

## **DOCUMENTO DI CONSENSO SINUG SULL'UTILIZZO DELLE RETI NEL TRATTAMENTO DELL'INCONTINENZA URINARIA**

C. Muller, A. Martín, B. Padilla, P. Blasco, M. Espuña, F. Cruz, C. Errando, R. Martínez, E. Vicente, D. Castro, L. López-Fando, B. Madurga, C. Ros, S. Arlandis

### **1. Introduzione**

### **2. Stato attuale delle conoscenze**

### **3. Efficacia e sicurezza del trattamento dell'incontinenza urinaria con reti**

### **4. Posizione di altre società scientifiche**

### **5. Conclusioni**

## **1. - INTRODUZIONE**

### **a. Definizione.**

### **b. Tipi di incontinenza urinaria**

### **c. Prevalenza dell'incontinenza urinaria**

### **d. Impatto dell'UI sulla qualità della vita**

### **e. Trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria**

### **f. Reti nel trattamento dell'incontinenza urinaria**

La maggior parte delle società scientifiche fanno riferimento alla definizione proposta dall'International Continence Society (ICS) per definire l'incontinenza urinaria. L'incontinenza urinaria viene quindi definita come qualsiasi perdita involontaria di urina [1]. Questa definizione copre vari aspetti dell'incontinenza urinaria, inclusi sintomi, segni fisici e parametri urodinamici [2]. L'incontinenza urinaria (IU) è un problema medico e sociale importante con una crescente tendenza all'aumento dovuta, tra le altre ragioni, all'invecchiamento della popolazione. Stime recenti hanno considerato in 200 milioni gli adulti affetti da questa sindrome. L'incontinenza urinaria è diffusa prevalentemente nella popolazione adulta ed è da due a quattro volte più comune nelle donne che negli uomini. L'incidenza dell'IU aumenta quasi linearmente con l'età al punto da essere considerata come una delle sindromi geriatriche, tanto per la sua forte prevalenza nelle persone oltre i 65 anni quanto per l'impatto negativo manifestato dall'anziano che ne soffre [3].

Allo stesso tempo, il tasso di consultazioni derivanti da questo importante problema di salute è sorprendentemente basso [4] e la maggioranza dei pazienti che vivono in comunità utilizzano prodotti di assorbenza, con un impatto sugli aspetti individuali, socioculturali e puramente sanitari [5.] I dati di prevalenza che appaiono nei diversi studi sono molto variabili, e dipendono da una serie di fattori come la definizione di incontinenza, il metodo di studio, il livello sanitario studiato e altre caratteristiche del campione [4]. Negli studi epidemiologici tra le donne adulte di tutte le età, i tassi di prevalenza dell'UI oscillano tra il 20 e il 50%. I pazienti istituzionalizzati, in particolare le donne, rappresentano un particolare gruppo con un'elevata prevalenza di UI che varia intorno al 50-60% [3,9].

L'UI non è una malattia che mette in pericolo la vita del paziente, ciononostante riduce in modo significativo la qualità della vita di chi ne soffre, intaccandone inoltre l'autostima e compromettendone l'autonomia [6]. L'impatto sulla qualità della vita correlata alla salute (QoL) determinato dall'UI può risultare persino maggiore di quello causato da alcune malattie croniche come il diabete o l'ipertensione arteriosa.

### **Tipi di incontinenza urinaria**

Si ritiene che l'IU e le disfunzioni minzionali possano essere classificate in accordo a criteri sintomatici e urodinamici, secondo le direttive ICS espresse nel documento di standardizzazione della terminologia [1]. Secondo i criteri sintomatici, fra i tipi fondamentali di incontinenza urinaria si include quella da sforzo (IUS). L'IU da sforzo (IUS) viene definita come perdita involontaria di urina associata a uno sforzo fisico che provoca un aumento della pressione addominale (come ad esempio tossire, ridere, correre, camminare). Si verifica quando la pressione intravescicale supera la pressione uretrale come conseguenza di un difetto nei meccanismi di resistenza uretrale, per due cause non necessariamente esclusive:

- la presenza di una ipermobilità uretrale, situazione in cui falliscono i meccanismi di supporto dell'uretra che si abbassa rispetto alla sua corretta posizione anatomica.
- la presenza di un difetto intrinseco dello sfintere, situazione in cui si presenta un'insufficiente coartazione delle pareti uretrali, producendo una diminuzione delle resistenze uretrali.

La IUS è il tipo di IU più frequente nelle donne sotto ai 75 anni, interessando quasi il 50% di queste [5,10]. Nel maschio anziano è più rara ed è di solito associata a un precedente intervento chirurgico alla prostata, sia transuretrale che sovrapubico [4].

### **Prevalenza dell'incontinenza urinaria per sottotipi**

Molti studi epidemiologici documentano che la IUS è il sintomo di IU più frequentemente riferito. L'IU da sforzo pura colpisce il 10-20% delle donne incontinenti, mentre il 30-40% lamenta sintomi di incontinenza urinaria mista (IUM) [11,12]. Dal momento che l'IUM è la combinazione di IUS e IU da Urgenza (IUU), la maggioranza delle donne, indipendentemente dalla loro età, lamenta IUS con o senza altri sintomi del tratto urinario inferiore. Questo corrisponde alle percentuali riportate nel vasto studio EPINCONT [7], in cui il 50% delle donne incontinenti presentavano sintomi di IUS, 11% IUU e 36% IUM.

La percentuale di donne incontinenti con IUS raggiunge un picco intorno alla quinta decade (range tra 28% e 65%) [5,10] e successivamente declina dalla sesta decade. Al contrario, l'IUM è più comune nelle donne anziane e interessa circa dal 40 al 48% delle donne dai 60 anni in poi [5].

### **Impatto dell'IU sulla qualità della vita**

Diversi studi hanno cercato di misurare la qualità della vita relativa alla salute (HRQOL) nelle donne incontinenti. Questi studi variano nel disegno, nella metodologia, nei criteri diagnostici dell'IU e persino nella definizione di qualità della vita.

Tuttavia, in tutti si afferma il notevole impatto negativo dell'IU su molteplici aspetti della vita quotidiana, in ambito sociale (minore interazione sociale o maggiore isolamento, abbandono di alcuni hobby, ecc.), come in ambito fisico (limitazioni alla pratica sportiva), sessuale (perdita di attività sessuale, elusione del partner), psicologico (perdita di autostima, apatia, depressione, sensi di colpa, ecc.), lavorativo (assenteismo, relazioni sporadiche) e domestico (precauzioni speciali con vestiti, protezione del letto, ecc.) [13].

A fronte della problematica le donne con IU sviluppano abitudini comportamentali come meccanismi di difesa, come ad esempio: la riduzione del consumo di liquidi, l'isolamento e ritiro sociale, l'utilizzo di assorbenti, acquisizione di una certa frequenza minzionale e altre abitudini minzionali [14].

L'IU influisce maggiormente sulla qualità della vita delle più giovani ed è correlata al tipo di IU in questione [15]. L'ICS raccomanda l'inclusione di parametri di qualità della vita nella valutazione dei trattamenti dell'IU utilizzando questionari misti di sintomi e qualità della vita.

### **Trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria da sforzo**

Le opzioni di trattamento per le donne con diagnosi di IUS sono: trattamento conservativo (cambio di abitudini e rieducazione muscolare del pavimento pelvico) oppure trattamento chirurgico con lo scopo di eliminare l'iper mobilità o aumentare la resistenza uretrale durante gli sforzi. Le raccomandazioni delle linee guida, indicano che il trattamento chirurgico della IUS è indicato qualora fallisca il trattamento conservativo [16]. Il suo scopo è quello di aumentare la resistenza uretrale in modo da evitare la fuoriuscita di urina attraverso l'uretra durante gli aumenti di pressione intraddominale, preservando lo svuotamento completo della vescica a bassa pressione. Ci sono circa 200 diverse procedure chirurgiche per trattare la IUS, ma potrebbero essere raggruppate, secondo alcuni autori, in tre tipi fondamentali: colposospensioni, sling sottouretrali e materiali iniettabili uretrali [17].

Il trattamento chirurgico ha lo scopo di aumentare il supporto dell'uretra e in questo modo aumenta la resistenza uretrale durante gli sforzi. Nei casi in cui si presenta una chiara iper mobilità uretrale, così come nei casi di insufficienza sfinterica intrinseca non grave né associata ad uretra fissa, le tecniche di sospensione uretrale senza tensione (tecniche minimamente invasive del tipo TVT o TOT) sono diventate le tecniche di riferimento rimpiazzando le tecniche di colposospensione come quella secondo Burch, che per anni è stata la tecnica più utilizzata ed efficace. Le tecniche di sospensione uretrale senza tensione sono basate sugli studi di Petros e Ulmsten, i quali propongono un nuovo concetto all'interno dell'anatomia funzionale del pavimento pelvico (teoria integrale di Petros) [18]. Questo concetto consiste nel posizionare una rete di materiale sintetico (fatto di polipropilene monofilamento intrecciato) sotto l'uretra, con direzione posteriore retropubica nel caso della TVT o in direzione dei forami otturatori nella TOT (allo stesso modo delle minisling), come rinforzo del legamento pubouretrale. Il nastro viene posizionato senza tensione, in modo da costituire un supporto uretrale che funzioni solo nei casi in cui il paziente compia sforzi.

Nei casi in cui predomina il sospetto di deficienza sfinterica intrinseca, con un'uretra fissa, la tecnica da seguire deve essere più occlusiva. Per anni sono state utilizzate tecniche di sospensione in cui, tramite un nastro, solitamente costituito da aponeurosi autologa posizionato in prossimità del collo vescicale, l'uretra veniva sospesa. Oggi vengono utilizzate tecniche minimamente invasive e regolabili, che hanno in questo tipo di incontinenza la loro principale indicazione. Sono state impiegate altre tecniche, come l'iniezione di varie sostanze nella zona periuretrale (agenti volumizzanti), ma l'efficacia che stanno dimostrando finora è bassa. In pazienti selezionate, la soluzione può essere rappresentata dall'impianto di uno sfintere artificiale, da un punto di vista tecnico più complesso che nel maschio.

L'impianto di una benderella mediouretrale senza tensione (MUS -*MidUrethral Sling*-, dal suo acronimo in inglese), è diventata la procedura più popolare nel trattamento della IUS. È meno invasiva di qualsiasi altra procedura di supporto, potendo anche essere eseguita in anestesia locale. Il suo scopo è ripristinare la corretta fissazione dell'uretra media al pube, rinforzando i legamenti pubouretrali. Un nastro di polipropilene è inserito a livello dell'uretra media lasciandola senza tensione al di sotto di essa, in modo che eserciti abbastanza pressione sull'uretra durante gli aumenti della pressione addominale per prevenire la fuga di urina. I tassi di guarigione sono intorno al 66-91%, con un'efficacia mantenuta per oltre 5 anni e una soddisfazione dell'85% fra le pazienti operate [17]. I dati disponibili indicano anche che questi tassi di

guarigione sono simili a quelli ottenuti con le procedure di colposospensione a cielo aperto, anche se occorre tenere presente che potrebbero esserci differenze nelle pubblicazioni in base ai criteri utilizzati per definire la "guarigione" e il tempo di follow-up, potendo scendere fino al 50% [19]. La complicità intraoperatoria più comune è la perforazione della vescica (circa il 9% dei pazienti), sebbene si osservino anche difetti di svuotamento vescicale (3-5% dei pazienti), infezioni del tratto urinario (6-22%) e iperattività vescicale "de novo" (3-9%) [20].

## **Reti nel trattamento dell'IU**

Le reti sintetiche sono polimeri destinati a rinforzare i tessuti molli in aree di debolezza degli stessi. Il loro utilizzo cominciò negli anni cinquanta per trattare le ernie addominali. Successivamente, vennero impiegate per la riparazione del prolasso di organi pelvici (POP) e negli anni novanta iniziarono ad essere usate per il trattamento della IUS. Il successo del concetto di applicazione transvaginale senza tensione introdotto da Ulmsten e Petros nel 1995 stimolò lo sviluppo generalizzato dei sistemi di rete sintetica transvaginale. Così, nel 1996, la Food and Drug Administration (FDA) approvò il primo prodotto a rete chirurgica specifico per l'utilizzo nella IUS e, nel 2002, il primo specifico per l'utilizzo in POP. Da allora si verificò un aumento esponenziale nell'utilizzo delle reti transvaginali per il trattamento delle patologie del pavimento pelvico, in particolare del POP femminile nelle sue diverse varianti [21].

La FDA classifica i materiali protesici in base ai loro rischi e complicitanze nel modo seguente:

- Classe I Rischio molto basso. Sono necessari solo controlli generali.
- Classe II Rischio moderato. Sono necessari controlli speciali.
- Classe III Rischio alto. L'approvazione preventiva è necessaria, essendo necessari studi di efficacia e sicurezza.

I dati dei produttori di reti sintetiche indicano che nel 2010, 300.000 donne si sottoposero a procedure chirurgiche per riparare un POP e circa 260.000 furono sottoposte a procedure chirurgiche per IUS.

Secondo queste stime, approssimativamente, più dell'80% delle tecniche chirurgiche per il trattamento dell'IU furono realizzate per via transvaginale con rete [19, 22].

## **CARATTERISTICHE DELLE RETI**

Sulla base dei dati sperimentali pubblicati, il polipropilene sembra essere il materiale più adatto come componente delle reti senza tensione utilizzate per correggere la IUS [23]. Sono state definite le caratteristiche che una rete deve avere per essere usata nella chirurgia anti-incontinenza: tipo I della classificazione di Amid [24] (Macroporo, monofilamento, elasticità 20-35% e bassa grammatura).

La FDA include nella classe III le reti in utilizzo in uroginecologia per la riparazione del POP, mentre raggruppa nella classe I le reti utilizzate per la colposacroprossia addominale e quelle per la chirurgia anti-incontinenza (Reclassification of Urogynecologic Surgical Mesh Instrumentation Food and Drug Administration Gastroenterology-Urology Medical Devices Advisory Committee Panel. February 26, 2016).

## **Reti per IUS**

Le MUS sono state ampiamente utilizzate nel trattamento della IUS, raggiungendo un tasso di successo tra il 51% e il 99%. La rete con cui sono fatte le benderelle deve essere di tipo 1 di Amid (come è stato descritto in precedenza). Il posizionamento di MUS è concepito in modo che il nastro rimanga libero dalla tensione, tuttavia la modalità per ottenere ciò non è standardizzata e può essere difficoltoso valutare il grado di tensione del nastro durante l'intervento. Il posizionamento della rete protesica può dar luogo a complicitanze.

Tra le complicanze ricordiamo l'estrusione vaginale con sintomi associati: sanguinamento, secrezioni o dolore nei rapporti sessuali, della paziente (dispareunia) o del partner. L'erosione del tratto urinario è la complicanza principale e molto spesso coinvolge la vescica e/o l'uretra con un'incidenza dallo 0 al 30% in diverse serie[15]; questa ampia variabilità può essere spiegata dal fatto che questo lavoro riporta singole casistiche, ma in studi a lungo termine con serie più ampie si evidenziano percentuali significativamente più basse (meno del 10% in generale e più specificamente 2,5% in TOT e 2,1% in TVT) [19,22,25]; si può trattare di frequenza urinaria, urgenza, disuria o infezioni del tratto urinario. Altri studi hanno riportato dolore pelvico e dispareunia variabile tra lo 0,6 e il 24% delle pazienti, con un'etiologia poco chiara, giustificati in parte anche dal fatto di riportare serie personali e con follow-up breve; il dolore è più comune nelle prime 2 settimane potendo raggiungere il 30% ma diminuisce significativamente ai 6 mesi, raggiungendo in linea generale il 5,1% nelle TOT, 3,1% nelle TVT con richiesta di copertura analgesica farmacologica solo nell'1% dei casi [26]. Si ritiene che l'erosione e la contrazione del materiale posizionato possa essere la causa del dolore, che si verifica in un intervallo compreso fra il 3 e il 13% dei pazienti [17,25]. L'infezione è rara, con un'incidenza di meno dell'1,6% dei casi totali riportati in letteratura [27].

Negli studi iniziali, quando si confrontò il trattamento con benderelle senza tensione con la colposospensione retropubica, venne osservata un'efficacia simile; tuttavia, nel lungo termine, sono stati segnalati tassi di guarigione migliori per le MUS rispetto alla colposospensione retropubica [20,27].

## 2.- STATO ATTUALE DELLE CONOSCENZE

Prima della comparsa delle MUS negli anni '90, il trattamento chirurgico elettivo per l'IU era la colposospensione. La comparsa delle reti comportò una semplificazione della tecnica, con tassi di efficacia e di sicurezza comparabili e persino superiori alla tecnica a cielo aperto (Burch) [28], il che fu un grande vantaggio per le donne trattate e per i chirurghi che si occupavano di questa patologia; tuttavia questa fu spesso accompagnata da una sottovalutazione della procedura, e di conseguenza a volte eseguita da personale senza formazione e/o senza conoscenze adeguate per stabilire una diagnosi e delle indicazioni adeguate. Tutto ciò ha fatto sì che l'efficacia e sicurezza clinica delle MUS, nonostante fosse stata ampiamente dimostrata nella letteratura con studi di più di dieci anni, venisse intaccata dai dati di complicanze, i quali in molti casi dipendevano da un'indicazione errata della tecnica o con una cattiva applicazione della stessa.

A tutto ciò si sommano i dati relativi alla sicurezza dell'impiego delle reti per il trattamento del POP. Nonostante questa sia una patologia completamente diversa dall'IU, il fatto che spesso IU e POP siano associati ha contribuito ad una errata valutazione congiunta del loro trattamento e risultati, il che ha portato la FDA ad effettuare un intervento di sanità pubblica nell'ottobre 2008 in risposta alle complicanze associate all'utilizzo uroginecologico della rete chirurgica [29].

Per comprendere la situazione attuale dobbiamo fare un breve riassunto dell'evoluzione storica dell'utilizzo delle reti per il trattamento dell'UI. Per questo suddivideremo la storia in tre periodi: prima della pubblicazione della FDA, comunicato stampa dell'FDA e dopo il suo rilascio.

**Prima della dichiarazione della FDA:** Le reti sintetiche sono polimeri intesi a rinforzare le aree di debolezza dei tessuti molli. Il loro impiego cominciò negli anni '50 per il trattamento delle ernie addominali. In seguito vennero usate per la riparazione del POP, e negli anni '90 si iniziarono a usare le reti chirurgiche per il trattamento della IUS. Il successo del concetto di applicazione transvaginale senza tensione introdotto da Ulmsten e Petros nel 1995 stimolò lo sviluppo generalizzato dei sistemi di rete sintetica transvaginale. Così, nel 1996, la Food and Drug Administration (FDA) approvò il primo prodotto di rete chirurgica specifico per l'utilizzo nella IUS e, nel 2002, il primo specifico per l'utilizzo nel POP. Da allora si verificò un aumento

esponenziale nell'utilizzo della rete transvaginale per il trattamento delle patologie del pavimento pelvico, in particolare del POP femminile nelle sue diverse varianti [21].

Nel 2004, l'ICS ha formulato raccomandazioni chiare relative all'utilizzo delle reti in chirurgia, e sono le stesse che devono essere applicate a qualsiasi tecnica chirurgica.

1. Validare la tecnica, attraverso prove cliniche.
2. Protocollare le azioni, stabilendo le indicazioni, le tecniche e il tipo di materiale utilizzato.
3. Fornire informazioni dettagliate al paziente, relativamente al tipo di protesi utilizzata e alle complicanze che questa tecnica può generare. Consenso informato.
4. Valutazione oggettiva e monitoraggio del processo per almeno un anno.

Se analizziamo attentamente queste raccomandazioni, osserviamo che non sono state rispettate, dal momento che la grande quantità di reti commercializzate rese impossibile tracciarne il percorso in modo standardizzato. Allo stesso modo, non sono state stabilite indicazioni precise e le informazioni date alle pazienti non sempre sono state corrette.

**Comunicato stampa della FDA:** La FDA emise una comunicazione di sanità pubblica nell'ottobre 2008 in risposta alle complicanze associate all'utilizzo della rete chirurgica uroginecologica. Questa notifica portò ad un'indagine degli eventi avversi derivati dal database MAUDE (Esperienza del produttore e dell'utente del dispositivo). Questa indagine rivelò 3.979 casi con effetti avversi dal gennaio 2005 al dicembre 2010, con segnalazioni riguardanti eventi avversi in riparazione alla POP quintuplicate dal gennaio 2008 al dicembre 2010. (FDA, Urogynecologic Surgical Mesh: Update on the Safety and Effectiveness of Transvaginal Placement for Pelvic Organ Prolapse. July 2011).

La FDA emise due ordini definitivi per produttori e pubblico in generale, al fine di massimizzare i requisiti per l'utilizzo di reti chirurgiche nella correzione del POP per via transvaginale. In primo luogo, ha riclassificato le reti da utilizzare per la correzione POP spostandole dalla classe II, che generalmente include i dispositivi di rischio moderato, alla classe III, che normalmente include quelli di alto rischio. Successivamente ha imposto ai produttori di richiedere l'approvazione preventiva alla commercializzazione (PMA –premarket approval application, secondo l'acronimo inglese) a sostegno della sicurezza e dell'efficacia delle reti chirurgiche per la correzione transvaginale del POP. Venne richiesto che i produttori aumentassero i controlli di sicurezza includendo il dolore pelvico intenso e la perforazione di organi, attraverso un percorso rigoroso di PMA per dimostrarne la sicurezza ed efficacia. Le misure richieste riguardano solo i dispositivi di reti commercializzate per la correzione del POP transvaginale; non includono reti chirurgiche usate per altri trattamenti, come quello per la IUS o per la correzione addominale di POP.

Nel settembre 2011, un gruppo di esperti si riunì in un'udienza pubblica aperta con presentazioni sia dell'industria che della FDA, per affrontare domande riguardanti la sicurezza della rete nelle applicazioni uroginecologiche nel caso di POP e IU. Per quanto riguarda il posizionamento della rete transvaginale, il gruppo di esperti raggiunse un consenso che includeva quanto segue:

1. Per l'utilizzo della rete transvaginale nel trattamento del POP:
  - a. La sicurezza, l'efficacia e il beneficio della rete transvaginale non sono ancora stati stabiliti.
  - b. Gli studi pre-marketing che confrontano l'utilizzo della rete rispetto al non utilizzo della rete, devono avere almeno un anno di follow-up.
  - c. Le reti transvaginali devono essere riclassificate alla classe III.

d. Gli studi post-marketing devono essere continui.

e. La rete per l'utilizzo nella sacrocolpopessia addominale non richiede di essere riclassificata, rimanendo nel gruppo II.

2. Per l'utilizzo di reti nel trattamento dell'IU:

a. Il gruppo di esperti è giunto alla conclusione che sia le reti retropubiche che quelle transotturatorie sono sicure ed efficaci, mentre le mini sling a singola incisione richiedono più ricerca e studi con follow-up a lungo termine.

**A seguito della notifica da parte della FDA:** si è creata una situazione di allarme sociale che ha trascorso il campo scientifico. Nel caso delle reti per l'IU, esse sono state "contaminate" dai risultati negativi associati all'impiego delle reti nel POP.

La maggior parte delle società scientifiche differenzia le proprie raccomandazioni per l'utilizzo delle reti nella IUS da quelle per l'utilizzo nel POP.

La situazione di allarme sociale ha causato il coinvolgimento di molti governi su questo argomento come esporremo di seguito.

La FDA ha raccomandato ai chirurghi e ai medici, di comunicare complicanze ed eventi avversi derivati dall'utilizzo delle reti attraverso il loro Bollettino di Sorveglianza Medica, attraverso il Programma di Informazione sulla Sicurezza e Comunicazione di Eventi Avversi o il rispettivo equivalente nazionale, ma data la natura volontaria e il tempo necessario per farlo, si è verificata una sottostima degli eventi avversi. Molti autori riconoscono la necessità di un registro nazionale accurato ed esaustivo sull'utilizzo delle reti e dei relativi risultati [30,31].

E' in fase di sviluppo in Australia e nel Regno Unito un registro nazionale di risultati circa l'utilizzo delle reti in IU e POP, su iniziativa delle rispettive società uroginecologiche (Urogynaecological Society of Australia) UGSA Pelvic Floor Surgery Database. Melbourne, Australia [10/3/2012]; Available from: <http://www.ugsa.org.au/UGSadb.html>).

Il database dell'Urogynecological Society of Australia (UGSA) esorta i suoi membri a comunicare i loro risultati offrendo loro il database ad un basso costo annuale, concedendo loro crediti ECM per partecipare e discutere nell'interesse superiore della comunità, poiché avere informazioni chirurgiche accurate sosterrà meglio le decisioni cliniche e normative. Dovrebbe essere imposto che le aziende che fabbricano le reti applichino dei codici sui loro prodotti e utilizzino sistemi di tracciamento per facilitare l'identificazione delle reti e il loro follow-up.

### **Classificazione delle complicanze delle reti**

L'Associazione Internazionale Uroginecologica (IUGA) e l'ICS hanno istituito un sistema di classificazione delle complicanze direttamente correlate all'inserimento di protesi per chirurgia del pavimento pelvico femminile [32]. Questo sistema di classificazione ha rappresentato uno sforzo per standardizzare la terminologia e produrre informazioni più accurate sulle complicanze e gli effetti collaterali, con l'obiettivo di implementare un sistema di registrazione affidabile. La codifica del sistema di classificazione si basa sulla categorizzazione delle complicanze, tempo di diagnosi clinica e sede delle stesse. Il dolore è a sua volta classificato in cinque gradi da "a" (asintomatico/indolore) a "e" (dolore spontaneo). Nonostante una paziente possa soffrire di complicanze diverse in momenti diversi, ciascuna complicanza deve essere classificata con un intervallo che va dalla categoria minima alla massima. Per le pazienti con rete posizionata per IUS e POP si raccomanda un follow-up a lungo termine (più di 10 anni) per poter registrare complicanze o sintomi [33,34,35].

Nel luglio 2018 il governo britannico ha annunciato una sospensione nell'utilizzo delle reti sia per il trattamento di POP che di IU [36].

Questa decisione politica è stata assunta in conseguenza di una raccomandazione della baronessa Cumberlege, la quale presiede una commissione di revisione indipendente delle procedure di utilizzo della rete chirurgica, e rappresenta associazioni di donne che hanno subito complicanze causate dalle reti, senza differenziare se queste fossero state usate per trattare l'IU o il POP. Si decise di interrompere il loro utilizzo sino alla pubblicazione delle Linee Guida aggiornate sull'IU e POP del British National Health Service (NHS), disponibile da aprile 2019 (disponibile per la consultazione in: Urinary incontinence in women: Management | Guidance and guidelines | NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg123>).

Le raccomandazioni del NHS (NICE Guidelines) per i chirurghi sull'utilizzo delle reti per il trattamento dell'IU sono le seguenti:

1. Informare le pazienti che le reti sono protesi permanenti e la loro resezione completa potrebbe non essere possibile.
2. Utilizzare dispositivi in nastro in polipropilene macroporoso, tipo 1.
3. Considerare l'utilizzo di un nastro di un colore ad alta visibilità, per facilitarne l'inserimento e la revisione.
4. Le procedure con passaggio attraverso il forame transotturatorio, devono essere evitate salvo che nei casi di precedenti interventi chirurgici.
5. Utilizzare l'approccio retropubico "da sopra a sotto" e le mini sling sottouretrali a singola incisione solo all'interno di protocolli di sperimentazione clinica.
6. Quando viene posizionata una rete sottouretrale, si deve consegnare alla paziente un'informativa scritta contenente il nome del prodotto impiantato, la casa commerciale di produzione, la data di impianto e i dati di contatto del chirurgo.

Per quanto riguarda le reti utilizzate per il trattamento del POP, queste linee guida stabiliscono le seguenti raccomandazioni: Spiegare alla paziente il tipo di rete che verrà impiantato e il fatto che in futuro questa potrebbe non essere rimovibile in modo completo., assicurarsi che i risultati e le complicanze vengano registrati in banche dati (registro nazionale), come per la MUS, consegnare alla paziente una informativa scritta accompagnata dal nome del prodotto impiantato, la casa commerciale che lo produce, la data di impianto e i dati di contatto del chirurgo (disponibile in: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg123>).

I chirurghi che impiantano la rete devono essere adeguatamente abilitati e gli impianti dovrebbero essere realizzati in centri specializzati.

Uno studio di coorte scozzese con follow-up di quasi 20 anni è stato ampiamente citato nella letteratura scientifica ed è stato utilizzato come base per stabilire il divieto dell'utilizzo di reti per il POP da parte del Parlamento scozzese. I risultati di questo studio supportano l'utilizzo di reti per l'IU, nonostante segnalino che sarebbe utile condurre ulteriori ricerche sui risultati a lungo termine. Procedure chirurgiche che utilizzino reti per il prolasso del compartimento anteriore e posteriore non sono raccomandate nella riparazione primaria del prolasso. Le procedure chirurgiche che utilizzano reti vaginali e addominali per la riparazione del prolasso della cupola vaginale sono associate ad un'efficacia e a tassi di complicanze simili alla riparazione vaginale senza reti. Pertanto, questi i risultati non indirizzano verso alcuna procedura di riparazione della cupola in particolare [37].

La British Society of Urogynecologists (BSUG) ha comunicato il suo disaccordo con la posizione del governo britannico di sospendere temporaneamente l'utilizzo di reti (2018). Nel suo comunicato, si sostiene che si tratti di una procedura sicura, di cui sono disponibili dati sull'efficacia clinica e sulla sicurezza di più di vent'anni e che il 95% delle pazienti sottoposte a questo tipo di trattamenti non presenta alcuna complicanza. Allo stesso modo viene evidenziato che le condizioni richieste dal governo per consentirne l'utilizzo (esperienza dei chirurghi e accreditamento dei centri) sono già una realtà, e si aspettano che la sospensione venga ritirata quanto prima (disponibile all'indirizzo: [www.bsug.org/news-details/vaginal-mesh-high-vigilance-restriction-period/76/0/0](http://www.bsug.org/news-details/vaginal-mesh-high-vigilance-restriction-period/76/0/0)).

### **3.- EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO DELL'IU CON RETI**

La rete protesica è stata utilizzata per il trattamento dell'IUS con una grande varietà di benderelle retropubiche applicate a livello dell'uretra media, transotturatorie e mini sling a singola incisione. Si stima che la percentuale di successo sia tra il 51% e il 99% nel caso delle benderelle retropubiche e transotturatorie. Fino ad oggi, le mini sling a singola incisione hanno dimostrato di avere un successo inferiore, con cifre che oscillano tra il 31% e il 91,9%, anche se nelle donne di età avanzata queste percentuali possono essere inferiori. Nella letteratura specializzata è possibile reperire pochissimi studi sul danno intestinale, vascolare e decessi con l'utilizzo di MUS retropubiche. Alcuni chirurghi preferiscono usare il MUS con direzione transotturatoria per evitare queste gravi complicanze e ridurre il rischio di danno vescicale. La mini sling fu ideata come prodotto meno invasivo che potesse essere collocato in modo sicuro in regime ambulatoriale. Nonostante questi progressi tecnologici, il posizionamento della rete protesica per il trattamento della IUS può comunque comportare tanto complicanze minori, quanto complicanze severe. I sintomi del tratto urinario inferiore possono peggiorare o comparire de novo sotto forma di IUU dall'11% al 28% dei casi. Il posizionamento delle MUS è pensato in modo che la benderella sia libera da tensione, ma le modalità per realizzarne il posizionamento non sono standardizzati e può essere difficile valutare la corretta tensione della benderella durante l'operazione. L'ostruzione vescicale e/o la disfunzione minzionale possono verificarsi a causa della tensione applicata al momento del posizionamento della benderella, così come possono anche verificarsi a causa della contrazione del materiale protesico e per fibrosi come reazione a cicatrizzazione secondaria. Tra le complicanze causate dalla rete protesica vi sono l'estrusione vaginale con sintomi associati a sanguinamento vaginale, secrezioni vaginali o dolore ai rapporti, sia a carico del paziente che del partner. L'erosione delle vie urinarie può interessare la vescica e/o l'uretra manifestandosi con sintomi come frequenza urinaria, urgenza, disuria, infezioni ricorrenti delle vie urinarie o calcoli. Sebbene sia riportato in letteratura la presenza di dolore persistente all'inguine o alla coscia dopo il posizionamento delle MUS transotturatorie, fortunatamente questo tipo di dolore più comunemente è transitorio e si verifica nel 5% - 31% dei casi. Altri studi hanno riportato un tasso di dolore pelvico e dispareunia del 24% dopo il posizionamento di MUS, sino ad essere in rari casi una complicanza irreversibile [38,39]. È dimostrato che il tasso di complicanze varia a seconda dell'esperienza e della curva di apprendimento del chirurgo, essendo questo un fattore determinante [40].

Vi sono prove solide [20,27] per sostenere l'utilizzo di MUS con più di 2.000 pubblicazioni, il che rende questo trattamento la procedura per l'IU femminile più ampiamente rivista e valutata attualmente in uso. Queste pubblicazioni scientifiche hanno studiato tutti i tipi di pazienti, inclusi quelli con comorbidità come prolasso, obesità e altri tipi di disfunzione della vescica. Tuttavia, è riconosciuto che qualsiasi intervento può causare complicanze. Per le MUS, queste includono sanguinamento, danni alla vescica e all'intestino, difficoltà nello svuotamento vescicale, esposizione delle reti e dolore pelvico; tutto questo potrebbe richiedere interventi chirurgici ripetuti, anche se raramente. Tuttavia, i risultati di un ampio studio multicentrico hanno confermato risultati eccellenti ed equivalenti tra benderella retropubica e transotturatoria con bassi tassi di complicanze dopo il trattamento con MUS [41].

In un follow-up a cinque anni il successo del trattamento diminuì per entrambe le benderelle, retropubiche e transotturatorie con una lieve inferiorità dell'approccio transottutorio rispetto ai criteri pre-definiti di equivalenza con quello retropubico. Tuttavia, il grado di soddisfazione per entrambi i tipi di reti si mantenne elevato. Infatti le donne sottoposte a procedura di benderella transottutoria hanno riportato un netto miglioramento dei sintomi urinari e della funzione sessuale.

Nel corso del tempo, sono state osservate nuove estrusioni di reti di entrambi i tipi, anche se ad una velocità simile [42]. L'efficacia a lungo termine è inoltre stata dimostrata fino all'80% in studi che includono follow-up di pazienti della durata di 17 anni [43,44].

#### **4.- POSIZIONE DI ALTRE SOCIETÀ SCIENTIFICHE**

La maggior parte delle società scientifiche che si occupano di IU affermano che si tratta di un'entità ad alta prevalenza con criteri diagnostici e terapeutici ben definiti. Nel caso specifico della IUS, quando vi è l'indicazione chirurgica, il trattamento con MUS rimane la prima opzione terapeutica con un forte livello di evidenza riportato nella maggior parte delle linee guida internazionali.

Di seguito sono riportati il consenso e le opinioni di diverse Società scientifiche:

##### **4.1. COMITATO SCIENTIFICO SUI RISCHI SANITARI EMERGENTI E DI RECENTE IDENTIFICAZIONE (SCENIHR).**

Poiché l'utilizzo di reti chirurgiche nella chirurgia uroginecologica sta diventando sempre più frequente, anche gli eventi avversi associati al loro utilizzo sono aumentati, come infezioni, erosioni dei tessuti, esposizione delle reti, retrazione, dolore e disfunzione sessuale. Per questo motivo, la Commissione europea ha chiesto che il Comitato Scientifico dei Rischi Sanitari Emergenti e di Recente Identificazione (SCENIHR) valutasse i rischi per la salute connessi all'utilizzo delle reti chirurgiche.

Lo SCENIHR ha esaminato varie opzioni per il trattamento delle disfunzioni del pavimento pelvico, per le quali ha studiato la bibliografia scientifica disponibile e le direttive delle società scientifiche e delle autorità sanitarie, oltre ai trattamenti chirurgici e non, e ai diversi tipi di reti. L'opinione che ne risulta si concentra sui rischi per la salute delle reti utilizzate nella chirurgia uroginecologica, sull'identificazione di gruppi di pazienti ad alto rischio e sulla necessità di valutazione.

Lo SCENIHR ha concluso che il risultato clinico dopo l'impianto della rete dipende da fattori distinti: le proprietà dei materiali, il design del prodotto, il volume totale della rete, il percorso di impianto, le caratteristiche delle pazienti, le procedure associate (ad esempio l'isterectomia) e l'esperienza del chirurgo, tutti fattori da tenere in considerazione quando si sceglie la terapia più idonea.

Nel valutare i rischi per la salute delle reti sintetiche, è necessario distinguere chiaramente i rischi minori della chirurgia con rete per l'IUS da quelli della chirurgia con rete per il trattamento del POP.

SCENIHR conclude sostenendo la prosecuzione dell'utilizzo di chirurgia con rete per l'IUS, se eseguita da un chirurgo esperto e debitamente qualificato, in quanto procedura di efficacia e sicurezza comprovate nella maggior parte dei pazienti con IUS moderata o grave.

Tuttavia, SCENIHR non sostiene l'utilizzo di reti sintetiche per via vaginale per la riparazione di POP. Poiché questo tipo di chirurgia può avere rischi più elevati, andrebbe usata solo nel caso in cui altre procedure chirurgiche abbiano fallito o ci sia motivo di pensare che le altre procedure non porterebbero a buoni risultati.

La valutazione dei rischi documentati indica che le reti di polipropilene di tipo 1 sono quelle più adatte per l'utilizzo vaginale e quelle di polipropilene di tipo 1 e poliestere di tipo 3 sono più adatte per l'inserimento per via addominale.

È molto importante selezionare e consigliare adeguatamente i pazienti per ottenere un risultato ottimale in tutte le procedure chirurgiche, specialmente quelle di questa natura.

Lo SCENIHR raccomanda di limitare il numero di reti in tutte le procedure per quanto possibile, e istituire un sistema di certificazione per i chirurghi, basato sulle direttive internazionali esistenti e creato in cooperazione con le associazioni chirurgiche europee.

Nel pronunciamento finale, pubblicato nel dicembre 2015 dopo una consultazione pubblica sul parere preliminare, si trovano la valutazione completa e altri dettagli sull'utilizzo delle reti chirurgiche nella chirurgia uroginecologica.

E' disponibile inoltre un documento che illustra la panoramica generale e semplificata di questa tematica [44].

#### **4.2. EAU (European Association of Urology) - European Urogynaecological Association (EUGA)**

Nel loro documento di consenso stabiliscono le seguenti conclusioni: nel considerare la chirurgia per IUS, è essenziale valutare le opzioni disponibili, come segue: reti sintetiche mediouretrali con benderelle in polipropilene, colposospensione retropubica e chirurgia autologa del collo vescicale. L'utilizzo di MUS sintetiche per il trattamento chirurgico della IUS in pazienti di sesso maschile e femminile ha una buona efficacia e una morbilità accettabile. La rete sintetica per POP dev'essere usata solo in casi complessi con prolasso ricorrente nello stesso compartimento e limitata a quei chirurghi con training adeguato che lavorano in centri di riferimento multidisciplinari [45].

Raccomandazioni per i pazienti: le benderelle sintetiche possono essere utilizzate in modo sicuro nel trattamento chirurgico della IUS nei pazienti di sesso maschile e femminile. I pazienti devono essere a conoscenza delle terapie alternative e dei possibili rischi e complicanze di questa terapia. La rete sintetica per trattare il prolasso deve essere utilizzata solo in casi complessi con prolasso ricorrente in centri specialistici di riferimento.

Questo comunicato termina con le seguenti raccomandazioni: a) adeguata formazione e certificazione b) comunicazione del numero di casi trattati all'anno e le rispettive complicanze c) esistenza di centri specializzati per il trattamento delle eventuali complicanze d) informazioni complete e adeguate al paziente e) creazione/modifica del consenso informato specifico.

#### **4.3. International Urogynaecological Association (IUGA)**

L'International Urogynaecological Association nel suo Position Statement pubblicato nel 2014 conclude dicendo che esistono prove solide di oltre 2.000 pubblicazioni che consentono di sostenere che la MUS è un trattamento ampiamente studiato per la IUS femminile. Le pubblicazioni hanno riguardato tutti i tipi di pazienti, compresi quelli con comorbilità come prolasso, obesità e altri tipi. Tuttavia è riconosciuto che qualsiasi operazione può causare complicanze. Per le MUS queste includono sanguinamento, lesione vescicale, intestinale, difficoltà nello svuotamento, estrusione della rete e dolore pelvico; tutto questo può richiedere un nuovo intervento. Tuttavia, i risultati riportano un basso tasso di complicanze e l'efficacia a lungo termine raggiunge l'80%. Di conseguenza IUGA supporta l'utilizzo del monofilamento di polipropilene MUS per il trattamento chirurgico nelle donne con IUS. (Informazioni disponibili in :<https://www.iuga.org/publications/position-statements>).

#### **4.4. 6th INTERNATIONAL CONSULTATION ON INCONTINENCE (ICI) (2017)**

Raccomandazione per l'utilizzo delle MUS con il più alto livello di evidenza 1 e grado della raccomandazione A come trattamento efficace e mantenuto nel tempo. Incidenza bassa di complicanze a breve e lungo termine [46].

#### **4.5. ROYAL AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS (RANZCOG)**

La presa di posizione del Collegio australiano di ostetricia e ginecologia (disponibile presso <https://www.ranzcog.edu.au/mesh-resources>) è consistita nell'avviare un'inchiesta sull'utilizzo della rete nel trattamento della IU. In Australia è stato vietato l'utilizzo di reti per il trattamento di POP (informazioni disponibili sul web: [https://www.aph.gov.au/Parliamentary\\_Business/Committees/Senate/Community\\_Affairs/MeshImplants/Submissions](https://www.aph.gov.au/Parliamentary_Business/Committees/Senate/Community_Affairs/MeshImplants/Submissions)). Il RANZCOG sostiene che non si deve vietare l'utilizzo della rete in generale, ma che si devono valutare i rischi individuali ed i rischi di recidiva, e chiede che il governo finanzi la ricerca sul tema.

#### **4.6. ASSOCIAZIONE CANADESE DI UROLOGIA**

Nel suo documento di consenso questa associazione prevede che, qualora si proponga una procedura chirurgica anti-incontinenza con rete transvaginale ad un paziente, questi deve essere informato sulle possibili complicanze specifiche dell'intervento e sulle complicanze specifiche della rete. La comunicazione sanitaria emessa dal Canada nel 2014 deve essere divulgata ai pazienti (disponibile all'indirizzo: rete chirurgica - (complicanze associate all'impianto transvaginale per il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo e prollasso degli organi pelvici - avviso agli ospedali - richiami e avvisi 2014. Healthy Canadians website. [Accessed March 5, 2015]. [www.healthycanadians.gc.ca](http://www.healthycanadians.gc.ca). <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39475a-eng.php>. Pubblicato il 13 maggio 2014).

I chirurghi che eseguono queste procedure devono essere adeguatamente addestrati per la chirurgia per IUS e per la tecnica della benderella che usano. Devono essere in grado di riconoscere, diagnosticare e trattare le possibili complicanze legate alla procedura [47].

#### **4.7. ASSOCIAZIONE AMERICANA DI UROLOGIA (AUA)**

AUA è pienamente d'accordo che, prima di selezionare le procedure di benderella sintetica a livello dell'uretra media per il trattamento chirurgico della IUS nelle donne, i medici devono analizzare i rischi e i benefici specifici della rete. Questa dichiarazione è in pieno accordo con le raccomandazioni della FDA in merito al consenso informato antecedente l'intervento chirurgico. AUA è anche d'accordo sul fatto che i chirurghi che desiderino realizzare un intervento chirurgico anti-incontinenza con rete, devono seguire una rigorosa formazione sui principi di anatomia pelvica e chirurgia pelvica, essere debitamente addestrati sulle tecniche di impianto specifiche, ed essere in grado di riconoscere e gestire le complicanze associate al posizionamento delle benderelle in rete sintetica [48].

#### **4.8. AMERICAN UROGYNECOLOGIC SOCIETY (AUGS) AND THE SOCIETY FOR URODYNAMICS, FEMALE PELVIC MEDICINE AND UROGENITAL RECONSTRUCTION (SUFU). Pubblicato gennaio 2014; Aggiornato giugno 2016/2019**

L'impianto mediouretrale di polipropilene ha aiutato milioni di donne con IUS a riprendere il controllo della propria vita mediante una semplice procedura ambulatoriale che permette loro di tornare alla vita di tutti i giorni molto rapidamente. Con la sua riconosciuta sicurezza ed efficacia, ha creato un ambiente che dia accesso alle cure ad un numero sempre più elevato di donne. In passato, le preoccupazioni per il fallimento e per i rischi di un intervento chirurgico fecero sì che una percentuale sostanziale di donne incontinenti vivessero senza trattamento. Una delle conseguenze involontarie di questa controversia sulla rete di polipropilene è stata quella di impedire alle donne di ricevere cure per IUS. Questa procedura è probabilmente il progresso più rilevante nel trattamento della IUS negli ultimi 50 anni e ha il pieno supporto delle nostre organizzazioni che si dedicano a migliorare la vita delle donne con IU.

Deve essere fatta una chiara distinzione tra le reti collocate per via vaginale per il trattamento del POP e quelle sottouretrali per il trattamento della IUS. I punti chiave di questa affermazione sono: Il materiale in polipropilene è sicuro ed efficace come impianto chirurgico; le benderelle sottouretrali sono la procedura anti-incontinenza più studiata, essendo il trattamento di prima scelta per questa patologia con un livello di sicurezza adeguato [48].

## 5.- CONCLUSIONI

### **Posizione della Società Iberoamericana di Neurourologia e Uroginecologia (SINUG) relativa all'utilizzo di reti sottouretrali sintetiche per il trattamento chirurgico di incontinenza da sforzo femminile.**

Per quanto riguarda l'utilizzo di reti sottouretrali per il trattamento chirurgico di incontinenza da sforzo femminile, la Società Iberoamericana di Neurourologia e Uroginecologia espone la sua visione in questo comunicato, riassunto nel documento di analisi dello stato dell'arte elaborato dalla Società. Per avere maggiori informazioni sull'argomento, consultare il documento sopraindicato su [www.sinug.org](http://www.sinug.org).

- Il trattamento chirurgico di prima scelta per l'incontinenza urinaria da sforzo femminile consiste nel posizionamento di una benderella sottouretrale a livello dell'uretra media. Il livello di evidenze disponibili è tale da consentire questa raccomandazione in termini di efficacia (tassi di guarigione oggettivi intorno al 92%) e sicurezza clinica.
- Le reti sintetiche per il trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria da sforzo sono diverse dalle reti utilizzate per il trattamento del prolasso di organi pelvici per quanto riguarda la superficie totale del materiale utilizzato, localizzazione e sistemi di posizionamento/fissaggio e comportano perciò un rischio differente. Quando si valutano i rischi per la salute delle reti sintetiche è necessario differenziare chiaramente i rischi minori della chirurgia con rete per incontinenza urinaria da sforzo (IUS) da quelli della chirurgia con rete per trattare il prolasso di organi pelvici.
- Le complicanze della chirurgia con reti per IUS sono legate, tra gli altri fattori, ad una scarsa preparazione dei chirurghi e ad alcune indicazioni di trattamento chirurgico non adeguate.
- È necessario stabilire un sistema di certificazione per i chirurghi basato sulle conoscenze uroginecologiche e sulle abilità nella tecnica chirurgica (superare la curva di apprendimento e il numero di interventi chirurgici all'anno) e sulla capacità di risolvere le complicanze derivanti da questo intervento chirurgico.
- I dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza di queste procedure chirurgiche, che prevedono materiale sintetico, devono basarsi non solo su studi clinici con risultati a breve e medio termine, ma nel monitoraggio a lungo termine. E' quindi necessario creare database di registrazione di casi con questo scopo.
- La creazione di un registro nazionale delle reti sarebbe uno strumento utile, ma difficile da elaborare e completare.

### **Conclusione finale:**

L'incontinenza urinaria è un problema sociale molto comune che provoca un significativo deterioramento della qualità della vita. Sono attualmente disponibili trattamenti efficaci come il posizionamento di reti sottouretrali con bassa morbilità e adeguata sicurezza clinica.

## **Bibliografia**

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178

2. Cardozo L. New developments in the management of stress urinary incontinence. *BJU Int* 2004; 94 (Supl. 1): 1-3.
3. Rexach Cano L, Verdejo Bravo C. Incontinencia urinaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1999; 23: 149-159.
4. Hunskaar S, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Hjalmas K, Lapitan MC. Epidemiology and Natural History of Urinary Incontinence (UI). En: *Incontinence 2nd Edition*. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (Eds). Chp 3, pp. 165-202. Plymbridge Distributors Ltd., United Kingdom 2002.
5. Dugan E, Roberts CP, Cohen SJ, Presisser JS, Davis CC, Bland DR et al. Why older community-dwelling adults do not discuss urinary incontinence with their primary care physicians. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 462-465.
6. Espuña Pons M. Incontinencia de orina en la mujer. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 464-472.
7. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trondelag. J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1150-1157.
8. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int* 2004; 93: 324-330.
9. Nihira MA, Henderson N. Epidemiology of urinary incontinence in women. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3: 340-347.
10. Lose G. The burden of stress urinary incontinence. *Eur Urol Supplements* 2005; 4: 5-10.
11. Grupo Español de Urodinámica y de SINUG. Consenso sobre terminología y conceptos de la función del tracto urinario inferior. *Actas Urol Esp* 2005; 29: 16-30.
12. Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 327-338.
13. Kelleher C. Quality of life and urinary incontinence. En: *Textebook of Female Urology and Urogynecology*. Cardozo L, Staskin D (Eds). Chp 5: 47-58. Isis Medical Media Ltd, United Kingdom 2001.
14. Pascual MA. Prevalencia y calidad de vida. *Prog Obstet Ginecol* 2002; 45 (Supl. 1): 2-9.
15. Ertunc D, Tok EC, Pata O, Dilek U, Ozdemir G, Dilek S. Is stress urinary incontinence a familial condition? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 912-916.
16. Abrams P et al Members of the Committees. Recommendation of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and feccal nincontinence. In: *Incontinence*. Paul Abrams, Linda Cardozo, Adrian Wagg, Alan Wein, editors. International Konsultation in INcontinence. 6th edition, Tokyo. SEptember.2016. ISBN: 978-0- 9569607-3-3.2017;2549-2605
17. Pesce F. Current management of stress urinary incontinence. *BJU Int* 2004; 94 (Suppl 1): 8-13.
18. Petros PE, Ulmsten U. An Integral Theory of Female Urinary Incontinence. *Acta Scand O&G* 1990; 153 (Supp), 69:1-79.
- 19.- Kenton K, Stoddard AM, Zyczynski H, Albo M, Rickey L, Norton P, Wai C, Kraus SR, Sirls LT, Kusek JW, Litman HJ, Chang RP, Richter HE. 5-year longitudinal follow up after retropubic and transobturator mid urethral slings. *J Urol*. 2015. Jan;193(1):203-10. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.089. Epub 2014 Aug 23

20. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD006375. DOI: 10.1002/14651858.CD006375.pub4.
21. Tjldink, M, Vierhout ME, Heesakkers JP, Withagen MI. Surgical management of mesh-related complications after prior pelvic floor reconstructive surgery with mesh. *Int Urogynecol J.* 2011; 22: 1395-1404.
- 22.- Keltie K, Elneil S, Monga A, Patrick H, Powell J, Campbell B, Sims AJ. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. *Sci Rep.* 2017 Sep 20;7(1):12015. doi: 10.1038/s41598-017-11821-w.
23. Falconer C, Soderberg M, Blomgren B, Ulmsten U.: Influence of different sling materials on connective tissue metabolism in stress urinary incontinent women *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12 Suppl 2: S19-S23.
24. Amid Pk, Shulman Ag, Lichtenstein Il, Hakakha M.: Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principles of their applications. *Langenbecks Arch Chir* 1994; 379 (3): 168-171.
- 25.- Serati M, Braga A, Athanasiou S, Tommaselli GA, Caccia G, Torella M, Ghezzi F, Salvatore S. Tension-free Vaginal Tape-Obturator for Treatment of Pure Urodynamic Stress Urinary Incontinence: Efficacy and Adverse Effects at 10-year Follow-up. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):674-679. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.054. Epub 2016 Sep 3.
26. Thomas T, Siff L, Jelovsek E, Barber M. Surgical Pain After Transobturator and Retropubic Midurethral Sling Placement. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(1): 118.
27. Anger JT, Weinberg AE, Albo ME, Smith AL, Kim JH, Rodriguez LV. Trends in surgical management of stress urinary incontinence among female Medicare beneficiaries. *Urology.* 2009;74(2):283-7.
- 28.- Fusco F, Abdel-Fattah M, Chapple CR, Creta M, La Falce S, Waltregny D, Novara G. Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal Slings, and Midurethral Tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2017 Oct;72(4):567- 591. doi: 10.1016/j.eururo.2017.04.026. Epub 2017 May 4.
29. FDA. FDA public health notification: serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh in repair of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence 2008. (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm061976.htm>.)
30. Slack 1. M, Ostergard D, Cervigni M, Deprest J. A standardized description of graft-containing meshes and recommended steps before the introduction of medical devices for prolapse surgery. Consensus of the 2nd IUGA Grafts Roundtable: Optimizing Safety and Appropriateness of Graft Use in Transvaginal Pelvic Reconstructive Surgery. *Int Urogynecol J.* 2010. Epub 3/07/2012.,
31. Jacquetin B., Cosson M. Complications of vaginal mesh: our experience *Int Urogynecol J*, 20 (2009), pp. 893-896.
32. Haylen B.T., Freeman R.M., Swift S.E., Cosson M., Davila G., Deprest J., et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Terminology and Classification of Complications Related Directly to the Insertion of Prosthesis (Meshes, Implants, Tapes) or Grafts in Female Pelvic Floor Surgery *Neurourol Urodyn*, 30 (2011), pp. 2-12 Epub 12/22/2010.
33. Dwyer P.L., Riss P. The mesh debate. *Int Urogyn J*, 23 (2012), pp. 1-2.

34. Khanuengkitkong S, Lo T-S, Dass A. Delayed vaginal and urethral mesh exposure: 10 years after TVT surgery. *Int Urogynecol J*. 2012. Epub 06/27/12.
35. Mucowski S., Jurnalov C., Phelps J. Use of vaginal mesh in the face of recent FDA warnings and litigation. *Am J Obstet Gynecol*, 203 (2010), p. 103 e1-4.
36. Surgical mesh for stress urinary incontinence to be halted immediately in England. *BMJ* 2018; 362 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3035>. Use mesh implants for stress urinary incontinence only as last resort, says NICE).
37. Morling JR, McAllister DA, Agur W, et al. Adverse events after first, single, mesh and non-mesh surgical procedures for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997@2016: A population-based cohort
47. Welk, B., Carlson, K., Baverstock, R. et al. Canadian Urological Association position statement on the use of transvaginal mesh. *Can Urol Assoc J*. 2017 Jun; 11(6Suppl2): S105–S107. doi: 10.5489/cuaj.4579
48. AUA position statement on the use of vaginal mesh for the surgical treatment of stress urinary incontinence (SUI) American Urological Association; [Accessed March 5, 2016]. <https://www.auanet.org/education/vaginal-mesh-for-pelvic-organ-prolapse.cfm>.
49. AUGS/SUFU position statement on mesh midurethral slings for stress urinary incontinence. [Accessed June 5, 2016]. <http://sufuorg.com/docs/news/augs-sufu-mus-position-statement.aspx>.