



Associazione
Tecnico-Scientifica
di Stomaterapia
e Riabilitazione
del Pavimento Pelvico

4^o CONGRESSO BIENNALE
È TUTTO UN ALTRO AIOSS
RIMINI • 26-29 OTTOBRE 2023

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INCONTINENZA URINARIA FEMMINILE

Dr.ssa Noemi Deanesi
Medico in formazione specialistica
Fondazione Policlinico UCBM di Roma
Noemi.deanesi@unicampus.it

INDICE DEGLI ARGOMENTI

- ▶ MITI E FALSI MITI SULLA GESTIONE DELLA MALATTIA
- ▶ FARMACOLOGIA INCONTINENZA URINARIA D'URGENZA
- ▶ FARMACOLOGIA INCONTINENZA URINARIA DA SFORZO
- ▶ STRATEGIA DI INQUADRAMENTO E TERAPEUTICA

GESTIONE DELLA MALATTIA

TRATTAMENTO CONSERVATIVO

- ▶ Obesità, fumo, livello di attività fisica e la dieta. La modifica di questi fattori può migliorare IU.
- ▶ Un'indagine trasversale di popolazione non ha trovato un'associazione statisticamente significativa tra consumo di caffeina e incontinenza urinaria (Assumere meno caffeina può migliorare i sintomi di urgenza e frequenza, ma non di incontinenza)

GESTIONE DELLA MALATTIA

TRATTAMENTO CONSERVATIVO

- ▶ Non è possibile stabilire che un farmaco (non per incontinenza) causi con certezza IU: C'è scarsissima evidenza che modificare la terapia farmacologica non relativa all'incontinenza possa curare o migliorare i sintomi di IU.
- ▶ La stipsi sembra essere associata a IU, ma non vi sono evidenze che ne dimostrino se il trattamento della stipsi migliori o meno la IU, sebbene sia la stipsi che l'IU sembrino beneficiare di certi interventi comportamentali.
- ▶ Convenzionalmente, nella pratica clinica si usano in prima battuta strategie terapeutiche non chirurgiche.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INCONTINENZA URINARIA D'URGENZA: farmaci anticolinergici

- ▶ I farmaci anticolinergici o antimuscarinici sono il cardine per il trattamento dell'incontinenza urinaria d'urgenza.
- ▶ La mancanza di una definizione standard di miglioramento rende complessa la valutazione della cura o del miglioramento dell'incontinenza urinaria: in generale l'effetto complessivo del trattamento è scarso ma superiore al placebo.
- ▶ *I **farmaci** devono integrare, non sostituire, i cambiamenti comportamentali.*

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INCONTINENZA URINARIA D'URGENZA: farmaci anticolinergici

- ▶ **MECCANISMO D'AZIONE:** impediscono all'acetilcolina (neurotrasmettitore) di legarsi al suo recettore (nicotinico o muscarinico presente nelle cellule nervose)
- ▶ esistono 5 tipi di recettori muscarinici
- ▶ Alcuni farmaci esplicano la loro azione in maniera selettiva, solo nei confronti di determinati tipi recettoriali

Darifenacina	Effetti anticolinergici, selettivi Antagonista dei recettori muscarinici M ₃	A rilascio prolungato: 7,5 mg per via orale 1 volta/die	Gli effetti avversi sono simili a quelli dell'ossibutinina, ma, a causa della selettività per la vescica, possono essere meno gravi.
Diciclomina	Rilassante della muscolatura liscia, effetti anticolinergici	10-20 mg per via orale 3-4 volte/die	La diciclomina non è stata ben studiata.
Fesoterodina	Effetti anticolinergici, antagonista muscarinico selettivo M ₃	4-8 mg per via orale 1 volta/die	Questo profarmaco ha lo stesso metabolita attivo della tolterodina. La dose non deve superare i 4 mg 1 volta/die nei pazienti con insufficienza renale. Gli effetti avversi sono simili a quelli dell'ossibutinina.
Flavossato	Rilassamento muscolare liscio	100-200 mg per via orale 3 o 4 volte/die	Il flavossato è di solito inefficace. Gli effetti avversi comprendono nausea, vomito, secchezza delle fauci e offuscamento della vista. Gli effetti avversi sono tollerabili con dosi fino a 1200 mg/die.
Iosciamina	Effetti anticolinergici	In compresse o sciroppo: 0,125-0,25 mg per via orale 4 volte/die Compresa a rilascio prolungato: 0,375 mg per via orale 2 volte/die	L'iosciamina non è stata ben studiata.

Imipramina	Antidepressivo tricyclico, anticolinergico ed effetti alfa-agonisti	25 mg per via orale di notte, si può aumentare con incrementi di 25 mg fino a una dose massima di 150 mg	L'imipramina è utile per incontinenza e incontinenza mista provocate da iperattività detrusoriale e incompetenza allo svuotamento vescicale.
Mirabegron	beta3-agonista adrenergico	25-50 mg per via orale 1 volta/die	Il mirabegron è usato nel trattamento della vescica iperattiva (urgenza con o senza incontinenza da urgenza e di solito con pollachiuria). Può aumentare la pressione arteriosa.
OnabotulinumtoxinA (prodotto di tossina botulinica)	Blocco della trasmissione neuromuscolare legandosi ai recettori a livello delle terminazioni nervose e inibendo il rilascio di acetilcolina	100 unità (per la vescica iperattiva) o 200 unità (per l'incontinenza urinaria da causa neurogena detrusoriale [incontinenza da urgenza neurogena]) iniettate nel detrusore ogni 12 settimane, secondo necessità	L'onabotulinumtoxinA viene iniettata cistosopicamente. È usata per il trattamento di adulti con vescica iperattiva o incontinenza da urgenza neurogena se hanno una risposta inadeguata o non possono tollerare farmaci anticolinergici.
Ossibutinina	Rilassante della muscolatura liscia; anticolinergico, muscarinico non selettivo e anestetico locale	A rilascio immediato: 2,5-5 mg per via orale da 3 volte/die a 4 volte/die A rilascio prolungato: 5-30 mg per via orale 1 volta/die Cerotto transdermico: 3,9 mg 2 volte/settimana Gel transdermico (10%): 100 mg in una bustina da 1 g applicata 1 volta/die Gel transdermico (3%): 3 pompe applicate 1 volta/die	L'ossibutinina è il farmaco più efficace usato per trattare l'iperattività del muscolo detrusore responsabile di urgenza o incontinenza da stress. L'efficacia può aumentare con il tempo. Gli effetti avversi comprendono effetti anticolinergici (p. es., secchezza delle fauci, stipsi), che possono interferire con l'aderenza alla terapia e peggiorare l'incontinenza. Gli effetti avversi sono meno gravi con le forme a rilascio prolungato e transdermiche.
Propantelina	Effetti anticolinergici	7,5-15 mg per via orale 4-6 volte/die	La propantelina è stata ampiamente sostituita da farmaci più recenti che hanno minori effetti avversi. Questo farmaco deve essere assunto a stomaco vuoto.
Solifenacina	Effetti anticolinergici, antagonismo muscarinico selettivo M ₁ e M ₃	A rilascio prolungato: 5-10 mg per via orale 1 volta/die	Gli effetti avversi sono simili a quelli dell'ossibutinina, ma, a causa della selettività per la vescica, possono essere meno gravi.
Tolterodina	Effetti anticolinergici, antagonista muscarinico selettivo M ₃	A rilascio immediato: 1-2 mg per via orale 2 volte/die A rilascio prolungato: 2-4 mg per via orale 1 volta/die	L'efficacia e gli effetti avversi sono simili a quelli dell'ossibutinina, ma l'esperienza a lungo termine è limitata. Poiché il bersaglio è rappresentato dai recettori M ₃ , gli effetti avversi sono meno gravi rispetto a quelli dell'ossibutinina. Una riduzione del dosaggio è necessaria nei pazienti con insufficienza renale grave.
Trospio	Effetti anticolinergici	A rilascio immediato: 20 mg per via orale 2 volte/die (20 mg 1 volta/die in caso di insufficienza renale)	Gli effetti avversi sono simili a quelli dell'ossibutinina. Una riduzione del dosaggio è necessaria nei pazienti con insufficienza renale grave.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INCONTINENZA URINARIA D'URGENZA: farmaci anticolinergici

EFFETTI COLLATERALI

- ▶ Secchezza delle fauci: più comune.
 - ▶ Stitichezza
 - ▶ Visione offuscata
 - ▶ Affaticamento
 - ▶ Disfunzione cognitiva (ossibutinina, solifenacina no)
- ▶ I farmaci a rilascio immediato hanno un maggiore rischio di effetti collaterali rispetto alle formulazioni a rilascio prolungato (diversa farmacocinetica).

Tabella 2: Sintesi dei tassi di cura e di sospensione dei farmaci antimuscarinici provenienti da RCTs che riportano questi outcomes [157]

Farmaco	N. di studi	Pazienti	Rischio relativo (95% IC) (di curare l'IU)	Numero di pazienti necessario da trattare (NNT) (95% IC) (per ottenere la cura di IU in uno)
Cura dell'incontinenza				
Fesoterodina	2	2.465	1,3 (1,1-1,5)	8 (5-17)
Ossibutinina (include IR)	4	992	1,7 (1,3-2,1)	9 (6-16)
Propiverina (include IR)	2	691	1,4 (1,2-1,7)	6 (4-12)
Solifenacina	5	6.304	1,5 (1,4-1,6)	9 (6-17)
Tolterodina (include IR)	4	3.404	1,2 (1,1-1,4)	12 (8-25)
Trospio (include IR)	4	2.677	1,7 (1,5-2,0)	9 (7-12)
Sospensione per eventi avversi				
			Rischio relativo (95% IC) (di sospensione)	NNT (95% IC) (per una sospensione)
Darifenacina	7	3.138	1,2 (0,8-1,8)	
Fesoterodina	4	4.433	2,0 (1,3-3,1)	33 (18-102)
Ossibutinina (include IR)	5	1.483	1,7 (1,1-2,5)	16 (8-86)
Propiverina (include IR)	2	1.401	2,6 (1,4-5)	29 (16-77)
Solifenacina	7	9.080	1,3 (1,1,-1,7)	78 (39-823)
Tolterodina (include IR)	10	4.466	1,0 (0,6-1,7)	
Trospio (include IR)	6	3.936	1,5 (1,1,-1,9)	56 (30-228)

IC= intervallo di confidenza; NNT= numero necessario da trattare; IU= incontinenza urinaria.

In sintesi

- a. Ogni farmaco mostra superiorità rispetto al placebo nel raggiungimento della continenza urinaria
- b. Limitata evidenza che i pazienti che non rispondono al trattamento di prima linea con antimuscarinici possono rispondere a una dose più alta o ad un diverso agente

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INCONTINENZA URINARIA D'URGENZA: farmaci anticolinergici

- ▶ Ossibutinina transdermica: miglioramento significativo nel numero di episodi di incontinenza e di minzioni al giorno rispetto al placebo e altre formulazioni orali
- ▶ Darifenacina: non in commercio in Italia

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Offrire farmaci antimuscarinici agli adulti con IUU in cui è fallito il trattamento conservativo	Forte
Prendere in considerazione formulazioni a rilascio prolungato di farmaci antimuscarinici, ogni qualvolta sia possibile	Forte
Se un trattamento antimuscarinico si rivela inefficace, prendere in considerazione un incremento progressivo della dose o offrire un antimuscarinico alternativo, o mirabegron, o una combinazione	Forte
Incoraggiare un controllo precoce (di efficacia ed effetti collaterali) dei pazienti trattati con farmaci antimuscarinici per l'IUU.	Forte

PFMT= pelvic floor muscle training/riabilitazione del pavimento pelvico; IUU= incontinenza urinaria da urgenza.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INCONTINENZA URINARIA D'URGENZA: MIRABEGRON

- ▶ Farmaco disponibile dal 2013
- ▶ Meccanismo d'azione: Gli adrenorecettori beta3 sono i recettori beta predominanti espressi nelle cellule muscolari lisce del detrusore e si pensa che la loro stimolazione induca il rilassamento del detrusore.
- ▶ Dosaggio 25, 50 e 100 mg, determini una riduzione significativamente maggiore negli episodi di incontinenza, episodi di urgenza e frequenza minzionale nelle 24 ore rispetto al placebo, con nessuna differenza nella percentuale degli effetti collaterali comuni

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INCONTINENZA URINARIA D'URGENZA: MIRABEGRON

- ▶ ipertensione (7,3%)
- ▶ nasofaringite (3,4%)
- ▶ infezione delle vie urinarie (IVU) (3%),

4.2.5.1 – Sintesi delle evidenze e raccomandazioni per il mirabegron

Sintesi delle evidenze	LE
Il Mirabegron è migliore del placebo e tanto efficace quanto i farmaci antimuscarinici nel miglioramento dei sintomi di IUU	1a
Il tasso di effetti collaterali del mirabegron è simile a quello del placebo	1a
I pazienti trattati in maniera inadeguata con solifenacina 5 mg possono beneficiare maggiormente dall'aggiunta di mirabegron rispetto all'incremento progressivo del dosaggio di solifenacina	1b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Offrire farmaci antimuscarinici o mirabegron ad adulti con IUU nei quali il trattamento conservativo sia stato inefficace	Forte

IUU= incontinenza urinaria da urgenza.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO INCONTINENZA URINARIA DA SFORZO



Incompetenza del collo vescicale nell'incontinenza da sforzo

Duloxetina	Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina ad azione centrale	20-40 mg per via orale 2 volte/die fino a 80 mg per via orale 1 volta/die	La duloxetina migliora il tono muscolare dello sfintere urinario striato. Sembra che sia efficace, ma l'esperienza è limitata.
Imipramina	Antidepressivo triciclico, anticolinergico ed effetti alfa-agonisti	25 mg per via orale di notte; si può aumentare con incrementi di 25 mg fino a una dose massima di 150 mg	L'imipramina è utile per nicturia e incontinenza mista provocate da iperattività detrusoriale e incompetenza allo svuotamento vescicale. Accettabile come terapia aggiuntiva temporanea per ridurre l'enuresi nei bambini di età ≥ 6 anni.
Pseudoefedrina	Effetti alfa-agonisti	30-60 mg per via orale ogni 6 h	La pseudoefedrina stimola la contrazione della muscolatura liscia uretrale. Gli effetti avversi comprendono insonnia, ansia, e, negli uomini, ritenzione urinaria . Questo farmaco non è consigliato nei soggetti con disturbi cardiaci, ipertensione, glaucoma, diabete, ipertiroidismo o ipertrofia prostatica benigna.

TRATTAMEN TO FARMACOLO GICO INCONTINEN ZA URINARIA DA SFORZO

DULOXETINA

- ▶ Meccanismo d'azione:
 - ▶ La Duloxetina inibisce il re-uptake presinaptico dei neurotrasmettitori, serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE). Nel midollo spinale sacrale, una maggiore concentrazione di 5-HT e NE nella fessura sinaptica aumenta la stimolazione dei recettori 5-HT e NE sui motoneuroni pudendi, che a loro volta aumentano il tono di riposo e la forza di contrazione dello sfintere uretrale striato.
- ▶ Dosaggio: 80 mg, associato (o no) con PFMT

4.2.7.3 – Sintesi delle evidenze e raccomandazioni sui farmaci per l'IUS

Sintesi delle evidenze	LE
La Duloxetina, 40 mg due volte al giorno migliora l'IUS nelle donne	1a
La Duloxetina causa significativi effetti collaterali gastrointestinali e del sistema nervoso centrale portando a un alto tasso di discontinuità, sebbene questi sintomi siano limitati alle prime settimane di trattamento	1a

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Offrire la Duloxetina in pazienti selezionati con sintomi di IUS, quando non è indicato un trattamento chirurgico	Forte
La Duloxetina dovrebbe essere incominciata e interrotta usando una titolazione della dose a causa dell'elevato tasso di effetti collaterali	Forte

IUS= incontinenza urinaria da sforzo.

4.2.8.3 – Sintesi delle evidenze e raccomandazioni per la terapia estrogenica

Sintesi delle evidenze	LE
La terapia con estrogeni vaginali migliora l'IU nelle donne dopo la menopausa, nel breve termine	1a
L'utilizzo neo-adiuvante o adiuvante della terapia estrogenica locale è inefficace in aggiunta alla chirurgia per l'IU	2
La terapia ormonale sostitutiva sistemica, utilizzando estrogeni coniugati equini, in donne precedentemente continenti aumenta il rischio di sviluppare IU e peggiora l'IU pre-esistente	1a

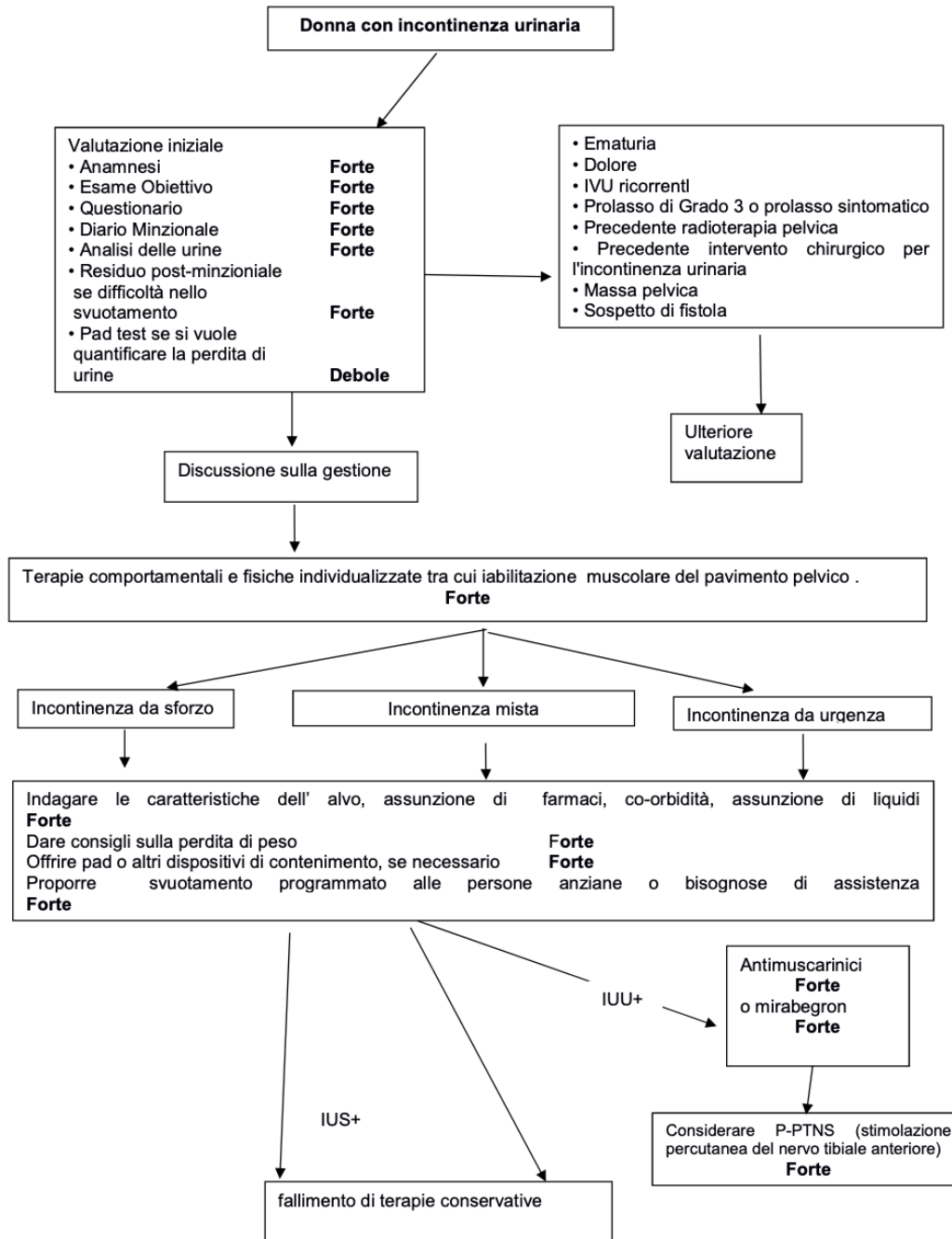
59

Linee Guida EAU sull'Incontinenza Urinaria negli Adulti

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Offrire una terapia estrogenica a lungo termine a donne in post-menopausa con IU e sintomi di atrofia vulvovaginale	Forte
In donne con una storia di cancro al seno dovrebbe essere consultato l'oncologo di riferimento	Debole
Per le donne che assumono estrogeni orali coniugati equini come terapia ormonale sostitutiva che sviluppano o manifestano un peggioramento dell'IU, bisogna discutere terapie sostitutive ormonali alternative	Forte
Informare le donne che stanno assumendo l'estradiolo sistemico e che soffrono di IU che è improbabile che interrompere l'uso di estradiolo possa migliorare la loro incontinenza	Forte

IU= incontinenza urinaria.

Figura 1: Gestione e trattamento delle donne con incontinenza urinaria





Associazione
Tecnico-Scientifica
di Stomaterapia
e Riabilitazione
del Pavimento Pelvico

4^o CONGRESSO BIENNALE
È TUTTO UN ALTRO AIOSS
RIMINI • 26-29 OTTOBRE 2023

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Dr.ssa Noemi Deanesi
Medico in formazione specialistica
Fondazione Policlinico UCBM di Roma
Noemi.deanesi@unicampus.it