

## La neuromodulazione delle radici sacrali nel trattamento dei disturbi funzionali del basso tratto urinario: risultati a lungo termine del GINS

F. CAPPELLANO in rappresentanza del GINS<sup>(\*)</sup>

Policlinico Multimedia, Sesto San Giovanni (Milano)

(\*) Ospedale di Bressanone, CTO-CRF di Torino, Ospedale Ca' Foncello di Treviso, Ospedale Careggi di Firenze, Ospedale Franchini di Montecchio Emilia, Ospedale Fornaroli di Magenta, Ospedali Riuniti di Bergamo, Ospedale San Carlo di Nancy di Roma e Ospedale S. Anna di Como, INRCA, Az Osp S.M. degli Angeli di Pordenone di Ancona, ASL Civitanova Marche, Osp. Maggiore della carità di Novara, Osp. Di Pescara, Nuovo Policlinico Le Scotte di Siena, Osp. Civile di Desio, Ospedale Vittorio Emaluele di Catania, Campus Biomedico di Roma, Spedali civili di Brescia, Ospedale Civile di Dolo, Ospedale Clinico Universitario di Padova, Ospedale Borgo Roma di Verona, Ospedale S. Raffaele di Milano, Spedali Civili di Brescia, Osp. Generale S.G. Calibita Fatebenefratelli di Roma, Ospedale Cannizzaro di Catania, CTO di Napoli, Ospedale di Desio, Ospedale S. Giovanni Rotondo, Ospedale Sacro Cuore Negrar di Verona, Spedali Riuniti S. Chiara di Pisa, Ospedale S. Giovanni di Dio di Salerno, Ospedale Umberto I di Siracusa, Ospedale Cardinale Panico Tricase, Policlinico Umberto I di Ancona, Ospedale di Melegnano

**Riassunto:** Negli ultimi 15 anni la neuromodulazione sacrale (NMS) si è rivelata una terapia efficace nel trattamento di varie patologie disfuncionali del basso tratto urinario (incontinenza urinaria da vescica iperattiva, sindrome urgenza frequenza e ritenzione urinaria non ostruttiva). Sono numerose le esperienze internazionali che riportano dati sull'efficacia clinica della NMS e tra queste quella del Gruppo Italiano di Neuromodulazione Sacrale (GINS). Complessivamente il Registro Nazionale del GINS ha arruolato, dal 1997 ad oggi, 248 pazienti di cui 38 (15.3%) hanno raggiunto almeno 4 anni di follow up (Long Term Follow Up), con un valore medio sul campione di  $4.8 \pm 0.7$  anni (mediana 5 anni, range 4-7 anni). La popolazione del campione relativo al LTFU (Long Term Follow Up) è costituita da 30 femmine (78.9%) e 8 maschi (21.1%) con una età media di  $49 \pm 15$  anni (mediana 51 anni). I pazienti affetti da incontinenza urinaria sono 23 (60.5%) mentre i rimanenti 15 (39.5%) sono ritenzionisti. 27/38 (71%) pazienti sottoposti ad impianto definitivo di uno stimolatore delle radici sacrali per disfunzioni minzionali hanno mantenuto i benefici ottenuti con la NMS ad un follow up medio di circa 5 anni, con risultati sostanzialmente sovrapponibili nei 2 gruppi. I dati sono sovrapponibili a quelli pubblicati nello studio del 2001 e del 2002 con follow up medio di 18 mesi e ad altri presenti in letteratura.

**Parole chiave:** neuromodulazione delle radici sacrali; incontinenza urinaria; ritenzione urinaria.

### SACRAL ROOT NEUROMODULATION FOR THE TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTIONS. LONG TERM RESULTS FROM THE GINS

**Abstract:** In the last 15 years sacral root neuromodulation (SRS) has revealed to be an effective therapy for the treatment of several dysfunctions of lower urinary tract (urge incontinence, urgency frequency syndrome and non obstructive urinary retention). International experiences report data on the clinical effectiveness of the SRS and among these that of the Italian Group of Sacral Neuromodulation (GINS). Altogether the National Register of the GINS has recruited, since 1997 to 2006, 248 patients of which 38 (15.3%) have reached at least 4 years of follow up (Long Term Follow Up), mean  $4.8 \pm 0.7$  years (range 4-7). The population of the group related to the LTFU (Long Term Follow Up) includes 30 females (78.9%) and 8 males (21.1%),  $49 \pm 15$  years of age. Patients complain urinary incontinence (23, 60.5%) and urinary retention (15, 39.5%). Seventy one per cent of the patients (27/38) submitted to a definitive implant of a sacral root stimulator for lower urinary dysfunctions have maintained the benefits obtained with the SRS to a mean follow up of 5 years, with results substantially overlapping in the 2 groups. The data are similar to those published in the study of 2001 and 2002 with a mean follow up of 18 months and to the others reported in the literature.

**Key words:** sacral root neuromodulation; urinary incontinence; urinary retention.

### INTRODUZIONE

Negli ultimi 15 anni la neuromodulazione sacrale (NMS) si è rivelata una terapia efficace nel trattamento di varie patologie disfuncionali del basso tratto urinario (incontinenza urinaria da vescica iperattiva, sindrome urgenza frequenza e ritenzione urinaria non ostruttiva). Recentemente la stessa terapia si è dimostrata promettente anche nel trattamento dell'incontinenza fecale e della stipsi idiopatica (oltre alla sindrome da ostruita defecazione).

Sono numerose le esperienze internazionali che riportano dati sull'efficacia clinica della NMS e tra queste quella del Gruppo Italiano di Neuromodulazione Sacrale (GINS).<sup>1-6</sup>

L'esperienza del GINS nasce nel 1997 e nel 2001 venivano pubblicati i dati retrospettivi e prospettici relativi a 196 pazienti affetti da disfunzioni del basso tratto urinario,<sup>5</sup> seguiti sempre nel 2001 dalla pubblicazione dei risultati relativi all'impatto positivo della NMS sulla qualità di vita, utilizzando un nuovo questionario dominio specifico per l'incontinenza.<sup>6</sup>

Parte dello studio (retrospettivo) faceva riferimento ai pazienti sottoposti ad impianto definitivo fino al Maggio 1998, data in cui l'arruolamento assumeva le caratteristiche di uno studio prospettico, includendo nuovi parametri di analisi come per esempio la valutazione della qualità di vita per i pazienti incontinenti ed un test psicometrico per i pazienti ritenzionisti.

Da circa 3 anni l'arruolamento si è ridotto significativamente fino ad annullarsi, in relazione ai dati clinici ormai stabilizzati, al minore interesse scientifico da parte di molti

dei Centri inizialmente coinvolti e all'utilizzo di nuove metodiche di impianto e nuovi materiali non più assimilabili a quelli utilizzati all'inizio dell'esperienza della NMS sia in Italia che in tutto il mondo.

Complessivamente il Registro Nazionale del GINS ha arruolato, dal 1997 ad oggi, 248 pazienti di cui 38 (15.3%) hanno raggiunto almeno 4 anni di follow up (Long Term Follow Up), con un valore medio sul campione di  $4.8 \pm 0.7$  anni (mediana 5 anni, range 4-7 anni). In questo periodo 4 pazienti sono stati espantati (10.5%) e 4 IPG sono stati sostituiti per esaurimento (10.5%).

Le complicanze totali sono state pari al 16.5% (tutte minori).

### CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ARRUOLATI

La popolazione del campione relativo al Long Term Follow Up è costituita da 30 femmine (78.9%) e 8 maschi

TABELLA 1. – Baseline vs. LTFU - Pazienti con sintomi da vescica iperattiva.

Parametro	Baseline	LTFU	p-value
Frequenza minzionale	13±7	8±5	<0.0001
Volume medio minzione	126±25	224±118	<0.0001
N. episodi incontinenza	4.9±3.4	1.1±2.7	0.015
N. pannolini	4.0±2.4	1.3±2.0	0.003
QoL	52±15	85±21	<0.0001

TABELLA 2. – Baseline vs. LTFU - Pazienti ritenzionisti non ostruttivi.

Parametro	Baseline	LTFU	p-value
Frequenza minzionale	3±4	4±3	0.496
Volume medio minzione	45±63	230±148	0.012
Residuo medio minzione	300±140	81±113	0.016
N.cateterismi/die	4±1.3	1.6±3.9	0.169

(21.1%) con una età media di 49 ± 15 anni (mediana 51 anni).

I pazienti affetti da incontinenza urinaria sono 23 (60.5%) mentre i rimanenti 15 (39.5%) sono ritenzionisti.

Analizzando i dati relativi ai parametri valutati all'arruolamento e al LTFU nel gruppo dei pazienti affetti da sintomi da vescica iperattiva (incontinenza da urgenza, sindrome urgenza frequenza) emergono i risultati riportati nella tabella 1.

Analizzando i dati relativi ai parametri valutati all'arruolamento e al LTFU nel gruppo dei pazienti affetti da ritenzione urinaria cronica non ostruttiva, emergono i risultati riportati nella tabella 2.

#### CONSIDERAZIONI

Nonostante un campione relativamente esiguo rispetto al numero totale dei pazienti arruolati nel Registro Nazionale emergono dei dati sicuramente interessanti:

– 27/38 (71%) pazienti sottoposti ad impianto definitivo di uno stimolatore delle radici sacrali per disfunzioni minzionali hanno mantenuto i benefici ottenuti con la NMS ad un follow up medio di circa 5 anni, con risultati sostanzialmente sovrapponibili nei 2 gruppi. I dati sono sovrapponibili a quelli pubblicati nello studio del 2001 e del 2002 con follow up medio di 18 mesi e ad altri presenti in letteratura.

– I benefici della NMS rilevati a lungo termine sono presenti in maniera evidente fin dal 1° anno di follow up e vengono mantenuti inalterati nel tempo una volta ottenuti.

– I non responders hanno risultati scadenti a partire già dal 6° mese di follow up e nonostante ripetuti tentativi di riprogrammazione dell'IPG e variazione delle modalità di stimolazione ( monopolare, bipolare) difficilmente ottengono benefici nel tempo.

– L'incremento delle score relativo alla QoL nei pazienti affetti da sintomi da vescica iperattiva è un indicatore affidabile del successo a lungo termine della NMS, correlato in maniera significativa alla diminuzione del numero degli episodi di incontinenza, della frequenza minzionale, del numero di pannolini utilizzati e all'incremento del volume minzionale.

– Esistono alcune possibili spiegazioni relative alla causa dell'insuccesso del trattamento a lungo termine come un possibile effetto placebo del test di prova (soprattutto nei pazienti ritenzionisti), una sensibilità temporale (3 giorni) insufficiente del test di stimolazione temporanea (PNE test) ed una inadeguata selezione dei pazienti per concomitanti disturbi psichiatrici non riconosciuti o non correttamente indagati al momento dell'arruolamento del paziente.

– Le complicanze legate alla metodica (16.5%) si sono rivelate complessivamente accettabili in termini di reinterenti per malfunzionamento dell'impianto, infezioni, dolore a livello della tasca cutanea in sede di posizionamento dell'IPG ed espianto di tutto il sistema di stimolazione (quest'ultimo quasi esclusivamente in pazienti affetti da ritenzione urinaria idiopatica).La percentuale è inferiore a quella riportata in altri studi relativamente a campioni omogenei al nostro e con follow up sovrapponibile.

– In pazienti che lamentano una perdita dell'effetto terapeutico della NMS a breve termine una revisione chirurgica,

come si poteva credere in passato, non riesce quasi mai a ripristinarlo, anche cambiando sede di impianto a livello dei forami sacrali controlaterali, tentando una stimolazione bilaterale o insistendo su continue riprogrammazioni. Spesso l'unica alternativa è quella di una stimolazione del nervo pudendo sotto monitoraggio elettrofisiologico, come sta emergendo da alcuni studi pilota, dopo aver studiato i pazienti da un punto di vista neurofisiologico e con l'utilizzo di neuroimaging in casi particolarmente complessi e/o compromessi.

#### CONCLUSIONI

I risultati del nostro e di altri studi internazionali, con follow up ormai adeguati, dimostrano che la NMS consente di ottenere ottimi risultati a lungo termine in pazienti affetti da disfunzioni del basso tratto urinario non responsive a terapie conservative.<sup>7-8</sup>

La metodica risulta essere sicura, poco invasiva, non distruttiva e reversibile e quindi rappresenta una valida alternativa terapeutica a metodiche chirurgiche classiche come per esempio la miomectomia del detrusore o la enterocistoplastica di ampliamento. Il continuo progresso legato all'introduzione di una metodica di impianto percutanea mini-invasiva, l'utilizzo del tined lead anche per il test di prova, la miniaturizzazione dell'IPG, i continui miglioramenti in termini di diagnosi clinica e valutazione psicométrica dei pazienti e la sempre maggior comprensione dei meccanismi neurofisiologici alla base delle disfunzioni del basso tratto urinario ci consentiranno nel prossimo futuro di migliorare la selezione dei pazienti, aumentare la sensibilità del test di stimolazione temporanea (PNE) ed evitare così complicanze ed insuccessi postoperatori.

Il fine ultimo della ricerca clinica e di base sarà sicuramente quello di individuare dei caratteri predittivi di successo della terapia a lungo termine, che consentano di selezionare in maniera quasi assoluta i pazienti che potranno beneficiare della NMS.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Siegel SW. Management of voiding dysfunction with an implantable neuroprosthesis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 163-170.
2. Janknegt RA, Weil EH, Eerdmans PH. Improving neuromodulation technique for refractory voiding dysfunctions: two stage implant. *Urology* 1997; 49: 358-362.
3. Bosch R, Groen J. Sacral nerve neuromodulation in the treatment of patients refractory motor urge incontinence: long term results of a prospective longitudinal study. *J. Urol* 2000; 163: 1219-1222.
4. Jonas U, Fowler CJ, Chancellor MB, et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention : results 18 months after implantation. *J. Urol* 2001; 165: 15-19.
5. Spinelli M, Bertapelle P, Cappellano F et al. Chronic sacral neuromodulation in patients with lower urinary tract symptoms. *J. Urol* 2001; 166: 541-545.
6. Cappellano F, Bertapelle P, Spinelli M et al. Quality of life assessment in patients who undergo sacral neuromodulation implantation for urge incontinence: an additional tool for evaluating outcome. *J. Urol* 2001; 166: 2277-2280.
7. Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, Schmidt RA, Gajewski JB, Rivas DA, et al. Long-term effectiveness of sacral nerve stimulation for refractory urge incontinence. *Eur Urol*. 2001; 39: 101.
8. Heesakkers J, Bemelmans BL, Van Kerrebroeck EV, Debryne FM. Long term effects of Interstim in patients suffering form urinary incontinence, urgency/frequency syndrome and urinary retention (a prospective study). *Eur Urol Suppl*. 2003; 2: 143.

#### Corrispondenza

F. CAPPELLANO

U.O Urologia - Servizio di Neurourologia

IRCCS Policlinico Multimedica

Sesto San Giovanni (Milano)

E-mail: francesco.cappellano@multimedica.it