



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

58

15 GIU. 2016

DECRETO N. .... DEL .....

OGGETTO: Linee di indirizzo regionali per l'utilizzo di sfinteri urinari artificiali, sling e neurostimolatori sacrali nell'incontinenza urinaria e fecale.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il documento "Linee di indirizzo regionali per l'utilizzo di sfinteri urinari artificiali, sling e neurostimolatori sacrali nell'incontinenza urinaria e fecale" licenziato dal Tavolo Tecnico della Continenza istituito con DGR n.611 del 29.4. 2014.

---

## IL DIRETTORE GENERALE DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

- VISTA la DGR n. 611 del 29.4. 2014 "Istituzione del Tavolo Tecnico della Continenza" (TTC), nella parte in cui assegna al Tavolo stesso il compito di effettuare approfondimenti inerenti ai dispositivi medici ad elevata tecnologia - applicando la metodologia dell'HTA, avvalendosi della collaborazione della Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici (CTR-DM) e del supporto tecnico scientifico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) - , nonché laddove stabilisce che le determinazioni del Tavolo siano recepite con proprio provvedimento;
- VISTO il proprio Decreto n. 137 del 1.8. 2014 "Tavolo Tecnico della Continenza" con cui si procede alla nomina dei componenti del Tavolo Tecnico Continenza;
- RILEVATA la necessità, segnalata nella seduta del TTC del 11.11. 2015, di definire linee di indirizzo regionali per l'utilizzo appropriato dei Dispositivi Medici ad alta tecnologia a maggior impatto di spesa per incontinenza urinaria e fecale, in considerazione del fatto che le categorie di dispositivi medici quali sling maschili e femminili, neurostimolatori sacrali e sfinteri urinari artificiali rappresentano circa il 98% della spesa del 2015 relativa ai dispositivi medici ad alto costo per incontinenza e rilevata da flusso informativo regionale dei consumi dei DM;
- ESAMINATO il documento "Linee di indirizzo regionali per l'utilizzo di sfinteri urinari artificiali, sling e neurostimolatori sacrali nell'incontinenza urinaria e fecale", elaborato dal TTC integrato da ulteriori esperti esterni e licenziato dallo stesso TTC nella riunione plenaria del 27 maggio 2016, con il supporto metodologico del CRUF acquisendo inoltre sullo stesso il parere positivo della CTR-DM nella seduta del 23.3.2016;
- VISTO l'art. 17, c.1, lett. c), del D.L. 6.7. 2011, n. 98 recante "Disposizioni urgenti per la stabilizzazione finanziaria", come convertito in L. 15.7.2011, n. 111, il quale prevede - a decorrere dal 1 gennaio 2013 e in attesa della determinazione dei costi standardizzati sulla base dei livelli essenziali delle prestazioni - l'inserimento di un tetto di spesa del Fondo

Sanitario Nazionale (FSN) per l'acquisto dei dispositivi medici e per l'assistenza protesica a carico del SSN, nonché l'onere in capo alle Regioni di recuperare l'eventuale superamento di tale tetto mediante misure di contenimento della spesa sanitaria regionale o con misure di copertura a carico di altri voci di bilancio;

VISTO infine l'art.15, c. 13, lett. f), del D.L. 6.7.2012, n. 95 come convertito in L. 7.8.2012, n. 135, di definizione del tetto nazionale di spesa per l'acquisto dei dispositivi medici e per l'assistenza protesica a carico del SSN, successivamente rideterminato, con L. 24.12.2012, n. 228 al 4,4 % del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) anche per l'anno 2016.

#### DECRETA

1. di recepire il documento "Linee di indirizzo regionali per l'utilizzo di sfinteri urinari artificiali, sling e neurostimolatori sacrali nell'incontinenza urinaria e fecale", licenziato dal Tavolo Tecnico della Continenza istituito con DGR n.611 del 29.4. 2014, di cui all'**Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;
2. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
3. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende Sanitarie del Veneto;
4. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale



Allegato A al Decreto n. 58 del 15 GIU. 2016

pag. 1/32

**Linee di indirizzo regionali per l'utilizzo di sfinteri urinari artificiali, sling e neurostimolatori sacrali nell'incontinenza urinaria e fecale**

(Documento licenziato dal Tavolo Tecnico della Continenza nella seduta del 27 maggio 2016 ex DGR n. 611 del 29.4. 2014)

**Premessa**

L'Incontinenza Urinaria, definita dall'International Continence Society come "perdita involontaria di urina" rappresenta una condizione in grado di compromettere la qualità della vita di chi ne è affetto e si verifica, secondo quanto riportato nelle linee guida 2011 della European Association of Urology, nel 5-69% delle donne e nel 1-39% degli uomini in età adulta, con una prevalenza maggiore oltre i 65 anni di età\*.

L'incontinenza fecale, ovvero ogni perdita involontaria di gas intestinale, feci liquide o solide, che si protragga per oltre 1 mese in un individuo di più di 4 anni è una condizione invalidante a eziologia multifattoriale, che può comportare una invalidità fisica e psicologica, con progressivo isolamento dalla vita sociale e relazionale. La prevalenza media stimata di questo disturbo nella popolazione generale è del 3,5% delle femmine e del 2,3% dei maschi, con un incremento corrispondente all'aumentare dell'età dei pazienti. Tuttavia, tali percentuali probabilmente sottostimano il fenomeno, a causa dell'imbarazzo dei pazienti a riferire il disturbo. Si sottolinea, inoltre, che la stima della prevalenza dell'incontinenza fecale e anale può essere estremamente variabile a causa delle diverse definizioni utilizzate.

Dati di spesa

Da un'analisi del consumo di dispositivi medici ad alto costo per l'incontinenza urinaria e fecale emerge una spesa di € 1.338.188 e € 1.419.713 rispettivamente per l'anno 2014 e 2015<sup>†</sup> (figura 1 e figura 2).

Alcune categorie di dispositivi hanno un maggior impatto rispetto ad altre. Nel 2014 (figura 1) il 38% della spesa per dispositivi ad alto costo per l'incontinenza urinaria e fecale è stato rappresentato dal consumo di sling femminili, il 38% dai neurostimolatori<sup>‡</sup>, il 20% da sling maschili. Nel 2015 l'impatto sulla spesa di tali categorie di dispositivi si mantiene alto (figura 2), ma emerge un'ulteriore categoria, ovvero gli sfinteri urinari artificiali.

Da una richiesta alle AA.SS relativa al dato di spesa per l'anno 2014 per i dispositivi per assorbenti, raccoglitori, cateteri, sacche e stomie è emerso che tale spesa è di circa €36.000.000,00 e rappresenta il 42% della spesa totale per assistenza protesica. Di questi 36 milioni, il 21% è rappresentato dalle stomie, mentre il restante 79% da altri ausili per incontinenza.

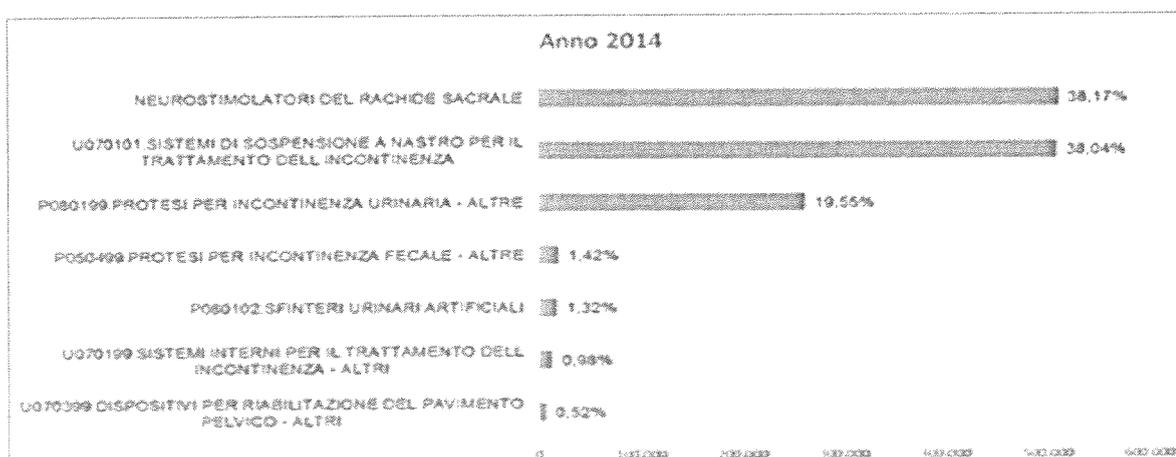


Figura 1. Dispositivi ad alto costo per incontinenza urinaria e fecale: spesa per CND IV livello - Anno 2014

\* L'ampio range di prevalenza dell'UI riflette le differenze nella definizione di UI (da UI che si verifica una volta nell'arco di 12 mesi a UI che si verifica diverse volte al giorno o alla settimana) e nella metodologia di misurazione (interviste telefoniche, questionari o esaminazioni del paziente). Generalmente è due volte più comune nelle donne rispetto agli uomini.

<sup>†</sup> Spesa calcolata per CND. Nel caso di CND non esclusiva, spesa calcolata utilizzando i numeri di repertorio.

<sup>‡</sup> Il dato di spesa per la neuromodulazione sacrale per il trattamento dell'incontinenza potrebbe essere sovrastimato, in quanto si tratta di un trattamento utilizzato anche per altre indicazioni oltre all'incontinenza (es. ritenzione urinaria, stitichezza).

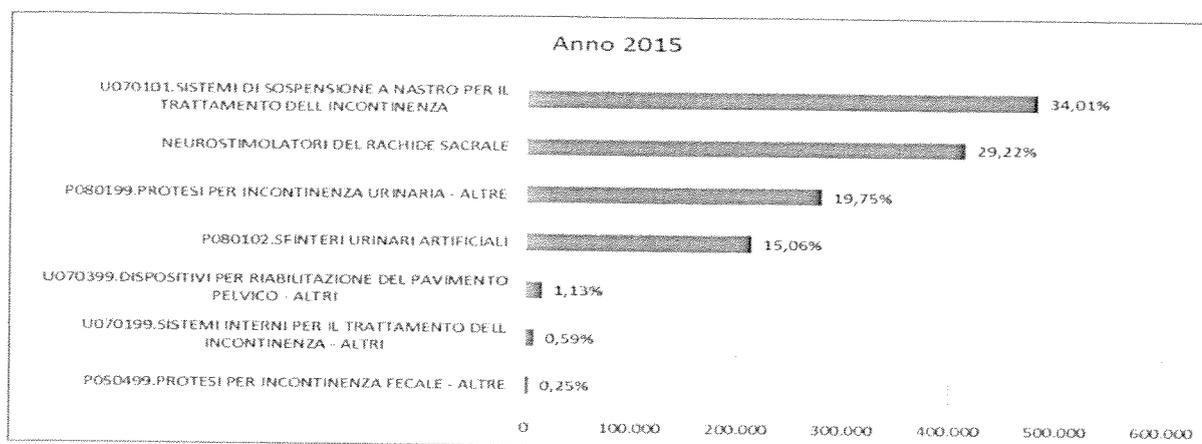


Figura 2. Dispositivi ad alto costo per incontinenza urinaria e fecale: spesa per CND IV livello – Anno 2015

La Regione del Veneto, con DGR n.611 del 29 aprile 2014, ha istituito un Tavolo Tecnico della Continenza allo scopo di realizzare un'efficace ed efficiente gestione della problematica incontinenza urinaria e fecale, al quale partecipano professionisti esperti nelle diverse aree interessate in modo tale da garantire un approccio completo sotto tutti i profili.

Tra i compiti di tale tavolo vi è anche quello di effettuare approfondimenti inerenti i dispositivi medici di elevata tecnologia, avvalendosi della collaborazione della Commissione tecnica regionale dei Dispositivi Medici (CTRDM) e del supporto tecnico-scientifico del Coordinamento Regionale Unico sul farmaco (CRUF).

### Obiettivo

Il presente documento ha la finalità di fornire indicazioni per l'uso appropriato dei dispositivi medici ad alta tecnologia e a maggior impatto di spesa utilizzati nel trattamento dell'incontinenza urinaria e fecale. Il documento affronterà inoltre la confrontabilità dei prodotti presenti sul mercato.

In dettaglio, i dispositivi trattati saranno sling maschili e femminili, neurostimolatori sacrali e sfinteri urinari artificiali in quanto, come riportato in premessa, tali categorie di dispositivi rappresentano circa il 98% della spesa del 2015 relativa ai dispositivi ad alto costo per incontinenza.

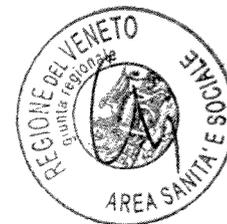
Le raccomandazioni presenti nel documento sono state recepite da esistenti linee guida e, nel caso in cui le linee guida non forniscano sufficienti informazioni, da letteratura scientifica primaria o, in assenza, dall'opinione di esperti.

In particolare, per l'incontinenza urinaria è stata considerata come linea guida di riferimento la Linea Guida della European Association of Urology EAU, pubblicata nel 2015<sup>1</sup>.

Per l'incontinenza fecale è stata considerata la V Consultazione sull'incontinenza, organizzata dalla "International Consultation on Urological Diseases (2013)"<sup>2</sup>.

Per quanto riguarda i dettagli sulla metodologia utilizzata per la selezione delle linee-guida, si invita a prendere visione dell'appendice I.

Per la consultazione dell'appendice che include la metodologia di lavoro, i sistemi di classificazione del livello di evidenza (LE) e del grado della raccomandazione (GR) utilizzati, gli algoritmi per il trattamento chirurgico e le tabelle riassuntive delle caratteristiche tecniche dei dispositivi si invita alla consultazione del sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici.

**INCONTINENZA URINARIA: «Linea di indirizzo per l'uso appropriato di sling, neurostimolatori sacrali e sfinteri urinari artificiali»****Premessa**

L'incontinenza urinaria (UI) è una condizione molto comune in ogni parte del mondo. Nonostante sia una condizione che mette raramente in pericolo di vita, essa può seriamente influenzare il benessere degli individui da un punto di vista fisico, psicologico e sociale. Oltre al disagio che provoca, l'impatto economico può risultare significativo, sia per l'individuo che per la società<sup>1</sup>.

Comuni sottotipi dell'UI sono:

- Incontinenza urinaria da urgenza (UUD): perdita involontaria di urina accompagnata o immediatamente preceduta da urgenza.
- Incontinenza urinaria da sforzo (SUD): perdita involontaria di urina con lo sforzo o l'esercizio fisico, lo starnuto o la tosse.
- Incontinenza urinaria mista (MUI): perdita involontaria di urina associata con l'urgenza e anche con lo sforzo, l'esercizio fisico, lo starnuto e la tosse<sup>2</sup>.

Nella pratica clinica, il trattamento della UI si distingue in:

- trattamento conservativo, insieme di trattamenti non-chirurgici che comprendono semplici interventi clinici (aggiustamento della terapia farmacologica, trattamento della costipazione, utilizzo di ausili di contenimento), modifiche dello stile di vita (esercizio fisico, dieta, fumo...), terapie comportamentali e fisiche. Queste ultime terapie includono tutti quei trattamenti che richiedono una forma di rieducazione personale fortemente motivata da parte del paziente e quelle tecniche utilizzate per aumentare questo effetto (training vescicale, training/riabilitazione del pavimento pelvico, minzione programmata ad orario, stimolazione elettrica, stimolazione del nervo tibiale posteriore, eventualmente associate al biofeedback). I trattamenti non-chirurgici vengono considerati approcci di prima linea perché generalmente comportano un minor rischio di danno;
- trattamento farmacologico (antimuscarinici, mirabegron, duloxetina, estrogeni, desmopressina);
- trattamento chirurgico, che viene solitamente considerato come opzione solo in caso di fallimento della terapia conservativa o del trattamento farmacologico<sup>1</sup>.

**Algoritmi per il trattamento chirurgico**

Gli algoritmi sono costruiti in modo da seguire il percorso del paziente, dalla valutazione iniziale al trattamento conservativo, fino all'eventuale scelta del trattamento chirurgico.

Si rimanda all'Appendice 3<sup>s</sup> per la consultazione dell'algoritmo riguardante il trattamento chirurgico e di conseguenza l'utilizzo dei dispositivi medici nella UI maschile e femminile.

<sup>1</sup> consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici

**Quesito 1: In quali pazienti è raccomandato l'impianto di sfinteri urinari artificiali (AUS)?****Raccomandazioni**

1. Lo sfintere urinario artificiale deve essere offerto agli uomini con incontinenza da sforzo (SUI) post-prostatectomia da moderata a severa, a seguito di fallimento della terapia conservativa.

**Livello della prova: 2b****Forza della raccomandazione: B**

2. La riposizione di uno sfintere artificiale trova indicazione in pazienti senza deficit cognitivi e con normale destrezza manuale, affetti da deficit sfinterico grave (incontinenza ortostatica già per piccoli sforzi e movimenti), persistente e stabilizzata a 12 mesi dall'evento causale (prostatectomia radicale per neoplasia o qualsiasi trattamento invasivo o mini-invasivo per ipertrofia prostatica ostruttiva, pazienti sottoposti a cistectomia con derivazione urinaria ortotopica; post-trauma del bacino) in assenza di ostruzione allo svuotamento vescicale e in presenza di una normale/accettabile funzione di riempimento vescicale (documentate con video-urodinamica e valutazione endoscopica).

**Livello della prova: 4****Forza della raccomandazione: C**

3. Nella donna con incontinenza da sforzo (SUI) grave dovuta a deficit sfinteriale intrinseco o complicata\*\* la riposizione di sfinteri artificiali andrebbe indicata ed eseguita solo nell'ambito di studi controllati.

**Livello della prova: 4****Forza della raccomandazione: C**

*\*\* donne con SUI complicata ovvero donne precedentemente sottoposte a interventi chirurgici per la SUI, che sono falliti, o donne sottoposte a precedente radioterapia a livello vaginale o uretrale.*

**Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Il trattamento chirurgico della UI maschile deve essere considerato solo in caso di fallimento della terapia conservativa e farmacologica.

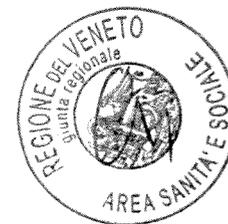
La SUI maschile può essere secondaria ad intervento di prostatectomia radicale a seguito di cancro alla prostata, ad un intervento chirurgico per patologia prostatica benigna, a cistectomia con derivazione urinaria ortotopica o a un trauma del bacino coinvolgente le vie urinarie inferiori.

Le evidenze sull'utilizzo di AUS in uomini con SUI post-prostatectomia derivano da 2 revisioni sistematiche.

Nella prima revisione sistematica gli autori concludono che l'evidenza disponibile sull'utilizzo di AUS dopo chirurgia prostatica (prostatectomia radicale per cancro alla prostata o altri interventi chirurgici per iperplasia prostatica benigna) è limitata ad un singolo RCT di bassa qualità a causa della bassa numerosità campionaria, mancanza del mascheramento e incertezza sul metodo di randomizzazione e assegnazione al trattamento<sup>3</sup>.

Lo studio confronta l'impianto di AUS versus agente volumizzante misurando il numero medio di pannoloni utilizzati/giorno, il peso dei pannoloni, il punteggio di una survey sulla qualità della vita e il costo medio del trattamento. Complessivamente, una maggior percentuale di uomini è risultata continente dopo il trattamento con AUS (82%) rispetto all'iniezione di agenti volumizzanti (46%) (OR 5.67, 95% CI 1.28 to 25.10), ma nell'analisi per sottogruppi tale effetto è risultato statisticamente significativo solo nel gruppo di uomini con incontinenza più severa. Il tasso di complicanze è risultato maggiore nel gruppo trattato con AUS (23% vs 13%).

La seconda riporta che lo sfintere artificiale è l'intervento con il maggior numero di dati di efficacia a



lungo termine nei pazienti con incontinenza post-prostatectomia radicale per cancro alla prostata: il tasso di successo definito come l'utilizzo di massimo 1 pannolone al giorno va da 59 al 90%. Tali dati di efficacia derivano principalmente da serie di casi prospettiche o retrospettive.

I risultati in pazienti che hanno precedentemente subito radioterapia pelvica sono variabili e contrastanti: alcune serie riportano un più alto tasso di revisioni e minor successo dell'intervento per i pazienti che hanno subito radioterapia, nonostante report più recenti riportino tassi simili tra pazienti che hanno o che non hanno subito precedente radioterapia<sup>4</sup>.

Tali dati vengono confermati dalla V consultazione internazionale sull'incontinenza, che aggiunge che i risultati ottenuti utilizzando l'AUS in pazienti con incontinenza a seguito di prostatectomia per patologia benigna suggeriscono che più del 70% dei pazienti trattati sono continenti o quasi continenti dopo un follow-up maggiore di 2 anni. Si sottolinea però che la maggior parte delle serie include sia pazienti con incontinenza post-prostatectomia per patologia benigna che per patologia maligna.

Tre serie di casi retrospettive riportano l'utilizzo di AUS in pazienti incontinenti precedentemente sottoposti a cistectomia e derivazione urinaria ortotopica (ricostruzione della vescica nello scavo pelvico). In una delle serie, 6/8 pazienti trattati hanno richiesto una revisione chirurgica, mentre le altre due serie (di 5 e 12 pazienti) hanno riportato risultati positivi sia in termini di efficacia che di sicurezza.

Le evidenze sul trattamento chirurgico dell'incontinenza dovuta a traumi coinvolgenti l'uretra o il pavimento pelvico derivano da limitate serie di casi retrospettive dove l'utilizzo di AUS rappresenta il trattamento chirurgico più comunemente riportato.

Complessivamente l'utilizzo dello sfintere in questi pazienti determina un miglioramento clinico, ma spesso le serie sono eterogenee ed includono pazienti con e senza danno traumatico<sup>2</sup>.

Rispetto all'utilizzo dello sfintere nella donna, una revisione sistematica conclude che le evidenze sono insufficienti<sup>5</sup>. Attualmente non vi sono studi che includono solo pazienti con incontinenza complicata.

Il gruppo di lavoro, in accordo con le linee-guida europee, sottolinea inoltre la necessità di eseguire l'impianto di AUS solo in centri specializzati (sia per l'uomo che per la donna).

Anche se offerto in centri specializzati, vi è un elevato rischio di complicanze, fallimento meccanico e necessità di espianto.

Nell'uomo, il tasso di espianto di AUS a causa di infezioni o erosione resta elevato. In alcuni studi è stato riportato infatti un rischio fino al 24%.

Nella donna, comuni eventi avversi riportati includono la disfunzione meccanica con necessità di revisione (fino a 42% a 10 anni) e l'espianto (5.9-15%).

Tra i fattori di rischio per il fallimento dell'impianto vengono riportate l'età, una precedente colpo-sospensione di Burch, precedente radioterapia pelvica e lesioni perioperatorie all'uretra, vescica o retto<sup>1</sup>.

## Quesito 2: Quali sono i criteri di scelta degli sfinteri urinari artificiali?

### Raccomandazioni

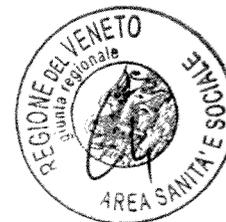
1. Il dispositivo AMS 800 rappresenta lo sfintere urinario maggiormente utilizzato e studiato.

E' auspicabile che i nuovi dispositivi, per i quali non c'è evidenza di livello 1, vengano inseriti nella pratica clinica come parte di un programma di rilevazione e valutazione degli esiti.

**Livello della prova: 4**

**Forza della raccomandazione: A**

Tra le diverse opzioni di prodotti (con o senza antibiotico e con o senza la doppia cuffia) si raccomanda di acquisire l'opzione al prezzo inferiore.

**Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Gli sfinteri urinari presenti sul mercato sono tre: l'AMS 800 della ditta American Medical Systems, il più recente Flowsecure della Sphinx Medical e ZSI 375 della Zephyr Surgical Implants\*\*.

Di seguito si riportano le informazioni riguardanti l'AMS 800 e il Flowsecure, dispositivi per i quali sono state reperite le informazioni, mentre non vengono riportati dettagli per ZSI 375, in quanto la ditta non ha fornito informazioni (e non è stato possibile reperire IFU e scheda tecnica nel repertorio).

Complessivamente l'esperienza clinica è più consolidata per l'AMS 800, il quale è in commercio da 39 anni, è distribuito a livello mondiale (ha l'approvazione FDA) e risulta essere stato utilizzato per oltre 6.000 impianti in Italia e per oltre 150.000 impianti nel mondo. Al contrario, il Flowsecure è sul mercato da soli 5 anni e risulta essere stato utilizzato per un numero pari a 34 impianti<sup>††</sup>. Al momento della stesura del presente documento non risulta avere l'approvazione FDA.

Entrambi i dispositivi, AMS 800 e Flowsecure, sono indicati nell'incontinenza urinaria causata da insufficienza sfinterica intrinseca<sup>††</sup>. Per i dettagli delle indicazioni e delle controindicazioni di ogni singolo dispositivo, si invita a prendere visione delle rispettive istruzioni per l'uso e della scheda tecnica.

Tali dispositivi sono costituiti da una cuffia posta attorno all'uretra che la mantiene chiusa, un palloncino per la regolazione della pressione e una pompa di controllo. Il meccanismo di funzionamento è di tipo idraulico: azionando manualmente la pompa di controllo posta nello scroto, il liquido presente all'interno del dispositivo viene trasferito dalla cuffia, che occlude l'uretra, al palloncino per la regolazione della pressione, consentendo l'apertura della cuffia e il passaggio dell'urina attraverso l'uretra. La cuffia si rigonfia poi automaticamente.

I due dispositivi sono costituiti dello stesso materiale (silicone), sono prodotti monouso sterili (sterilizzati con ossido di etilene).

I dispositivi si differenziano per gli aspetti riportati di seguito (si riportano le informazioni su AMS 800 e Flowsecure, non sono state reperite informazioni tecniche su ZSI 375):

- *Assemblaggio dei componenti*: nel caso del Flowsecure tali componenti sono preconnessi in un unico pezzo (senza necessità di collegamento dei tubi al momento dell'impianto) mentre sono da connettere al momento dell'impianto nel caso dell'AMS 800 (con la possibilità di sostituire anche solamente uno dei componenti in caso di revisione, di utilizzare anche due cuffie e di posizionare la cuffia anche sul collo vescicale, oltre che sull'uretra bulbare).

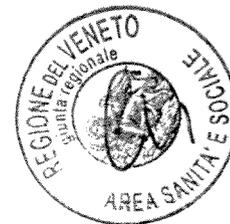
- *Numero di palloncini*: Flowsecure, oltre al palloncino per la regolazione della pressione, è composto da un secondo palloncino chiamato "palloncino per la compensazione dello sforzo", il quale fa sì che la pressione esercitata dalla cuffia attorno all'uretra a riposo sia la minima necessaria (riducendo potenzialmente il rischio di erosione uretrale). Tale palloncino inoltre interviene sulla cuffia aumentando la pressione attorno all'uretra solamente durante i momenti di sforzo e rialzo della pressione intraddominale, quali starnuto e tosse. Tale caratteristica peculiare del Flowsecure è chiamata occlusione condizionale.

\*\* Esiste sul mercato inoltre un dispositivo chiamato ATOMS System, prodotto dalla A.M.I (Agency for Medical Innovation), che sebbene non sia tecnicamente uno sfintere artificiale, secondo quanto riportato dalla ditta presenta caratteristiche funzionali e di applicazione in larga misura sovrapponibili. Poiché la linea-guida EAU 2015 include tale DM tra gli sling maschili regolabili/tensionabili e la classificazione CND è diversa da quella specifica per gli sfinteri urinari, verrà trattato tra gli sling maschili.

Esiste in repertorio anche un costrittore periuretrale della Silimed, la cui commercializzazione è stata sospesa, come riferito dalla ditta.

†† Per entrambi i dispositivi vengono riportati i dati forniti dalle ditte.

‡‡ Secondo quanto riportato dalla ditta, sebbene l'IFU non lo specifichi, lo sfintere AMS 800 può essere impiantato sia in pazienti di genere maschile che femminile, a differenza del Flowsecure, indicato solo nel caso di incontinenza maschile.



- *Port autosigillante*: la pompa di Flowsecure incorpora un port autosigillante grazie al quale è possibile aumentare o ridurre il volume di liquido presente nel sistema e quindi regolare per ogni paziente, accuratamente, la pressione che la cuffia occlusiva esercita attorno all'uretra. La pressione può essere regolata in qualsiasi momento dopo l'operazione attraverso iniezioni percutanee di fluido.

- *Rivestimento di antibiotico*: solo AMS 800, nella versione con InhibiZone, presenta pompa e cuffia rivestite di antibiotico (rifampicina e minociclina) per ridurre il rischio di infezioni.

Le evidenze di confronto tra gli sfinteri in termini di efficacia sono scarse.

Non ci sono RCT di confronto, la letteratura a disposizione confronta principalmente la categoria "sfinteri artificiali" con altri dispositivi, piuttosto che confrontare i singoli dispositivi tra loro.

Considerando singolarmente i dati di efficacia riportati per i tre sfinteri in commercio, il tasso di successo ad un anno risulta paragonabile, mentre non è possibile fare un confronto a 3, 5, 10 anni, in quanto sono assenti dati per il Flowsecure e ZSI 375<sup>6, 88</sup>.

L'introduzione di una seconda cuffia, introdotta per il trattamento di pazienti uomini che sono rimasti incontinenti a seguito di impianto di l'AMS 800 con singola cuffia di 4 centimetri, non ha migliorato il controllo dell'UI rispetto all'utilizzo della singola cuffia<sup>1,7</sup>.

Una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di pazienti (426 pz.), in cui era precedentemente stato impiantato uno sfintere artificiale, confronta il tasso di infezioni in pazienti che hanno ricevuto uno sfintere senza rivestimento antibiotico e pazienti che hanno ricevuto lo sfintere rivestito di antibiotico, riportando lo stesso tasso di infezione nei due gruppi (3.3%, p=0.99) e nessuna differenza significativa all'interno del sottogruppo dei casi di revisione più complessi (5% vs 6%, p=0.42). Gli autori sottolineano che i pazienti diabetici potrebbero beneficiare del rivestimento antibiotico, in quanto più facilmente soggetti ad infezioni: all'interno del sottogruppo la differenza rilevata non è risultata statisticamente significativa (p=0.052), ma è necessaria una valutazione su un maggior numero di pazienti<sup>8</sup>.

Si rimanda all'appendice 4, consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici, per la tabella riassuntiva delle caratteristiche degli sfinteri in commercio.

### Quesito 3: In quali pazienti è raccomandato il posizionamento di sling maschili?

#### Raccomandazioni

1. Le sling maschili devono essere offerte a uomini con incontinenza da sforzo (SUI) post-prostatectomia di grado da lieve a moderato, a seguito di fallimento della terapia conservativa.

**Livello della prova: 3**

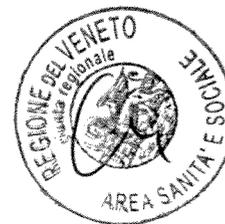
**Forza della raccomandazione: B**

2. I pazienti con incontinenza di grado severo, che hanno subito precedente radioterapia pelvica o chirurgia di stenosi uretrale, devono essere avvertiti che possono avere un esito peggiore in un intervento chirurgico con sling maschile.

**Livello della prova: 3**

**Forza della raccomandazione: C**

<sup>88</sup> All'interno della revisione vengono riportati, tra gli sfinteri artificiali, anche lo ZSI 375 e il costrittore periuretrale Silimed, oltre all'AMS 800 (il gold standard) e al Flowsecure. La revisione analizza e riassume le indicazioni, le caratteristiche tecniche, i fattori di rischio e le complicanze delle diverse opzioni di trattamento offerte per il trattamento della SUI post-prostatectomia. I dispositivi vengono confrontati in termini di outcome, complicanze, vantaggi e svantaggi ma i dati sono da interpretare con cautela a causa di numerose limitazioni nella reportistica della revisione. Inoltre non viene eseguita una meta-analisi dei risultati.



3. Le sling maschili trovano indicazione in pazienti con incontinenza moderata a seguito di prostatectomia radicale per neoplasia o qualsiasi trattamento invasivo o mini-invasivo per ipertrofia prostatica ostruttiva, pazienti sottoposti a cistectomia con derivazione urinaria ortotopica.

**Livello della prova: 4**

**Forza della raccomandazione: C**

#### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il trattamento chirurgico della UI maschile deve essere considerato solo in caso di fallimento della terapia conservativa e farmacologica.

La SUI maschile può essere secondaria ad intervento di prostatectomia radicale a seguito di cancro alla prostata, ad un intervento chirurgico per patologia prostatica benigna o a cistectomia con derivazione urinaria ortotopica.

Dalla ricerca della letteratura non sono state rilevate meta-analisi né singoli RCT che valutino l'impianto di sling maschili per il trattamento dell'incontinenza urinaria a seguito di chirurgia prostatica rispetto alle alternative<sup>3</sup>.

Le evidenze che riportano l'utilizzo di sling tra le opzioni di trattamento chirurgico della SUI post-prostatectomia derivano da alcune revisioni che includono serie di casi prospettiche o retrospettive senza un gruppo di controllo.

Le revisioni riportano che dati di efficacia e sicurezza a medio termine supportano l'utilizzo di sling maschili come alternativa allo sfintere artificiale negli uomini con un grado da lieve a moderato di incontinenza post-prostatectomia, sebbene il range dei tassi di cura sia molto ampio (9-87%)<sup>2,4,9</sup>.

Tra i fattori che vengono associati ad una ridotta efficacia dello sling viene riportata una precedente radioterapia<sup>9</sup>, un grado di incontinenza severo e un precedente impianto ed espianto di AUS<sup>2,4</sup>.

La maggior parte delle serie in cui vengono utilizzati sling maschili coinvolge principalmente pazienti incontinenti a seguito di prostatectomia radicale per cancro alla prostata e solo un basso numero di pazienti incontinenti a seguito di prostatectomia per patologia benigna, di conseguenza è difficile trarre conclusioni sull'eventuale differenza di efficacia delle sling tra i pazienti con SUI a seguito di interventi chirurgici per patologia benigna rispetto a quella maligna.

L'utilizzo di sling maschili in pazienti incontinenti precedentemente sottoposti a cistectomia e derivazione urinaria ortotopica (ricostruzione della vescica nello scavo pelvico) viene riportato solo in un numero molto limitato di pazienti (3 casi all'interno di studi che includono pazienti incontinenti anche per altre cause)<sup>2</sup>.

#### Quesito 4: Quali sono i criteri di scelta degli sling maschili?

##### Raccomandazioni

- Le evidenze sono insufficienti per poter trarre delle conclusioni sulla confrontabilità dei prodotti. Si raccomanda di non utilizzare come criterio di scelta la tensionabilità post-operatoria.

**Livello della prova: 3-4**

**Forza della raccomandazione: B**

A parità di efficacia documentata, si raccomanda di acquisire il prodotto al prezzo inferiore.

L'appendice 4, riportante la tabella riassuntiva delle caratteristiche tecniche delle sling maschili in



commercio, è consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici.

E' auspicabile che i dispositivi medici per i quali non ci sono evidenze di livello 1 vengano introdotti nella pratica clinica solo all'interno di un programma strutturato di raccolta e valutazione degli esiti.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Sul mercato sono presenti 11 modelli di sling per il trattamento dell'incontinenza maschile prodotti da 9 ditte diverse:

Advance XP (American Medical Systems), Andromesh MSI (DIPROMED), Virtue (Coloplast), Heracle (Herniamesh srl), Argus, Argus T, Phorbas (Promedon), I-Stop TOMS (CI medical), Reemex (DIMA), Dynamesh PRM (FEG Textiltechnik), ATOMS system (A.M.I. Ltd).

L'indicazione clinica è il trattamento dell'incontinenza urinaria maschile da sforzo; in alcuni casi viene specificato che si tratta di incontinenza causata da deficit dello sfintere ad esempio a seguito di interventi di prostatectomia radicale o resezione transuretrale della prostata.

Per i dettagli delle indicazioni e delle controindicazioni di ogni singolo dispositivo, si invita a prendere visione delle rispettive istruzioni per l'uso e della scheda tecnica.

Una caratteristica che permette di distinguere due categorie di sling è la tensionabilità: alcuni sling sono fissi (tensione regolabile solo durante l'intervento che non può essere regolata in seguito), altri sono regolabili, ovvero hanno la possibilità di una regolazione della tensione post-operatoria anche a distanza di tempo (in sala operatoria \ ambulatorio).

I dispositivi presenti sul mercato possono essere classificati in base a questa caratteristica nelle due macro-categorie riportate nella tabella sottostante.

Tabella 1. Classificazione dei dispositivi presenti sul mercato.

Sistemi non regolabili dopo l'intervento	Sistemi regolabili dopo l'intervento
Advance XP (American Medical Systems)	Remeex (DIMA)
Andromesh MSI (DIPROMED)	Argus, Argus T (Promedon)
Virtue (Coloplast)	Phorbas (Promedon)
Heracle (Herniamesh)	ATOMS system (A.M.I. Ltd)
I-Stop TOMS (CI medical)*	
Dynamesh - PRM (FEG Textiltechnik)	

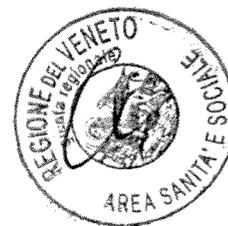
\*La linea-guida EAU 2014 classifica questo dispositivo tra le sling maschili fisse, ma la ditta non ha fornito informazioni.

### Sling regolabili versus sling fissi

Non sono stati reperiti RCT o studi clinici di confronto, ad eccezione di una revisione prospettica dei parametri clinici in 44 pazienti di sesso maschile che hanno subito un intervento chirurgico con sling tra gennaio 2009 e dicembre 2011. 25 pazienti hanno ricevuto l'Argus (sling regolabile), mentre 19 l'Advance (non-regolabile), con un follow-up rispettivamente di 36,2 mesi e 33,1 mesi. Gli outcome analizzati sono stati la "continenza sociale" (definita come l'uso di da 0 a 1 pannolino) e il tasso di soddisfazione globale su una scala di 5 punti. Le differenze di tali outcome non sono risultati statisticamente significative confrontando i due gruppi di trattamento<sup>10</sup>.

Dalla ricerca è stata reperita inoltre una revisione sistematica e meta-analisi che analizza la continenza e le complicanze dopo interventi con sling maschili come trattamento chirurgico di prima linea della SUI post-prostatectomia.

Gli autori riportano che nessun RCT era disponibile per l'analisi e che solo pochi studi osservazionali sono



rientrati nei criteri di selezione della revisione, che ha incluso solo 5 studi osservazionali per un totale di 356 pazienti. Ad un follow-up medio di 15 mesi, le percentuali di guarigione raggruppata per tutti i tipi di sling è stata del 77.4% (95% CI 66.0-85.8); nel gruppo di AdVance (171 pz.) il tasso di guarigione raggruppato è stato del 72,5% (95% CI 65.0-68.8); nel gruppo InVance<sup>\*\*\*</sup> (31 pz.) del 74,2% (95% CI 56.3-86.5), mentre nel gruppo Remeex (51 pz.) è stato del 84,3% (95% CI 71.6-92).

Gli autori concludono che complessivamente il tasso di guarigione è alto, ma deve essere interpretato con cautela a causa di diverse limitazioni degli studi inclusi (disegno degli studi, numero di studi considerato, l'alto rischio di bias, eterogeneità)<sup>11</sup>.

Le revisioni disponibili sull'utilizzo di sling, pur riportando la letteratura a supporto dell'efficacia di sling fissi e sling regolabili, non riportano alcuno studio di confronto delle due categorie di sling.

La linea-guida EAU 2015 sottolinea non esserci alcuna evidenza che la tensionabilità dello sling maschile offra un beneficio addizionale rispetto agli altri tipi di sling, né che uno sling maschile fisso sia superiore all'altro<sup>1</sup>.

A conferma di quanto riportato dalla linea-guida, si conclude che i dati di letteratura sono ad oggi insufficienti per trarre conclusioni sulla confrontabilità di queste due categorie di prodotti e sono quindi necessari RCT di confronto.

#### *Ulteriori caratteristiche e considerazioni*

Ad esclusione di alcuni dispositivi, si tratta principalmente di kit monouso sterili che includono sia sling che aghi introduttori. Il metodo di sterilizzazione utilizzato è sempre l'ossido di etilene (ETO), con un diverso periodo di validità dalla sterilizzazione.

Ulteriori caratteristiche che differenziano i diversi sling sono:

- l'approvazione FDA,
- la struttura (alcuni sono costituiti da un sistema a rete, mentre altri sono composti da due bracci e un palloncino centrale),
- l'approccio chirurgico di inserimento, che può prevedere un'unica incisione perineale (nel caso del Phorbas) o più incisioni (es. Argus e Advance),
- il materiale (polipropilene, polidimetilsilossano, polivinildenefluoruro),
- il confezionamento (principalmente kit comprensivi di accessori, in alcuni casi gli accessori sono forniti separatamente).

Il prezzo medio di vendita in Italia corrisponde a €2.650,00 (€2.300,00 - 3.300,00 accessori per l'inserimento inclusi).

Tali dispositivi sono presenti sul mercato da 2-12 anni, con un numero variabile di impianti effettuati in Italia: da un minimo di 3 con il dispositivo Phorbas, fino a oltre 3000 impianti con il dispositivo Advance XP<sup>†††</sup>.

*L'appendice 4 riportante la tabella riassuntiva delle caratteristiche tecniche delle sling maschili in commercio, è consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici.*

<sup>\*\*\*</sup> InVance della AMS non è più prodotto.

<sup>†††</sup> Prezzo e il numero di impianti effettuati in Italia sono dati riportati dalle ditte e non disponibili per tutti i dispositivi.

**Quesito 5: In quali pazienti è raccomandato il posizionamento di sling femminili?****Raccomandazioni**

1. Le sling medio-uretrali devono essere offerte a donne con incontinenza urinaria da sforzo (SUI) non-complicata\* come trattamento chirurgico di preferenza, quando disponibile, a seguito di fallimento della terapia conservativa.

**Livello della prova: 1a****Forza della raccomandazione: A**

2. Le donne più anziane con SUI non-complicata\* devono essere informate sui maggiori rischi associati alla chirurgia, inclusa una minore probabilità di successo.

**Livello della prova: 1 - 2****Forza della raccomandazione: B**

3. L'impianto secondario di sling sintetici, così come di sling autologhi o la colposospensione, può essere considerato come prima opzione nelle donne con SUI complicata\*\* che necessitano di ripetizione della chirurgia.

**Livello della prova: 2****Forza della raccomandazione: C**

\* donne con SUI in assenza di altre disfunzioni clinicamente severe del basso tratto genito-urinario.

\*\* donne con SUI complicata ovvero donne che hanno precedentemente subito interventi chirurgici per la SUI, che sono falliti, o donne che sono state sottoposte a precedente radioterapia a livello vaginale o uretrale.

**Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro***Donne con SUI non complicata*

Il trattamento chirurgico della UI femminile deve essere considerato solo in caso di fallimento della terapia conservativa.

All'interno degli studi clinici l'impianto di sling viene raramente confrontato con il trattamento sham o con il non trattamento, mentre si possono reperire diversi RCT che utilizzano come comparator la colposospensione<sup>12</sup>.

In pazienti donne con SUI non complicata, 13 RCT (n=1037) hanno confrontato efficacia e sicurezza dell'utilizzo di sling medio-uretrali (approccio retropubico) rispetto alla colposospensione (in aperto e laparoscopica). La meta-analisi di tali studi non ha trovato differenza nel tasso di guarigione riportato dai pazienti a 12 mesi, che complessivamente si aggira intorno al 75%, mentre riporta una debole evidenza di maggior tasso di guarigione riportato dai clinici a 12 mesi dopo l'intervento di sling rispetto alla colposospensione (83% VS 78%).

Anche a 5 anni, nonostante l'elevato numero di partecipanti persi al follow-up, non vengono riportate differenze in termini di efficacia<sup>13,1</sup>.

Un singolo, studio randomizzato, che pone a confronto l'impianto di sling medio-uretrale (transotturatorio) con la colposospensione (in aperto), riporta tassi simili di guarigione a 12 mesi (riportata dal paziente e dal clinico) e nessuna differenza in termini di eventi avversi<sup>14,1</sup>.

Si sottolinea che la revisione Cochrane riporta separatamente il confronto delle sling medio-uretrali versus colposospensione in aperto e versus colposospensione laparoscopica. Nel confronto sling versus colposospensione in aperto, gli studi suggeriscono una pari efficacia (tasso di cura soggettivo a 12 mesi RR 0.96, 95% CI 0.90 to 1.03; a 5 anni RR 0.91, 95% CI 0.74 to 1.12) con minori complicanze perioperatorie,



minor disturbi della fase di svuotamento, un più breve tempo operatorio e degenza ospedaliera a favore delle sling, che sono però associate ad un significativamente maggior rischio di perforazione della vescica. Nel confronto sling medio-uretrali versus colposospensione laparoscopica vengono riportate evidenze incerte/contrastanti (tasso di cura oggettivo a favore delle sling, RR 1.15, 95% CI 1.06 to 1.24; tasso di cura soggettivo che suggerisce una pari efficacia, RR 1.11, 95% CI 0.99 to 1.24), ma le sling medio-uretrali sono comunque associate a un più breve tempo operatorio, minor degenza ospedaliera e più rapido ritorno alle normali attività<sup>15</sup>.

#### *Approccio retropubico e transotturatorio*

Il gruppo di lavoro, in accordo con le linee-guida europee, sottolinea inoltre la necessità di avvertire le donne a cui viene offerto l'inserimento di sling con approccio retropubico sul relativamente più elevato rischio di complicanze peri-operatorie rispetto all'inserimento transotturatorio e di avvertire le donne a cui viene offerto l'inserimento di sling con approccio transotturatorio circa il maggior rischio di dolore e dispareunia (dolore sessuale) nel lungo termine.

Una recente revisione Cochrane analizza in modo specifico gli studi che confrontano i diversi approcci di impianto e le diverse reti. La meta-analisi, che ha incluso 55 trials nel confronto tra approccio retropubico e transotturatorio (per un totale di 8562 donne), conclude non esserci differenza nel tasso di guarigione soggettiva (RR 0.98, 95%CI 0.96 to 1.00) e oggettiva (RR 0.98, 95% CI 0.96 to 1.00) tra i due gruppi nel breve termine (fino a 1 anno). Un numero inferiore di studi valuta tali outcome nel medio (da 1 a 5 anni) e nel lungo termine (> 5 anni), riportando comunque tassi di guarigione oggettivi e soggettivi simili tra i due approcci chirurgici.

In termini di sicurezza, dolore inguinale e necessità di ripetere la chirurgia sono stati maggiori nel gruppo con l'approccio transotturatorio, mentre altri eventi avversi (dolore sovrapubico, disturbi post-operatori della fase di svuotamento, perforazioni della vescica, danni vascolari/viscerali maggiori, tempo operatorio, perdita ematica) sono risultati maggiori nell'approccio retropubico<sup>16</sup>.

#### *Donne anziane*

Non ci sono RCT che confrontano l'utilizzo di sling in donne giovani versus donne più anziane.

Il beneficio che possono trarre le donne anziane (> 70 anni) dall'impianto di sling viene riportato da un RCT che pone a confronto l'impianto di sling versus il non intervento confermando l'efficacia della chirurgia in termini di qualità della vita e soddisfazione (miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo), seppure con un alto tasso di complicanze<sup>17</sup>.

Una efficacia simile nelle donne anziane (età media > 70 anni) rispetto alle donne giovani (età media > 50 anni) viene riportata in due studi osservazionali di coorte, uno dei quali riporta però un maggior rischio di urgenza *de novo* e un numero significativamente maggiore di casi post-operatori di infezioni del tratto urinario ricorrenti nelle donne più anziane<sup>18,19</sup>.

Il rischio di fallimento della chirurgia per la SUI, o di accusare eventi avversi, sembra aumentare con l'età<sup>1</sup>.

#### *Donne con SUI complicata*

Le opzioni di trattamento includono sia il trattamento conservativo (come la riabilitazione del pavimento pelvico, PFMT) che la ripetizione del trattamento chirurgico. Nonostante la mancanza di evidenza dell'efficacia del PFMT in questo gruppo di pazienti, le linee guida della Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada raccomandano il training come prima opzione-terapeutica prima di considerare la ripetizione della chirurgia.

La maggior parte degli studi sul trattamento chirurgico della SUI si riferisce al trattamento chirurgico primario e, anche quando viene incluso il trattamento di seconda linea, gli outcome vengono riportati aggregati<sup>1</sup>.

Esiste tuttavia una revisione e meta-analisi che valuta il trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria in donne con SUI ricorrente, ovvero con sintomi persistenti che necessitano la ripetizione della chirurgia. Sono



stati inclusi 10 RCT coinvolgendo 350 donne<sup>20</sup>.

La revisione ha identificato solo 1 RCT che pone a confronto sling versus colposospensione laparoscopica in donne con SUI ricorrente dopo il fallimento di una precedente chirurgia, mostrando nessuna differenza significativa nei tassi di guarigione e eventi avversi (miglioramento riportato dal paziente 81% vs 85%;  $p=0.77$  e cura oggettiva 78% vs 85%;  $p=0.56$ )<sup>21</sup>.

Ha identificato inoltre uno studio che confronta l'impianto di sling retropubico con sling autologo, riportando anche in questo caso nessuna differenza significativa nel tasso di cura oggettivo e soggettivo.

Per quanto riguarda il confronto tra approccio retropubico e transotturatorio, valutato in 5 studi all'interno della meta-analisi, è stato possibile eseguire una meta-analisi dei dati, che non ha evidenziato differenze significative sia nel miglioramento riportato dal paziente (OR: 0.84; 95% CI, 0.41-1.69), che nel miglioramento oggettivo (OR: 1.75; 95% CI, 0.86-3.54), nonostante ci sia un trend non significativo a favore dell'approccio transotturatorio per l'outcome oggettivo mentre a favore di quello retropubico per l'outcome soggettivo<sup>20</sup>.

Confrontando l'impianto di sling femminili in caso di chirurgia primaria con l'impianto secondario a precedente chirurgia, si rilevano diversi studi osservazionali (con gruppo di controllo). L'evidenza dell'efficacia di sling in seconda linea è contrastante poiché alcune serie mostrano esiti equivalenti tra prima e seconda linea<sup>22,23</sup>, mentre altre serie mostrano esiti inferiori nel caso di chirurgia secondaria<sup>24,25,26,27,1</sup>.

Il gruppo di lavoro, in accordo con le linee-guida europee, sottolinea inoltre che la scelta della chirurgia per la SUI recidiva dovrebbe essere basata su un'attenta valutazione della paziente, includendo la video-urodinamica.

#### Quesito 6. Quali sono i criteri di scelta di sling femminili?

##### Raccomandazioni

1. Le sling medio uretrali tradizionali\* devono essere offerte come prima scelta, in quanto quelle con maggior dati di efficacia a lungo termine.

**Livello della prova: 1a**

**Forza della raccomandazione: B**

2. Le donne a cui viene offerto l'inserimento di mini-sling a singola incisione devono essere avvertite che l'efficacia a lungo termine rispetto alle sling tradizionali rimane incerta, poiché sono disponibili studi comparativi con follow-up medio di 18 mesi.

**Livello della prova: 1a**

**Forza della raccomandazione: A**

3. Non ci sono evidenze di livello 1 che dimostrano la medesima efficacia e sicurezza delle sling regolabili rispetto alle tradizionali non-regolabili.

Le sling medio-uretrali regolabili devono essere offerte come trattamento chirurgico primario per incontinenza urinaria da sforzo, solo come parte di un programma di ricerca strutturato.

**Livello della prova: 4**

**Forza della raccomandazione: A**

4. Le evidenze sono insufficienti per poter trarre delle conclusioni sulla confrontabilità dei prodotti all'interno di ciascuna categoria.

**Livello della prova: 4**

**Forza della raccomandazione: A**



All'interno di ciascuna categoria (sling medio uretrali tradizionali retropubiche, sling medio uretrali tradizionali transotturatorie in-out, sling medio uretrali tradizionali transotturatorie out-in, sling di lunghezza ridotta transotturatorie in-out e mini-sling a singola incisione) a parità di efficacia documentata, si raccomanda di acquisire il prodotto al prezzo inferiore.

L'appendice 4, riportante la tabella riassuntiva delle caratteristiche tecniche delle sling femminili in commercio, è consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici.

E' auspicabile che i dispositivi medici per i quali non ci sono evidenze di livello 1 vengano introdotti nella pratica clinica solo all'interno di un programma strutturato di raccolta e valutazione degli esiti.

\* *sling transotturatorie e retropubiche*

#### **Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Da un'analisi dei dispositivi presenti sul mercato è emerso che le ditte produttrici di sling per il trattamento dell'incontinenza femminile sono 15 per un totale di circa 45 modelli.

Questi dispositivi medici sono indicati per il trattamento dell'incontinenza urinaria femminile da sforzo.

Per i dettagli delle indicazioni e delle controindicazioni di ogni singolo dispositivo, si invita a prendere visione delle rispettive istruzioni per l'uso e della scheda tecnica.

Come riportato nella tabella seguente, le sling femminili presenti sul mercato possono essere distinte in macro-categorie, in base alle dimensioni e all'approccio chirurgico di inserimento e direzione di inserimento:

- sling medio-uretrali tradizionali, che hanno una lunghezza media di 45 cm, e che vengono inserite con diversi approcci chirurgici (retropubico o sovrapubico, transotturatorio in-out\ out-in);
- sling di lunghezza ridotta (12 cm), che vengono inserite con approccio transotturatorio in-out;
- mini-sling, con dimensioni circa 7 cm, che vengono inserite tramite tecnica a singola incisione, ovvero inseriti con un'unica incisione vaginale e ancorati alla membrana transotturatoria od al muscolo otturatorio interno.



Tabella 2. Classificazione dei dispositivi presenti sul mercato\*

Sling medio-uretrali tradizionali					
	Approccio transotturatorio			Approccio sovra/retropubico	Entrambi gli approcci**
	IN-OUT	OUT-IN	ENTRAMBI		
<i>Boston</i>		Obtryx e Obrtryx II (44 e 22 cm)		Lynx (44cm) Advantage e Advantage Fit (44 e 45cm)	
<i>AMS</i>		Monarc (50 cm)		Sparc (50 cm) Retroarc (50 cm)	
<i>Dipromed</i>					Ingyne S (45-50cm)
<i>Coloplast</i>		Aris e kit Aris		Supris	
<i>Bard</i>		Align TO (50cm)		Align S, R (50cm)	
<i>Textile Hi-Tec</i>			Swing Band SB410400 TOE e SB410400DGE (40 cm)	Swing Band - SB410400SPE (40cm)	
<i>Herniamesh</i>					T-sling PP TS06 e TS11 (45 cm)
<i>Ethicon</i>	Gynecare TVT-O (45cm)			Gynecare TVT (45cm) Gynecare TVT EXACT (45cm)	
<i>Promedon</i>		Unitape T (47cm) Safyre T (43cm) ***	Unitape T Plus (47cm) Safyre T Plus (45 cm) ***	Unitape VS (47cm) Safyre VS (41 cm) ***	
<i>Aspide Medical</i>					Surgimesh (44-45cm)
<i>A.M.I</i>			TOA (45cm) ***	TVA (45cm) ***	PFR 5021 (45cm)
<i>FEG Textiltechnik</i>			Dynamesh SIS-direct (50 cm)	Dynamesh SIS (50 cm)	
Sling di lunghezza ridotta					
Approccio transotturatorio					
Direzione di inserimento IN-OUT					
<i>Dipromed</i>	Ingyne MIS (12 cm)				
<i>Ethicon</i>	TVT Abbrevio (12cm)				
Mini-sling					
Tecnica a singola incisione					
<i>Boston</i>	Solyx (9 cm)				
<i>AMS</i>	Miniarc Precise e Miniarc PRO (8.5cm)				
<i>Coloplast</i>	Altis (7.75 cm)				
<i>Bard</i>	Ajust e Ajust Helical (6 cm)				
<i>Textile Hi-Tec</i>	JUST SWING - SVS (3 cm)				
<i>Herniamesh</i>	T-sling PLUS (6.6 cm)				
<i>Promedon</i>	Ophira (10 cm)				
<i>Aspide Medical</i>	Surgimesh MINI Sling (9 cm) (VS12X e VS15X)				
<i>FEG Textiltechnik</i>	Dynamesh SIS minor (6 cm)				

\*Nella tabella non sono riportati alcuni dispositivi, presenti nell'elenco del Ministero, ma per i quali le ditte non hanno fornito informazioni.

\*\*Diversi kit con diverso strumentario che permette entrambi gli approcci oppure confezioni contenenti la sola sling e strumentario per i diversi approcci fornito separatamente. L'appendice 4, riportante maggiori dettagli tecnici, è consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici.

\*\*\* Dispositivi con possibilità di regolazione della tensione post-intervento.

*Sling tradizionali versus mini-sling a singola incisione (SIS)*

Considerando la letteratura di confronto, 2 recenti revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT hanno messo a confronto sling a singola incisione con sling tradizionali.

Esistono molti studi pubblicati sui SIS, ma si deve sottolineare che può essere fuorviante generalizzare le evidenze disponibili su di essi, poiché dispositivi di questo tipo hanno disegni diversi.

Inoltre si sottolinea che le evidenze riguardanti alcuni dispositivi che sono stati ritirati dal mercato, in particolare il TVT-Secur, possono essere incluse nelle meta-analisi considerate.

Una revisione sistematica e meta-analisi Cochrane del 2014 ha incluso 31 studi che confrontano l'impianto di SIS versus sling retropubici, versus sling transotturatori e diversi SIS tra di loro, coinvolgendo 3290 donne con SUI.

La probabilità di rimanere incontinenti dopo la chirurgia (n. di donne incontinenti dopo la chirurgia) è risultata maggiore a seguito dell'impianto di sling a singola incisione rispetto agli sling retropubici (41% vs 26%; RR 2.08, 95% CI 1.04 to 4.14) e transotturatori inside-out (30% vs 11%; RR 2.55, 95% CI 1.93 to 3.36); così come la misurazione oggettiva dell'incontinenza. Si sottolinea che la maggior parte degli studi coinvolgeva il dispositivo TVT-Secur.

Eseguendo un'analisi di sensibilità, che ha escluso gli studi con sling a singola incisione diversi dal TVT Secure, è emerso che l'elevato rischio di rimanere incontinenti era principalmente associato all'uso di tale dispositivo (RR 2.65, 95% CI 1.98 to 3.54), che è stato ritirato dal mercato, e che porta gli autori a concludere quindi che il TVT-Secur è notevolmente inferiore rispetto agli sling medio-uretrali tradizionali (retropubici e in-out transotturatori).

Nell'analisi di sensitività che ha confrontato tutti gli altri SIS (escluso TVT-Secur) versus sling transotturatori non sono state trovate evidenze sufficienti per trarre delle conclusioni sul tasso di efficacia o eventi avversi. Le uniche differenze significative rilevate a favore dei SIS si sono osservate nel tasso di dolore-post operatorio (RR 0.23, 95% CI 0.14 to 0.38), nel tasso di dolore a lungo termine (RR 0.15, 95% CI 0.03 to 0.67) e nella durata dell'intervento (minuti) (RR -1.98, 95% CI -2.68 to -1.2), ma con un piccolo margine di differenza<sup>28</sup>.

Un'ulteriore recente revisione sistematica raccoglie 26 RCT che confrontano mini-sling a singola incisione con sling medio-uretrali tradizionali e analizza all'interno della meta-analisi separatamente gli studi che coinvolgono il TVT-Secur rispetto agli studi che includono altri SIS.

Escludendo gli studi sul TVT-Secur, la meta-analisi mostra che non vi è una differenza significativa nel tasso di cura riportato dal paziente (RR 0.94; 95% CI 0.88 to 1.00) e nel tasso di cura oggettivo (RR 0.98; 95% CI 0.94 to 1.01) per i SIS rispetto agli sling tradizionali ad un follow-up medio di 18.6 mesi, nonostante si noti un trend verso outcome più favorevoli nel gruppo con sling tradizionali. Non sono disponibili dati di follow-up a più lungo termine.

Non è stata rilevata nessuna differenza significativa tra i due interventi in termini di qualità della vita (WMD: 1.23; 95% CI -2.76 to 5.21) e funzionalità sessuale (WMD: 0.39; 95% CI -0.89 to 1.67) misurate tramite questionari.

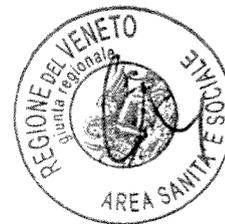
Per quanto riguarda la sicurezza, escludendo gli studi sul TVT Secur, si nota che da un lato i SIS sono associati ad un significativamente minor tempo operatorio (WMD: -2.95 min; 95% CI, -5.02 to -0.88), minor dolore post-operatorio (WMD: -3.13; 95% CI, -4.89 to -1.36), più rapido ritorno alle normali attività (WMD: -5.08 d; 95% CI, -9.59 to -0.56). Nonostante siano differenze statisticamente significative, è improbabile che un tempo operatorio ridotto di circa 2 minuti sia clinicamente significativo.

Anche il dolore inguinale è risultato inferiore nel caso dei SIS (RR: 0.30; 95% CI, 0.18-0.49).

Dall'altro lato, si nota un trend, seppure non significativo, verso un più alto tasso di necessità di ripetere la chirurgia nei pazienti trattati con SIS (RR: 2.00; 95% CI 0.93 to 4.31).

Per quanto riguarda il tasso di lesioni del tratto urinario inferiore, difficoltà di minzione postoperatorie, erosioni della sling, de novo urgenza e/o peggioramento della preesistente urgenza, non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa.

I risultati dovrebbero essere interpretati con cautela a causa dell'eterogeneità degli studi inclusi e potrebbe essere rischioso generalizzare, poiché non tutti i SIS sono stati valutati all'interno di RCT. Inoltre mancano i



dati per poter confrontare sling tradizionali con sling a singola incisione a più lungo termine<sup>29</sup>.

#### *Sling tradizionali versus sling di lunghezza ridotta transotturatorie in-out*

Considerando la categoria delle sling di lunghezza ridotta transotturatorie in-out, un solo studio caso-controllo confronta l'utilizzo di TVT-Abbrevio (in 50 pz.) con la sling transotturatoria (in 50 pz.). Nonostante si sia verificato un minor dolore post-operatorio immediatamente dopo l'intervento nel caso del TVT-Abbrevio (scala VAS 12.2 vs 24.4;  $p < 0.01$ ), a 6 settimane dopo l'intervento la differenza non è risultata significativa ( $p = 0.32$ ). Il tasso di successo, definito come nessuna perdita di urina e uno stress test negativo, si è rivelato simile 12 mesi dopo la chirurgia (88% vs 78%;  $p = 0.29$ ). La prevalenza di complicanze è risultata simile nei due gruppi. Mancano dati di confronto a lungo termine<sup>30</sup>.

#### *Tensionabilità post-operatoria*

Un'altra caratteristica tecnica che contraddistingue alcune sling è la tensionabilità post-operatoria, ovvero la possibilità di aumentare o ridurre la tensione della sling durante e appena dopo l'operazione. Solo alcuni dei dispositivi sono regolabili dopo l'intervento (Remeex, Safyre VS, T e T Plus e il dispositivo TAO/TVA).

Come riportato dalla linea-guida europea sull'incontinenza urinaria, le sling medio-uretrali con tensione regolabile possono essere efficaci per curare o migliorare la SUI nelle donne, tuttavia non ci sono RCT che valutino l'impianto di questa tipologia di sling.

Le evidenze sull'efficacia di sling regolabili derivano essenzialmente da studi osservazionali (senza gruppo di controllo) con criteri di selezione ed outcome diversi, che spesso non includono sufficienti pazienti o non hanno un follow-up sufficientemente lungo da fornire evidenze utili. Inoltre il fatto che dispositivi di questo tipo abbiano disegni diversi rende difficile generalizzare le evidenze disponibili agli sling regolabili intesi come classe<sup>1,12</sup>.

Uno studio osservazionale retrospettivo confronta l'efficacia di una sling regolabile versus non-regolabile, suggerendo minori sintomi ostruttivi nel gruppo della sling regolabile, ma riportando tassi di cura e di soddisfazione simili<sup>31</sup>.

#### *Ulteriori caratteristiche e considerazioni*

Sono disponibili diversi modelli di dispositivi: si tratta di prodotti monouso sterili, sterilizzati con ossido di etilene e con un periodo di validità variabile dopo la sterilizzazione (da 1 a 6 anni).

Oltre all'approccio chirurgico di inserimento e alle dimensioni della rete, altre caratteristiche che differenziano questi dispositivi sono:

- l'approvazione FDA;
- il materiale;
- il confezionamento contenente solo la sling oppure in forma kit, comprendente anche uno o più aghi introduttori. Nel caso in cui l'unità d'uso contenga solo la sling, saranno necessari ulteriori dispositivi, ovvero gli introduttori, forniti separatamente.

Secondo quanto riportato nella linea-guida, le sling dovrebbero essere:

- di un materiale non-assorbibile
- costituite da una rete ampia 1-2 cm con grandezza dei pori relativamente larga (macroporosa).

#### *Confronto intracategoria*

Una delle revisioni Cochrane precedentemente riportata riporta un miglior tasso di cura oggettivo con l'utilizzo di reti monofilamento rispetto al multifilamento (RR 1.15, 95% CI 1.02 to 1.30) e minori erosioni (1.3% vs 6% RR 0.25, 95% CI 0.06 to 1.00)<sup>15</sup>.

Un'altra revisione Cochrane, che include 5 studi che confrontano il monofilamento verso il multifilamento, riporta non esserci differenza statisticamente significativa nel tasso di cura riportato dal paziente e dal clinico e nel tasso di erosione<sup>16</sup>.



La revisione di Nambiar 2014, riporta 7 studi che hanno confrontato i diversi sling a singola incisione tra loro, ma le evidenze sono risultate insufficienti per poter suggerire un'eventuale differenza significativa<sup>28</sup>.

Il prezzo medio di vendita in Italia per le sling tradizionali è di circa € 520,00 (€ 360,00-730,00) per il kit<sup>+++</sup> e di circa € 267,00 (€ 235,00 - 300,00) per la sola sling; i kit di mini-sling a singola incisione costano in media circa € 700,00 (€ 450,00 – 920,00).

Per quanto riguarda le due sling di lunghezza ridotta transotturatorie in-out Ingyne MIS e TVT-Abbrevio, il prezzo corrisponde a € 500,00 e € 796,00 euro rispettivamente per il kit.

Il prezzo medio di vendita in altri paesi europei è in linea con il prezzo di vendita in Italia.

I dispositivi attualmente in commercio sono presenti sul mercato da 1-15 anni, con un numero di impianti effettuati in Italia da un minimo di 1 e 2 con i dispositivi Safyre VS e Supris, fino a 30.000 impianti con il dispositivo Monarc<sup>\$\$\$</sup>.

Interessante osservare l'evoluzione della tecnica di impianto delle sling descritta nelle linee-guida (da retropubica a transotturatoria), che si deduce dal numero di dispositivi impiantati in Italia secondo il dato fornito dalle ditte produttrici/distributrici.

La scelta della tecnica di impianto è operatore-dipendente, ma segue anche l'evoluzione del mercato e l'inserimento nel mercato di nuove tecniche.

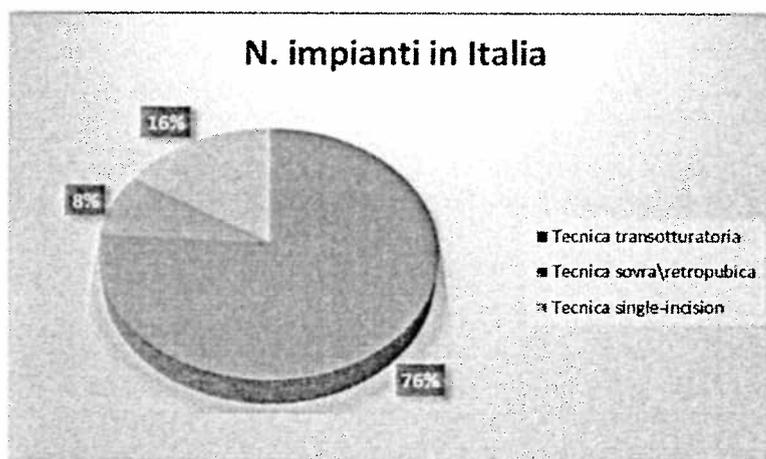


Figura 3. Numero di dispositivi impiantati in Italia secondo i dati riportati dalle ditte produttrici/distributrici. Nel calcolo non sono stati considerati gli impianti dei DM utilizzabili sia per via transotturatoria che sopra/retropubica, poiché dai dati forniti non è possibile fare una distinzione.

L'appendice 4 riportante la tabella riassuntiva delle caratteristiche tecniche delle sling femminili in commercio, è consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici.

<sup>+++</sup> I kit generalmente includono gli accessori per l'inserimento della sling, ma possono includere un numero e una tipologia di componenti diversi a seconda del prodotto considerato.

<sup>\$\$\$</sup> Prezzo e il numero di impianti effettuati in Italia sono dati riportati dalle ditte (Dicembre 2015) e non disponibili per tutti i dispositivi.

**Quesito 7: In quali pazienti è raccomandato l'impianto di neurostimolatori sacrali?****Raccomandazioni**

1. La neuro-modulazione sacrale (NMS) deve essere offerta ai pazienti\* con incontinenza urinaria d'urgenza (UUI) grave refrattaria alla terapia conservativa o con sintomi gravi da OAB refrattari alla terapia conservativa

**Livello della prova: 1b****Forza della raccomandazione: A**

\* L'evidenza disponibile è principalmente riferita a pazienti donna

**Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

L'impianto di un neurostimolatore sacrale consiste generalmente di due step. Una volta che è stato dimostrato che il paziente risponde durante il primo step di prova, si procede al secondo step, in cui viene eseguito l'impianto definitivo.

Nella prima fase viene impiantato per via percutanea l'elettrocattetero dentato permanente\definitivo il quale viene fatto uscire mediante un'estensione percutanea e viene collegato ad uno stimolatore esterno provvisorio per consentire la stimolazione di prova. Se la stimolazione dà esito positivo, si procede alla seconda fase in cui viene impiantato chirurgicamente il neurostimolatore che viene collegato all'elettrocattetero già precedentemente impiantato.

Come riportato dalla linea-guida europea (EAU 2015) e confermato da un'ulteriore ricerca della letteratura, le evidenze a sostegno della NMS in pazienti con UUI refrattaria alla terapia conservativa derivano sia da RCT che da numerose serie di casi.

La maggior parte delle evidenze sono riferite principalmente a pazienti donna.

Una revisione sistematica e meta-analisi Cochrane ha identificato ed analizzato 3 RCT che hanno indagato l'efficacia della stimolazione del nervo sacrale in pazienti con vescica iperattiva\*\*\*\*, confrontando un gruppo di pazienti che ha ricevuto l'impianto immediato del neurostimolatore rispetto ad un gruppo in cui è stato mantenuto il trattamento medico standard e l'impianto è stato posticipato a 6 mesi<sup>32</sup>.

Gli studi considerati hanno incluso sia in pazienti con UUI refrattaria, che in pazienti con sintomi di urgenza e frequenza refrattari.

Considerando i due studi sui pazienti con UUI, il numero di episodi di incontinenza nelle 24 ore, la severità dell'urgenza e il numero di pannolini utilizzati nelle 24 ore sono risultati significativamente in favore della NMS rispetto al gruppo di controllo<sup>33,34</sup>.

Uno dei due studi riporta pazienti con sintomi severi e frequenti di incontinenza urinaria (n. medio di perdite\giorno 9.5)<sup>33</sup>.

Solo uno dei due studi ha valutato lo stato di salute generale tramite i punteggi ottenuti dal questionario SF-36, riportando che i risultati ottenuti sia nel dominio mentale che fisico erano a favore dell'impianto immediato, ma senza differenze statisticamente significative rispetto al controllo<sup>34</sup>.

Considerando lo studio che ha incluso i pazienti con sintomi di urgenza frequenza<sup>35</sup>, in cui i pazienti inclusi mostravano sintomi importanti di urgenza-frequenza minzionale (n. medio svuotamenti\giorno al baseline: 16), il numero di svuotamenti nelle 24 ore, la severità dell'urgenza, la riduzione del 50% nel n. di svuotamenti nelle 24 ore, il volume alla prima contrazione e la capacità vescicale sono risultati significativamente a favore dell'impianto immediato.

\*\*\*\* La Vescica Iperattiva (Overactive bladder, OAB) è un disturbo caratterizzato da sintomi della fase di riempimento: urgenza con o senza incontinenza da urgenza, generalmente associata a frequenza minzionale accentuata e nocturia (V consultazione).



Complessivamente la neuromodulazione sacrale risulta essere più efficace rispetto alla prosecuzione del trattamento conservativo fallito nella cura sia della UUI che dei pazienti con urgenza-frequenza, nonostante le limitazioni degli studi e il fatto che non venga utilizzata una procedura simulata nei gruppi di controllo.

La qualità degli RCT è stata valutata come bassa. Non ci sono infatti dettagli sul metodo di randomizzazione o sull'occultamento della randomizzazione, né viene riportato se i valutatori erano in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento. Era impossibile, con questo tipo di confronto, mascherare i pazienti al trattamento. Inoltre, il numero dei pazienti randomizzati non corrisponde al numero dei pazienti per i quali sono disponibili i risultati di questi due studi.

I risultati ottenuti dagli RCT sembrano essere in linea con quanto riportato all'interno di alcune revisioni di serie di casi, che valutano l'efficacia della NMS a medio e lungo termine.

I risultati di 17 serie di casi di pazienti con UUI suggeriscono che, dopo un follow-up da 1 a 3 anni, circa il 50% dei pazienti ha dimostrato una riduzione della UUI maggiore del 90%, il 25% ha dimostrato un miglioramento dal 50% al 90%, e un altro 25% ha dimostrato miglioramenti inferiori al 50%<sup>1</sup>.

Altre 2 serie di casi con un follow-up a lungo termine riportano che il successo clinico (definito come più del 50% di miglioramento dei sintomi iniziali) si mantiene in almeno la metà dei pazienti con UUI in cui è stato impiantato il NMS a 5 anni dall'impianto. La percentuale di guarigione persiste nel 15% dei pazienti. Eventi avversi si sono verificati nel 50% dei casi impiantati, con revisione chirurgica necessaria nel 33-41%<sup>36, 37,1</sup>.

Una delle due serie include anche pazienti con sintomi di urgenza frequenza, riportando un successo clinico (definito come più del 50% di miglioramento dei sintomi iniziali) nel 50% circa dei pazienti trattati con NMS a 5 anni dall'impianto<sup>37</sup>.

Inoltre si riporta l'RCT InSite che confronta la NMS da sola (ovvero con la sospensione del trattamento farmacologico) verso il trattamento farmacologico, in una popolazione di pazienti con sintomi da lievi a moderati di OAB<sup>\*\*\*\*</sup>.

Sono attualmente disponibili i risultati della fase 1 dello studio InSite in cui viene valutata l'efficacia a 6 mesi della neuromodulazione sacrale (NMS) versus la terapia medica standard (SMT) in pazienti con sintomi da lievi a moderati di vescica iperattiva (OAB) refrattari al trattamento conservativo, includendo sia pazienti con incontinenza d'urgenza ( $\geq 2$  perdite/72 h) che con urgenza-frequenza ( $\geq 8$  svuotamenti/giorno).

Nello studio sono stati randomizzati 147 soggetti (70 NMS vs 77 SMT), di cui il 93% donne, e 124 (51 NMS vs 73 SMT) hanno completato il follow-up. I soggetti randomizzati a NMS hanno interrotto il trattamento farmacologico per OAB, mentre il gruppo SMT lo ha continuato o è stato aggiunto un ulteriore farmaco.

L'outcome primario di efficacia, ovvero il successo terapeutico, è stato determinato utilizzando i diari minzionali raccolti alla visita di follow-up e per il successo terapeutico è stato definito come un miglioramento  $\geq 50\%$  nelle perdite/giorno o svuotamenti/giorno rispetto al baseline oppure come un ritorno alla normale frequenza di svuotamento ( $< 8$  svuotamenti/giorno).

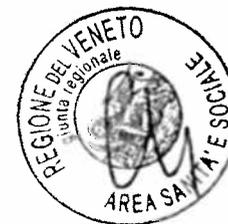
Sia nell'analisi ITT, che in quella per protocol, il tasso di successo è stato significativamente maggiore nel gruppo trattato con NMS (rispettivamente, tasso di successo a 6 mesi del 61% per NMS rispetto al 42% per SMT ( $p=0.02$ ); tasso di successo a 6 mesi del 76% per NMS vs 49% per SMT ( $p=0.002$ ).

In particolare, considerando solo i soggetti con incontinenza urinaria al baseline, si riporta un tasso di successo del 71% nel gruppo NMS e del 47% nel gruppo SMT ( $p=0.03$ ). Anche in termini di QOL, miglioramenti statisticamente significativi sono stati evidenziati nel gruppo NMS rispetto al gruppo SMT ( $p<0.001$ ).

Il tasso di eventi avversi è stato del 30.5% nel gruppo NMS e del 27.3% nel gruppo SMT.

Si sottolinea come possibile debolezza dello studio la mancanza del mascheramento (lack of blinding) e che l'elevata risposta alla NMS può essere spiegata dal fatto che lo studio si focalizza su una popolazione di pazienti con sintomi non severi<sup>38</sup>.

\*\*\*\* Studio InSite (InSite for Overactive Bladder; NCT00547378): recente trial multicentrico randomizzato, richiesto dall'FDA come studio post-autorizzazione e ancora in corso. Lo studio ha lo scopo di valutare sia l'efficacia a breve termine della terapia InterStim nei confronti dell'attuale trattamento medico (fase 1), sia la sicurezza dell'elettrocatteretere dentato a 5 anni (fase 2).



Non è attualmente noto quale sia l'efficacia e la sequenza ideale di trattamento tra neuromodulazione sacrale e iniezioni di tossina botulinica A nel trattamento della vescica iperattiva a seguito del fallimento della terapia conservativa<sup>39</sup>.

Esiste a questo riguardo un RCT in corso: il ROSETTA trial (Refractory Overactive Bladder: Sacral NEuromodulation v. BoTulinum Toxin Assessment, NCT01502956)<sup>40,41</sup>.

Lo scopo di questo studio randomizzato, controllato, in aperto, è di confrontare l'efficacia della tossina botulinica A (Botox A 200U) rispetto alla neuromodulazione sacrale (InterStim) in donne con UUI. Gli outcome analizzati sono il cambiamento negli episodi di incontinenza nell'arco di 6 mesi, altri sintomi del basso tratto urinario, eventi avversi e costo-efficacia. Tra gli outcome secondari è presente il miglioramento della qualità della vita<sup>40</sup>.

Il confronto tra NMS e tossina botulinica in termini di costo-efficacia, nel trattamento dei pazienti con vescica iperattiva non neurologica con incontinenza d'urgenza refrattaria, è stato preso in considerazione in un'analisi di costo-efficacia dalla prospettiva del sistema sanitario italiano. Gli autori concludono che l'introduzione della NMS come prima opzione terapeutica in questa categoria di pazienti è costo-efficace (< €40.000,00/QALY) a partire dal terzo anno e diventa la strategia dominante al decimo anno (ovvero quella che fornisce il miglior beneficio al minor costo)<sup>41</sup>.

**Quesito 8: Quali sono i criteri di scelta dei neurostimolatori sacrali?**

**Raccomandazioni**

1. L'unico neurostimolatore sul mercato è InterStim.

**Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

L'unico neurostimolatore presente sul mercato è il neurostimolatore impiantabile multiprogrammabile InterStim di Medtronic.

La terapia InterStim è indicata per il trattamento dei disturbi (funzionali) cronici intrattabili della pelvi, delle basse vie urinarie e della parte finale dell'intestino. In particolare viene impiegata per eliminare o ridurre i sintomi accusati dai pazienti affetti da:

- incontinenza fecale
- stitichezza
- incontinenza urinaria d'urgenza\ vescica iperattiva.

E' necessario un addestramento del personale medico; non è stata accertata la sicurezza e l'efficacia di questo sistema per uso pediatrico e in gravidanza.

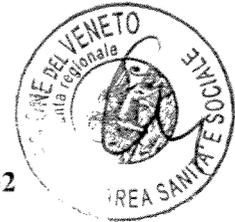
Per i dettagli delle indicazioni e delle controindicazioni si invita prendere visione delle istruzioni per l'uso e della scheda tecnica.

Il sistema InterStim è un sistema di dispositivi impiantabili monouso costituito da un neurostimolatore, un elettrocaterete e un programmatore per il paziente.

La NMS prevede l'elettrostimolazione delle radici dei nervi sacrali, che forniscono l'innervazione alla vescica e all'intestino e modulano la funzione di svuotamento vescicale e intestinale. I nervi sacrali vengono stimolati attraverso l'elettrocaterete che viene posizionato nelle loro vicinanze e che è collegato al neurostimolatore, impiantato in una tasca sottocutanea nella parte superiore del gluteo. Il neurostimolatore invia lievi impulsi elettrici al nervo sacrale attraverso l'elettrocaterete e tale stimolazione è regolabile tramite un programmatore esterno.

Oltre ad essere una procedura reversibile e mininvasiva, InterStim permette di eseguire una stimolazione di prova per testare la risposta clinica del paziente alla stimolazione e quindi ottenere un'indicazione della potenziale efficacia dopo l'impianto permanente. Una volta dimostrato che il paziente risponde, si procede all'impianto definitivo.

<sup>40,41</sup> Data stimata per la fine dello studio: dicembre 2016



Prezzo: € 12.400 circa\*

Tabella 3. Componenti del sistema InterStim

	Descrizione	Certificazione CE / Numero Repertorio / CND	Prezzo medio di vendita
FASE TEST	Elettrodo (elettrocattetero)	Certificato CE: I7120639709814 Numero Repertorio: 66952/R - Codice CND J0299	€ 2.580,00
	Kit introduzione percutanea	Certificato CE: I7120639709814 Numero Repertorio: 67128/R - Codice CND: J020480	€ 624,00
	Stimolatore esterno	Certificato CE: G1 12 06 39709 802 Numero Repertorio: 789368/R Codice CND: J020499	€ 307,00 **
IMPIANTO DEFINITIVO	Generatore di Impulsi	Certificato CE: I7120639709820 Numero Repertorio: 65747/R - 86101/R Codice CND: J0299	€ 7.915,00
	Programmatore paziente	Certificato CE: I7120639709819 Numero Repertorio: 65934/R - Codice CND: J020701	€ 970,00

\* Prezzo calcolato dalla somma dei componenti. Il prezzo ottenuto sommando i vari componenti dell'impianto potrebbe sovrastimare il costo effettivo totale (ad esempio, il programmatore è riutilizzabile per più pazienti).

\*\* prezzo calcolato sulla base della quantità consumata e della relativa spesa associata in Regione del Veneto.

**INCONTINENZA FECALE: «Linea di indirizzo per l'uso appropriato di neurostimolatori sacrali»****Premessa**

L'Incontinenza anale (AI) è definita come ogni perdita involontaria di materiale fecale e/o di gas; in particolare l'incontinenza fecale (FI) rappresenta ogni perdita involontaria di materiale fecale.

Il trattamento dell'incontinenza fecale può essere distinto in trattamento conservativo e trattamento chirurgico.

Il trattamento conservativo viene definito come un intervento non chirurgico pensato per migliorare l'incontinenza o evitarne un peggioramento. Consiste in un approccio medico-riabilitativo ed include l'educazione del paziente, la regolazione della dieta (assunzione di liquidi, apporto di fibre), l'utilizzo di farmaci anti-diarroici, programmi di re-training intestinale, l'utilizzo di ausili per la continenza.

All'interno del trattamento conservativo si collocano inoltre la riabilitazione del pavimento pelvico, il biofeedback e l'elettrostimolazione, da considerare in caso di fallimento degli interventi precedentemente riportati.

Il trattamento chirurgico è riservato ai casi di insuccesso della terapia conservativa o in pazienti non candidabili ad alcuna terapia conservativa per disfunzioni anatomiche, fisiologiche o neurologiche gravi.

*Algoritmi per il trattamento chirurgico*

Gli algoritmi sono costruiti in modo da seguire il percorso del paziente, dalla valutazione iniziale al trattamento conservativo, fino all'eventuale scelta del trattamento chirurgico.

Si rimanda all' *Appendice 3<sup>ssss</sup>* per la consultazione dell'algoritmo riguardante il trattamento chirurgico e di conseguenza riguardante l'utilizzo dei neurostimolatori sacrali nella FI<sup>2</sup>.

**Quesito 9. In quali pazienti è raccomandato l'impianto di neurostimolatori sacrali?****Raccomandazioni**

1. La NMS viene raccomandata nei pazienti con incontinenza fecale severa, dopo il fallimento dei trattamenti conservativi, in assenza di difetto anatomico dello sfintere o con difetto limitato.

**Livello della prova: 2**

**Forza della raccomandazione: B**

**Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Il trattamento chirurgico è riservato ai pazienti per i quali è fallita la terapia conservativa.

Prima del trattamento chirurgico, il paziente deve essere sottoposto a valutazione dell'integrità del complesso sfinterico (ecografia endoanale, RMN pelvica, manometria anale, elettromiografia, defecografia)<sup>\*\*\*\*\*</sup>.

La neuromodulazione sacrale consiste nell'elettrostimolazione delle radici dei nervi sacrali e delle altre strutture che regolano la contrattilità della vescica e dei muscoli deputati al controllo intestinale (svuotamento e trattenimento), attraverso un sistema di dispositivi impiantati chirurgicamente.

La tecnica di impianto si divide in due fasi: effettuato l'impianto chirurgico di uno o più elettrodi a livello delle radici nervose sacrali, prima se ne verifica l'adeguato funzionamento mediante uno stimolatore esterno (fase di test) e in un secondo tempo si procede all'impianto definitivo sottocutaneo.

I parametri di stimolazione vengono regolati tramite un programmatore esterno.

Ad oggi, il test di stimolazione iniziale è l'unico metodo affidabile per selezionare i pazienti che trarranno probabilmente beneficio dalla NMS permanente<sup>2</sup>.

<sup>ssss</sup> consultabile sul sito <http://www.cruf.veneto.it/>, alla sezione Documenti/ PDTA e linee di indirizzo dei dispositivi medici

<sup>\*\*\*\*\*</sup> Secondo il parere dell'esperto i risultati di tali esami devono essere valutati in centri altamente specializzati e devono essere interpretati con cautela.



Le evidenze sull'efficacia della NMS in pazienti con incontinenza fecale derivano principalmente da studi d'intervento non randomizzati, da studi osservazionali (serie di casi, studi di coorte) e un RCT<sup>42</sup>.

La linea guida della Consultazione Internazionale sull'Incontinenza riporta numerosi studi che includono pazienti con condizioni patofisiologiche eterogenee, studi che variano in termini di disegno dello studio e numero di pazienti coinvolti, ma che riportano comunemente come outcome clinico la riduzione del numero di episodi di incontinenza o dei giorni con incontinenza durante il periodo di osservazione e cambiamenti nel Cleveland Clinic Incontinence Score<sup>\*\*\*\*</sup>. Nonostante l'eterogeneità degli studi, l'outcome clinico generalmente migliora significativamente se confrontato con la valutazione baseline.

La qualità della vita, principalmente misurata con due tipi di questionario, il Fecal Incontinence Quality of Life Score e l'SF-36, risulta complessivamente migliorata a seguito dell'impianto di neurostimolatore sacrale negli studi analizzati<sup>2</sup>.

La Consultazione Internazionale sull'Incontinenza 2013 riporta anche una meta-analisi di pubblicazioni dal 2000 al 2008, che pone a confronto la NMS versus il trattamento conservativo/baseline e che ha incluso 34 studi (28 prospettici non randomizzati, 2 studi di coorte retrospettivi, 1 studio prospettico trasversale, 2 studi crossover in doppio cieco, 1 studio clinico randomizzato) per un totale di 944 pazienti testati e 665 pazienti impiantati.

L'analisi dei risultati degli studi ha mostrato una riduzione significativa del numero di episodi settimanali di incontinenza dopo NMS in tutti gli studi (differenza media pesata (WMD) = - 6.83 (95% CI -8,05 -5,60, p <0,001), una riduzione significativa del punteggio di valutazione dell'incontinenza (0 = continenza perfetta; 20 = incontinenza completa) in media di -10,57 (95% CI -11,89, -9,24) in tutti gli studi, e un significativo miglioramento della capacità dei pazienti di rinviare la defecazione in 9 studi (differenza media di 7,99 min, 95% CI 5,93, 10,05; p <0,001).

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, nei 665 pazienti impiantati, gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono stati: dolore nel sito di impianto del dispositivo (37 casi, 6%), rottura o migrazione dell'elettrodo (26 casi, 4% casi), infezioni (22 casi, 3%).

La meta-analisi include 5 studi in cui più del 75% dei pazienti sono caratterizzati da difetto sfinterico, mentre 18 studi riportano solo pazienti con sfintere intatto. L'analisi di sottogruppo in base allo stato dello sfintere mostra che il miglioramento del numero di episodi di incontinenza settimanali e del punteggio di valutazione dell'incontinenza era maggiore nel sottogruppo di pazienti con sfintere intatto (p < 0,01), ma il miglioramento della capacità dei pazienti di rinviare la defecazione era maggiore nel gruppo con difetto sfinterico (p < 0,01).

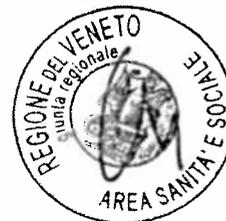
All'interno del gruppo con difetto sfinterico si nota comunque un miglioramento significativo rispetto al baseline sia nel numero di episodi di incontinenza settimanali (WMD) = - 4.07 (95% CI -6.98, -1.16, p =0.006) che nel punteggio di valutazione dell'incontinenza (WMD) = - 7.32 (95% CI -9.50, -5.14, p <0.001)<sup>43</sup>.

Non sono stati reperiti RCT che coinvolgono solo pazienti con difetto sfinterico. Sebbene l'efficacia della NMS nei pazienti con difetto sembri essere promettente, viene riportata in un numero limitato di studi, prevalentemente studi prospettici non randomizzati<sup>44,45,46,47</sup> o serie di casi che includono pazienti con una diversa origine e morfologia dell'estensione del difetto<sup>2</sup>.

#### Quesito 10. Quali sono i criteri di scelta dei neurostimolatori sacrali?

Poiché i neurostimolatori sacrali trovano indicazione sia per incontinenza fecale che urinaria e il dispositivo presente sul mercato è lo stesso, per la risposta al presente quesito si rimanda al quesito n.8 a pag. 22 dove sono riportate le informazioni sul quesito per l'incontinenza urinaria.

\*\*\*\* Cleveland Clinic Incontinence Score (CCIS), punteggio da 0 a 20 ottenuto tramite un questionario, dove i punteggi più alti sono associati ad un più alto livello di incontinenza.

**Indicatori di monitoraggio**

Le raccomandazioni elaborate verranno monitorate con i seguenti indicatori:

**1. Numero di impianti di protesi sfinteriali in pazienti sottoposti a prostatectomia sul numero totale di impianti di protesi sfinteriali**

Numeratore: numero di impianti di protesi sfinteriali nell'uomo (codice intervento 58.93 - Impianto o riposizionamento di protesi sfinteriali) in pazienti sottoposti a precedente prostatectomia (codice intervento da 60.2 a 60.6 - Prostatectomia transuretrale, Adenomectomia transvescicale, Adenomectomia retropubica, Prostatectomia radicale, Altra prostatectomia), rilevati da flusso SDO.

Denominatore: numero totale di impianti di protesi sfinteriali nell'uomo (codice intervento 58.93 - Impianto o riposizionamento di protesi sfinteriali), rilevato tramite flusso SDO.

**2. Numero di impianti di sling maschili in pazienti sottoposti a prostatectomia sul numero totale di impianti di sling maschili**

Numeratore: numero di impianti di sling nell'uomo (con codice intervento 59.4 - Sospensione uretrale sovra pubica con sling) in pazienti sottoposti a precedente prostatectomia (codice intervento da 60.2 a 60.6 - Prostatectomia transuretrale, Adenomectomia transvescicale, Adenomectomia retropubica, Prostatectomia radicale, Altra prostatectomia), rilevati da flusso SDO.

Denominatore: numero totale di impianti di sling nell'uomo (codice intervento 59.4 - Sospensione uretrale sovra pubica con sling), rilevato tramite flusso SDO.

**3. Numero di sling femminili tradizionali impiantati sul numero totale di sling femminili impiantati per A.S.**

Numeratore e denominatore: numero di DM impiantati per A.S. calcolato sulla base dei numeri di repertorio tramite il flusso DM consumi.



### **Gruppo di lavoro**

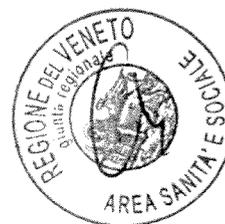
Artibani Walter - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
Azzena Antonio - ULSS 7 Pieve di Soligo  
Baccichet Roberto - ULSS 9 Treviso  
Battaglia Sandra - ULSS 18 Rovigo  
Bergamini Valentino - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
Calpista Arturo - Azienda Ospedaliera di Padova  
Camuffo Maria Cristina - ULSS 1 Belluno  
Castoro Massimo - Azienda Ospedaliera di Padova  
Curti Pierpaolo - ULSS 21 Legnago  
Dodi Giuseppe - Azienda Ospedaliera di Padova  
Masin Alessandra - Azienda Ospedaliera di Padova  
Mazzariol Chiara - ULSS 12 Venezia  
Milani Claudio - ULSS 12 Venezia  
Santoro Giulio Aniello - ULSS 9 Treviso  
Sarzo Giacomo - ULSS16 Padova  
Schiano Di Visconte Michele - ULSS 7 Pieve di Soligo  
Toffanello Ilaria - Azienda Ospedaliera di Padova  
Tuccitto Giuseppe - ULSS 14 Chioggia  
Zanni Giuliano - ULSS 6 Vicenza

### **Metodologia e coordinamento**

Andretta Margherita - ULSS 20 Verona  
Cavazzana Anna - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)  
Poerio Elena - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF)  
Scroccaro Giovanna - Dirigente Settore Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici - Regione Veneto

### **Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici**

Bassotto Francesca - Settore Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici - Regione Veneto  
Mottola Rita - Settore Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici - Regione Veneto



## Lista delle abbreviazioni

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AUS	Sfintere urinario artificiale
CI	Intervallo di confidenza
EAU	European Association of Urology - Guidelines on Urinary Incontinence
ITT	Intention-to-treat analysis
MUI	Mixed urinary incontinence – Incontinenza urinaria mista
MUS	Mid-urethral sling - Sling medio-uretrale
MWD	Weighted mean difference
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMS	Neuromodulazione sacrale
OAB	Overactive bladder – Vescica iperattiva
OR	Odds ratio
PFMT	Pelvic floor muscle training – Riabilitazione del pavimento pelvico
PPI	Post-prostatectomy incontinence - Incontinenza post prostatectomia
QALY	Quality adjusted life year
QOL	Quality of life
RCT	Randomised controlled trial
RR	Relative risk
SD	Standard deviation
SIS	Single-incision sling - Sling a singola incisione
SUI	Stress urinary incontinence – Incontinenza urinaria da sforzo
UI	Urinary incontinence – Incontinenza urinaria
UII	Urgent urinary incontinence – Incontinenza urinaria d'urgenza

## Bibliografia

<sup>1</sup> M.G. Lucas (Chair), D. Bedretdinova (Guidelines Associate), L.C. Berghmans, J.L.H.R. Bosch, F.C. Burkhard, F. Cruz, A.K. Nambiar, C.G. Nilsson, A. Tubaro, R.S. Pickard. Guidelines on Urinary Incontinence. European Association of Urology 2015

<sup>2</sup> P.Abrams, K.E. Andersson, W. Artibani, L. Birder, D.Bliss, L. Brubaker, L. Cardozo, C. Chapple, A. Cottenden, D.de Ridder, R. Dmochowski, C. Dumoulin, M. Drake, C. Fry, P. Hanno, S. Herschorn, C. Kelleher, H. Koelbl, S. Khoury, R. Madoff, C. Maher, I. Milsom, K.H. Moore, K.N. Moore, D. Newman, R. Nijman, P. Rosier, D. Staskin, J. Thuroff, A. Tubaro, D. Vodusek, A. Wein, and the Members of the Committees. Evaluation and treatment of urinary Incontinence, Pelvic organ Prolapse and Faecal Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence, 2013. <http://www.icud.info/PDFs/INCONTINENCE%202013.pdf>

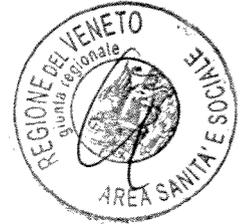
<sup>3</sup> Silva LA, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EMK. Surgery for stress urinary incontinence due to presumed sphincter deficiency after prostate surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD008306. DOI: 10.1002/14651858.CD008306.pub3.



- <sup>4</sup> Herschorn S, Bruschini H, Comiter C, Grise P, Hanus T, Kirschner-Hermanns R, Abrams P; Committee of the International Consultation on Incontinence. Surgical treatment of stress incontinence in men. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):179-90. doi: 10.1002/nau.20844.
- <sup>5</sup> Lipp A, Shaw C, Glavind K. Mechanical devices for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD001756. DOI: 10.1002/14651858.CD001756.pub6.
- <sup>6</sup> Ostrowski I, Śledź E, Ciechan J, et al. Current interventional management of male stress urinary incontinence following urological procedures. *Cent European J Urol.* 2015; 68: 340-347.
- <sup>7</sup> O'Connor RC, Lyon MB, Guralnick ML, Bales GT. Long-term follow-up of single versus double cuff artificial urinary sphincter insertion for the treatment of severe postprostatectomy stress urinary incontinence. *Urology.* 2008 Jan;71(1):90-3. doi: 10.1016/j.urology.2007.08.017.
- <sup>8</sup> de Cógáin MR, Elliott DS. The impact of an antibiotic coating on the artificial urinary sphincter infection rate. *J Urol.* 2013 Jul;190(1):113-7. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.015. Epub 2013 Jan 9.
- <sup>9</sup> Bauer RM, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2011 59(6): p. 985-96.
- <sup>10</sup> Chung E, Smith P, Malone G, Cartmill R., Adjustable versus non-adjustable male sling for post-prostatectomy urinary incontinence: A prospective clinical trial comparing patient choice, clinical outcomes and satisfaction rate with a minimum follow up of 24 months. *Neurourol Urodyn.* 2015 Feb 14. doi: 10.1002/nau.22731.
- <sup>11</sup> Cerruto MA, D'Elia C, Artibani W. Continence and complications rates after male slings as primary surgery for post-prostatectomy incontinence: a systematic review. *Arch Ital Urol Androl.* 2013 Jun 24;85(2):92-5. doi: 10.4081/aiua.2013.2.92.
- <sup>12</sup> M.G. Lucas (chair), D. Bedretdinova, J.L.H.R. Bosch, F. Burkhard, F. Cruz, A.K. Nambiar, C.G. Nilsson, D.J.M.K. de Ridder, A. Tubaro, R.S. Pickard. Guidelines on Urinary Incontinence. *European Association of Urology* 2014
- <sup>13</sup> Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, Neisius A, de Ridder DJ, Tubaro A, Turner WH, Pickard RS; European Association of Urology. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol.* 2012 Dec;62(6):1118-29. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.023. Epub 2012 Sep 17.
- <sup>14</sup> Sivaslioglu AA, Caliskan E, Dolen I, Haberal A. A randomized comparison of transobturator tape and Burch colposuspension in the treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007 Sep;18(9):1015-9. Epub 2006 Dec 20.
- <sup>15</sup> Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006375. DOI: 10.1002/14651858.CD006375.pub2.
- <sup>16</sup> Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD006375. DOI: 10.1002/14651858.CD006375.pub3.
- <sup>17</sup> Campeau L, Tu LM, Lemieux MC, Naud A, Karsenty G, Schick E, Corcos J. A multicenter, prospective, randomized clinical trial comparing tension-free vaginal tape surgery and no treatment for the management of stress urinary incontinence in elderly women. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(7):990-4.



- <sup>18</sup> Groutz A, Cohen A, Gold R, Pauzner D, Lessing JB, Gordon D. The safety and efficacy of the "inside-out" trans-obturator TVT in elderly versus younger stress-incontinent women: a prospective study of 353 consecutive patients. *Neurourol Urodyn*. 2011 Mar;30(3):380-3. doi: 10.1002/nau.20976.
- <sup>19</sup> Jun KK, Oh SM, Choo GY, Park HK, Paick SH, Lho YS, Kim HG. Long-term clinical outcomes of the tension-free vaginal tape procedure for the treatment of stress urinary incontinence in elderly women over 65. *Korean J Urol*. 2012 Mar;53(3):184-8. doi: 10.4111/kju.2012.53.3.184. Epub 2012 Mar 19.
- <sup>20</sup> Agur W, Riad M, Secco S, Litman H, Madhuvrata P, Novara G, Abdel-Fattah M. Surgical treatment of recurrent stress urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Urol*. 2013 Aug;64(2):323-36. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.034. Epub 2013 Apr 26.
- <sup>21</sup> Maher C, Qatawneh A, Baessler K, Cropper M, Schluter P. Laparoscopic colposuspension or tension-free vaginal tape for recurrent stress urinary incontinence and or ISD: a randomised control trial [abstract 25]. *Neurourol Urodynam* 2004;23:433-4.
- <sup>22</sup> Rardin CR, Kohli N, Rosenblatt PL, Miklos JR, Moore R, Strohsnitter WC. Tension-free vaginal tape: outcomes among women with primary versus recurrent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5 Pt 1):893-7.
- <sup>23</sup> Tae Heon Kim, Hyun Wook You, Dong-Soo Ryu, Kyu-Sung Lee . Surgical outcome of a repeat midurethral sling procedure after failure of a first procedure. *International Urogynecology Journal* December 2015, Volume 26, Issue 12, pp 1759-1766 [abstract only]
- <sup>24</sup> Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A, Schierlitz L, Lim YN, Chao F, De Souza A, Thomas E, Murray C, Conway C, Lee J. Repeat synthetic mid urethral sling procedure for women with recurrent stress urinary incontinence. *J Urol*. 2010 Jan;183(1):241-6. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.111.
- <sup>25</sup> Lee KS, Doo CK, Han DH, Jung BJ, Han JY, Choo MS. Outcomes following repeat mid urethral synthetic sling after failure of the initial sling procedure: rediscovery of the tension-free vaginal tape procedure. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1370-4; discussion 1374. Epub 2007 Aug 16.
- <sup>26</sup> Parden AM, Gleason JL, Jauk V, Garner R, Ballard A, Richter HE. Incontinence outcomes in women undergoing primary and repeat midurethral sling procedures. *Obstet Gynecol*. 2013 Feb;121(2 Pt 1):273-8.
- <sup>27</sup> Aimee L. Smith, Deborah R. Karp, Vivian C. Aguilar, G. Willy Davila. Repeat versus primary slings in patients with intrinsic sphincter deficiency. *International Urogynecology Journal* June 2013, Volume 24, Issue 6, pp 963-968 [abstract only]
- <sup>28</sup> Nambiar A, Cody JD, Jeffery ST. Single-incision sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD008709. DOI: 10.1002/14651858.CD008709.pub2.
- <sup>29</sup> Mostafa A, Lim CP, Hopper L, Madhuvrata P, Abdel-Fattah M. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: an updated systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):402-27. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.032. Epub 2013 Aug 29.
- <sup>30</sup> Canel V, Thubert T, Wigniolle I, Fernandez H, Deffieux X. Postoperative groin pain and success rates following transobturator midurethral sling placement: TVT ABBREVO® system versus TVT™ obturator system. *Int Urogynecol J*. 2015 Oct;26(10):1509-16. doi: 10.1007/s00192-015-2723-8. Epub 2015 May 12.



- <sup>31</sup> Oh TH, Shin JH, Na YG. A Comparison of the Clinical Efficacy of the Transobturator Adjustable Tape (TOA) and Transobturator Tape (TOT) for Treating Female Stress Urinary Incontinence with Intrinsic Sphincter Deficiency: Short-term Results. *Korean J Urol.* 2012 Feb;53(2):98-103. doi: 10.4111/kju.2012.53.2.98. Epub 2012 Feb 20.
- <sup>32</sup> Herbison GP, Arnold EP. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD004202. DOI: 10.1002/14651858.CD004202.pub2
- <sup>33</sup> Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, van Kerrebroeck PE. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol.* 1999 Aug;162(2):352-7.
- <sup>34</sup> Weil EH, Ruiz-Cerdá JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, Bemelmans BL, van Kerrebroeck PE. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2000 Feb;37(2):161-71. [Abstract only]
- <sup>35</sup> Hassouna MM, Siegel SW, Njeholt AA, Elhilali MM, van Kerrebroeck PE, Das AK, Gajewski JB, Janknegt RA, Rivas DA, Dijkema H, Milam DF, Oleson KA, Schmidt RA. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1849-54.
- <sup>36</sup> Groen J, Blok BF, Bosch JL. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol.* 2011 Sep;186(3):954-9. doi: 10.1016/j.juro.2011.04.059. Epub 2011 Jul 24.
- <sup>37</sup> van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, Lycklama á Nijholt AA, Siegel S, Jonas U, Fowler CJ, Fall M, Gajewski JB, Hassouna MM, Cappellano F, Elhilali MM, Milam DF, Das AK, Dijkema HE, van den Hombergh U. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol.* 2007 Nov;178(5):2029-34. Epub 2007 Sep 17.
- <sup>38</sup> Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, Comiter C, Culkin D, Bennett J, Zylstra S, Berg KC, Kan F, Irwin CP. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2015 Mar;34(3):224-30. doi: 10.1002/nau.22544. Epub 2014 Jan 10.
- <sup>39</sup> Urinary Incontinence in Women: The Management of Urinary Incontinence in Women. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK); 2013 Sep. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines.
- <sup>40</sup> Amundsen CL, Richter HE, Menefee S, Vasavada S, Rahn DD, Kenton K, Harvie HS, Wallace D, Meikle S. The Refractory Overactive Bladder: Sacral NEuromodulation vs. BoTulinum Toxin Assessment: ROSETTA trial. *Contemp Clin Trials.* 2014 Mar; 37(2):272-83. doi: 10.1016/j.cct.2014.01.009. Epub 2014 Jan 30.
- <sup>41</sup> Bertapelle MP, Vottero M, Popolo GD, Mencarini M, Ostardo E, Spinelli M, Giannantoni A, D'Ausilio A. Sacral neuromodulation and Botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder: a cost-utility analysis in the perspective of Italian Healthcare System. *World J Urol.* 2015 Aug;33(8):1109-17. doi: 10.1007/s00345-014-1401-7. Epub 2014 Sep 14.



- <sup>42</sup> Tjandra JJ, Chan MK, Yeh CH, Murray-Green C. Sacral nerve stimulation is more effective than optimal medical therapy for severe fecal incontinence: a randomized, controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2008 May; 51(5):494-502. doi: 10.1007/s10350-007-9103-5. Epub 2008 Feb 16.
- <sup>43</sup> Tan E, Ngo NT, Darzi A, Shenouda M, Tekkis PP. Meta-analysis: sacral nerve stimulation versus conservative therapy in the treatment of faecal incontinence. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Mar;26(3):275-94. doi: 10.1007/s00384-010-1119-y. Epub 2011 Jan 29.
- <sup>44</sup> Vitton V, Gigout J, Grimaud JC et al. Sacral nerve stimulation can improve continence in patients with Crohn's disease with internal and external anal sphincter disruption. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jun;51(6):924-927
- <sup>45</sup> Conaghan P, Farouk R. Sacral nerve stimulation can be successful in patients with ultrasound evidence of external anal sphincter disruption. *Dis Colon Rectum*. 2005 Aug; 48(8):1610-1614
- <sup>46</sup> Jarrett ME, Dudding TC, Nicholls RJ et al. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence related to obstetric anal sphincter damage. *Dis Colon Rectum*. 2008 May; 51:531-537
- <sup>47</sup> Melenhorst J, Koch SM, Uludag O, van Gemert WG, Baeten CG. Is a morphologically intact anal sphincter necessary for success with sacral nerve modulation in patients with faecal incontinence? *Colorectal Dis*. 2008 Mar; 10(3):257-262