

11

I disturbi del Basso Apparato Urinario in Menopausa

11.1 Introduzione

La menopausa che insorge in donne di età media di 50 anni, rappresenta una fase di transizione della vita femminile, nel corso della quale cessa la capacità riproduttiva, in quanto l'attività secretoria dell'ovaio si riduce progressivamente, a causa dell'esaurirsi del suo patrimonio follicolare e della insensibilità alla stimolazione gonadotropinica da parte dei follicoli residui.

Il declino della funzione ovarica si ripercuote su tutta una serie di funzioni di carattere metabolico e trofico così da compromettere la regolare "attività" di molti organi che da essa traggono beneficio.

I tessuti che risentono del decremento ormonale sono rappresentati essenzialmente: dall'apparato cardiocircolatorio a causa dell'alterazione del metabolismo dei lipidi; dall'apparato scheletrico dove si rendono evidenti le conseguenze della demineralizzazione ossea che si traducono in una maggiore incidenza di fratture dell'anca e del femore; dal sistema neurovegetativo; dall'apparato urogenitale.

Venendo meno l'azione trofica degli steroidi ovarici l'epitelio vaginale va incontro ad una serie di modificazioni (scarsità delle cellule superficiali contenenti glicogeno, riduzione della presenza di bacilli di Doderline, aumento del pH vaginale) che giustificano una più alta incidenza di episodi infiammatori, caratterizzati da una sintomatologia di tipo irritativo: bruciore, prurito, leucorrea, dispareunia ed occasionalmente perdite ematiche.

La diminuzione dei fluidi vaginali, del flusso sanguigno e della produzione di glicogeno porta alla scomparsa delle rilevatezze che costituiscono le colonne vaginali anteriore e posteriore.

A causa della comune derivazione embriogenetica con l'epitelio endometriale e vaginale, l'urotelio, e più in generale tutto il basso tratto delle vie urinarie, è fortemente influenzato dall'azione che su di esso esercitano gli estrogeni; al sopraggiungere del climaterio, infatti esso va incontro a modificazioni atrofiche simili a quelle appena descritte soprattutto a livello del trigono e dell'uretra.

11.2 Fisiopatologia

Diversi studi sperimentali hanno evidenziato la presenza a livello del basso tratto urinario femminile di recettori per gli estrogeni. In particolar modo è stato dimostrato che la concentrazione dei recettori per gli estrogeni a livello trigono-uretrale è simile a quella nella vagina. Verosimilmente ciò può essere spiegato dalla comune origine embriologica del basso tratto urinario e della vagina dal sinus urogenitalis. Gli ormoni estrogeni vengono sintetizzati nell'ovaio a partire da precursori quali colesterolo ed acetilCoenzima A. Dall'androstenedione si forma 17β -estradiolo \rightarrow estriolo \rightarrow estrone (forme attive). Il fegato gioca un ruolo importante nel rimuovere i cataboliti dal sangue; circa 1/5 dei prodotti coniugati vengono escreti con la bile, mentre la quota rimanente viene escretata con le urine.

Gli effetti prodotti dagli estrogeni sono dovuti essenzialmente a due meccanismi di azione (1): 1) l'*effetto diretto* sulla cellula e l'*effetto indiretto* per interazione con i neurotrasmettitori.

Effetto diretto: È dato dall'interazione degli estrogeni con il DNA della cellula bersaglio. Gli estrogeni, liposolubili, entrano nella cellula per diffusione, e si legano a recettori citoplasmatici spiazzando il legame con un inibitore, ed entrano nel nucleo. In seguito a questo evento si attiva la trascrizione di specifiche sequenze genomiche. Alcuni autori (2) hanno dimostrato ad esempio che in conigli ovariectomizzati sottoposti a terapia ormonale sostitutiva le concentrazioni di mRNA codificante per catene pesanti di miosina di detrusore vescicale erano più alte che nel gruppo di controllo (conigli ovariectomizzati non trattati) (2).

È stato evidenziato un effetto diretto degli estrogeni a livello delle strutture uretrali coinvolte nel *meccanismo di chiusura dell'uretra*, e quindi nel mantenimento della continenza, quali epitelio uretrale, vascolarizzazione della sottomucosa, tessuto connettivo parauretrale, legamenti e muscoli del pavimento pelvico (1). Si comprende quindi come la carenza estrogenica possa giocare un ruolo determinante nella comparsa dell'incontinenza. Recettori estrogenici sono inoltre presenti anche nelle cellule epiteliali del *trigono* e del *corpo*

vescicale: a questo livello, l'assottigliamento degli strati superficiali di rivestimento, che consegue alla carenza estrogenica postmenopausale, conduce ad aumentato contatto dell'urina con i pressocettori subepiteliali che si traduce nella comparsa di sintomi irritativi urinari (pollachiuria diurna e notturna, urgenza minzionale, urge incontinenze) di frequente osservazione in questa epoca della vita (3,4).

Il progesterone sul basso tratto urinario ha invece effetto β adrenergico, anti α – adrenergico e anticolinergico (5).

Effetto sui neurotrasmettitori: gli estrogeni hanno azione sia plastica che facilitatrice.

1. RECETTORI ADRENERGICI: particolarmente abbondanti a livello della muscolatura liscia del trigono e dell'uretra svolgono un ruolo importante nel meccanismo di chiusura uretrale (continenza).

2. RECETTORI COLINERGICI: i recettori estrogenici inducono una down-regulation della densità dei recettori muscarinici nella vescica, per cui la loro carenza potrebbe essere coinvolta in alcune condizioni di difficoltoso svuotamento vescicale, con il riscontro urodinamico di ipocontrattilità detrusoriale osservate in donne di età postmenopausale.

3. PROSTAGLANDINE: le $PGF_2\alpha$ hanno un effetto inotropo positivo sulla muscolatura vescicale e uretrale, mentre le PGE_2 determinano il rilasciamento delle suddette strutture. È stato riportato da alcuni Autori che l'alterato svuotamento vescicale, da causa sia detrusoriale che uretrale, può essere ricondotto ad un alterato bilancio locale della sintesi e dell'azione delle prostaglandine.

A livello della vagina, a causa del venir meno dell'azione trofica svolta dagli estrogeni, si rilevano alterazioni quali l'aspetto della mucosa rugoso, pallido e sottile. Un'importante conseguenza del deficit estrogenico a livello vaginale è l'alterazione del metabolismo del glicogeno da parte dei lactobacilli qui presenti come saprofiti; a causa dell'impovertimento del loro metabolismo, il pH vaginale aumenta (da un valore normale di 4.0–4.5 a 5.2) e ciò conduce ad una maggiore suscettibilità alla colonizzazione vaginale da parte di Enterobacteriacee ed altri germi uropatogeni. Questo meccanismo è responsabile dell'aumento di infezioni urogenitali osservato in postmenopausa (6).

A livello biochimico, l'effetto sulle mucose del tratto urogenitale è in parte dovuto all'alterazione del metabolismo del collagene (in particolar modo tipo I e III) con secondaria alterazione delle strutture coinvolte nel meccanismo della continenza. Infatti è stato dimostrato che una buona atmosfera estrogenica induce un maggiore metabolismo del collagene inducendo degradazione dello stesso mediante l'incremento dell'attività proteinasica e sintesi di nuovo collagene (7).

Esiste, tuttavia, un'alterazione della proliferazione cellulare del basso tratto urinario legata al deficit ormonale di tipo estrogenico dimostrata negli ultimi anni da studi che hanno rilevato l'iperespressione dell'antigene Ki - 67 nei tessuti di pazienti in post menopausa non trattate con terapia sostitutiva (8).

Studi di cariopicosi e sulla maturazione cellulare, d'altro canto, mettono chiaramente in luce l'intensa attività cellulare dell'epitelio vaginale e dell'uretra versus una netta riduzione nel periodo della menopausa (9).

Infine Hextall ha evidenziato la presenza di recettori per gli estrogeni a livello del centro pontino della minzione (10).

11.3 Fattori di Rischio

Studi epidemiologici condotti su diverse popolazioni rivelano un certo numero di variabili correlate all'incontinenza urinaria insieme a possibili fattori di rischio (11).

Fattori di rischio come il fumo, l'obesità, la menopausa, riduzione della mobilità, tosse cronica, sforzo continuo per stipsi e chirurgia urogenitale non sono stati rigorosamente studiati come invece è stato fatto per la parità e per l'età; questo comporta un limitato processo di inferenza (12).

- Età
- Gravidanza (13)
- Parto (14)
- Menopausa
- Isterectomia (15)
- Obesità (16,17)
- Sintomi urinari

- Limitazioni funzionali
- Disfunzioni Cognitive (18)
- Rischio occupazionale
- Altri fattori

Buchsbaum in un recente studio riguardante la prevalenza dell'incontinenza urinaria e i fattori di rischio per l'insorgenza della stessa in un gruppo di suore nullipare in postmenopausa ha evidenziato i seguenti fattori di rischio che hanno mostrato un'incidenza statisticamente significativa: (19)

- BMI
- HRT
- Infezioni urinarie ricorrenti
- Ipertensione
- Artrite
- Depressione
- Isterectomia
- Precedente chirurgia spinale.

Dai risultati ottenuti dal confronto con donne multipare in menopausa si è concluso che anche in assenza di trauma da parto in donne nullipare la prevalenza dell'incontinenza urinaria presenta gli stessi fattori di rischio e che la perdita di urina è legata più a sintomi da sforzo che a quelli da urgenza (19).

Mentre in uno studio thailandese sui fattori di rischio (20) che prendeva in considerazione il fumo di sigaretta, numero di parti spontanei, menopausa, precedenti isterectomie addominali o vaginali e il BMI, solo quest'ultimo è risultato essere correlato in maniera statisticamente significativa con l'insorgenza dell'incontinenza urinaria da sforzo.

11.4 Sintomatologia

“ A Woman’s genital organs are sealed with the signet of sterilità”
(De L’Isere, 1850).

I disturbi del basso tratto urinario nella postmenopausa possono essere particolarmente impegnativi, per i loro importanti effetti sulla qualità di vita delle pazienti.

Per quanto detto nel paragrafo dedicato alla fisiopatologia, si

comprende facilmente come il deficit estrogenico che segue la menopausa conduca alla comparsa di varie sindromi urinarie anche tra loro in apparente antitesi. Al deficit estrogenico possono essere ricondotti *sintomi irritativi urinari* quali pollachiuria diurna e notturna, enuresi, urgenza minzionale, urge incontinenza, tutti spiegabili dall'incrementato contatto dei pressocettori subepiteliali vescicali con l'urina a causa dell'assottigliamento dello strato vescicale superficiale di rivestimento (4); sintomi di incontinenza urinaria durante lo sforzo da far risalire ad un ridotto meccanismo di chiusura uretrale; *sintomi da difficoltoso svuotamento vescicale* per ridotta sintesi, probabilmente, di PGF 2 α ad azione inotropica positiva sul detrusore.

Frequentemente dopo la menopausa vengono diagnosticate *infezioni ricorrenti del basso tratto urinario* e ricordiamo come il deficit estrogenico comporti un alterato metabolismo del glicogeno da parte dei lactobacilli vaginali con conseguente incremento del pH e maggiore suscettibilità alla colonizzazione da parte di batteri patogeni (principalmente enterobatteri). Occasionalmente vengono riferite ematuria macroscopica o il riscontro laboratoristico di microematuria (21).

L'esame obiettivo uroginecologico si basa sull'osservazione dei genitali esterni: la regione vulvo-vaginale appare atrofica, pallida, rugosa, scarsamente umidificata; iperemia e segni di flogosi fanno sospettare infezione vulvo-vaginale. Un segno comune è l'aumento della distanza ano – vulvare.

Sovente è presente ipotonia perineale. Il tono perineale viene valutato empiricamente con il test del muscolo puboccigeo (PC test). In rapporto alla tenuta ed alla validità della contrazione perineale, valutate con le dita indice e medio inserite in vagina, si dà alla contrazione del muscolo un punteggio da 0-3 (assenza di contrazione-contrazione valida e mantenuta contro massima resistenza). In condizioni di ipotonia perineale i punteggi oscilleranno tra 0 e 1. La mobilità dell'uretra viene valutata con il Q – tip test, indagine diagnostica semplice ma dibattuta: in rapporto alla mobilità dell'uretra sotto colpi di tosse si rileva una condizione di fissità, di normale mobilità o di ipermobilità dell'uretra. Si esegue uno stress test in

posizione litotomica o ortostatica per evidenziare la presenza o meno di perdite urinarie con lo sforzo (22).

Nelle pazienti con incontinenza urinaria vanno valutati i fattori di rischio che sono, costituzionali (obesità), ostetrici, uroginecologici (cistocele, prolasso uterino), neurologici, comportamentali (caffaina, alcool).

11.5 Diagnostica strumentale

L'*esame delle urine* nelle pazienti in menopausa evidenzia spesso la presenza di nitriti, leucocituria con associata o meno batteriuria. Vista l'età delle pazienti l'*esame batteriologico delle urine* va sempre eseguito con l'indicazione alla ricerca non soltanto dei germi comuni, ma anche dei miceti, micoplasmi ed ureoplasma. I test di funzionalità renale (azotemia, creatininemia, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺) ed il dosaggio della glicemia vanno sempre eseguiti.

L'*ecografia sovrapubica dell'apparato urinario* con valutazione del residuo post minzionale va eseguita routinariamente, trattandosi di un'indagine non invasiva in grado di fornirci molte importanti informazioni (23).

L'*ecografia dinamica transvaginale e l'ecodoppler uretrale* sono in grado di fornirci, la prima importanti informazioni sulla dinamica uretrale in fase di riempimento vescicale (meccanismi di continenza) e di svuotamento (meccanismo di apertura), la seconda sullo stato di vascolarizzazione e quindi, indirettamente, di ipoestrogenizzazione uretrale. Non sono ancora delle metodiche validate, pur possedendo i requisiti di indagini altamente promettenti in termini rapporto invasività/affidabilità.

L'esame principe nella diagnostica delle disfunzioni vescico-uretrali è rappresentato dall'*indagine urodinamica*, (24) l'unico strumento diagnostico che ci consente di individuare la natura dei disturbi funzionali urologici di cui è affetta. Essa consta di alcuni tests: il *Profilo Pressorio Uretrale*, la determinazione del *Valsalva Leak Point Pressure*, *Cistomanometria*, *l'Uroflussometria*, *lo studio Pressione/Flusso*. Il *Profilo Pressorio Uretrale*, che valuta le resistenze offerte dalla parete dell'uretra ad un flusso di acqua o di gas

a velocità costante nel metodo di Brown e Wickham, ci dà l'idea complessiva della tenuta dei meccanismi sfinterici e quindi degli stadi fisiopatologici suggestivi di IUS di tipo III che viene sospettata per valori compresi tra 20 e 30 cm H₂O.

Il Valsalva Leak Point Pressure viene definito come il più basso punto di pressione addominale (vescicale) in grado di provocare fuoriuscita di urina dal meato uretrale esterno: viene valutato nel corso di riempimento vescicale. Classicamente secondo quanto proposto da McGuire nel 1994 (25), valori inferiori ai 60 cm H₂O individuano basse resistenze sfinteriche con il sospetto di incontinenza da sforzo di tipo III, mentre per valori superiori a 60 cm H₂O un'incontinenza da sforzo da cause anatomiche (tipo I o II).

La cistomanometria, cioè la valutazione delle modificazioni pressorie endovesicali durante la fase di riempimento, è utile nella diagnosi dell'iperattività detrusoriale sensoriale e/o motoria (26). Nel primo caso la bassa capacità vescicale (generalmente intorno ai 200-250 ml.) si accompagna ad un comportamento detrusoriale cosiddetto "stabile" cioè caratterizzato dall'assenza di contrazioni involontarie del muscolo detrusore; nel secondo caso queste onde di contrazione anomale sono presenti, ad un volume di riempimento e con un'ampiezza variabili. Queste caratteristiche cistomanometriche costituiscono il presupposto fisiopatologico della vescica iperattiva, della sindrome clinica cioè caratterizzata da aumentata frequenza minzionale, urgenza minzionale fino all'incontinenza da urgenza. Delle volte all'esame urodinamico si può evidenziare una riduzione della compliance. Questa evenienza è spiegata dalle alterazioni trofiche della mucosa vescicale alle quali si associano delle alterazioni della vascolarizzazione con conseguente ischemia e fibrosi che determinano alterata distensibilità detrusoriale. Lo studio Pressione/Flusso o Istantanea minzionale, consente di dirimere, anche se sovente non con certezza, quali casi di ritenzione urinaria sono dovuti ad ostruzione uretrale al flusso urinario e quali invece ad una condizione di ipocontrattilità detrusoriale.

La uretrocistoscopia ci fornisce indicazioni sulla presenza o meno di lesioni organiche vescico-uretrale, quali stenosi retromeatali, irregolare pervietà, a riposo o sotto sforzo, del collo vescicale, stato tro-

fico delle mucose uretro-trigonale, comunemente alterato in donne di età menopausale, nonché sulla presenza di lesioni neoplastiche endovesicali, sulla sede, aspetto e natura dell'eiaculato ureterale (27).

11.6 Terapia

Il trattamento dei disturbi urogenitali in menopausa si avvale di fisioterapia, di terapia medica, endoscopica e chirurgica (28).

Gli esercizi di riabilitazione dei muscoli del pavimento pelvico sono efficaci nel trattamento della incontinenza urinaria da stress (IUS) e dell'incontinenza mista (IM) (29-30), mentre sono insufficienti le evidenze della loro efficacia nel trattamento dell'incontinenza da urgenza (IU) (31).

Gli esercizi di riabilitazione del pavimento pelvico devono essere considerati la prima scelta di terapia da offrire alla paziente affetta da incontinenza da stress o mista. **Forza Raccomandazione A**

Nelle pazienti affette da incontinenza da urgenza, gli esercizi di riabilitazione del pavimento pelvico vanno inclusi in un programma terapeutico più ampio (32). **Forza Raccomandazione D, Livello VI**

11.6.1 Terapia medica

Le infezioni urinarie ricorrenti vengono trattate in maniera mirata, sulla base dell'antibiogramma, con antibiotici o antimicotici specifici. Diversi trial propongono il trattamento "long term" con diversi fluorchinolonici per la prevenzione delle recidive (pefloxacina, cinoxacina, ofloxacina, rufloxacina) (33-34). **Forza Raccomandazione B, Livello II**

La terapia medica trova indicazione nei casi di iperattività sensoriale (ridotta capacità cistometrica) e/o motoria (presenza di instabilità detrusoriale o ridotta compliance detrusoriale) della vescica, e tende al miglioramento dei sintomi irritativi urinari della paziente.

La *ossibutinina*, la *tolteridina* e il *cloruro di tropsio* sono efficaci nel ridurre l'iperattività detrusoriale e di conseguenza agiscono sullo stimolo, con o senza incontinenza da urgenza (35-38).

I farmaci deprimono le contrazioni volontarie e involontarie del detrusore, bloccando i recettori muscarinici sulla vescica.

Gli effetti collaterali dei farmaci antimuscarinici sono rappresentati dalla secchezza delle mucose, visione offuscata, dolorabilità addominale, nausea e vertigine. Raramente si riscontra ritenzione urinaria. L'ossibutinina ad immediato rilascio, è il farmaco con maggiori effetti collaterali (35-37,39). **Forza Raccomandazione A, Livello I**

Il *flavoxato sodico* inibisce la muscolatura liscia della vescica, non stante non abbia azione antimuscarinica. Studi di efficacia sulla sua attività risultano discordanti; alcuni equivalgono la sua efficacia alla ossibutinina, mentre altri non evidenziano alcun effetto (40). **Forza Raccomandazione A, Livello I**

Gli antidepressivi triciclici hanno dimostrato la loro efficacia nell'incontinenza da urgenza, ma non esistono trial clinici controllati che evidenziano il loro uso nell'iperattività detrusoriale e la loro cardiotoxicità ne limita l'utilizzo.

11.6.2 Terapia chirurgica

La scelta chirurgica è indicata in caso di incontinenza da sforzo e di tipo misto.

Il trattamento chirurgico dell'incontinenza da stress può essere preso in considerazione successivamente al fallimento della terapia riabilitativa del pavimento pelvico.

I numerosi studi relativi alla terapia chirurgica per l'incontinenza da stress sono principalmente di tipo osservazionale con scarsi trial clinici controllati randomizzati.

Gli interventi (colporrafia anteriore) sulla *parete vaginale anteriore* hanno un ruolo nel trattamento nel prolasso senza incontinenza. Tuttavia questa procedura risulta essere meno vantaggiosa di un intervento di sospensione retropubica per via addominale (41). Entrambe le procedure sono state sostituite dalle tecniche di Sling (42). **Forza Raccomandazione A**

Il procedimento chirurgico significativamente vantaggioso nell'incontinenza da stress è la colposospensione di Burch che presenta un "continence rate" pari a 85-90 % ad un anno, anche se a 5 anni scende al 70%, dimostrandosi comunque il miglior tipo di trattamento (43). **Forza Raccomandazione A**

Il ruolo degli interventi sovrapubici, come la Marshall-Marchetti-Krantz, le correzioni paravaginali e le colposospensioni laparoscopiche, non s'è stato dimostrato chiaramente dagli studi clinici controllati (44). **Forza Raccomandazione B**

Le sospensioni ad ago non dovrebbero essere utilizzate a causa della maggiore possibilità rispetto alle procedure di sospensione retropubica (45).

Le procedure di Sling vengono utilizzate in caso di incontinenza urinaria da sforzo associata a ipermobilità uretrale con l'impiego o di materiale autologo (fascia lata) o eterologo (pericardio bovino, dacron, fascia lata cadaverica) (46,47). Con questa tecnica chirurgica ci si prefigge di ottenere sia la stabilizzazione cervico-uretrale (anomalia anatomica) che di incrementare le resistenze sfinteriche intrinseche, ridotte al venir meno dell'azione estrogenica (28).

Tale tecnica favorisce un "continence rate" approssimativamente dell'80% con un miglioramento del 90% (48). **Forza Raccomandazione A**

Nei casi di IUS di tipo III con fissità dell'uretra, il solo difetto funzionale consiste nella riduzione delle resistenze uretrali intrinseche: trovano indicazione le tecniche di "bulking" periuretrale, ottenuto con l'iniezione nella sottomucosa uretrale per via endoscopica, peri o transuretrale, di materiale eterologo quale Teflon, collagene bovino, silicone, idrossiapatite calcica o autologo come il tessuto adiposo (28).

Comunque queste procedure presentano un tasso di successo inferiore alle altre tecniche (49,50). **Forza Raccomandazione B**

Di relativamente recente introduzione è la neuromodulazione sacrale, che trova indicazione nei casi di iperattività detrusoriale (51,52). Consiste nella stimolazione della radice posteriore di S3. Con la modulazione delle afferenze di questa radice sacrale, si otterrebbe una inibizione centrale delle efferenze parasimpatiche con riduzione dell'iperattività detrusoriale. Si attua in due tempi: nel primo, test di prova, si provvede alla posa, per via per cutanea e generalmente in anestesia locale, di un elettrodo in S3 che viene collegato ad uno stimolatore esterno: se il test di prova, della durata variabile da 7 a 20 giorni, ha successo, relativamente alla risposta

sintomatologica della paziente, si provvede all'impianto definitivo, in sede sottocutanea, di un pace-maker collegato all'elettrodo in S3; in caso contrario si procede alla rimozione dell'elettrodo.

Tale metodica trova indicazione anche nei casi di ritenzione urinaria da ipocontrattilità detrusoriale con una base fisiopatologica tuttavia meno chiara. Forza Raccomandazione C

11.7 Ruolo della terapia estrogenica sostitutiva

Il ruolo della terapia ormonale estrogenica sostitutiva è ormai codificato per alcuni disturbi urogenitali, mentre piuttosto dibattuta è la loro efficacia sulla statica pelvica.

La terapia sostitutiva pone in ogni caso la necessità di valutare i rischi, soprattutto di tipo neoplastico, che una stimolazione estrogenica prolungata può comportare a livello dei tessuti estrogeno – sensibile.

Prima di iniziare il trattamento ormonale sostitutivo, e poi ogni anno, sono necessari una valutazione ginecologica, visita senologica e mammografia. I composti estrogenici possono essere assunti per via orale, transdermica, o topica, vaginale, mediante l'applicazione di creme o capsule ginecologiche.

L'uso delle creme topiche prevede l'utilizzo di estriolo o promestriene, derivato estrogenico di sintesi ad azione locale e scarso assorbimento sistemico. È stato ampiamente dimostrato che la terapia sostitutiva estrogenica favorisce la ricolonizzazione dei lactobacilli, riducendo sia il pH vaginale sia la proliferazione dei gram-negativi e degli uropatogeni fecali.

Una bassa dose di terapia estrogenica riduce l'incidenza delle infezioni ricorrenti del tratto urinario (53).

Raz e Stamm (4) mostrano che le creme estrogeniche vaginali erano significativamente più efficaci che il placebo nel ridurre l'incidenza delle infezioni del tratto urinario, suggerendo con il basse dosi di estrogeno topico può essere adeguato per queste condizioni. Alternativamente basse dosi di cortico – steroidi con la somministrazione di prednisolone 15 mg / die il primo mese, 10 mg / die il secondo mese e 5 mg / die il terzo mese possono essere utilizzate nei disordini urogenitali.

La Cardozo nella sua meta – analisi del trattamento estrogenico nel management dell'incontinenza urinaria dopo la menopausa - giunge alla conclusione che la terapia sostitutiva ormonale migliora soggettivamente l'incontinenza urinaria nelle donne in menopausa (54). **Forza Raccomandazione B, Livello II**

Tuttavia, altri studi hanno dimostrato una non significativa influenza sulle perdite involontarie di urine, malgrado un effetto significativo sulla pressione di chiusura uretrale.

Interessante è altresì uno studio giapponese sugli effetti della terapia transdermica con estrogeni condotto da un gruppo giapponese dove la terapia ormonale sostitutiva viene effettivamente considerata efficace nelle incontinenze urinarie insorgenti nella menopausa (55).

Grady e coll. (56) hanno condotto uno studio su 2763 pazienti in menopausa di età inferiore agli 80 anni. Sono stati creati 2 gruppi di controllo: quelli trattati con estro – progestinici ed il gruppo di controllo placebo. **Livello II**

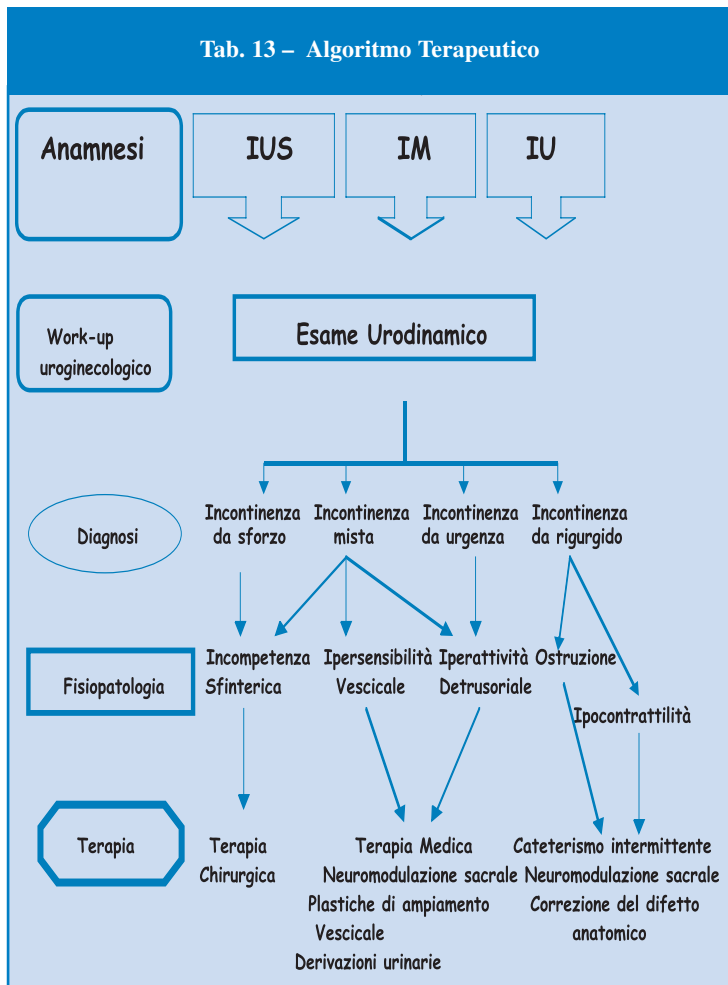
Le conclusioni sono state che la terapia orale con estro – progestinici era associata ad un peggioramento dell'incontinenza urinaria nelle donne in menopausa più anziane. Si raccomanda in tale studio, quindi, di non utilizzare la terapia sostitutiva ormonale nelle pazienti con incontinenza urinaria. **Forza Raccomandazione A**

La terapia estrogenica sostitutiva è considerata valida, al momento attuale, più sulla sintomatologia irritativa urinaria che sui sintomi di incontinenza urinaria da sforzo: probabilmente per la più esclusiva azione trofica svolta dagli ormoni estrogeni sulle cellule epiteliali di rivestimento vescico-uretrale (57); nel determinismo dell'incontinenza urinaria da sforzo entrano in gioco altri fattori che non sono correggibili dalla semplice somministrazione, topica o sistemica, di ormoni estrogeni (statica pelvica, antecedenti ostetrici e ginecologici, patologie del metabolismo, senescenza (57.)) **Forza Raccomandazione B, Livello I**

Nel 2005 sono stati pubblicati i dati del WHI relativi all'effetto degli estrogeni coniugati equini (ECE) e del medrossiprogesterone acetato (MAP) sull'incontinenza urinaria (58), nelle donne con e senza utero, dopo un anno di terapia. Dai risultati del WHI è emerso che gli ECE da soli o in associazione con il MAP, dopo un anno di

terapia, aumentano il rischio di sviluppare l'incontinenza urinaria di qualsiasi tipo (da stress, da urgenza e mista) nelle donne continenti e peggiorano l'incontinenza urinaria nelle donne già incontinenti. Pertanto gli AA concludono che l'HRT non è indicata per la prevenzione e/o il trattamento dell'incontinenza urinaria (58).

Tab. 13 – Algoritmo Terapeutico



Bibliografia

1. Cervigni M.: *Hormonal influences in the Lower Urinary Tract*. In Raz (edr): *Female Urology*. WB Saunders Coy, 1996; pp 539 – 559.
2. Ricardo F. Sánchez-Ortiz, Ze Wang et al. *Estrogen modulates the expression of myosin heavy chain in detrusor smooth muscle*. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C433-C440.
3. Tapp AJ, Cardozo L. *The postmenopausal bladder* *Br J Hosp Med* 1986; 35(1):20-3
4. Stamm WE, Raz R. *Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections*. *Clin Infect Dis* 1999; 28(4):723-5.
5. Risk DE, Raaschou T, Mason N, et al. *Evidence of progesterone receptors in the mucosa of the urinary bladder*. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35(4):305-9.
6. Parsons CL, Schmidt JD. *Control of recurrent lower urinary tract infection the postmenopausal woman*. *J Urol* 1982; 128(6):1224-6.
7. Jackson S, James M, Abrams P. *The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal woman with genuine stress incontinence*. *BJOG* 2002; 109(3): 339-44.
8. Blakerman PJ, Hilton P, Bulmer JN. *Cellular proliferation in the female lower urinary tract with reference to oestrogen status*. *BJOG* 2001; 108(8):813-6.
9. Ferrara Cm, Lynch NA, Nicklas BJ, et al. *Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and premenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4166-70.
10. Hextall A, Cardozo L. *The role of estrogen supplementation in lower urinary tract dysfunction*. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12(4):258-61.
11. Rekers H, Drogendijk AC, Valkenburg H et al. *Urinary Incontinence in women from 35 to 79 years of age: prevalence and consequences*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43:229.
12. Milsom I, Ekelund P, Molander U et al. *The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women*. *J Urol* 1993; 149:1459.
13. Burgio KL, Locher JL, Zyczynski H. et al. *Urinary incontinence during pregnancy in a racially mixed sample: characteristics and predisposing factors*. *Int Urogynaecol J Pelvic floor Dysfunc* 1996; 7:69.
14. Metani S. *Urinary Incontinence in pregnancy and puerperium*. *Orv Hetil* 1992; 133:2551.

15. Thakar R, Manyonda I, Stanton S et al. *Bladder, bowel and sexual function after hysterectomy for benign conditions*. Br J Obstet Gynecol 1997; 104:983.
16. Takamura S, Hiyake K and Takeushi J. *The relation between overweight and urinary incontinence in postmenopausal women: A case control study*. J North Amer Menopause Soc 1994; 1:199.
17. Mommsen S and Foldspang A. *Body Mass Index and adult female urinary incontinence*. World J Urol 1994; 12:319.
18. Hergoz AR, Fultz NH, Brock BM et al. *Urinary incontinence and psychological distress among older adults*. Psychol Aging 1988; 3: 115.
19. Buchsbaum GM, Chin M, Glantz C et al. *Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in a cohort of nuns*. Obstet Gynecol 2002; 100(2):226-9.
20. Jueng-Anuwat P, Roongruangsilp U, Kochakarn W et al. *Risk factors for stress urinary incontinence in middle aged and elderly Thai women*. J Med Assoc Thai 2001; 84(8):1121-5.
21. Cardozo L. *Postmenopausal cystitis*. BMJ 1996; 313:129.
22. Ouslander JG, Leach GE, Staskin DR. *Simplified tests of lower urinary tract function in evaluation of geriatric urinary incontinence*. J Am geriatr Soc 1989; 37 (8): 706-14.
23. Benson JT. *Ultrasound evaluation of female urinary incontinence*. Int Urogynecol 1990; 1(1):7-11
24. Diokno AC. *Diagnostic categories of incontinence and the role of urodynamic testing*. J Am Geriatr Soc 1990; 38 (3):300-05.
25. Mc Guire EJ. *Disorders of the control of bladder contractility*. In: Kursh ED, McGuire EJ, editors. Female urology. Philadelphia:Lippincott. 1994; pag 75-82.
26. Diokno A.C. *Combined cystometry and perineal electromyography in the diagnosis and treatment of neurogenic urinary incontinence*. J Urol 1976; 115 (2): 161-3.
27. Scotti R.F. *Predictive value of urethroschopy in genuine stress incontinence and vesical instability*. Int Urogycol J 1993; 4 (5): 255-8.
28. Samsioe G. *Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders*. Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 41(2):136-41.
29. Hay Smith EJC, Berghmans LCM, Hendriks HJM. *Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women*. In: The Cochrane Libr, Issue 2, 2004. Chichester, UK. John Wiley & Sons, Ltd.
30. Berghmans LC, Hendrik HJ, BO K et al. *Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a system review of randomized clinical trial*. Br J Urol 1998; 82 (2): 181-91.

- 31 Berghmans LC, Hendrik HJ, De Bie RA et al. *Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trial.* BJU Int 2000; 85 (3): 254-63.
- 32 Wilson PD, Bo K, Hay-Smith J et al. *Conservative treatment in women.* In: Abram P, editors. *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence 2001.*
- 33 Raz R, Stamm WE. *A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections.* N Engl J Med 1993; 329:753-6.
- 34 Roberts JA, Kaack MB, Harrison RM et al. *Bladder infection in the menopausal monkey.* J Urol 1999; 162(1):254.
- 35 Frohlich G, Bulitta M, Strosser W et al. *Trospium chloride in patients with detrusor overactivity: meta-analysis of placebo controlled, randomized, double blind, multi center trial on the efficacy and safety of 20 mg trospium chloride twice daily.* Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40 (7): 295-303.
- 36 Harvey MA, Baker K, Well GA et al. *Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: a meta-analysis.* Am J Obstet Gynecol 2002; 185 (1): 56-61.
- 37 Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G et al. *Anticholinergic drugs vs placebo for overactive bladder syndrome in adult.* In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 38 Haeusler G, Leitich H, Van Trotsenburg M et al. *Drug Therapy of urinary urge incontinence: a systematic review.* Obstet Gynecol 2002; 100(5 pt 1): 1003-16.
- 39 Lee JG, Hong JY, Choo MS et al. *Tolterodine: as effective but better tolerated than oxybutynin in Asian patients with symptoms of overactive bladder.* Int J Urol 2002; 9 (5): 247-52.
- 40 Chapple CR, Parkhouse H, Gardener C et al. *Double blind, placebo controlled, cross over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability.* Br J Urol 1990; 66 (5): 491-4.
- 41 Glazener CM, Cooper K. *Anterior vaginal repair for urinary incontinence in women.* Cochrane Database Syst Rev 2003.
- 42 Leac GE, Dmochowski et al. *Female stress urinary incontinence clinical guidelines.* J Urol 1997; 158: 875-80.
- 43 Lapitan MC, Cody DJ, Grant AM. *Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women.* Cochrane Database Syst Rev 2003.
- 44 Raz S, Sussman EM, Ericksen DB et al. *The raz bladder neck suspension; results in 206 patients.* J Urol 1992; 148: 845-50.
- 45 Glazener CM, Cooper K. *Bladder neck needle suspension for uri-*

nary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2002.

46 Bidmead J, Cardozo L. *Sling techniques in the treatment of genuine stress incontinence*. BJOG 2000; 107: 147–56.

47 Singla AK. *The use of cadaveric fascia lata in the treatment of stress urinary incontinence in women*. Br J Urol 2000; 85: 264–9.

48 Ward KL, Hilton P, Browning J. *A randomised trial of colposuspension and tension free vaginal tape for primary genuine stress incontinence*. Neurourol Urodyn 2000; 19: 386–8.

49 Radley SC, Chapple CR, Mitsogiannis JC et al. *Transurethral implantation of macroplastique for the treatment of female stress urinary incontinence secondary to urethral sphincter deficiency*. Eur Urol 2001; 39: 383-9

50 Sheriff MS, Foley S, McFarlane J et al. *Endoscopic correction of intractable stress incontinence with silicone micro-implants*. Eur Urol 1997; 32: 284-8

51 Schmidt R.A. *Application on neurostimulation in urology*. Neurourol Urod 1988; 7: 585.

52 Bosch J.L.H.R, Groen J. *Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: results of chronic electrical stimulation using an implantable neural prosthesis*. J Urol 1995; 154: 504.

53 Koloszar S, Kovacs L. *Treatment of climacteric urogenital disorders with an estriol – containing ointment*. Orv Hetil 1995; 136(7):343-5

54 Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. *Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee*. Obstet Gynecol 1994; 83(1):12-8.

55 Matsumoto S, Sugiyama T, Hanai T et al. *A study of the clinical effect of estradiol transdermal therapeutic system alone on pollakisuria and urinary incontinence in postmenopausal woman*. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 2000; 91(5).501-5.

56 Grady D, Brown JS, Vittnghoff E et al. *The HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement study*. Obstet Gynecol 2001; 97(1):116-20.

57 Cardozo L, Lose G, McClish D et al. *A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2001; 12(1):15-20.

58 Hendrix SI, Cochrane BB, Nygaard IE et al. *Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence*. JAMA 2005; 293: 935-948.