmsten e l'esagerata flessione delle cosce della paziente sul bacino. La terapia in questi casi è la laparotomia d'urgenza.

Altre rare complicanze sono le lesioni intestinali (casi isolati), le perforazioni uretrali e la lesione di fibre nervose (nervo otturatorio); può verificarsi con frequenza modica la mancata cicatrizzazione vaginale: il fenomeno sembra legato ad una precoce ripresa dell'attività sessuale. La terapia consiste nella risintesi della colpotosmia.

In conclusione, la TVT appare una tecnica minimamente invasiva, con bassi rischi perioperatori, breve periodo di ospedalizzazione e rapida ripresa delle normali attività quotidiane; le percentuali di successo sono ottime, pari o addirittura superiori alla colposospensione secondo Burch, che resta l'intervento di confronto. Al momento attuale non sono disponibili follow-up altrettanto a lungo termine come per la Burch, necessari a stabilire la durata e la stabilità nel tempo dei brillanti risultati finora riportati.

Abbiamo pertanto retrospettivamente raccolto dati sugli interventi di TVT effettuati nel Nostro Dipartimento dal marzo 1999 al giugno 2003. Inoltre, abbiamo anche raccolto informazioni cliniche nel corso delle visite di follow-up a 2 e a 3 anni dall'intervento. In totale, abbiamo effettuato intervento di TVT su 90 donne (età media di  $49.4 \pm 5.2$  anni) afferenti al nostro ambulatorio di Uroginecologia con diagnosi di incontinenza urinaria da stress, di cui disponiamo anche di dati del follow-up. (allegati 3,4)

Granata P, Tommaselli G.A, Scherillo A, Cioffi Pisapia G, Granata M, Nappi C. Applicazione di tension-free vaginal tape (TVT) per il trattamento dell'incontinenza urinaria da stress: nostra casistica e follow-up a 2 anni In "Atti del 13° Congresso A.I.U.G. CIC Edizioni Internazionali, Paestum. Vol.17 n.1 Jan-Apr 2003

GRANATA P, PISAPIA CIOFFI G, TOMMASELLI GA, SCHERILLO A, CERROTA G, GRANATA M, FERRARA C, NAPPI C. Applicazione del dispositivo Tension-free Vaginal Tape (TVT) per il trattamento dell'incontinenza urinaria da stress: nostra casistica e follow-up a 3 anni. In: Atti del 14° Congresso A.I.U.G., 18-21 sett. 2004 (in press).

Prima dell'intervento tutte le pazienti riferivano perdite involontarie di urina sotto sforzo da almeno 2 anni; 16 riferivano inoltre sintomi da urgenza, con evidenza urodinamica in 7 pazienti di contrazioni detrusoriali non inibite. Il grado di incontinenza urinaria è stato valutato applicando la scala di Ingelman-Sundberg; il grado di prolasso è stato classificato secondo l'half-way system classification. Indicazione all'intervento era la presenza di incontinenza urinaria da stress genuina in assenza cistocele.

L'intervento chirurgico di TVT è stato effettuato secondo la tecnica proposta da Ulmsten. Il tempo medio dell'intervento è stato di  $22.4 \pm 4.7$  minuti, la degenza postoperatoria media di  $2.1 \pm 1.0$

giorni, la ripresa minzionale in ospedale è stata del 96%, mentre tra le complicanze perioperatorie segnaliamo 3 casi di infezione urinaria ed 1 caso di ritenzione acuta di urine.

Dopo tre anni le pazienti venivano invitate per una visita di follow-up nel corso della quale si effettuava: anamnesi, questionario sulla qualità di vita, esame obiettivo ginecologico, stress-test a 300 cc di riempimento vescicale, Q-tip test, esame delle urine e urinocoltura, valutazione urodinamica.

Dopo due anni dall'intervento, 56 (93%) soggetti risultavano obiettivamente continenti e soggettivamente soddisfatte della loro funzione minzionale. Altri 3 soggetti (5%) presentava un miglioramento significativo della sintomatologia. L'intervento di TVT non è riuscito a correggere l'incontinenza da stress in soli due casi (3.3%). Non si sono verificati casi di perforazione vescicale.

La nostra casistica conferma i dati in letteratura che indicano l'intervento di TVT come un valido e sicuro presidio terapeutico per l'incontinenza urinaria da stress, con tassi di guarigione a lungo termine sovrapponibili a quelli dei follow-up ravvicinati.

Tale intervento richiede, tuttavia, un assoluto rispetto dei tempi chirurgici e un operatore dotato di un'adeguata preparazione, poiché se eseguito da mani poco esperte può associarsi frequentemente a complicanze intra e post-operatorie, quali perforazioni vescicali, ritenzione urinaria, dolori, infezioni urinarie e instabilità detrusoriale. Sono stati rilevati inoltre altri gravi, anche se rari, inconvenienti, che includono danni all'uretra, lesioni vascolari e intestinali.

Per ridurre la frequenza di tali complicanze, Delorme (38) ha proposto, nel 2001, una nuova tecnica chirurgica (TOT: Trans Obturator Tape), che prevede l'utilizzo di una benderella in prolene da inserire attraverso i forami otturatori (fiura), mediante un apposito ago, con una manovra orientata dall'esterno all'interno (tecnica "out-in"), previa incisione cutanea a livello del solco genito-crurale. Per la fuoriuscita dell'ago è necessario praticare un'incisione della mucosa vaginale all'altezza dell'uretra media, con scollamento della stessa a livello del ramo ischio pubico, allo scopo di consentire al dito indice dell'operatore di accompagnare il passaggio della punta dell'ago a livello sottouretrale.

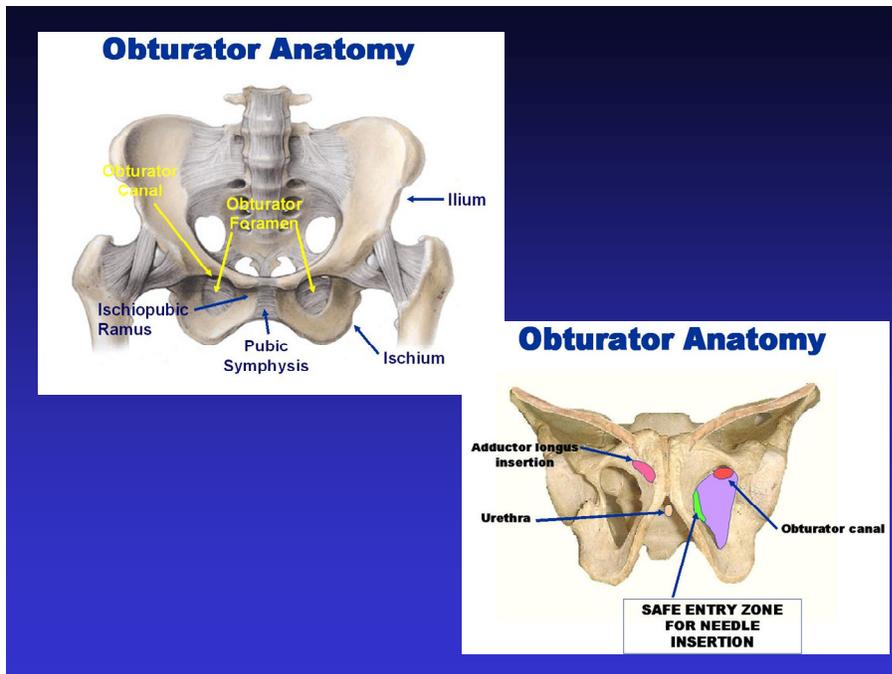


Figura Anatomia del forame otturatorio

I primi risultati di tale intervento non sembrano però confermare l'assenza di complicanze: vengono segnalate fistole uretrali, erosioni vaginali, perforazioni vescicali, dolori pelvici ed alla deambulazione.

Un'evoluzione di questa tecnica è stata presentata da J.de Leval nel 2003 (39). Tale modifica prevede l'impiego della stessa benderella in prolene già utilizzata nella TVT, da applicarsi con un apposito strumento mediante un percorso inverso a quello descritto da Delorme : in questo caso la benderella va posizionata sotto l'uretra, infilando l'ago da una piccola incisione sottouretrale e facendolo uscire da un punto predeterminato a livello della radice della coscia (tecnica "in-out"). Secondo gli obiettivi dell'Autore, tale tecnica dovrebbe unire i vantaggi dell'uso di una benderella ben tollerata, come quella utilizzata nella TVT classica, alla riduzione delle complicanze uretro-vescico-vaginali assicurate dalla TOT "out-in". I primi dati su follow-up brevi seguiti a tale intervento non sembrano segnalare gravi complicanze. Nella casistica riportata dall'Autore sono descritti disturbi peri e postoperatori, quali ritenzione urinaria, dolore alla deambulazione, coxalgia, che sembra si siano tutti risolti entro un mese dall'intervento. La segnalazione di un solo caso di ascesso a livello gluteo fa inoltre suggerire la necessità della profilassi antibiotica ogniqualvolta si decida di utilizzare materiale eterologo.

Dato che in una percentuale significativa di casi, alla incontinenza urinaria da stress si associano alterazioni della statica pelvica, nostro obiettivo sarà di valutare la praticabilità e le performance a breve e a lungo termine della TVT-O in associazione ad altra chirurgia del pavimento pelvico.

A questo scopo, abbiamo valutato le caratteristiche operatorie (tempo di intervento, perdite ematiche, complicanze intraoperatorie, problemi pratici) e l'efficacia e sicurezza a breve termine (complicanze post-operatorie immediate e correzione del difetto urinario e pelvico nel post-operatorio e a 3 mesi) (allegato 5)

**GRANATA P, SCHERILLO A, TOMMASELLI GA, CERROTA G, GRANATA M, GRECO E, NAPPI C.** Impiego del dispositivo transobturatorio tension-free vaginal tape nel trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria da stress. Performance operatoria e follow-up a breve termine. In: Atti del 14° Congresso A.I.U.G., 18-21 sett. 2004 (in press).

Da febbraio 2004 a giugno 2004, 18 pazienti (età media di 52 anni, range 40-68) con diagnosi clinico-strumentale di incontinenza urinaria da sforzo afferenti al nostro ambulatorio di Uroginecologia sono state reclutate nello studio, tuttora in corso, di valutazione della fattibilità della tecnica chirurgica. Scopo della nostra attività di ricerca è stato di valutare le performances operatorie ed i risultati a breve termine della nuova tecnica chirurgica di TVT transotturatoria nella terapia chirurgica dell'incontinenza urinaria da stress femminile.

Tutte le pazienti riferivano perdite involontarie di urina sotto sforzo da almeno 2 anni; 7 riferivano inoltre sintomi da urgenza, con evidenza urodinamica in 3 pazienti di instabilità detrusoriale. Il grado di incontinenza urinaria è stato valutato applicando la scala di Ingelman-Sundberg; il grado di prolasso è stato classificato secondo l'half-way system classification. Indicazione all'intervento era la presenza di incontinenza urinaria da stress genuina. In presenza di prolasso genitale, l'intervento di chirurgia anti-incontinenza è stato eseguito al termine delle procedure di riparazione del pavimento pelvico.

L'intervento di TVT transotturatoria è stato eseguito come procedura isolata in 13 pazienti, in 5 pazienti è stata necessaria la correzione chirurgica del prolasso urogenitale.

L'anestesia impiegata per la procedura è stata subaracnoidea in 13 casi e generale con maschera facciale in 5.

Il tempo operatorio medio per la sola procedura di TVT-O è stato  $15.5 \pm 3.0$ .

La perdita ematica è risultata inferiore a 100 ml in tutti gli interventi di sola TVT-O. Nei cinque casi in cui è stata associata la correzione del prolasso urogenitale, la perdita ematica è rimasta nella media per il tipo di intervento nel nostro Dipartimento.

La ripresa della minzione spontanea è avvenuta entro le prime 6 ore dall'intervento nelle 13 pazienti sottoposte ad esclusiva TVT-O; in un solo caso il ritardo nella ripresa della minzione

spontanea ha richiesto il posizionamento di un catetere vescicale e l'autocateterismo intermittente per un giorno.

A tutte le pazienti è stata somministrata una singola dose di antinfiammatorio non steroideo per via intramuscolare: nessuna ha richiesto ulteriore analgesia.

La dimissione è avvenuta in prima giornata in tutte le pazienti sottoposte ad esclusiva chirurgia anti-incontinenza ed in 4 giornata per le cinque pazienti sottoposte a correzione del prolasso urogenitale. Il follow-up ha previsto la prima visita ad 1 mese dall'intervento. Anche in considerazione dell'esiguo numero di casi studiati, bisogna sottolineare la mancanza di complicanze post-operatorie a breve termine. Due pazienti hanno riferito dolore moderato a livello delle pieghe inguino-crurali; tale sintomo è stato controllato con la somministrazione di un anti-infiammatorio non steroideo per 2 giorni.

I risultati, sia in termini di invasività e di facilità di esecuzione, sia in termini di risultati funzionali, la procedura TVT tape si sta sempre più affermando come tecnica chirurgica di riferimento per il trattamento della incontinenza urinaria da stress. Ciononostante, essa presenta rischi intraoperatori (principalmente la perforazione della vescica, l'incontinenza da urgenza de novo, la ritenzione urinaria post-operatoria, gli ematomi nel Retzius) e postoperatori (malposizionamento della benderella), nonché una particolare organizzazione della sala operatoria (disponibilità di apparecchiatura per il controllo cistoscopico), che ne inficiano in parte i vantaggi. Per questo motivo, negli ultimi anni, si è sviluppata la nuova tecnica con passaggio transotturatorio della benderella, che promette la risoluzione delle succitate problematiche. Per tale motivo, abbiamo voluto impiegare questa tecnica, per valutarne i vantaggi ed i risultati.

Da tale studio di fattibilità risulta che questa procedura richiede tempi operatori notevolmente ridotti rispetto alla TVT, un tasso di complicanze intra- e post-operatorie minore, associato al minor grado di organizzazione della sala operatoria (non è necessario effettuare il controllo cistoscopico) e un grado di soddisfazione elevato delle pazienti. Tutto ciò, associato alla possibilità di effettuare l'intervento in narcosi generale e maschera facciale, consente di poter effettuare la procedure, in un prossimo futuro, in regime di day-surgery.

Nella procedura originariamente descritta da de Leval, si utilizza una guida per l'introduzione dell'ago. Nei primi interventi, abbiamo notato che utilizzando tale introduttore si provocava un lieve aumento del sanguinamento, seppur non significativo. Per questo motivo, nelle successive procedure, abbiamo valutato la possibilità di omettere tale tempo e di introdurre direttamente gli aghi nella breccia sottouretrale. Il passaggio degli aghi è risultato non solo possibile, ma addirittura più agevole. Tale studio di fattibilità dimostra che questa tecnica presenta notevoli vantaggi operativi ed organizzativi rispetto alla TVT tradizionale e che il suo impiego potrà diventare una

valida alternativa nel trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria da stress, se i futuri studi sulla valutazione dei risultati a lungo termine in termini di funzionalità menzionale confermeranno la sua efficacia.

L'attività scientifica di valutazione della tecnica TVT-O si è ulteriormente svolta seguendo due linee di ricerca: la prima, tesa a valutare gli effetti a medio e lungo termine di questa tecnica, ha preso in considerazione la sintomatologia delle pazienti selezionate ed operate durante il secondo anno di dottorato a 6 mesi dall'intervento, mentre la seconda ha avuto lo scopo di ampliare la casistica operatoria per valutare i miglioramenti nei tempi operatori e nella riduzione delle complicanze con il progredire della curva di apprendimento della tecnica (allegati 6,7)

Inoltre, il primo confronto tra TVT tradizionale e TVT-O per quanto riguarda i risultati a medio termine, seppur basata su un limitato numero di casi, indica una sostanziale sovrapposibilità tra le due tecniche. Ciò, se confermato da ulteriori studi e dall'aumento dei casi presi in considerazione, indicherebbe la tecnica TVT-O come quella di scelta, date le sue migliori performance in termini di tempi operatori, invasività e facilità di esecuzione.

# **Retropubic vs. Transobturator inside-out (TVT-O) approach in the treatment of female stress urinary incontinence: a prospective randomized, controlled study.**

**Scherillo A., Tommaselli GA, Stella N, Nappi C**

*Department of Gynecology and Obstetrics – University of Naples “Federico II”*

## **Introduction**

Several surgical procedures, both vaginal and abdominal, have been proposed in the last decades for the treatment of stress urinary incontinence (SUI). Burch colposuspension is still considered the gold standard for the surgical treatment of SUI for its positive short- and long-term results (1:3,4). In the last years, new surgical approaches, such as midurethral tension free tapes, broadened the feasibility and the indication of the surgical approach to SUI treatment .

The Tension-free Vaginal Tape (TVT) technique, introduced in 1994, is based on a series of experimental investigations on the urethral closure mechanism (2: 1,2,3). TVT aims to correct or reconstruct the dysfunctions/defects of pubourethral ligaments, suburethral vaginal wall, pubococcygeal muscle or paraurethral connective tissue (2:1,2). Success rates, as well as logistic requirements, have been shown to be similar to those of Burch colposuspension, while hospitalization and procedure times were significantly reduced ( ). Even though it seems that TVT may show high success rate (84-95%) (5:3-6), concerns have emerged regarding its safety in relations to bowel and major blood vessels injuries. Indeed, some studies have reported a 3.7-8% rate of bladder perforation during the procedure (3: 28,30).

In the effort of minimizing these risks, Delorme (4:2) described a new route for tape insertion, which passes throughout the obturator foramen from the outside to the inside, called Transobturator suburethral Tape (TOT). In addition to a low risk of bladder perforation, risks of severe complications (extensive deep hematomas, injuries to the gastro-intestinal tract or large vessels) should be significantly reduced by the use of this new technique. Even though the TOT technique is thought to be a safe procedure, it may occasionally cause urethra and bladder lesions (6:21). J. de Leval ( ) recently described a novel approach to this technique (TVT-O), with an inside-out pathway of the tape through the obturator foramina. In a series of 170 consecutive patients, this surgical procedure has been proven feasible, accurate, quick and simple and to avoid lesions to urethra and bladder.

The aim of this study was to prospectively evaluate short- (6 months) and mid-term (one year) results of TVT-O in comparison with TVT, operative time, intra- and post-operative complications.

## **Materials and Methods**

### *Patients*

In this randomized, prospective, controlled trial performed in the Urodynamic Unit of the Department of Gynecology and Obstetrics of the University of Naples, we evaluated from March 2004 to March 2005 149 consecutive women affected by SUI to be included in the study.

Inclusion criteria were: SUI from at least two years as diagnosed by clinical evaluation and urodynamics, age > 45 years. Exclusion criteria were: previous surgical and/or pharmaceutical treatment of SUI, predominant or isolated urge incontinence and/or genital prolapse, serious contraindications to surgical procedures.

One-hundred and nine patients satisfied the eligibility criteria and were asked to participate to the study. Seventeen refused to be allocated to the treatments and thus were excluded from the study. These ninety-two patients were randomized to receive either TVT (group A) or TVT-O (group B). Forty-one women were allocated to TVT and forty-one to TVT-O using a computer-generated sequence with the use of black numbered envelopes, blinded both to the patients and to the operators, that were opened the morning of the procedure.

### *Interventions*

All patients underwent a preoperative clinical examination as well as urodynamic evaluation. A QoL questionnaire was also completed.

TVT was performed as previously described ( ) with patients in spinal anesthesia. After bilateral paraurethral dissection of vaginal walls, the trocar and the tape was positioned through the genito-urinary diaphragm into the retropubic space close to the back of the pubic bone up to the skin incisions. Cystoscopy was performed after each trocar passage to rule out bladder lesions. Afterwards, the tape was adjusted without tension around the urethra, with the aid of the cough stress test. No urinary catheter was inserted after the procedure.

TVT-O was performed as previously described ( ) with patients in spinal anesthesia. Briefly, after marking the exit points on the skin, bilateral paraurethral dissection of the vaginal walls was performed. After perforation of the obturator membranes with the use of scissors, the trocars were passed with the use of a guide and the tape positioned under the mid-urethra, without

tension. Neither cystoscopic control nor cough stress test were performed, and no urinary catheter was inserted after the procedure.

#### *Follow-up*

Primary endpoint: To assess if TVT-O may result in similar cure rates of SUI in comparison with TVT as indicated by the disappearance or the improvement of SUI symptomatology, we followed-up the subjects up to one year. During the one-year follow-up visit, a complete urinary elimination history was taken and a general and gynecological examination was performed. Moreover, a stress test with 300 cc of bladder filling, a Q-tip test, urodynamics and a uroanalysis with urine culture were performed. A QoL questionnaire was also completed.

Secondary endpoints evaluated were operative time, blood loss, post-operative onset of spontaneous urinary elimination, need for more than one administration of analgesics (ketorolac 10 mg i.v.), discharge time and adverse events, both intra-operative and long-term.

#### *Statistical analysis*

All data analysis was carried out according to a pre-established analysis plan. Power analysis, based on a 95% cure rate of SUI after TVT, indicated that a total of 50 patients (25 in each arm) would be sufficient to demonstrate a significant difference of cure rate between TVT and TVT-O with a power of 80% ( $\alpha = .05$ ).

All statistical analysis were performed using the Statistical Package for Social Science (SPSS, version 8.0).

Data distribution for continuous variables was assessed with Shapiro-Wilks' test and all displayed a normal distribution. Differences in age, duration of SUI, operative times, blood loss, onset of post-operative spontaneous urinary elimination and time to discharge between groups have been evaluated using the Student's t test for uncoupled samples, while differences in cure rates and complication rates between groups have been assessed with the chi-square test. Significance has been set for a value of  $P = 0.05$ .

## **Results**

Flow of participants through each phase of the study is reported in Figure 1. Five patients from the TVT group (four did not present on the morning of the procedure and one was converted to vaginal hysterectomy at the operative room table) and six from the TVT-O group (three did not present on the morning of the procedure and three were converted to major vaginal procedure) did not received the allocated treatment. Successively, two patients from the TVT group and three from the TVT-O group was lost at follow-up because did not attend the follow-up visit after 12 months

from the procedure, leaving 29 subjects from the TVT group and 25 from the TVT-O to be analyzed.

Characteristics of the patients are reported in Table 1. No differences were observed in age, duration of SUI and percentage of associated urge incontinence between groups.

Operative performances are reported in Table 2. Operative time was significantly reduced in the TVT-O in comparison with TVT ( $2.3 \pm 2.1$  vs.  $22.4 \pm 4.7$ ,  $p < 0.01$ ). No differences were observed in blood loss, spontaneous post-operative onset of urinary elimination and time to discharge between groups.

Twelve months after surgical procedure (Table 3), 26 patients (89.6%) from the TVT group and 22 patients (88%) from the TVT-O group were objectively and subjectively continent, two subjects (6.9%) from the group A and two (8%) from the group B showed improved SUI symptoms and better urodynamics results, while only one patient per group (3.4% and 4% for TVT and TVT-O, respectively) did not receive any benefit from the treatment. In these subjects we experienced only seven adverse events (Table 4): one urinary tract infection and two cases of acute urinary retention in the TVT group (overall complication rate: 10.3%), and one urinary tract infection, one sling rejection, and one case of acute urinary retention in the TVT-O group (overall complication rate: 12%).

**Table 1.** Characteristics of patients.

	<b>TVT</b> <i>n = 29</i>	<b>TVT-O</b> <i>n = 25</i>
<b>Age (years)</b>	<b>52.0 ± 9.1</b>	<b>53.0 ± 8.3</b>
<b>Duration of SUI (years)</b>	<b>3.2 ± 0.9</b>	<b>2.9 ± 1.1</b>
<b>Concomitant urge incontinence (n/%)</b>	<b>5/17.2</b>	<b>4/16</b>

Table 2. Operative performances.

	<b>TVT</b> <i>n</i> = 29	<b>TVT-O</b> <i>n</i> = 25
<b>Operative time (minutes)</b>	<b>22.2 ± 4.7</b>	<b>9.3 ± 2.1*</b>
<b>Estimated blood loss (ml)</b>	<b>54.3 ± 7.6</b>	<b>49.5 ± 8.4</b>
<b>Spontaneous post-operative urinary onset (hours)</b>	<b>7.9 ± 3.2</b>	<b>8.1 ± 2.1</b>
<b>Intermittent catheterism (n/%)</b>	<b>2/6.9</b>	<b>1/4</b>
<b>Analgesics administration (n/%)</b>	<b>6/20.6</b>	<b>4/16</b>
<b>Time to discharge (hours)</b>	<b>28.3 ± 4.2</b>	<b>27.4 ± 5.5</b>

- **P < 0.01 vs. TVT**

Table 3. Cure rates.

	<b>TVT</b> <i>n</i> = 29	<b>TVT-O</b> <i>n</i> = 25
<b>Cured</b>	<b>26 (89.6%)</b>	<b>22 (88%)</b>
<b>Improved</b>	<b>2 (6.9%)</b>	<b>2 (8%)</b>
<b>Unmodified</b>	<b>1 (3.4%)</b>	<b>1 (4%)</b>

Table 4. Adverse events.

	<b>TVT</b> <i>n</i> = 29	<b>TVT-O</b> <i>n</i> = 25
<b>Acute urinary retention</b>	<b>2 (6.9%)</b>	<b>1 (4%)</b>
<b>Sling rejection</b>	<b>1 (3.4%)</b>	<b>1 (4%)</b>
<b>Urinary tract infection</b>	<b>1 (6.9%)</b>	<b>1 (4%)</b>
<b>Bladder perforation</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Vascular lesions</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

## References

- 1) de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transbutor vaginal tape inside-out. *Eur Urol* 2003; 44: 724-730.
- 2) DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713-20.
- 3) Ulmsten U. The basic understanding and clinical results of tension-free vaginal tape for stress urinary incontinence. *Urologe A* 2001; 40: 269-73.
- 4) Granata P, Scherillo A, Bonifacio M, Di Spiezio Sardo A, Ferrara C, Granata M, Greco E, Cerrota G, Nappi C. Tension-free Vaginal Tape (TVT) in associazione a colpoisterectomia e cistopessi nel trattamento dell'incontinenza urinaria da stress (IUS) in pazienti con prolasso urogenitale. Prime valutazioni. 51° Congresso Nazionale della Società di Urologia dell'Italia Centro Meridionale e delle Isole, Ischia 30 Settembre- 2 ottobre 2002.
- 5) Granata P, Tommaselli G.A, Scherillo A, Cioffi Pisapia G, Granata M, Nappi C. Applicazione di tension-free vaginal tape (TVT) per il trattamento dell'incontinenza urinaria da stress: nostra casistica e follow-up a 2 anni In "Atti del 13° Congresso A.I.U.G. CIC Edizioni Internazionali, Paestum. Vol.17 n.1 Jan-Apr 2003.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abrams PH, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. Standardisation of lower urinary tract function. *Neurol Urodyn* 1988; 7: 403.
2. Thomas TM et al Prevalence of urinary incontinence. *BMJ* 1980; 1243-45
3. Remmers et al Urinary incontinence and voiding disorders in the elderly: towards acceptable and applicable diagnostic evaluation. *Universitire Pers Maastricht*, 1994
4. Larson B, Collins A, Landgren BM Urogenital and vasomotor symptoms in relation to menopausal status and the use of hormone replacement therapy (HRT) in healthy women during transition to menopause. *Maturitas*, 1997; 28: 99-105
5. Sultana CJ, Walters MD. Estrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1995; 20: 129-138.
6. Hextall A. Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas* 2000; 36: 83-92.
7. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer NJ Androgen receptor in the female lower urinary tract. *International Urogynaecology Journal* 1997; 8: S54
8. Hextall A, Bidmead J, Cardozo L, Hooper R Hormonal influences on the human female lower urinary tract: a prospective evaluation of the effects of the menstrual cycle on symptomatology and the results of urodynamic investigation. *Neurourology and Urodynamics* 1999; 18: 282-83
9. van Geelen JM, Doesburg WH, Thomas CMG Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual

cycle and the urethral pressure profile . *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1981; 141: 384-392

10. Elliott RA, Castleden CM, Miodrag A, Kirvan P The direct effects of diethylstilboestrol and niphedipine on the contractile responses of isolated human and rat detrusor muscles. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 43: 149-55
11. Bayley AJ The chemistry of natural, enzyme induced cross-links of proteins. *Amino Acids* 1994; 293-306
12. Paul RG, Bailey AJ Glycation of collagen: The basis of its central role in late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*, 1996; 28: 1297- 1310
13. Nagase H Matrix Metalloproteinases. In: Koide H, Hayashi T, editors. The extracellular Matrix in the kidney. Basel: *Karger*, 1994: 85-89
14. Albright F, Smith PH, Richardson AM Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *JAMA* 1941; 116:2465-2474
15. Ulmsten U, Ekman G, Giertz G, Malmstom A Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 66:455-57
16. Keane DP, Sims TJ, Abrams P, Bailey AJ Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous females with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 994-98
17. Rechberger T, Donica H, Baranowski W, Jacowicki J Female urinary stress incontinence in terms of connective tissue biochemistry. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 1993; 49:187-91

18. Versi E, Cardozo L, Brincat M, Cooper D, Montgomery J, Stud J Correlation of urethra physiology and skin collagen in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 147-152
19. Jackson S, Sheperd A, Brookes S, Abrams P The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress- incontinence: a double- blind placebo- controlled trial. *BR J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711-718
20. Falconer C, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten U Decreased collagen synthesis in stress- incontinent women. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 583-586
21. Crilly RG, Jones MM, Horsman A, Nordin BEC. Rise in plasma alkaline phosphate at the menopause. *Clin sci* 1980; 58: 341-342
22. Brincat M, Moniz CF, Studd JWW; Darby AJ, Magos A, Cooper D Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *BJM* 1983; 287:1337-38
23. Holland EFN, Studd JWW, Mansell JP, Leather AT, Bailey AJ Changes in collagen composition and cross-links in bone and skin of osteoporotic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implants. *Obstet Gynecol* 1994; 83:180-83
24. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-120.
25. Fantl JA, Bump RC, Robinson D, McClish DK, Welyman JF. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 745-49.
26. Bhatia NN, Bergman A, Karram MM. Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 176-181.

27. Makinen JI, Pitkanen YA, Salmi TA, Gronroos M, Rinne R, Paakkari I. Transdermal estrogen for female stress urinary incontinence in postmenopause. *Maturitas* 1995; 22: 233-38.
28. Blom MW, Sommers K. The effects of an estradiol transdermal therapeutic system, alone and in combination with naproxen, on urge incontinence in elderly women: a pilot study. *Curr Ther Res* 1995; 56: 1100-104.
29. Ouslander JG, Greendale GA, Uman G et al. The effects of oral oestrogen and progestin on the lower urinary tract among female nursing home residents. *American Geriatrics Society* 2001; 49 (6): 803-807
30. Blaivas J, Chancellor M Atlas of Urodynamics . Centro Scientifico Internazionale, ed. 1998
31. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713-20.
32. Liapis A, Bakas P, Pafiti A et al. Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and pelvic floor prolapse. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 97:76-79
33. Caine M, Raz S The role of female hormones in stress incontinence. Proceedings of the 16<sup>th</sup> Congress of the International Society of Urology. Amsterdam. The Netherlands
34. Wilson PD, Faragher B, Butler B eta al Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women. *British journal of Obstetrics and Gynaecology* 1987; 94: 568-574

35. Cardozo LD, Rekers H, Tapp A et al Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47-53
36. Nilsson K, Heimer G Low dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency- a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1992; 15: 121-127
37. Ulmsten U. The basic understanding and clinical results of tension-free vaginal tape for stress urinary incontinence. *Urologe A* 2001; 40: 269-73.
38. Delorme E. La bandelette en transobturatrice: un procédé mininvasif pour traiter l'incontinence urinaire d'effort de la femme. *Progrés en urologie*. 2001; 11: 1306-13.
39. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol* 2003; 44: 724-730

Allegati:

**Scherillo A**, Tommaselli G.A, Granata P., Granata M., Nappi C. Terapia estrogenica topica nel trattamento medico dell'incontinenza urinaria da stress. In "Atti del 13° Congresso A.I.U.G. CIC Edizioni Internazionali, Paestum. Vol.17 n.1 Jan-Apr 2003

Granata P, **Scherillo A**, Di Carlo C, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Greco E, Mandato V.D, Granata M, Nappi C. Tension free vaginal tape (TVT) in associazione a colpoisterectomia e cistopessi nel trattamento dell'incontinenza urinaria da stress (IUS)in pazienti con prolasso urogenitale. Prime valutazioni. In: "Atti del 78° Congresso S.I.G.O. Perugia, novembre 2002. p 136-139 CIC Edizioni Internazionali

Granata P, Tommaselli G.A, **Scherillo A**, Cioffi Pisapia G, Granata M, Nappi C. Applicazione di tension-free vaginal tape (TVT) per il trattamento dell'incontinenza urinaria da stress: nostra casistica e follow-up a 2 anni In "Atti del 13° Congresso A.I.U.G. CIC Edizioni Internazionali, Paestum. Vol.17 n.1 Jan-Apr 2003

GRANATA P, PISAPIA CIOFFI G, TOMMASELLI GA, **SCHERILLO A**, CERROTA G, GRANATA M, FERRARA C, NAPPI C. Applicazione del dispositivo Tension-free Vaginal Tape (TVT) per il trattamento dell'incontinenza urinaria da stress: nostra casistica e follow-up a 3 anni. In: Atti del 14° Congresso A.I.U.G., 18-21 sett. 2004 (in press).

**Scherillo A**, L. Cindolo, G. Rota, L. Salzano, A. D'Afiero, C. Nappi. Banderella sottouretrale transotturatoria: un nuovo approccio per l'incontinenza urinaria da sforzo nella donna da ipermobilità dell'uretra. Giornate Scientifiche del Polo delle Scienze e delle Tecnologie per la Vita. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Facoltà di Farmacia. Facoltà di Medicina Veterinaria. Facoltà di Agraria. 5-6 giugno 2003.

GRANATA P, SCHERILLO A, TOMMASELLI GA, CERROTA G, GRANATA M, GRECO E, NAPPI C. Impiego del dispositivo transobturatorio tension-free vaginal tape nel trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria da stress. Performance operatoria e follow-up a breve termine. In: Atti del 14° Congresso A.I.U.G., 18-21 sett. 2004 (in press).

Scherillo A, Pastore SF, Tommaselli GA, Cerrota G, Bonifacio M, Gargano V, Stella N, Nappi C Valutazione dei risultati a medio termine del trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria da stress con TVT-O e confronto con TVT tradizionale. Menopausa 2005- X Congresso Nazionale della Società Italiana per la Menopausa (SIM) Napoli, 30 novembre-2 dicembre 2005

Scherillo A., Tommaselli GA, Stella N, Nappi C Retropubic vs. Transobturatorio inside-out (TVT-O) approach in the treatment of female stress urinary incontinence: a prospective randomized, controlled study. Submitted to Urology









