



**Richiesta per borsa di studio da attivare ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021**

Il sottoscritto ENRICO FINAZZI AGRO', qualifica (professore/associato/ordinario) professore associato afferente al Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Interno 06-20902977, email finazzi.agro@med.uniroma2.it

**CHIEDE**

L'attivazione di una borsa di studio di dottorato ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021. A tal fine comunica quanto segue:

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo: Biotecnologie Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale.

Area per la quale si presenta la richiesta (selezionare solo una delle due):

Innovazione

Green

Tipologia di cofinanziamento (pari ad euro 8000 una tantum):

Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato: LABORIE

Persona di Riferimento: ROSS MCQUIVEY Telefono 801-260-6094

Email RMcQuivey@laborie.com

Fondi di ricerca dipartimentali

Progetto di Ricerca (massimo 10.000 battute complessive spazi inclusi) che comprenda

**DESCRIZIONE DEL PROGETTO:**

*PREMESSA E RAZIONALE DELLO STUDIO:* In accordo con la International Continence Society (ICS), il termine vescica iperattiva (OAB) descrive una condizione clinica caratterizzata da urgenza con o senza incontinenza da urgenza, frequenza minzionale e nicturia in assenza di provate infezioni urinarie (UTIs) o altre condizioni patologiche note. Il trattamento di pazienti affetti da vescica iperattiva/iperattività del detrusore (OAB/DO) resistenti alla terapia medica antimuscarinica (AM) o beta3-agonista (mirabegron, MIR) è dibattuto. Nel 2016, una think tank dell'International Consultation on Incontinence- Research Society (ICI-RS) ha tentato di sviluppare un algoritmo terapeutico per i pazienti refrattari alla terapia orale. Il gruppo di studio ha sottolineato la difficoltà di definire in maniera standard il paziente refrattario per mancanza di dati consistenti. Attualmente, le linee guida dell'ICI affermano che dopo un tentativo di terapia di 3 mesi con un AM, qualsiasi approccio ulteriore nel trattamento può essere considerato come seconda linea utile e giustificata. Pertanto, la think tank ha proposto un algoritmo di trattamento nei pazienti con OAB che prevede un'iniziale terapia comportamentale, interventi sullo stile di vita ed esercizi del pavimento pelvico (PFMT). Laddove questo primo approccio conservativo risultasse inadeguato, l'algoritmo prevede l'inserimento di un farmaco AM o il MIR (in considerazione delle comorbidità, delle terapie farmacologiche concomitanti e dei possibili effetti avversi). In caso di fallimento della terapia mono-farmacologica, l'algoritmo prevede una delle



seguenti condizioni: 1. Aumento della dose dell'AM, 2. Switch al MIR per fallimento dell'AM, 3. Switch a un AM per fallimento del MIR. In caso di insuccesso terapeutico è prevista o l'associazione di AM+MIR o una terapia con stimolazione percutanea del nervo tibiale (PTNS) o il ricorso al BOTOX o la neuromodulazione sacrale (SNM). Ultimo step terapeutico è la cistoplastica di ampliamento. La think tank ha inoltre individuato possibili strategie di studio per affrontare meglio il problema della resistenza alla terapia medica suggerendo, come frontiere di ricerca, studi sulla diagnostica dei pazienti refrattari alla terapia medica, studi osservazionali per l'individuazione di possibili cause nei pazienti non-responder e studi prognostici di efficacia. Dati rilevati da Kirschner-Hermanns et al. su cistomanometrie a tre canali di pressione (Pves, Pabd, Pura), hanno dimostrato un'alta prevalenza di casi di instabilità uretrale (definita come riduzione involontaria durante il riempimento vescicale della Pura  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O) in pazienti affetti da OAB (54.4%). Tuttavia ad oggi, l'esatta prevalenza, l'etiologia e il ruolo dell'instabilità uretrale rispetto all' OAB rimangono temi poco conosciuti. Lo studio della relazione tra variazioni di pressione uretrale e OAB potrebbe identificare pattern diversi di iperattività detrusoriale che necessitano di approfondimento, come auspicato da Gammie et al nell' ICI-RS 2013. *SCOPO DELLO STUDIO*: Sulla base di queste considerazioni, lo scopo del nostro studio è quello di identificare la presenza di instabilità uretrale in pazienti affetti da OAB resistenti alla terapia farmacologica, di identificare pattern urodinamici di instabilità uretrale con o senza OAB e valutare in tutti i casi il successo clinico di risposta alla terapia di stimolazione del nervo tibiale posteriore (PTNS). *METODO DELLO STUDIO*: Disegno dello studio: studio pilota prospettico in aperto. Lo studio prevede l'arruolamento di 80 pazienti per un periodo di arruolamento di 24 mesi.

#### Criteri di inclusione:

- uomini e donne di età  $\geq 18$  anni
- IPSS  $\leq 7$
- POPQ  $\leq 2$
- Qmax  $> 15$  ml/s
- PVR  $< 30$  ml
- mancata risposta a 2 antimuscarinici o alla combinazione AM+MIR

#### Criteri di esclusione

- OAB neurogena
- gravidanza in atto
- POP $>2$
- UTIs
- pregressa chirurgia pelvica (POP, SUI, BPH)

#### Descrizione procedure studio

##### 1. Valutazione iniziale

-Anamnesi, esame obiettivo, esplorazione digito rettale (DRE) nell'uomo, visita uroginecologica nella donna.



- Consegna dei questionari IPSS, OABq, IQoL, SF 36.
- Consegna del Diario minzionale da compilare per tre giorni
- 2. Esame urodinamico e studio del profilo pressorio uretrale con cateteri ad aria.
  - Flussometria semplice (VV non inferiore a 150 ml e non superiore a 450 ml);
  - Cistomanometria a tre canali di pressione (Pves, Pabd, Pura);
  - Studio P/F (utile per l'esclusione definitiva di quadri ostruttivi);
  - Elettromiografia
  - Definiamo l'instabilità uretrale (IUr) come una riduzione della pressione uretrale involontaria  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O durante il riempimento vescicale.
- 3. Ciclo di PTNS
  - ciclo di 12 sedute di PTNS, 2 sedute settimanali
- 4. Rivalutazione clinica al termine del trattamento (EoT, end of treatment)
  - Consegna dei questionari IPSS, OABq, IQoL, SF 36.
  - Consegna del Diario minzionale da compilare per tre giorni
  - Tasso di successo clinico. Definiamo successo clinico una riduzione  $\geq 50\%$  di episodi di urgenza per OAB asciutta (dry OAB) e una riduzione  $\geq 50\%$  degli episodi di incontinenza in caso di OAB bagnata (wet OAB).

*ANALISI STATISTICA:* Per l'analisi statistica descrittiva si procederà al calcolo della tendenza centrale, della variabilità, della simmetria e della curtosi. Il tutto verrà evidenziato tramite rappresentazioni grafiche (istogrammi, ortogrammi, box plot, etc). Per l'analisi statistica inferenziale oltre alla costruzione delle tabelle di contingenza si procederà all'analisi delle tabelle a doppia entrata con riferimento alle medie e varianze condizionate nonché ai profili riga e colonna. I test statistici di significatività riguarderanno test parametrici (t-student, F di Fisher, il test di normalità di Shapiro Wick, etc) e i test non parametrici quali Chi-quadro, test U di Man Witney, etc). Si riterranno i risultati statisticamente significativi se il p value è minore di 0,05.

*NUMEROSITÀ DEL CAMPIONE:* Poiché trattasi di studio pilota non è possibile determinare la dimensione campionaria per mancanza di statistiche atte allo scopo per cui si intende arruolare numero di 80 pazienti.

#### *RISULTATI ATTESI:*

Endpoint primario:

- prevalenza di instabilità uretrale in pazienti con OAB non responder alla terapia antimuscarinica/MIR (fase osservazionale).

Endpoints secondari:

- individuazione di pattern urodinamici in base alla presenza/assenza di OAB e instabilità uretrale: 1. OAB + IUr, 2. OAB pura 3. IUr pura



- tasso di successo clinico della PTNS.

**CONCLUSIONI: IMPATTO CLINICO POTENZIALE DELLA RICERCA:** Lo studio è volto all'identificazione del possibile ruolo di guarding reflex dello sfintere uretrale esterno secondo una teoria formulata da Park et al. Molti pazienti affetti da OAB non rispondono alla terapia farmacologica con AM/MIR ed è dunque ipotizzabile una condizione sintomatologica ascrivibile a OAB in realtà correlata ad instabilità uretrale. L'equilibrio tra il controllo neuromuscolare somatico volontario e la regolazione autonoma involontaria potrebbe essere alterato nei pazienti non responder alla terapia standard che invece potrebbero avvalersi del ruolo di rinforzo del fisiologico rapporto fra detrusore e sfintere ottenibile con la neuromodulazione (PTNS, SNM). A tal fine, lo studio ha come obiettivo primario la stima della prevalenza dell'IUr in pazienti OAB non responder alla terapia medica; gli obiettivi secondari sono l'identificazione di pazienti con pattern urodinamici caratterizzati da instabilità uretrale con o senza OAB e la stima del successo clinico della PTNS nei diversi pattern. L'individuazione di pattern urodinamici che possano costituire fattori predittivi di successo o insuccesso di terapie di neuromodulazione (o, in seguito, di altre terapie di prima o di seconda linea) rappresenterebbe il primo passo verso una tipizzazione dei pazienti con OAB, che potrebbe rendere possibile la scelta della terapia in base a criteri di risposta e non a rigidi algoritmi che prevedono l'uso sequenziale delle diverse possibilità terapeutiche.

**OBIETTIVI FORMATIVI:** migliorare le conoscenze del comportamento dello sfintere uretrale esterno durante la fase di riempimento vescicale con particolare riguardo alla comparsa di sintomi di urgenza ed in relazione al successo terapeutico dei protocolli previsti.

**ATTIVITÀ PREVISTE:** visite specialistiche, esame urodinamico invasivo, neuromodulazione (PTNS).

**ATTINENZA DEL PROGETTO ALL'AREA INDICATA:** progetto di medicina traslazionale riguardante l'area del pavimento pelvico.

**RISULTATI ATTESI:** Endpoint primario: prevalenza di instabilità uretrale in pazienti con OAB non responder alla terapia antimuscarinica/MIR.

Endpoints secondari: -individuazione di pattern urodinamici in base alla presenza/assenza di OAB e instabilità uretrale: 1. OAB + IUr, 2. OAB pura 3. IUr pura; -tasso di successo clinico della PTNS.

**AZIENDA PUBBLICA O PRIVATA COINVOLTA NAZIONALE O STRANIERA IN CUI SI PREVEDE DI FAR SVOLGERE IL PERIODO OBBLIGATORIO DA 6 A 12 MESI PREVISTO DAL DECRETO MINISTERIALE:** Fondazione Policlinico Tor Vergata

**Firma**