



DISFUNZIONI DELLA CONTRATTILITA' DETRUSORIALE

Corso della Commissione di Urologia SIUD *“Contrattilità detrusoriale – ultime frontiere” del 15/4/2023 a Verona*

HIGHLIGHTS

A cura di: Emanuele Rubilotta e Vito Mancini

Con il contributo di:

Enrico Ammirati, Eleonora Russo, Matteo Balzarro, Eugenia Fragalà, Elisabetta Chiarulli, Stefano Manodoro, Giulio Del Popolo, Enrico Finazzi-Agrò, Marianna Bevacqua, Luisa Di Palma, Vincenzo Li Marzi, Stefania Chierchia, Marilena Gubbiotti, Stefania Musco, Giuseppe Masiello, Alessandro Giammò, Roberto Carone, Antonella Biroli

BACKGROUND

Le disfunzioni della contrattilità detrusoriale sono alla base di molte patologie trattate da vari specialisti, come urologi, ginecologi, riabilitatori, neurologi, e talora anche valutate in ambito multidisciplinare. A Verona, il 15 aprile 2023 si è tenuto un meeting a cura della Commissione di Urologia SIUD, rivolto ad analizzare in modo sistematico i principi fisiopatologici che sostengono queste disfunzioni, e i corrispettivi quadri clinici. Obiettivo del Corso è stato declinare la contrattilità detrusoriale in ogni sua forma: dal difetto di contrattilità o *ipocontrattilità*, all'eccesso o *iperattività*,

fino alle problematiche ostruttive che possono alterare la funzione contrattile del detrusore vescicale.

Ogni aspetto della contrattilità detrusoriale ha corrispettivi clinici, che possono corrispondere a condizioni parafisiologiche, subcliniche, o a quadri francamente patologici. La comprensione dei meccanismi di contrattilità detrusoriale può essere di grande aiuto per il management dei pazienti. Non sempre, infatti, la sola valutazione dei sintomi è dirimente.

L'urodinamica rappresenta ancora il più efficace strumento di valutazione della contrattilità detrusoriale e consente una più accurata diagnosi dei relativi quadri clinici e di chiarire situazioni complesse. Evidentemente, l'indagine urodinamica va inquadrata sempre di più tra gli esami di secondo livello, selezionando attentamente i pazienti per i quali potrà dare le risposte più utili per migliorarne la gestione e la terapia. In questo senso il ruolo dell'urodinamica è ancora estremamente vivo. La visione al futuro della urodinamica è stata anche tema di questo Corso.

Le disfunzioni della contrattilità detrusoriale impattano su molti dei trattamenti conservativi, farmacologici e chirurgici della nostra attività pratica di tutti i giorni. La comprensione di quale sia l'alterata condizione di contrattilità detrusoriale, però, può aiutarci nella routine clinica a migliorare l'accuratezza delle nostre diagnosi e i successi terapeutici.

Tutte queste interpretazioni in ambito fisiopatologico, diagnostico, terapeutico ci portano a raggiungere le *ultime frontiere* in campo di comprensione delle disfunzioni della contrattilità detrusoriale e dei loro trattamenti.

In questo breve trattato abbiamo condensato in forma di *Take Home Messages* le informazioni e i messaggi delle principali relazioni tenutesi al Corso *Contrattilità Detrusoriale – Ultime Frontiere*.

TOPICS

Urodinamica

Disfunzioni del basso apparato urinario neurogene e non neurogene

Voiding dysfunctions

LUTS maschili e femminili

Sindrome della vescica iperattiva

Iperplasia prostatica benigna (IPB)

Bladder outlet obstruction (BOO)

Infezioni genito-urinarie

Cateterismo vescicale intermittente e permanente

Trattamenti farmacologici di OAB

Neuromodulazione sacrale e elettrostimolazione per OAB e ritenzione urinaria cronica

Iniezione di tossina botulinica

Trattamenti mini-invasivi e maggiori di IPB/BOO

Riabilitazione del pavimento pelvico

Profilassi e Terapia farmacologica e con integratori delle infezioni genito-urinarie

HIGHLIGHTS

QUANDO LA CONTRATTILITA' DETRUSORIALE È IN DIFETTO: IPOCONTRATTILITA' DETRUSORIALE

Ad oggi, l'unica definizione di ipocontrattilità detrusoriale riconosciuta all'interno della comunità scientifica è quella della International Continence Society (ICS), che è puramente *qualitativa* e basata su forza e durata della contrazione detrusoriale, senza però che vengano definitive soglie *quantitative*. La definizione ICS, infatti, recita che la ipocontrattilità detrusoriale può essere considerata come: *A contraction of reduced strength and/or duration, resulting in prolonged bladder emptying and/or failure to achieve complete bladder emptying within a normal time span.*

Le principali teorie fisiopatologiche sulla ipocontrattilità detrusoriale coinvolgono meccanismi neurologici e/o patologie delle fibre muscolari del detrusore. Non è tuttora chiarita esattamente l'interazione tra i due meccanismi.

La valutazione urodinamica rimane la sola che potenzialmente può consentire una diagnosi di ipocontrattilità detrusoriale. Nel maschio sono stati studiati e validati numerosi nomogrammi che possono affiancarsi alla valutazione del tracciato urodinamico, come i nomogrammi di Schaefer, il Bladder Contractility Index (BCI) che sono i più riconosciuti. Nel campo femminile, invece, non esistono criteri standardizzati e nomogrammi riconosciuti e accettati per la diagnosi di ipocontrattilità detrusoriale. Nelle donne rimane difficile anche comprendere quando l'ipocontrattilità detrusoriale sia un meccanismo patologico o un riflesso di un particolare pattern minzionale ottenuto con il semplice rilasciamento della muscolatura del pavimento pelvico. Va segnalato che un elevato residuo vescicale post-minzionale può essere considerato spesso una spia di una alterazione della contrattilità detrusoriale sia nel maschio che nella femmina.

Infine, recentemente è stata introdotta la cosiddetta sindrome della vescica ipoattiva, caratterizzata da presenza di mitto ipovalido, impiego del torchio addominale, senso di incompleto svuotamento vescicale, associati a meno a sintomi della fase di riempimento. Tuttavia, la sola diagnosi clinica di

ipocontrattilità detrusoriale utilizzando questi dati sintomatologici non ha ancora dimostrato una piena affidabilità e accuratezza e non risulta pertanto essere sufficiente.

Alcuni dati epidemiologici sulla ipocontrattilità detrusoriale:

- L'ipocontrattilità detrusoriale nei pazienti affetti da LUTS non-neurogenici ha una prevalenza del 9-28% negli uomini sotto i 50 anni, del 48% negli uomini sopra i 70 anni e del 12-45% nelle donne sopra i 50 anni;
- L'età risulta una delle cause di ipocontrattilità detrusoriale per le modifiche strutturali che avvengono a livello del muscolo detrusore;
- L'ipocontrattilità detrusoriale è una patologia la cui prevalenza è sottostimata a causa dell'impossibilità di esecuzione su larga scala dell'esame urodinamico;
- I sintomi della fase di svuotamento vescicale (esitazione minzionale, mitto ipovalido ed intermittente, sensazione di mancato svuotamento, ridotta o assente sensazione di riempimento vescicale) sono i sintomi prevalenti nei pazienti affetti da ipocontrattilità detrusoriale;
- Il 19% dei pazienti affetti da ipocontrattilità detrusoriale riferiscono in anamnesi un episodio di ritenzione urinaria;
- L'ipertrofia prostatica benigna può essere la causa della ipocontrattilità detrusoriale (causando l'ipertrofia del detrusore) e allo stesso tempo l'ipocontrattilità detrusoriale è la principale causa della diminuzione della BVE (Bladder Voiding Efficiency) negli uomini affetti da ipertrofia prostatica benigna determinante BOO (Bladder Outlet Obstruction);
- I pazienti affetti da ipertrofia prostatica benigna possono presentare un quadro urodinamico di ipocontrattilità e iperattività detrusoriale;
- I pazienti affetti da ipocontrattilità detrusoriale sono maggiormente a rischio di infezioni delle vie urinarie in quanto diretta conseguenza dell'elevato residuo post-minzionale;

Nella donna La prevalenza dell'ipocontrattilità detrusoriale dipende molto dalla definizione adottata.

- Fattori di rischio di rischio riconosciuti: età > 65 anni, menopausa, incontinenza urinaria da sforzo e disturbi dello svuotamento vescicale.
- La correzione del prolasso è efficace nel migliorare lo svuotamento vescicale.
- Parametro urodinamico significativo è la bassa pressione di apertura detrusoriale.

Nel maschio i principali trattamenti farmacologici sono rappresentati dagli alfa-1 bloccanti adrenergici la cui efficacia è provata da vari studi. In fase di studio con risultati promettenti sono anche i farmaci inibitori della 5-fosfodiesterasi. Entrambe le classi di farmaci citati avrebbero un effetto di riduzione delle resistenze uretrali, miglioramento della contrattilità detrusoriale per effetto della riduzione della inibizione del sistema ortosimpatico sul parasimpatico (azione di blocco di recettori del simpatico su collo vescicale e uretra prostatica), miglioramento della efficacia di svuotamento con torchio addominale, rivascolarizzazione vescicale con opposizione a aree di ischemia a volte alla base di ipocontrattilità detrusoriale (effetto di inibitori 5-fosfodieterasi).

La disostruzione prostatica per via endoscopica migliora i risultati anche nei pazienti ipocontrattili, ma meno rispetto agli ostruiti. I pazienti acontrattili, invece, non dovrebbero essere candidati a trattamento chirurgico perché non è provato alcun beneficio. La disostruzione endoscopica sembra anche determinare una certa ripresa della contrattilità detrusoriale, probabilmente per l'ablazione di fibre simpatiche sul collo vescicale e uretra prostatica e la riduzione del loro effetto di inibizione sulla contrattilità del detrusore. Gli effetti positivi su sintomi urinari, qualità di vita, ripresa della contrattilità detrusoriale, dinamica di svuotamento arrivano sino a circa 7 anni per poi ridursi notevolmente verso i 10-12 anni.

Di seguito, da una recente metanalisi, i principali fattori predittivi negativi nei pazienti con ipocontrattilità detrusoriale candidati a disostruzione:

- Età avanzata (>70 anni)
- no BOO
- iperattività detrusoriale associata a ipocontrattilità detrusoriale
- Valori molto ridotti di contrattilità detrusoriale al baseline
- Tecnica chirurgica Surgical technique:
 - ❖ HoLEP migliori risultati di TURP e Fotovaporizzazione

QUANDO LA CONTRATTILITA' DETRUSORIALE È IN ECCESSO: IPERATTIVITA' DETRUSORIALE

La definizione ICS di sindrome della vescica iperattiva (OAB) è: *urgenza urinaria, solitamente associata a aumentata frequenza urinaria e nicturia, con o senza incontinenza urinaria da urgenza in assenza di segni d'infezione delle vie urinarie (UTI) o di altra patologia evidente.*

I principali meccanismi fisiopatologici riconosciuti sono:

- Miogeno
- Uroteliogenico
- Uretrogenico
- Lesioni sovraspinali
- Ipoattività del detrusore

La iperattività detrusoriale (detrusor overactivity – DO) rappresenta la osservazione urodinamica delle contrazioni non inibite che determinano la sintomatologia da urgenza minzionale e della sindrome della vescica iperattiva. Attualmente non è necessaria l'esecuzione di un esame urodinamico invasivo per ottenere una diagnosi di OAB, ma è sufficiente l'aspetto clinico. Riguardo alla valutazione urodinamica, vi sono alcuni aspetti da segnalare:

- DO viene rilevata solo in circa la metà dei pazienti con OAB
- Circa il 50% dei pazienti che presentano DO all'urodinamica non riferiscono sintomi
- La presenza di DO è suggestiva di una alterazione della attività detrusoriale o di alterazioni centrali. L'aumento della sensibilità vescicale in assenza di DO può essere di origine uroteliale
- DO slatentizzata durante la manovra di Valsalva può suggerire un'urgenza originata dall'uretra
- La diagnosi di ipoattività detrusoriale come fattore che contribuisce ai LUTS del riempimento vescicale

TRA ECCESSO E DIFETTO DI CONTRATTILITÀ DETRUSORIALE: COEXISTENCE OF OVERACTIVE UNDERACTIVE BLADDER SYNDROME

La sindrome da coesistente vescica iperattiva-ipoattiva (*coexistent overactive-underactive bladder o COUB syndrome*) è caratterizzata dalla coesistenza nello stesso individuo contemporaneamente e in tempi diversi di sintomi del riempimento e dello svuotamento senza alcuno specifico rilievo urodinamico o funzionale o alcuna causa fisiologica tipica; tali sintomi possono o meno essere urodinamicamente confermati dalla coesistenza di un detrusore iperattivo o ipoattivo, e possono inoltre essere causate da altre forme di disfunzioni uretro-vescicali ad eziologia multifattoriale.

- I pazienti affetti da COUB necessitano sempre di terapia, spesso combinata.
- La terapia farmacologica: La terapia farmacologica con mirabegron offre migliori risultati da sola e in associazione, e rappresenta la prima opzione per il trattamento del COUB. L'alfa-

litico utilizzato da solo ha minore risposta, invece in associazione con antimuscarinico o mirabegron presenta risultati superiori.

- La terapia invasiva: la iniezione intradetrusoriale di tossina botulinica presenta risultati eccellenti sia nella vescica iperattiva che nella coesistenza di vescica iperattiva-ipoattiva; la neuromodulazione sacrale ha risultati migliori rispetto agli altri trattamenti nelle forme non neurogene
- L'esame urodinamico conferma la coesistenza di iperattività detrusoriale e ipoattività detrusoriale solo nel 15,4% dei casi
- Il cut-off stimato per il residuo post-minzionale di riferimento nei pazienti con diagnosi di COUB è 100 ml
- I pazienti affetti da COUB non hanno caratteristiche specifiche predittive per questa patologia che in quanto entità sindromica richiede sempre un trattamento, spesso combinato. La risposta al trattamento di entrambi le condizioni di OAB + UAB è stata elevata (77%), come pure il trattamento delle singole condizioni separate (OAB 76% e UAB 100%), ed è stata eseguita in base ai sintomi prevalenti. Inoltre la componente OAB risulta essere più difficilmente trattabile. Il reale fattore clinico predittivo è il Qmax.

TRATTAMENTO DELLE DISFUNZIONI DETRUSORIALI

L'atteggiamento terapeutico può essere conservativo-riabilitativo, farmacologico o invasivo.

Per terapia conservativa si intende:

- ICS definisce "trattamento conservativo" le terapie che di solito sono non farmacologiche, non chirurgiche, a basso costo e gestite principalmente dal paziente o con la supervisione da parte di un operatore sanitario o caregiver
- La terapia conservativa è proposta come terapia di prima linea nelle 3 forme di incontinenza sia nell'uomo che nella donna
- Non vi sono evidenze del fatto che migliorare qualsiasi condizione morbosa associata migliori l'IU, ad eccezione dell'obesità (LE 3)
- C'è scarsissima evidenza che modificare la terapia farmacologica non relativa all'incontinenza possa migliorare i sintomi di IU (LE 3)

- La qualità delle evidenze sull'efficacia degli interventi sulla modificazione dello stile di vita e sulla terapia comportamentale varia da bassa a moderata perché esigui sono gli RCT in nostro possesso

La terapia farmacologica con antimuscarinici di varie generazioni e B-3 agonisti di più recente formulazione ha i grandi limiti di un importante drop-out dei pazienti per effetti collaterali o scarsa efficacia. Inoltre, i farmaci antimuscarinici possono determinare demenza e complicanze a livello centrale rilevanti soprattutto nelle persone anziane come dimostrato da più studi autorevoli. Sono possibili combinazioni di farmaci e nell'uomo pare efficace anche l'associazione antimuscarinico o B-3 agonista con alfa-1 bloccante adrenenergico, purchè i volumi di residuo vescicale post-minzionale di partenza non siano elevati (> 150 ml).

Esistono poi trattamenti mini-invasivi per OAB, per i quali è necessario un approccio ben preciso e motivato da parte del paziente e del medico, come spiegato di seguito.

- ☞ Necessario un approccio analogico clinico, dalla storia clinica alle comorbidità per una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono il sintomo urgenza.
- ☞ Offrire al paziente il maggior numero di possibilità terapeutiche mettendolo a conoscenza dei limiti e dell'efficacia.
- ☞ PTNS è un tipo di neuromodulazione periferica del Nervo Tibiale Posteriore. Si può fare con ago sottile (PTNS) o con placca di superficie (TTNS).
- ☞ La Bulking intrauretrale è indicata nei pazienti con urgenza da beanza del collo vescicale, per iperattivazione di un riflesso minzionale fisiologico.
- ☞ PTNS e Bulking hanno indicazioni diverse perché il meccanismo che sottende il sintomo «urgenza» è differente.

Tra i trattamenti di seconda linea nei pazienti refrattari alle precedenti terapie, si annoverano la iniezione intradetrusoriale di tossina botulinica e la neuromodulazione sacrale (SNM). Entrambe queste procedure sono ormai state valutate da numerosi studi su un numero elevatissimo di pazienti e sono efficaci e sicure. L'iniezione di tossina botulinica può avere il vantaggio di essere condotta anche a livello ambulatoriale in anestesia locale, al di fuori delle sale operatorie, non determina la presenza di un "corpo estraneo" che non è gradito da quasi la metà dei pazienti sottoposti a SNM, ha una rapidità di azione maggiore della SNM, ma più effetti collaterali (ritenzione urinaria, infezioni urinarie) e necessita di retreatments. I pazienti vanno quindi resi edotti adeguatamente con il counselling sui vantaggi e svantaggi di entrambe queste tecniche di secondo livello.

NUOVE TECNOLOGIE E APPLICAZIONI IN URODINAMICA

La ricerca in ambito di nuove tecnologie e applicazioni in urodinamica invasiva si è rivolta in questi anni a sviluppare nuovi devices mini-invasivi, con collegamenti wire-less e che permettano di realizzare una urodinamica ambulatoriale per riprodurre in modo più fisiologico le dinamiche vescicali dei pazienti. Invece, non ci sono studi validi a supporto dell'utilizzo di air-filled catheters. Uno dei sistemi più interessanti e futuristici è il telemetric techniques through catheter-free systems (TAUM: Telemetric Ambulatory Urodynamic Monitoring). Si tratta di un device miniaturizzato che viene inserito a livello vescicale e che misura le pressioni vescicali durante 24 ore, con un software per riprodurre quelle addominali e caratterizzare la componente detrusoriale. Testato già su alcuni pazienti, questo sistema potrebbe rappresentare, insieme a altri devices analoghi, uno sguardo verso il futuro di una urodinamica meno invasiva e quindi più facilmente proponibile e utilizzabile sia a fini di studio che clinici.