



Fondazione italiana
continenza

Trattamento farmacologico della sindrome da vescica iperattiva/iperattività detrusoriale (OAB/DO)

Traduzione in lingua italiana

A cura di
Giovanni Bodo

È stato stimato che più di 50 milioni di persone che vivono nei paesi maggiormente sviluppati soffrono di incontinenza urinaria per la cui cura viene impiegata una grande varietà di farmaci (tab 2). Pur essendo efficaci in un certo numero di pazienti, questi farmaci possono presentare effetti collaterali e spesso non sono assunti in maniera continuativa. Per questo motivo converrebbe considerarli come adiuvanti alle varie terapie conservative.

I. Farmaci antimuscarinici (Anticolinergici)

Meccanismo d'azione.

Gli antimuscarinici bloccano in maniera più o meno selettiva i recettori muscarinici [Abrams e Andersson, 2007]. Si ritiene comunemente che nella OAB/DO tali farmaci agiscano bloccando a livello detrusoriale i recettori muscarinici stimolati dall'ACh rilasciata dall'attivazione dei nervi colinergici (parasimpatici). I farmaci antimuscarinici sono perciò in grado di ridurre la capacità contrattile della vescica. I farmaci antimuscarinici però agiscono principalmente durante la fase di riempimento vescicale, riducendo l'urgenza e aumentando la capacità vescicale, ma durante questa fase non è normalmente presente l'input parasimpatico al tratto urinario inferiore [Andersson, 2004]. Inoltre, gli antimuscarinici sono degli antagonisti competitivi e ciò implica che quando vi è un massivo rilascio di ACh, come durante la minzione, gli effetti dei farmaci antimuscarinici dovrebbero diminuire, altrimenti si potrebbe correre il rischio di una ritenzione urinaria secondaria ad una ridotta capacità contrattile del detrusore. Innegabilmente alte dosi di antimuscarinici possono realmente causare una ritenzione urinaria nell'uomo, ma nel range delle dosi terapeutiche comunemente utilizzate non vi è evidenza di una significativa riduzione della contrazione di svuotamento [Finney et al., 2006], mentre, al contrario, vi è una buona evidenza sperimentale che i farmaci agiscono in fase di riempimento diminuendo l'attività nei nervi afferenti vescicali (sia fibre C che Aδ) [De Laet et al., 2006; Ijima et al., 2007] (Fig 7). I recettori muscarinici sono presenti anche nelle cellule dell'urotelio vescicale, con una densità anche superiore al detrusore. Il ruolo dell'urotelio nella funzionalità vescicale ha suscitato particolare interesse [Andersson, 2002; Birder e De Groat, 2007], ma non è stata ancora ben chiarita l'influenza dei recettori muscarinici uroteliali sulla minzione. Yoshida e coll. [2004, 2006, 2008] hanno evidenziato un rilascio basale di ACh nella ve-

Figura 7 - Razionale per l'uso degli antimuscarinici nel trattamento della vescica iperattiva(OAB)/iperattività detrusoriale(OD). Il blocco dei recettori muscarinici sia a livello del detrusore che negli altri siti è in grado di prevenire i sintomi di OAB e OD senza deprimere le contrazioni durante la fase di svuotamento



scia umana. Questo rilascio era resistente alla tetrodossina e diminuiva in modo considerevole quando l'urotelio era rimosso; così l'ACh rilasciata era probabilmente di origine non-neurogena e, almeno parzialmente, generata dall'urotelio stesso. Un'altra evidenza clinica indiretta sul rilascio di ACh durante il riempimento vescicale è stata fornita da Smith e coll. [1974] con la dimostrazione che in pazienti con recente lesione midollare, l'inibizione dell'esaurimento di ACh con inibitori della colinesterasi era in grado di aumentare il tono a riposo e indurre contrazioni ritmiche della vescica. Yossepowitch e coll. [2001], inibendo l'esaurimento di ACh con edrophonium in una serie di pazienti con disturbi di svuotamento o incontinenza urinaria, hanno evidenziato una significativa variazione nella sensibilità vescicale, una diminuzione della capacità vescicale, un'induzione o amplificazione delle contrazioni detrusoriali involontarie e una significativa riduzione della compliance detrusoriale nel 78% dei pazienti con quadro sintomatologico di vescica iperattiva, ma in nessun paziente in cui erano assenti sintomi specifici suggestivi di DO.

Così, durante la fase di riempimento, ACh e ATP possono essere rilasciate sia da fonti neuronali che non-neuronali (per es. l'urotelio) e direttamente o indirettamente (incrementando il tono della muscolatura liscia detrusoriale) eccitare i nervi afferenti suburoteliali o detrusoriali. Questi meccanismi possono essere importanti nella fisiopatologia della OAB/DO e rappresentare possibili target per i farmaci antimuscarinici (Fig 8,9,10).

Proprietà farmacologiche.

Generalmente gli antimuscarinici si suddividono in amine terziarie e amine quaternarie [Guay, 2003; Abrams e Andersson, 2007]. Esse differiscono nel grado di lipofilia, nella carica e nelle dimensioni molecolari, gli agenti terziari avendo generalmente una maggiore lipofilia e una maggiore carica molecolare degli agenti quaternari. Atropina, darifenacina, fesoterodina (e il suo metabolita attivo 5-idrossimetil-tolterodina), ossibutina, propiverina, solifenacina e tolterodina sono amine terziarie. Sono generalmente ben assorbite dal tratto gastro-intestinale e dovrebbero teoricamente essere in grado di passare nel SNC in base alle loro individuali proprietà psico-chimiche. Elevata lipofilia, piccole dimensioni molecolari e bassa carica aumentano le possibilità di passare la barriera emato-encefalica, ma in alcuni casi, come nel tropsio, la darifenacina e la fesoterodina, ciò è compensato dal trasporto attivo al di fuori del SNC attraverso una P-glicoproteina prodotta dal gene MDR1. I composti di ammonio quaternario, come la propantelina e il tropsio, non sono ben assorbiti, passano in modo limitato nel SNC e hanno una bassa incidenza di effetti collaterali relativi [Guay, 2003]. Anch'essi però causano i ben conosciuti effetti collaterali antimuscarinici periferici, come paralisi d'accomodazione, stipsi, tachicardia e secchezza della bocca.

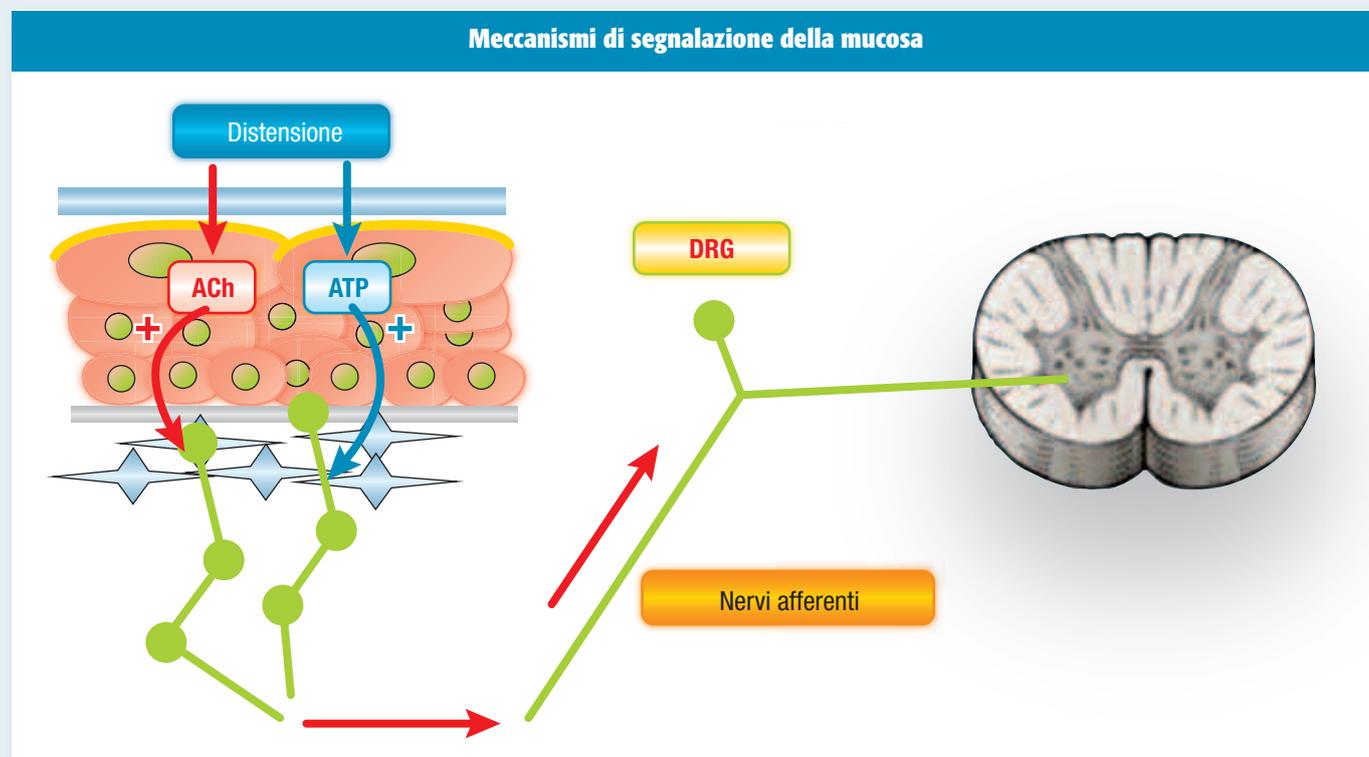
Molti antimuscarinici sono metabolizzati dal sistema enzimatico P450 in grado di attivare e/o inattivare i metaboliti [Guay, 2003]. Gli enzimi P450

Tabella 2 - Farmaci usati nel trattamento dell'OAB/DO. Valutazioni secondo il sistema Oxford (modificate)

	Livello di evidenza	Forma delle raccomandazioni
Antimuscarinici		
Tolterodine	1	A
Trospium	1	A
Solifenacin	1	A
Darifenacin	1	A
Fesoterodine	1	A
Propantheline	2	B
Atropine, hyoscyamine	3	C
Farmaci attivi sui canali di membrane		
Calcium antagonists	2	D
K-Channel openers	2	D
Farmaci con azioni miste		
Oxybutynin	1	A
Propiverine	1	A
Flavoxate	2	D
Antidepressivi		
Imipramine	3	C
Duloxetine	2	C
Antagonisti dei recettori adrenergici		
Alfuzosin	3	C
Doxazosin	3	C
Prazosin	3	C
Terazosin	3	C
Tamsulosin	3	C
Beta agonisti		
Terbutaline (beta 2)	3	C
Salbutamol (beta 2)	3	C
YM-178 (beta 3)	2	B
Inibitori PDE-5+		
(Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil)	2	B
Inibitori COX		
Indomethacin	2	C
Flurbiprofen	2	C
Tossine		
Botulinum toxin (neurogenic)***	2	A
Botulinum toxin (idiopathic)***	3	B
Capsaicin (neurogenic)**	2	C
Resiniferatoxin (neurogenic)**	2	C
Altri farmaci		
Baclofen*	3	C
Ormoni		
Estrogen	2	C
Desmopressin#	1	A

+ (male LUTS/OAB); * intrathecal; ** intravesical; *** bladder wall;
#nocturia (nocturnal polyuria), caution hyponatremia, especially in the elderly!

Figura 10 - La distensione della vescica e il cambiamento della morfologia dell'urotelio inducono la generazione e il rilascio di diverse molecole segnalatrici, incluso ATP e acetilcolina, che direttamente o attraverso le cellule interstiziali danno inizio all'attività dei nervi afferenti suburoteliali. Gli antimuscarinici possono inibire questa attivazione indotta dall'acetilcolina.



più comunemente coinvolti sono CYP2D6 e CYP3A4. La conversione metabolica crea il rischio di interazioni farmaco-farmaco, che possono causare sia una riduzione (induzione enzimatica) o un aumento (inibizione enzimatica, competizione di substrati) delle concentrazioni plasmatiche e quindi una riduzione o un aumento degli effetti dell'antimuscarinico e/o del farmaco interagente. Gli antimuscarinici secreti dai tubuli renali (per es. il trospio) sono teoricamente in grado di interferire con l'eliminazione di altri farmaci che utilizzano questo stesso meccanismo.

Gli antimuscarinici sono senza dubbio il trattamento più largamente usato per l'urgenza e l'incontinenza da urgenza [Andersson, 2004], tuttavia i farmaci correntemente usati, mancando di selettività per la vescica, possono causare effetti collaterali su altri sistemi organici che limitano la loro utilità (Fig 11). Per esempio, tutti i farmaci antimuscarinici sono controindicati nel glaucoma ad angolo acuto non trattato.

Teoricamente si potrebbero sintetizzare farmaci con selettività vescicale se il sottotipo recettoriale che media la contrazione vescicale e quello che causa i principali effetti collaterali antimuscarinici fossero diversi, ma sfortunatamente questo non è il caso. Un modo per evitare molti degli effetti collaterali degli antimuscarinici è la somministrazione intravesicale, ma questa è praticabile solo in un limitato numero di pazienti.

Numerosi farmaci antimuscarinici sono e sono stati usati per il trattamento della OAB/DO, ma per alcuni di essi l'efficacia terapeutica non è stata valutata da trial randomizzati e controllati (RCT) che soddisfino i criteri correntemente richiesti e alcuni farmaci devono essere considerati obsoleti (ad es. l'emepromio). In questa review non sono stati inclusi dati

su questi farmaci che però possono essere reperiti in altri lavori [Andersson, 1988; Andersson et al., 1999].

L'importanza clinica dell'efficacia degli antimuscarinici rispetto al placebo è stata messa in discussione da Herbison et al. [2003] i quali hanno affermato in un articolo ampiamente discusso che: "Gli anticolinergici determinano significativi miglioramenti sui sintomi della vescica iperattiva rispetto al placebo. Tuttavia i benefici sono di limitato significato clinico". Un'ampia meta-analisi degli studi eseguiti sui farmaci più utilizzati [Chapple et al., 2005; 2008; Novara et al., 2008] chiaramente dimostra che in realtà gli antimuscarinici sono in grado di fornire un significativo beneficio clinico. Novara et al. [2008], dopo la revisione di 50 RCT e 3 analisi d'insieme considerate di buona qualità metodologica, hanno concluso che sono necessari ulteriori studi clinici per decidere quali farmaci si dovrebbero usare come prima, seconda e terza linea di trattamento. Rivedendo i dati di oltre 12.000 voci bibliografiche, Chapple et al. [2008] hanno basato le loro conclusioni ("gli antimuscarinici sono efficaci, sicuri e ben tollerati") su 73 RCT selezionati per la meta-analisi, raccomandando che la decisione sulla scelta del trattamento si basi anche sulla differenza di profilo di ciascun farmaco (vedi oltre) e sui loro differenti dosaggi. Nessun farmaco antimuscarinico di comune uso clinico (darifenacina, fesoterodina, ossibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina o trospio) deve essere considerato come prima linea di trattamento ideale per **tutti** i pazienti affetti da OAB/DO, ma il trattamento ottimale dovrebbe essere personalizzato, tenendo in considerazione le co-morbidità dei pazienti, i concomitanti farmaci assunti e i loro rispettivi profili farmacologici [Chapple et al., 2008].

Di seguito sono presentati i dati di differenti farmaci antimuscarinici. In base agli studi presenti in letteratura, la quantità di informazioni per singolo farmaco varia, così come il grado dei dettagli. Tuttavia, sono state selezionate le informazioni utili a fornire un ragionevole profilo di efficacia e di eventi avversi per ciascun singolo farmaco.

1. Atropina solfato

L'atropina (dl-yosciamina) è raramente usata per il trattamento della OAB/DO a causa dei suoi effetti collaterali sistemici che precludono il suo uso per via orale. Tuttavia in pazienti con DO neurogenica l'atropina endovesicale può essere efficace nell'accrescerne la capacità senza causare alcun evento avverso sistemico, come dimostrato in trial pilota *open* [Ekström et al., 1992; Glickman et al., 1995; Deaney et al., 1998; Enskat et al., 2001; Fader et al., 2007]. Nei pazienti con DO neurogenica l'atropina endovesicale sembra possedere la stessa efficacia dell'ossibutinina endovesicale [Fader et al., 2007].

La componente antimuscarinica farmacologicamente attiva dell'atropina è la l-yosciamina, ma pur essendo ancora usata, sono disponibili pochi studi clinici che abbiano valutato l'attività antimuscarinica del solfato di l-yosciamina [Muskat et al., 1996].

2. Propantelina bromuro

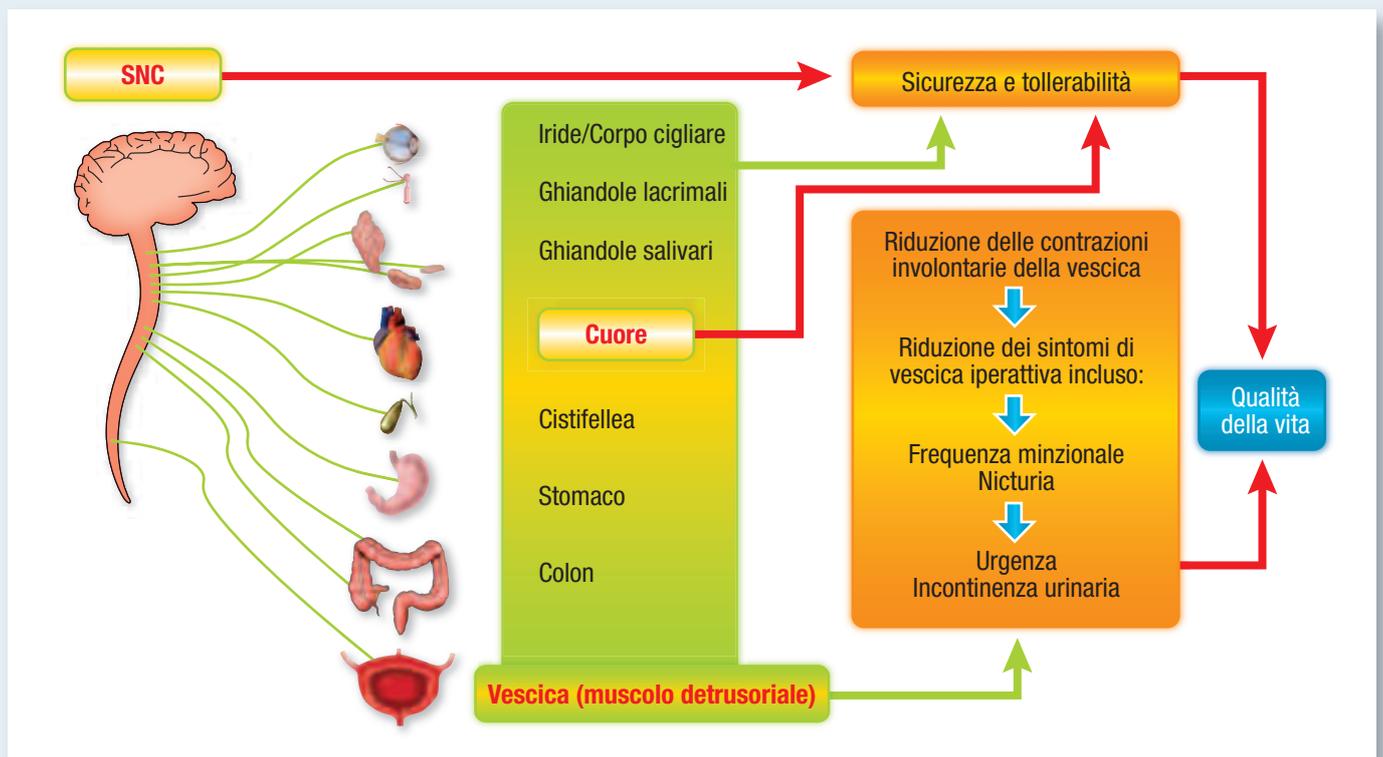
La propantelina è un composto ammonio quaternario non selettivo per i sottotipi recettoriali muscarinici, con una bassa disponibilità biologica (dal 5 al 10%) variabile da individuo a individuo. Viene metabolizzata in metaboliti inattivi e ha una breve emivita plasmatica

(inferiore alle 2 ore) [Beermann et al., 1972]. È somministrata abitualmente alle dosi di 15-30 mg x 4/die, ma per ottenere i migliori risultati è necessario un aggiustamento individuale del dosaggio e spesso sono necessari dosaggi maggiori. Con questo approccio, in uno studio open su 26 pazienti con sintomi di iperattività detrusoriale, Blaivas et al. [1980] hanno ottenuto una completa risposta clinica in tutti i pazienti, salvo in uno che non tollerava un dosaggio superiore ai 15 mg x 4/die. Il dosaggio impiegato variava da 7.5 mg a 60 mg x4/die. Al contrario, Thüroff et al. [1991] confrontando gli effetti della ossibutinina 5 mg x3/die con la propantelina 15 mg x3/die e placebo, in un trial multicentrico, doppio-cieco e randomizzato volto al trattamento di frequenza, urgenza e incontinenza da urgenza secondaria a DO (154 pazienti), non hanno trovato nessuna differenza tra il gruppo placebo e il gruppo propantelina. Anche in un altro trial comparativo, randomizzato, *cross-over* (23 donne con DO idiopatica) e con dosaggi personalizzati, Holmes et al. [1991] non hanno trovato nessuna differenza di efficacia tra ossibutinina e propantelina.

Analizzando 6 trial randomizzati e controllati, Thüroff et al [1998] confermano la risposta positiva ma variabile al farmaco.

In conclusione, sebbene l'effetto della propantelina sulla OAB/DO non sia stata ben documentato in trial controllati che soddisfino gli standard odierni, il farmaco può essere considerato efficace e, con dosaggi personalizzati, clinicamente utile. Nessun nuovo studio sull'uso di questo farmaco nel trattamento della OAB/DO sembra sia stato intrapreso nell'ultima decade.

Figura 11 - Siti importanti di azione degli antimuscarinici.



3. Trosipio cloruro

Il trosipio è un composto ammonio quaternario con una disponibilità biologica inferiore al 10% [Fusgen e Hauri, 2000; Doroshyenko et al., 2005]. Il farmaco ha un'emivita plasmatica di circa 20 ore ed è principalmente eliminato (il 60% della dose assorbita) invariato nelle urine. La concentrazione urinaria sembra sufficiente a influire sul sistema di segnale mucoso in un modello murino [Kim et al., 2006], ma rimane da stabilire se ciò contribuisca o meno all'efficacia clinica del farmaco.

Il trosipio non è metabolizzato dal sistema enzimatico del citocromo P450 [Beckmann-Knopp et al., 1999; Doroshyenko et al., 2005], attraversa la barriera emato-encefalica in modo limitato e quindi non sembra avere alcun effetto negativo sulle capacità cognitive [Fusgen e Hauri, 2000; Todorova et al., 2001; Widemann et al., 2002].

Il trosipio non ha selettività per i sottotipi recettoriali muscarinici. Nel muscolo detrusore isolato si è dimostrato più potente dell'ossibutinina e della tolterodina ad antagonizzare le contrazioni indotte dal carbacholo [Uckert et al., 2000].

Numerosi RCT hanno documentato gli effetti positivi del trosipio sulla DO sia neurogenica [Stöhrer et al., 1991; Madersbacher et al., 1995; Menarini et al., 2006] che non-neurogenica [Allousi et al., 1998; Cardozo et al., 2000; Junemann et al., 2000; Halaska et al., 2003; Zinner et al., 2004a; Rudy et al., 2006; Staskin et al., 2007; Dmochowski et al., 2008]. In uno studio doppio-cieco, controllato su pazienti con DO neurogenica [Stöhrer et al., 1991], il farmaco, somministrato alla dose di 20 mg x2/die per 3 settimane, aumentava la massima capacità cistometrica, diminuiva la massima pressione detrusoriale e aumentava la compliance nel gruppo trattato, mentre non vi era alcun effetto nel gruppo placebo. Gli effetti collaterali erano scarsi e sovrapponibili in entrambi i gruppi. In un altro RCT comprendente pazienti con lesioni midollari e DO neurogenica, il trosipio e l'ossibutinina avevano la stessa efficacia, ma il trosipio presentava minori effetti collaterali [Madersbacher et al., 1995].

L'efficacia del trosipio sull'incontinenza da urgenza è stata documentata in diversi RCT. Allousi et al. [1998] hanno confrontato l'efficacia del trosipio con quella del placebo su 309 pazienti in uno studio urodinamico della durata di 3 settimane. Il trosipio, alla dose di 20 mg x 2/die, aumentava significativamente sia il volume alla prima contrazione involontaria che la massima capacità vescicale. Cardozo et al. [2000] hanno trattato 208 pazienti affetti da DO con trosipio 20 mg x2/die per 2 settimane, dimostrando un significativo incremento del volume alla prima contrazione instabile (trosipio: da 233 a 299 ml; placebo: da 254 a 255 ml) e della massima capacità vescicale (trosipio: da 329 a 356 ml; placebo: da 345 a 335 ml). Il trosipio era ben tollerato, con una incidenza di eventi avversi simile a quella del gruppo placebo. Junemann et al. [2000] hanno confrontato il trosipio 20 mg x 2 /die con la tolterodina 2 mg x 2/die in uno studio doppio cieco, controllato su 232 pazienti con DO urodinamicamente dimostrata, incontinenza da urgenza senza DO dimostrabile o incontinenza mista. Il trosipio riduceva la frequenza minzionale (endpoint primario) più della tolterodina e del placebo; riduceva inoltre il numero di episodi di incontinenza più del farmaco di confronto. La secchezza della bocca era comparabile nei gruppi trosipio e tolterodina (7% e 9%, rispettivamente).

Halaska et al. [2003] hanno studiato tollerabilità e efficacia del cloruro di trosipio alle dosi di 20 mg x2/die in terapie a lungo termine in un trial

comprendente 358 pazienti con sindrome da urgenza o incontinenza da urgenza. Dopo randomizzazione con rapporto 3:1, i partecipanti venivano trattati continuativamente per 52 settimane o con cloruro di trosipio (20 mg x 2/die) o con ossibutinina (5 mg x 2/die). I controlli urodinamici erano eseguiti all'inizio del trattamento, alla 26° e 52° settimana per la valutazione della massima capacità cistometrica. L'analisi del diario minzionale chiaramente indicava una riduzione della frequenza minzionale, della frequenza degli episodi di incontinenza e una riduzione del numero degli episodi di urgenza in entrambi i gruppi di trattamento. La massima capacità cistometrica media aumentava durante il trattamento con cloruro di trosipio da 92 ml dopo 26 settimane a 115 ml dopo 52 settimane (P=0.001). L'ulteriore comparazione con ossibutinina non rivelava alcuna differenza statisticamente significativa nelle variabili urodinamiche. Nel 65% dei pazienti trattati con trosipio e nel 77% di quelli trattati con ossibutinina si verificavano eventi avversi. Il sintomo principale riscontrato in entrambi i gruppi di trattamento era la secchezza della bocca. Una valutazione complessiva per ciascuno dei farmaci utilizzati rivelava un livello di efficacia comparabile e un miglior rapporto rischio-beneficio per il trosipio rispetto all'ossibutinina grazie alla sua migliore tollerabilità.

Zinner et al. [2004] hanno trattato 523 pazienti con sintomi di OAB e incontinenza da urgenza con trosipio 20 mg x 2/die o placebo in un trial multicentrico, parallelo, doppio cieco, controllato di 12 settimane. I due endpoint primari erano la variazione nel numero medio di minzioni e negli episodi di incontinenza da urgenza nelle 24 ore. Le variabili secondarie erano le variazioni del volume vuotato per minzione, la severità dell'urgenza, il numero di minzioni diurne e notturne, il tempo d'attesa minzionale e le variazioni nell'Incontinence Impact Questionnaire. Alla 12° settimana il trosipio diminuiva significativamente la frequenza media delle minzioni nelle 24 ore (-2.37; placebo: -1.29) e gli episodi di incontinenza da urgenza (-59%; placebo: -44%). Inoltre aumentava significativamente il volume medio vuotato per minzione (+32 ml; placebo: + 7.7 ml) e diminuiva la severità dell'urgenza e la frequenza diurna. Tutti gli effetti erano presenti già alla prima settimana di trattamento e tali si mantenevano per tutta la durata dello studio. La frequenza notturna diminuiva significativamente dalla 4° settimana (-0.43; placebo: -0.17) e il punteggio dell'Incontinence Impact Questionnaire migliorava alla 12° settimana. Il trosipio era ben tollerato. I più comuni effetti collaterali erano: secchezza della bocca (21.8%; placebo: 6.5%), stipsi (9.5%; placebo: 3.8%) e cefalea (6.5%, placebo: 4.6%).

In un largo trial multicentrico condotto in USA con lo stesso disegno e comprendente 658 pazienti con OAB, Rudy et al. [2006] hanno confermato i dati di Zinner et al. [2004] sia per quanto riguarda l'efficacia che gli eventi avversi.

È anche presente sul mercato una formulazione di trosipio a lento rilascio a singola dose giornaliera. I suoi effetti sono stati testati in trial controllati [Staskin et al., 2008; Dmochowski et al., 2008] che hanno dimostrato la stessa efficacia di questa formulazione rispetto alla precedente. I più frequenti effetti collaterali erano la secchezza della bocca (12.9%; placebo: 4.6%) e la stipsi (7.5%; placebo: 1.8%) [Dmochowski et al., 2008].

La somministrazione endovesicale di trosipio può essere un'interessante alternativa. Frölich et al. [1998] hanno condotto un trial clinico monocentrico, randomizzato, singolo-cieco e controllato su 84 pazienti con urgenza o incontinenza da urgenza. Rispetto al placebo, il trosipio en-

dovescicale determinava un significativo aumento della massima capacità vescicale e un decremento della pressione detrusoriale, accompagnato da un incremento del residuo urinario. Vi era inoltre un miglioramento nelle contrazioni vescicali non-inibite. Nessun evento avverso era riportato. Di interesse il fatto che il trospio endovescicale non sembrava essere assorbito [Walter et al., 1999] offrendo così un'opportunità di trattamento con minimi effetti antimuscarinici sistemici.

In conclusione, il trospio ha un ben documentato effetto sulla OAB/DO con un accettabile grado di tollerabilità e sicurezza.

4. Tolterodina tartrato

La tolterodina è un'amina terziaria rapidamente assorbita e estensivamente metabolizzata dal sistema del citocromo P450 (CYP 2D6). Il maggior metabolita attivo, il 5-idrossimetile (5-HMT), ha un profilo farmacologico sovrapponibile al composto originario [Nilvebrant et al., 1997] e contribuisce in modo significativo all'effetto terapeutico della tolterodina [Brynne et al., 1997; Brynne et al., 1998]. Sia la tolterodina che il 5-HMT hanno un'emivita plasmatica di 2-3 ore, ma gli effetti sulla vescica sembrano essere di maggior durata di quanto ci si potrebbe aspettare dai dati di farmacocinetica. L'escrezione urinaria della tolterodina va da <1% al 2.4% della dose, mentre quella del 5-HMT va dal 5% al 14% [Brynne et al., 1997]. Se l'attività totale antimuscarinica della tolterodina invariata e del 5-HMT escreti nelle urine siano sufficienti o meno ad esercitare un qualche effetto sul meccanismo del segnale mucoso non è stato ancora stabilito, anche se gli studi preliminari di Kim et al. [2005] e Chuang et al. [2008] non sembrano supportare tale effetto.

La lipofilia relativamente bassa della tolterodina e quella ancor più bassa del 5-HMT indicano una limitata propensione a penetrare nel SNC, cosa che può spiegare la bassa incidenza di effetti collaterali di tipo cognitivo [Hills et al., 1998; Clemett et al., 2001; Salvatore et al., 2008]. Tuttavia, la tolterodina può disturbare il sonno in soggetti che non sono in grado di formare 5-HMT (a bassissima lipofilia) per una scarsa attività del CYP2D6 [Diefenbach et al., 2008].

La tolterodina non ha selettività per i sottotipi recettoriali muscarinici, ma sembra possedere una selettività funzionale per la vescica superiore alle ghiandole salivari [Stahl et al., 1995; Nilvebrant et al., 1997b]. In volontari sani la tolterodina data *per os* ad alto dosaggio (6.4 mg) aveva un potente effetto inibitorio sulla minzione e riduceva la stimolazione salivare un'ora dopo l'assunzione del farmaco [Stahl et al., 1995]. Cinque ore dopo la somministrazione, gli effetti sulla vescica erano mantenuti, mentre non si rilevava più alcun significativo effetto sulla salivazione.

La tolterodina è disponibile sottoforma di composto a rilascio immediato (TOLT-IR; 1-2 mg x 2/die) e a rilascio prolungato (TOLT-ER; 2-4 mg x 1/die). La forma ER sembra avere dei vantaggi sulla forma IR sia in termini di efficacia che di tollerabilità [Van Kerrebroeck et al., 2001].

Numerosi studi randomizzati, doppio-cieco e controllati in pazienti con OAB/DO (DO sia idiopatica che neurogenica) hanno documentato una significativa riduzione della frequenza minzionale e del numero di episodi di incontinenza [Hills et al., 1998; Clemett et al., 2001; Salvatore et al., 2008].

RCT comparativi come gli studi OBJECT (Overactive Bladder Judging Effective Control and Treatment) e OPERA (Overactive Bladder; Performance of Extended Release Agents) hanno ulteriormente convalidato la sua efficacia.

Il trial OBJECT, randomizzato, doppio-cieco, gruppo-parallelo, metteva a confronto l'ossibutinina ER (OXY-ER) 10 mg x 1/die con TOLT-IR 2 mg x 2/die [Appell et al., 2001], somministrate per 12 settimane a 378 pazienti affetti da OAB. I partecipanti lamentavano da 7 a 50 episodi di incontinenza da urgenza alla settimana e 10 o più minzioni nelle 24 ore. Le misure di outcome erano il numero di episodi di incontinenza da urgenza, l'incontinenza totale e la frequenza minzionale a 12 settimane rispetto ai valori basali. Al termine dello studio, OXY-ER si dimostrava significativamente più efficace di TOLT-IR in ognuno degli outcome presi in considerazione. La secchezza della bocca, il più comune evento avverso, era segnalato nel 28% e nel 33% dei partecipanti che assumevano OXY-ER e TOLT-IR, rispettivamente. La percentuale di eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale e di altri organi era bassa e sovrapponibile in entrambi i gruppi. Gli autori concludevano che OXY-ER era più efficace di TOLT-IR e che la percentuale di secchezza della bocca e di altri eventi avversi era simile in entrambi i gruppi.

Nello studio OPERA [Diokno et al., 2003], venivano somministrate OXY-ER 10 mg x 1/die o TOLT-ER 4 mg x 1/die per 12 settimane a donne che lamentavano da 21 a 60 episodi di incontinenza da urgenza alla settimana e una media di 10 o più minzioni nelle 24 ore. Gli episodi di incontinenza (endpoint primario), l'incontinenza totale (da urgenza e da non-urgenza) e il numero di minzioni venivano registrati in sette diari minzionali, al basale, alla 2°, 4°, 8° e 12° settimana che venivano poi confrontati. Sui diari erano anche registrati gli eventuali eventi avversi. I miglioramenti nel numero di episodi di incontinenza da urgenza settimanali erano simili per le 790 donne che avevano assunto OXY-ER (391) o TOLT-ER (399); OXY-ER si dimostrava significativamente più efficace di TOLT-ER nel ridurre la frequenza minzionale e il 23% delle donne che avevano assunto OXY-ER non riportavano più alcun episodio di incontinenza rispetto al 16.8% delle donne che avevano assunto TOLT-ER. La secchezza della bocca, solitamente di media gravità, era più comune con OXY-ER. Gli eventi avversi in generale erano di media entità e presenti in una bassa percentuale e il numero di coloro che avevano sospeso il trattamento a causa di eventi avversi era uguale in entrambi i gruppi. Le conclusioni erano che la riduzione degli episodi settimanali di incontinenza da urgenza e dell'incontinenza totale era simile con entrambi i farmaci. La secchezza della bocca era più frequente con OXY-ER, ma la tollerabilità era altrimenti comparabile compresi gli eventi avversi coinvolgenti il sistema nervoso centrale.

Nello studio ACET (Antimuscarinic Clinical Effectiveness Trial) [Sussman e Garely, 2002] che comprendeva due trials, 1289 pazienti con OAB erano randomizzati a 8 settimane di trattamento *open-label* o con 2 mg o 4 mg di TOLT-ER x 1/die (studio 1) o con 5 mg o 10 mg di OXY-ER (studio 2). Il numero di pazienti che abbandonava prematuramente il trial nel gruppo TOLT-ER 4 mg (12%) era inferiore ai gruppi OXY-ER 5 mg (19%) o OXY-ER 10 mg (21%), mentre un numero maggiore di pazienti nel gruppo OXY-ER 10 mg abbandonava il trial per scarsa tollerabilità rispetto ai pazienti del gruppo TOLT-ER 4 mg (13% vs 6%). Dopo 8 settimane il 70% dei pazienti nel gruppo TOLT-ER 4 mg percepiva un miglioramento della funzione vescicale rispetto al 60% nel gruppo TOLT-ER 2 mg, al 59% nel gruppo OXY-ER 5 mg e al 60% nel gruppo OXY-ER 10 mg. La secchezza della bocca era dose-dipendente con entrambi i composti, sebbene le differenze tra i vari dosaggi raggiungevano un si-

gnificato statistico solo nel trial con ossibutinina (OXY-ER 5 mg vs OXY-ER 10 mg; $p=0.05$). I pazienti trattati con TOLT-ER 4 mg riportavano un quadro di secchezza della bocca significativamente inferiore di quelli trattati con OXY-ER 10 mg. Purtroppo la conclusione dello studio ACET che indicava una maggiore efficacia clinica di TOLT-ER (4 mg) rispetto a OXY-ER (10 mg) era inficiata dal disegno *open-label* dello studio.

Zinner et al., [2002] hanno valutato efficacia, sicurezza e tollerabilità di TOLT-ER in pazienti ≥ 65 anni e < 65 anni, in un trial di 12 settimane comprendente 1015 pazienti con incontinenza da urgenza e frequenza (OAB). I pazienti erano randomizzati al trattamento con TOLT-ER 4 mg x 1/die (507) o placebo (508) per 12 settimane. I dati di efficacia, valutati con il diario minzionale (episodi di incontinenza, numero di minzioni, volume vuotato per minzione), la valutazione soggettiva dei pazienti sugli endpoints, la sicurezza e la tollerabilità erano confrontati con quelli del gruppo placebo. I significativi miglioramenti riportati dal diario minzionale con TOLT-ER non erano correlati all'età. Anche la secchezza della bocca (a vari gradi di severità), il più comune evento avverso sia nel braccio TOLT-ER che in quello placebo, era indipendente dall'età (<65 : ER 22.7%; placebo 8.1%; ≥ 65 : ER 24.3%; placebo 7,2%). Pochi pazienti ($<2\%$) si lamentavano di una severa secchezza della bocca. In questo studio non si evidenziava alcun problema a carico del SNC (le funzioni cognitive non erano specificatamente studiate), visivo, cardiaco (verificato con elettrocardiogramma) o ematochimico. Le percentuali di abbandono per eventi avversi nel gruppo TOLT-ER 4 mg 1/die erano comparabili nelle due coorti di età (<65 : 5.5%; ≥ 65 : 5.1%).

Il sintomo centrale della sindrome OAB è l'urgenza. Freeman et al. [2003] hanno presentato un'analisi secondaria di uno studio doppio-cieco e controllato che valutava l'effetto della singola somministrazione giornaliera di TOLT-ER proprio sull'urgenza minzionale. I pazienti con una frequenza uguale o superiore a 8 minzioni nelle 24 ore e 5 o più episodi alla settimana di incontinenza da urgenza erano randomizzati con TOLT-ER 4 mg x1/die ($n=398$) o placebo ($n=374$) per 12 settimane. L'efficacia dei trattamenti era desunta dalle valutazioni soggettive dei pazienti. Il 44% dei pazienti trattati con TOLT-ER riportava un miglioramento dei sintomi da urgenza (rispetto al 32% del placebo) e il 62% riportava un miglioramento dei sintomi vescicali in generale (placebo: 48%). La percentuale di pazienti incapaci a trattenere le urine al sopraggiungere dell'urgenza era diminuita del 58% con TOLT-ER rispetto al 32% del placebo ($P<0.01$).

Nello studio Improvement in Patients: Assessing symptomatic Control with Tolterodine ER (IMPACT) [Elinoff et al., 2005], l'efficacia del TOLT-ER in pazienti molto disturbati da sintomi di OAB era investigata in un regime ambulatoriale *open-label*. Ai pazienti con sintomi di OAB presenti da almeno 3 mesi veniva somministrato TOLT-ER (4 mg 1/die) per 12 settimane. Alla 12° settimana vi era una significativa riduzione dei sintomi di cui maggiormente si lamentavano i pazienti: incontinenza, episodi di urgenza, frequenza diurna e notturna. I più comuni eventi avversi erano la secchezza della bocca (10%) e la stipsi (4%). Lo studio concludeva che nella pratica assistenziale di base i disturbi dovuti a sintomi di OAB possono essere efficacemente e in sicurezza trattati con TOLT-ER anche in pazienti che presentano co-morbidità.

Vari aspetti dell'efficacia e tollerabilità della tolterodina sono stati ulteriormente documentati in numerosi RCT [Dmochowski et al. 2007a;

2007; Barucha et al. 2008; Choo et al., 2008; Coyne et al., 2008; Rogers et al., 2008; Rovner et al., 2008a; vedi oltre Novara et al., 2008; Chapple et al., 2008]. Di particolare importanza la determinazione degli effetti sul QTc della tolterodina in uno studio QT *cross-over* con dosi di tolterodina raccomandate (2 mg 2/die) e sovraterapeutiche (4 mg 2/die), di moxifloxacin (400 mg 1/die) e placebo. Nessun soggetto che assumeva la tolterodina superava la soglia di rilevanza clinica di 500 ms assoluti del QT o presentava variazioni di 60 ms dal basale. Lo studio concludeva quindi che la tolterodina non aveva un effetto clinicamente significativo sull'intervallo QT [Malhotra et al., 2007].

Olshansky et al. [2008] hanno confrontato in uno studio *cross-over*, doppio-cieco, randomizzato e controllato, l'effetto sulla frequenza cardiaca di TOLT-ER 4 mg/die con quello della darifenacina 15 mg/die e placebo in 162 volontari sani, dimostrando che la tolterodina (ma non la darifenacina o il placebo) aumentava significativamente la frequenza cardiaca media delle 24 ore. La percentuale di soggetti con un aumento > 5 battiti/minuto era significativamente maggiore in quelli che assumevano TOLT-ER (1 su 4) rispetto a quelli che assumevano darifenacina (1 su 10).

In uno studio aperto prospettico, Song et al. [2006] hanno confrontato gli effetti del training vescicale e/o tolterodina come prima linea di trattamento in donne affette da OAB. Centotrentanove donne erano randomizzate al trattamento con bladder training (BT), tolterodina (2 mg x 2/die) o entrambi per 12 settimane. Tutti i trattamenti erano efficaci, ma la terapia di combinazione risultava essere quella più efficace. Mattiasson et al. [2003] hanno confrontato l'efficacia della tolterodina 2 mg x 2/die associata ad un BT semplificato alla sola tolterodina in pazienti con OAB in uno studio multicentrico, singolo-cieco. Al termine dello studio la percentuale media di riduzione della frequenza minzionale era maggiore con la tolterodina + BT che con la sola tolterodina (33% vs 25%; $p<0.0001$), mentre la percentuale media di incremento del volume vuotato per minzione era del 31% con tolterodina + BT e del 20% con la sola tolterodina ($p<0.001$). Rispetto al basale, con la sola tolterodina vi era una riduzione media degli episodi di incontinenza di -81%, un dato non significativamente differente da quello con tolterodina + BT (-87%). Gli autori concludevano che l'efficacia della tolterodina 2 mg x 2 /die poteva essere aumentata da un regime di BT semplificato. Anche Millard et al. [2004] hanno voluto valutare se la combinazione di tolterodina associata ad un semplice programma di ginnastica perineale potesse essere più efficace della sola tolterodina in 489 pazienti affette da OAB. La terapia con la sola tolterodina per 24 settimane determinava un significativo miglioramento sull'urgenza, frequenza e incontinenza, ma non era possibile dimostrare alcun ulteriore beneficio associando al farmaco un programma semplificato di training perineale.

L'efficacia di TOLT-ER in uomini con ingrossamento prostatico benigno (IPB) e LUTS (compresa OAB) è stata ben documentata. Sia in monoterapia, ma soprattutto in combinazione con alfa-adrenocettori (AR) antagonisti, TOLT-ER si è dimostrata efficace [Kaplan et al., 2006; Höfner et al., 2007; Kaplan et al., 2008a; 2008b; Rowner et al., 2008; Roehrborn et al., 2008], con un beneficio clinico indipendente dalle dimensioni della prostata e non associato ad un'aumentata incidenza di ritenzione urinaria acuta (AUR) [Roehrborn et al., 2008].

In conclusione, sia la forma IR che ER della tolterodina hanno un ben documentato effetto clinico nella OAB/DO e sono ben tollerate.

5. Darifenacina idrobromuro

La darifenacina è un'ammina terziaria con moderata lipofilia, ben assorbita dal tratto gastro-intestinale dopo somministrazione orale e estensivamente metabolizzata nel fegato dalle isoforme del citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6, quest'ultima saturante entro il range terapeutico [Skerjanec, 2006]. UK-148,993, UK-73,689 e UK-88,862 sono i tre principali metaboliti circolanti della darifenacina; di questi, solo l'UK-148,993 sembra avere una significativa attività antimuscarinica. Le informazioni disponibili, tuttavia, suggeriscono che i vari metaboliti della darifenacina contribuiscono solo in minima parte ai suoi effetti clinici [Michel e Hedge, 2006]. Il metabolismo della darifenacina da parte di CYP3A4 indica che la somministrazione associata di un potente inibitore di questo enzima (per esempio, il ketoconazolo) può causare un aumento della concentrazione plasmatica di darifenacina [Kerbusch et al., 2003]. La darifenacina è un antagonista relativamente selettivo del recettore muscarinico M3. In vitro essa è selettiva per i recettori muscarinici M3 umani clonati, mentre è relativamente selettiva per i recettori M1, M2, M4 e M5. I farmaci selettivi per i recettori M3 dovrebbero teoricamente essere efficaci nella OAB/DO riducendo percentualmente gli eventi avversi per il blocco degli altri sottotipi recettoriali muscarinici [Andersson, 2002], purtroppo però l'efficacia clinica di un farmaco non dipende solo dal suo profilo di affinità recettoriale, ma anche dalla sua farmacocinetica e dall'importanza dei recettori muscarinici per una data funzione d'organo.

La darifenacina è stata sviluppata con una formulazione a rilascio ritardato che consente una singola dose giornaliera e il dosaggio raccomandato varia da 7.5 mg a 15 mg/die. L'efficacia clinica del farmaco è stata documentata in diversi RCT [Haab et al., 2004; Cardozo e Dixon, 2005; Steers et al., 2005; Chapple et al., 2005; Foote et al., 2005; Hill et al., 2006; Haab et al., 2006; Zinner et al., 2006; Chapple et al., 2007; Abrams et al., 2008; Chanchellor et al., 2008; Dwyer et al., 2008; per le review, vedi Guay, 2005; Zinner, 2007; Novara et al., 2008; Chapple et al., 2008]. Haab et al [2004] hanno condotto uno studio multicentrico, doppio-cieco, controllato, gruppo-parallelo su 561 pazienti (di età compresa tra 18 e 88 anni; 85% donne) con sintomi di OAB presenti da più di 6 mesi e che comprendeva anche alcuni pazienti che avevano già assunto in precedenza farmaci antimuscarinici. Dopo *wash-out* e *run-in* con placebo per 2 settimane, i pazienti erano randomizzati (1:4; 2:3) a darifenacina a rilascio controllato, una dose giornaliera di 3.75 mg (53); 7.5 mg (229); 15 mg (115) o placebo (164) per 12 settimane. I pazienti dovevano registrare su un diario elettronico alla 2°, 6° e 12° settimana (in concomitanza con le visite mediche programmate) gli episodi di incontinenza nelle 24 ore, la frequenza minzionale, la capacità vescicale (volume medio vuotato), la frequenza e la gravità dell'urgenza, gli episodi di incontinenza che obbligavano al cambio di biancheria o di assorbente e la frequenza dei risvegli notturni causati da OAB. I dati di tollerabilità erano valutati dal rapporto di eventi avversi. La darifenacina 7.5 mg e 15 mg aveva un rapido effetto clinico, con un significativo miglioramento rispetto al placebo osservato in vari parametri già alla prima visita medica (2° settimana). Entrambi i dosaggi erano significativamente superiori al placebo per quanto riguardava i miglioramenti sulla frequenza minzionale (7.5 mg: -1.6; 15 mg: -1.7; placebo: -0.8), numero di episodi di urgenza nelle 24 ore (-2.0; -2.0; -0.9) e numero di episodi di incontinenza con cambio di biancheria o assorbente (-4.0; -4.7; -2.0). Al contrario, non si osservava nessuna significativa riduzione dei risvegli notturni secondari a OAB. I più comuni eventi avversi erano la secchezza

della bocca di gravità medio-moderata e la stipsi, mentre il profilo di sicurezza cardiologico e neurologico era comparabile al placebo. Nessun paziente aveva abbandonato lo studio per la secchezza della bocca ed era raro l'abbandono per stipsi (0.6% nel gruppo placebo; 0.9 % nei gruppi darifenacina).

In uno studio su 395 pazienti con OAB, la darifenacina, somministrata a dosi personalizzate (7.5 o 15 mg) si dimostrava efficace e ben tollerata [Steers et al., 2005]. Una estensione a due anni di questo studio *open label* [Haab et al., 2004; Steers et al., 2005] confermava un favorevole profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza [Haab et al., 2006].

Una revisione dei dati sulla darifenacina ottenuti da tre trial doppio-cieco, multicentrici, di fase III in pazienti con OAB è stata riportata da Chapple et al. [2005]. Dopo 4 settimane di *washout/run-in*, 1059 adulti (85% donne) con sintomi di OAB (incontinenza da urgenza, urgenza e frequenza) presenti da almeno sei mesi erano randomizzati a darifenacina 7.5 mg (n = 337) o 15 mg (n = 334) o placebo (n = 388) per 12 settimane. L'efficacia era valutata con un diario elettronico che registrava gli episodi di incontinenza (inclusi quelli che costringevano ad un cambio di biancheria o assorbente), la frequenza e severità dell'urgenza, la frequenza minzionale e la capacità vescicale (volume vuotato). La sicurezza era valutata dall'analisi degli eventi avversi, dal numero di pazienti che abbandonavano lo studio e dai dati di laboratorio. Rispetto al basale, alla 12° settimana di trattamento la darifenacina dimostrava una significativa riduzione dose-correlata del numero medio di episodi di incontinenza alla settimana (7.5 mg: -8.8 [-68.4%; placebo -5.4%; P<0.004]; 15 mg: -10.6 [-76.8%; placebo -5.8%, P<0.001]). Era anche evidente un significativo decremento nella severità e frequenza dell'urgenza, nella frequenza minzionale e nel numero di episodi di incontinenza che obbligavano ad un cambio di biancheria o assorbente, assieme ad un incremento della capacità vescicale. La darifenacina era anche ben tollerata. I più comuni eventi avversi farmaco-dipendenti erano la secchezza della bocca e la stipsi, ma questi causavano una rinuncia al trattamento solo in un piccolo numero di pazienti (darifenacina 7.5 mg: 0.6 %; darifenacina 15 mg: 2.1%; placebo: 0.3%). L'incidenza di eventi avversi cardiologici o neurologici erano comparabili al placebo. Questi risultati erano confermati in altri RCT, inclusa un'analisi di dati provenienti da tre studi di fase III in pazienti anziani (>65 anni), in cui la darifenacina (7.5 e 15 mg) presentava un'eccellente profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza [Foote et al., 2005; Zinner et al., 2005; Hill et al., 2006].

Una delle principali caratteristiche cliniche degli antimuscarinici è la loro capacità di ridurre l'urgenza, consentendo quindi ai pazienti di posporre la minzione. Su questo specifico aspetto clinico, Cardozo e Dixon [2005] hanno condotto uno studio per valutare l'effetto della darifenacina sul cosiddetto *warning time* associato all'urgenza minzionale. Lo studio, multicentrico, doppio-cieco, controllato, consisteva di due settimane di *wash-out*, 2 settimane di *run-in* libero da trattamento e 2 settimane di trattamento con l'antimuscarinico. Il tempo di allarme era definito come il tempo che intercorreva tra la prima sensazione di urgenza e la minzione volontaria o la fuga d'urina e veniva registrato su un diario elettronico in due momenti: prima dell'inizio del trattamento (basale - visita 3) e al termine dello studio (visita 4) con un periodo di monitoraggio di 6 ore, istruendo i soggetti a ritardare il più possibile la minzione. Ogni monitoraggio prevedeva la registrazione di almeno tre cicli urgenza-minzione. Dei 72 soggetti partecipanti allo studio, 67, con la registra-

zione del *warning time* sia basale che al termine dello studio, erano inclusi nell'analisi di efficacia primaria (32 con darifenacina; 35 con placebo). Il trattamento con darifenacina determinava un significativo ($P=0.004$) incremento medio del tempo di allarme di 4.3 minuti rispetto al placebo (gruppo darifenacina da 4.4 a 1.8 minuti; gruppo placebo da 7.0 a -1.0 minuti). Complessivamente, il 47% dei soggetti trattati con darifenacina rispetto al 20% di quelli trattati con placebo otteneva un incremento uguale o superiore al 30% del tempo di allarme. Questo studio tuttavia presentava alcuni problemi metodologici: la dose utilizzata (30 mg) era superiore alla dose raccomandata per uso clinico, il trattamento era troppo breve e condotto in un ambiente ospedaliero, la metodologia conteneva un significativo potenziale effetto training e il gruppo placebo aveva valori basali superiori al gruppo trattamento. In un altro studio sul tempo di allarme [Zinner et al., 2006] su 445 pazienti con OAB, il trattamento con darifenacina (15 mg) aumentava il tempo di allarme, ma questo non era significativo rispetto al placebo.

Ulteriori studi hanno dimostrato che il trattamento con darifenacina determinava miglioramenti clinicamente rilevanti della Health Related Quality of Life (HRQoL) in pazienti con OAB [Abrams et al., 2008] e che tali miglioramenti erano mantenuti nel tempo, come dimostrato da Dwyer et al., [2008] in due studi prolungati a 2 anni. È stato anche dimostrato che gli effetti positivi sulle variabili minzionali o sulla HRQoL provocati dalla darifenacina (7,5 o 15 mg) potevano essere potenziati da programmi di modifiche comportamentali, come la posticipazione della minzione, i cambiamenti dietetici o gli esercizi di Kegel [Chancellor et al., 2008].

Diversi studi hanno voluto verificare gli effetti della darifenacina sulla capacità cognitiva. Né in volontari sani (19-44 anni), né in soggetti sani di età ≤ 60 anni, né in volontari di età ≥ 65 anni è stato dimostrata un'alterazione della capacità cognitiva con la darifenacina (3.75 - 15 mg al giorno) rispetto al placebo [Kay e Wesnes, 2005; Lipton et al., Kay et al., 2006; Kay e Ebinger, 2008].

Per studiare i possibili effetti della darifenacina sugli intervalli QT/QTc, Serra et al. [2005] hanno condotto uno studio gruppo-parallelo, randomizzato, di 7 giorni, in volontari sani ($n = 188$) che ricevevano una dose giornaliera di darifenacina a dosaggio terapeutico (15 mg) e sovratrapeutico (75 mg), mentre i casi-controllo ricevevano placebo o moxifloxacina (400 mg) una volta al giorno. Non era dimostrato nessun significativo incremento dell'intervallo QTc rispetto al placebo. Le variazioni medie dal basale al T_{max} farmacocinetico *versus* placebo erano di -0.4 e 2.2 msec. nei gruppi darifenacina 15 mg e 75 mg, rispettivamente, comparati con +11.6 msec. nel gruppo moxifloxacina ($P < .01$). La conclusione dello studio era che la darifenacina non prolungava l'intervallo QT/QTc. La darifenacina 15 mg al giorno somministrata a volontari sani non modificava neppure la frequenza cardiaca rispetto al placebo [Olshansky et al. 2008].

In conclusione, la darifenacina ha una ben documentata efficacia nella OAB/DO e un accettabile livello di tollerabilità e sicurezza.

6. Solifenacina succinato

La solifenacina succinato (YM905) è un'ammina terziaria ben assorbita dal tratto gastro-intestinale (90% di biodisponibilità assoluta). L'emivita media è di 45-68 ore [Knipers et al., 2002; Smulders et al., 2002; 2004]. Va incontro a metabolismo epatico attraverso il sistema enzimatico del

citocromo P450 (CYP3A4). Nei soggetti che assumono una singola dose orale di solifenacina 10 mg al 7° giorno di un regime di 20 giorni di terapia con ketoconazolo 200 mg, il C_{max} e l'AUC_{0-inf} aumentano del 40% circa e del 56%, rispettivamente [Swart et al., 2006]. La solifenacina ha una modesta selettività per i recettori M₃, che è però superiore a quella per M₂ (e M₁) [Abrams e Andersson, 2007].

Sulla solifenacina sono stati condotti due trial a larga scala di fase 2 con disegni paralleli [Chapple et al., 2004a; Smith et al., 2002]. Il primo studio a dosaggi variabili, multinazionale e controllato, prevedeva la somministrazione di solifenacina 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg e tolterodina 2 mg x 2/die a 225 pazienti con DO urodinamicamente confermata [Chapple et al., 2004a]. Il farmaco veniva somministrato per 4 settimane, seguite da 2 settimane di follow-up. I criteri di inclusione in questo studio e nei successivi studi di fase 3 comprendevano almeno 8 minzioni nelle 24 ore e/o un episodio di incontinenza o un episodio di urgenza al giorno (dati desunti da un diario minzionale di 3 giorni). La frequenza minzionale, che rappresentava la variabile primaria di efficacia, diminuiva in maniera statisticamente significativa nei pazienti che assumevano solifenacina 5 mg (-2.21), ma non nei pazienti che assumevano placebo (-1.03) o tolterodina (-1.79). Tale effetto era rapido e nella maggioranza dei casi osservato già alla prima visita medica a 2 settimane dall'inizio del trattamento. Inoltre, vi era una maggiore riduzione degli episodi di urgenza e incontinenza rispetto al placebo. L'abbandono dello studio per eventi avversi era simile nei vari gruppi di trattamento, sebbene maggiore nel gruppo trattato con solifenacina 20 mg. Poiché le dosi di 5 mg e 10 mg causavano minore percentuale di secchezza della bocca rispetto alla tolterodina, con risultati di efficacia superiori al placebo, questi dosaggi venivano selezionati per le ulteriori valutazioni negli studi su larga scala di fase 3.

Il secondo trial volto a identificare il dosaggio ottimale di solifenacina (da 2.5 a 20 mg) e condotto negli Stati Uniti (USA) da Smith et al. nel 2002, comprendeva 261 pazienti valutabili, uomini e donne, che assumevano solifenacina o placebo per 4 settimane, con un successivo follow-up di 2 settimane. La frequenza minzionale si riduceva in modo statisticamente significativo rispetto al placebo nei soggetti che assumevano solifenacina 10 e 20 mg. Il numero delle minzioni nelle 24 ore iniziava a ridursi dal 7° giorno e continuava a diminuire fino al 28° giorno; il 7° giorno di trattamento veniva quindi assunto come primo time-test per la dimostrazione di efficacia del farmaco. I gruppi che assumevano solifenacina 5, 10 e 20 mg dichiaravano un significativo aumento del volume vuotato; la dose di solifenacina 10 mg era anche associata con una significativa riduzione degli episodi di incontinenza.

In uno dei primi RTC, un totale di 1077 pazienti era randomizzato a solifenacina 5 e 10 mg, tolterodina 2 mg x 2/die o placebo [Chapple et al., 2004b]. Tale studio, che aveva il solo scopo di valutare l'efficacia dei trattamenti attivi rispetto al placebo, dimostrava che la media delle minzioni nelle 24 ore era significativamente ridotta con solifenacina 10 mg (-20%), solifenacina 5 mg (-17%) e tolterodina (-15%) rispetto al placebo (-8.0%). La solifenacina era ben tollerata, con pochi pazienti che abbandonavano il trattamento. L'incidenza di secchezza della bocca era del 4.9% con il placebo, 14.0% con solifenacina 5 mg, 21.3% con solifenacina 10 mg e 18.6% con tolterodina 2 mg x 2/die.

Cardozo et al [2004] hanno randomizzato 911 pazienti ad un trattamento di 12 settimane con un'unica somministrazione giornaliera di solifenacina

cina 5 mg, solifenacina 10 mg o placebo. La variabile di efficacia primaria era la variazione all'endpoint rispetto al basale del numero medio delle minzioni nelle 24 ore; le variabili d'efficacia secondarie comprendevano variazioni rispetto al basale del numero di episodi di urgenza, nicturia e incontinenza nelle 24 ore e del volume medio vuotato per minzione. Rispetto alle variazioni ottenute con il placebo (-1.6), il numero delle minzioni nelle 24 ore era significativamente diminuito con solifenacina 5 mg (-2.37) e 10 mg (-2.81). Una diminuzione statisticamente significativa era osservata nel numero complessivo di episodi di incontinenza con solifenacina (5 mg: -1.63, 61%; 10 mg: -1.57, 52%) ma non con il placebo (-1.25, 28%). Tra i pazienti che riferivano incontinenza prima del trattamento, il 50% otteneva la continenza dopo trattamento con solifenacina (in base ad un diario minzionale di 3 giorni; dati placebo non dichiarati). Rispetto al placebo gli episodi di nicturia erano diminuiti in modo statisticamente significativo nei pazienti trattati con solifenacina 10 mg. Gli episodi di urgenza erano altrettanto significativamente ridotti con solifenacina 5 e 10 mg, mentre era aumentato il volume medio vuotato per minzione. Il trattamento con solifenacina era ben tollerato. La secchezza della bocca, nella maggior parte dei casi di media severità, era riportata dal 7.7% dei pazienti che assumevano solifenacina 5 mg e nel 23% dei pazienti che assumevano solifenacina 10 mg (placebo: 2.3%). Il follow-up a 40 settimane [vedi Chapple et al., 2004b e Cardozo et al., 2004] dimostrava che il profilo favorevole sia in termini di efficacia che di tollerabilità era mantenuto per tutto il periodo dello studio [Haab et al., 2005].

Nel trial **STAR** [Chapple et al., 2005; 2007], prospettico, doppio cieco, *double-dummy*, a due braccia, gruppo-parallelo di 12 settimane, veniva confrontata l'efficacia e la sicurezza della solifenacina 5 mg o 10 mg rispetto a TOLT-ER 4 mg in pazienti con OAB. La variabile di efficacia primaria era la frequenza minzionale. Dopo 4 settimane di trattamento i pazienti avevano l'opzione di richiedere un aumento di dosaggio, ma il *dummy* prevedeva che il prodotto etichettato approvato consentisse un aumento solo per i pazienti che assumevano solifenacina. I risultati dimostravano che la solifenacina, con un regime di dosaggio flessibile, era "non-inferiore" alla tolterodina riguardo alla variabile primaria di efficacia, la frequenza minzionale. Tuttavia la solifenacina si dimostrava significativamente più efficace della tolterodina nel diminuire gli episodi di urgenza (-2.85 vs - 2.42), incontinenza (- 1.60 vs - .83), incontinenza da urgenza (- 1.42 vs -.83) e pad usati (- 1.72 vs - 1.19). Un maggior numero di pazienti trattati con solifenacina aveva riacquisito la continenza all'endpoint dello studio (59% vs 49%) e riportava una maggiore percezione di miglioramento delle proprie condizioni vescicali (1.51 vs - 1.33). Ciò tuttavia era accompagnato da un'incidenza di eventi avversi maggiore con la solifenacina rispetto alla tolterodina. La secchezza della bocca e la stipsi (media + moderata + severa) erano i più comuni (solifenacina 30% e 6.4%, tolterodina 23% e 2.5 %, rispettivamente). La maggior parte degli effetti collaterali erano di grado medio-moderato e l'abbandono del trial era basso e comparabile (5.9% e 7.3%) in entrambi i gruppi.

Numerosi studi e revisioni hanno ulteriormente documentato gli effetti della solifenacina [Cardozo et al., 2006; Chapple et al., 2006, 2007; Maniscalco et al., 2006; vedi anche Chapple et al., 2008; Novara et al., 2008]. In un'analisi d'insieme di quattro RCT, Abrams e Swift [2005] hanno evidenziato effetti positivi su urgenza, frequenza e nicturia in pazienti affetti

da OAB asciutti. In un'analisi di quattro trial clinici di fase III, Brubaker e FitzGerald [2007] hanno confermato un significativo effetto della solifenacina 5 e 10 mg sulla nicturia in pazienti con OAB (riduzione degli episodi di nicturia con 5 mg: -0.6, $p < 0.025$; con 10 mg: -0.6, $p < 0.001$ vs placebo: -0.4) ma non affetti da poliuria notturna.

Kelleher et al., [2006] e Staskin e Te [2006] hanno presentato dati che dimostravano l'efficacia della solifenacina in pazienti con incontinenza mista. Un'analisi d'insieme di quattro studi confermava l'efficacia e la tollerabilità della solifenacina 5 e 10 mg in pazienti anziani (≤ 65 anni). In un trial esteso a 40 settimane veniva anche dimostrata l'alto livello di persistenza dell'efficacia clinica [Wagg et al., 2005] e in diversi studi, infine, è stato documentato un miglioramento del QoL [Kelleher et al., 2005; Garely et al., 2006].

In donne volontarie di età compresa tra 19 e 79 anni l'effetto della solifenacina 10 mg e 30 mg sull'intervallo QT era valutato al tempo di picco della concentrazione plasmatica in un trial multi-dose, randomizzato, doppio-cieco, controllato con placebo e moxifloxacina (400 mg). Il prolungamento dell'intervallo QT era maggiore con 30 mg (8 msec, 4, 13:90%CI) rispetto a 10 mg (2 msec, -3, 6). Sebbene l'effetto della dose massima di solifenacina somministrata (tre volte la massima dose terapeutica) non fosse così importante come quella della moxifloxacina alla sua dose terapeutica, l'intervallo di confidenza si sovrapponeva. Questo studio non era disegnato per estrapolare direttamente conclusioni statistiche tra i farmaci ai vari livelli di dosaggio.

Michel et al., [2008], studiando la sicurezza cardiovascolare e la tollerabilità complessiva della solifenacina nell'uso clinico routinario in uno studio di sorveglianza post-marketing *open-label* di 12 settimane, concludevano che "nelle normali attività quotidiane, con l'inclusione di un alto numero di pazienti con co-morbidità cardiovascolari e che assumono altri farmaci, le dosi terapeutiche di solifenacina non aumentano la frequenza cardiaca o la pressione arteriosa".

In conclusione, la solifenacina ha ben documentati benefici sulla OAB/DO e un accettabile profilo di eventi avversi.

7. Fesoterodina fumarato

La fesoterodina agisce come un pro-farmaco attivo *per os*, convertito al metabolita attivo 5-idrossimetiltolterodina (5-HMT) da un'esterasi non specifica [Michel, 2008]. Questo composto, chimicamente identico al 5-idrossi metabolita della tolterodina, è un antagonista recettoriale muscarinico non-sottotipo selettivo [Ney et al., 2008]. Si ritiene che tutti gli effetti della fesoterodina nell'uomo siano mediati dal 5-HMT, dal momento che il composto originario è indosabile dopo assunzione orale. Il 5-HMT è metabolizzato nel fegato, ma una sua quota significativa è escreta dal rene senza ulteriore metabolizzazione. Dal momento che la clearance renale di 5-HMT è di circa 250 ml/min, con il 15% della dose di fesoterodina escreta come 5-HMT invariata, esiste la possibilità che la 5-HMT possa agire anche dalla parte luminale della vescica [Michel, 2008].

Le dosi consigliate di fesoterodina sono di 4 e 8 mg x 1/die. Negli studi clinici entrambi i dosaggi si sono rivelati decisamente superiori al placebo nel miglioramento dei sintomi della OAB [Chapple et al., 2007; Nitti et al., 2007], ma la dose di 8 mg/die ha un'efficacia significativamente mag-

giore [Khullar et al., 2008]. L'analisi di dati di insieme su QoL, mediante il King's Health Questionnaire e l'ICI Questionnaire-short Form, mostra che entrambi i dosaggi determinano un significativo miglioramento del QoL. Confrontata con TOLT-ER (4 mg), la fesoterodina (8 mg) presenta vantaggi statisticamente significativi nel miglioramento degli episodi di incontinenza, severa urgenza con incontinenza, volumi medi vuotati e numero di giorni continenti alla settimana [Chapple et al., 2008; Khullar et al., 2008]. Gli eventi avversi sono quelli caratteristici degli antimuscarinici, di questi la secchezza della bocca è quella più frequentemente riportata - valutata da media a moderata nella maggioranza dei casi. In uno studio di fase III tale effetto collaterale era presente nel 7%, 16% e 36% dei pazienti che ricevevano placebo, e fesoterodina 4 e 8 mg, rispettivamente [Nitti et al., 2007], mentre in un altro studio di fase III era presente nel 7.1%, 21.7% e 33.8% degli stessi gruppi (16.9% per TOLT-ER 4 mg/die) [Chapple et al., 2007]

Kelleher et al., [2008] hanno valutato l'effetto della fesoterodina su HRQoL in pazienti con sindrome OAB, analizzando i dati di due studi di fase III randomizzati e controllati. I pazienti candidati erano randomizzati a placebo o fesoterodina 4 o 8 mg per 12 settimane; un trial aveva anche incluso la tolterodina a lento rilascio (tolterodina ER) 4 mg. Alla fine del trattamento tutti i gruppi con trattamento attivo avevano un significativo miglioramento dell'HRQoL rispetto al placebo.

Uno studio sui possibili effetti sull'intervallo QT è stato condotto da Michel nel 2008. Lo studio comprendeva gruppi paralleli di 64-68 soggetti, ciascuno dei quali trattato per 4 giorni con fesoterodina 4 mg/die, la massima dose sovratrapeutica di fesoterodina (28 mg/die), il controllo attivo con moxifloxacin 400 mg/die o placebo. Sia la dose standard di 4 mg/die che la dose di 28 mg/die non dimostrava nessuna effetto di allungamento dell'intervallo QT (QTc per 28 mg/die da 404.5 ± 16.7 a 400.1 ± 14.0 ms, Δ : -5.0 ± 7.9 ms).

II. Farmaci attivi sui canali di membrana

1. Calcio-antagonisti

I canali del calcio hanno un ruolo importante nella regolazione della concentrazione intracellulare del calcio, contribuendo così alla regolazione del tono della muscolatura liscia. I due principali gruppi di canali del calcio sono rappresentati dai canali voltaggio-dipendenti [Caterall et al., 2003] (attivati dalle variazioni del potenziale elettrico) e dai cosiddetti canali *store-operated* [Leung et al., 2008] (attivati dai livelli di accumulo del calcio intracellulare). Sebbene entrambi possano contribuire al mantenimento del tono della muscolatura liscia in generale, i canali *store-operated* apparentemente contribuiscono solo in maniera limitata se non nulla alla regolazione del tono della muscolatura liscia vescicale [Schneider et al., 2004 a,b]. Al contrario, vari tipi di canali voltaggio-dipendenti sono stati implicati nella regolazione del tono muscolare liscio vescicale, in particolare i canali Q-type [Frew e Lundy, 1995] e L-type [Wuest et al., 2007]. Questi ultimi sembrano essere di particolare importanza come inibitori della contrazione vescicale in vitro con tessuti di molte specie di mammiferi, compreso l'uomo [Frazier et al., 2008], anche se nell'uomo l'importanza relativa dei canali L-type può essere di gran lunga inferiore che in altri mammiferi [Wuest et al., 2007].

La conferma del ruolo dei canali L-type è la dimostrazione che i topi *knockout* geneticamente modificati in cui è assente un'unità cruciale di questo canale presentano un marcato peggioramento della contrattilità vescicale [Wegener et al., 2004]. Sebbene questi dati in vitro suggeriscano un possibile ruolo per gli inibitori dei canali del calcio in generale e per i canali L-type in particolare nel trattamento della DO e dell'incontinenza, sono disponibili solo pochi studi a questo riguardo. Uno studio urodinamico ha comparato l'effetto dell'instillazione endovesicale dell'inibitore dei canali del calcio verapamil, degli antagonisti dei recettori muscarinici ossibutinina e tropsio e di placebo in pazienti con urgenza o incontinenza da urgenza. Mentre i due antagonisti dei recettori muscarinici aumentavano significativamente la capacità vescicale, il trattamento con verapamil non determinava alcuna rilevante modifica della funzionalità vescicale [Frohlich et al., 1998].

In uno studio clinico di limitata ampiezza l'inibitore dei canali del calcio nimodipina (30 mg/die) non migliorava significativamente il numero di episodi di incontinenza rispetto al placebo [Naglie et al., 2002]. Non sono presenti in letteratura studi di più ampia struttura con endpoint clinici relativi agli effetti degli inibitori dei canali del calcio su pazienti incontinenti (in base ad una ricerca su MedLine usando i termini MeSH "*calcium channels blockers*" e "*urinary incontinence*"). Da notare inoltre che nonostante un diffuso e prolungato uso degli inibitori dei canali del calcio nel trattamento delle malattie cardiovascolari, non è mai stato riportato tra gli effetti collaterali un peggioramento della contrattilità vescicale.

Le ragioni della discrepanza tra le promesse in vitro e l'assenza di effetti clinici in vivo non sono ancora completamente chiarite; probabilmente dipendono dalle proprietà farmacocinetiche dei farmaci correntemente usati che alle dosi terapeutiche possono raggiungere o penetrare il tessuto vescicale in maniera insufficiente. Al presente, comunque, non vi è nessuna evidenza clinica a favore di un possibile uso degli inibitori dei canali del calcio nel trattamento delle disfunzioni vescicali.

2. "Openers" dei canali del potassio

Analogamente ai canali del calcio, anche i canali del potassio contribuiscono al potenziale di membrana delle cellule muscolari lisce e quindi alla regolazione del tono della muscolatura liscia.

Esistono numerosi tipi di canali del potassio [Gutman et al., 2003], ma relativamente alla funzione vescicale i canali ATP-dipendenti (K_{ATP}) e i Big Calcium-attivati (BK_{Ca}) sono quelli maggiormente studiati. I canali BK_{Ca} sembrano essere i più importanti dal punto di vista fisiologico, dato che la loro attivazione può causare iperpolarizzazione delle cellule muscolari lisce vescicali e attraverso questo meccanismo contribuire al loro rilasciamento mediato dagli agonisti β -recettoriali [Frazier et al., 2008]. Gli *openers* dei canali K_{ATP} [Howe et al., 1995; Hu et al., 1997; Martin et al., 1997] e BK_{Ca} [Hu et al., 1997; Sheldon et al., 1997] hanno dimostrato la capacità di indurre rilasciamento della muscolatura liscia vescicale in varie specie di mammiferi, ma la loro densità può differire marcatamente tra specie e specie. Alcuni *openers* hanno anche dimostrato la capacità di sopprimere le contrazioni detrusoriali non-minzionali in modelli animali di DO [Howe et al., 1995; Martin et al., 1997; Tanaka et al., 2003] e tra questi occorre includere anche gli attivatori del tipo KCNQ [Streng et al., 2004]. Sebbene si ritenga che gli *openers* agiscano principalmente in modo diretto sulle cellule muscolari lisce [Gopalakrishnan e Shieh, 2004], essi potrebbero almeno in parte interferire sulla funzione vescicale modulando l'attività dei neuroni afferenti [Tanaka et al., 2003].

Sebbene i dati sopra riportati dimostrino la potenzialità degli *openers* come inibitori delle contrazioni detrusoriali non-minzionali, occorre però dire che questi canali non sono presenti solo in vescica ma anche, per esempio, nel muscolo liscio dei vasi ematici. Ciò significa che queste sostanze possono anche interferire con la funzione cardiovascolare e nelle dosi terapeutiche abbassare considerevolmente la pressione arteriosa [Howe et al., 1995; Shieh et al., 2007]. È vero che alcuni composti di questa classe hanno un certo grado di selettività per la vescica piuttosto che per il sistema cardiovascolare, ma non è ancora del tutto chiaro se il grado di selettività possa offrire una finestra terapeutica sufficientemente ampia per un loro uso clinico. Nonostante la ovvia prudenza nello sperimentare gli *openers* in pazienti affetti da OAB, Chapple et al. [2006] hanno condotto uno studio clinico randomizzato e controllato sull'*opener* K_{ATP} ZDO947. Alle dosi selezionate, lo ZDO947 non abbassava la pressione né causava eventi avversi tipici di un farmaco vasodilatatore, ma non dimostrava nessuna superiorità rispetto al placebo nel trattamento dei sintomi da OAB. In conclusione, nonostante i promettenti dati preclinici di efficacia, gli *openers* al momento attuale non rappresentano un'opzione terapeutica e, data la mancanza di una selettività vescicale superiore al tessuto cardiovascolare, forse mai lo diventeranno.

III. Farmaci ad azione mista

Alcune sostanze utilizzate per il trattamento della DO hanno dimostrato più di un meccanismo d'azione. Hanno tutte un più o meno pronunciato effetto antimuscarinico, spesso però associato ad un'azione "diretta" scarsamente definita sul muscolo vescicale. Per molte sostanze gli effetti antimuscarinici si possono dimostrare a concentrazioni molto più basse di quelle riscontrate nell'azione diretta, che probabilmente coinvolge il blocco dei canali voltaggio-dipendenti Ca²⁺. È possibile quindi che gli effetti clinici di questi farmaci siano dovuti principalmente all'azione antimuscarinica. Tra i farmaci ad azione mista, merita solo un breve accenno la terodilina, tolta dal mercato perché sospettata di causare tachicardia ventricolare polimorfa in alcuni pazienti [Connolly et al., 1991; Stewart et al., 1992].

1. Ossibutinina cloruro

L'ossibutinina è un'amina terziaria ben assorbita dal tratto gastro-intestinale che va incontro a intenso metabolismo epatico attraverso il sistema del citocromo P450 (CYP3A4) con la creazione di metaboliti multipli. Il metabolita primario, la N-desetilossibutinina (DEO), ha proprietà farmacologiche simili al composto originario [Waldeck et al., 1997], ma sono necessarie concentrazioni molto superiori con la somministrazione orale [Hughes et al., 1992]. Si ritiene che questo metabolita sia la causa principale dell'effetto collaterale più rilevante dell'ossibutinina, la secchezza della bocca e che quindi l'effetto dell'ossibutinina orale sia per lo più dovuto a questo metabolita. La presenza di un metabolita attivo può anche spiegare la mancata correlazione tra concentrazione plasmatica dell'ossibutinina ed effetti collaterali in pazienti geriatrici riportata da Ouslander et al. [1998]. L'emivita plasmatica dell'ossibutinina è di circa 2 ore, ma con ampie variazioni individuali [Hughes et al., 1992; Douchamps et al., 1988].

L'ossibutinina ha diversi effetti farmacologici in vitro, alcuni dei quali difficili da mettere in relazione alla sua efficacia nel trattamento della DO. Essa, oltre ad un'azione anestetica locale, ha sia un effetto antimuscarinico che un'azione rilasciante muscolare diretta. L'effetto anestetico locale può essere importante quando il farmaco è somministrato per via vescicale, ma verosimilmente non ha nessun ruolo quando somministrato *per os*. In vitro, l'ossibutinina si è dimostrata 500 volte più debole come rilasciante muscolare che come agente antimuscarinico [Kachur et al., 1988] e quindi molto probabile che l'ossibutinina, quando somministrata per via sistemica, agisca prevalentemente come agente antimuscarinico. Il composto in effetti ha un'alta affinità per i recettori muscarinici del tessuto vescicale umano e blocca in maniera efficace le contrazioni indotte dal carbacholo [Waldeck et al., 1997; Nilvebrant et al., 1988]. È stato dimostrato che il farmaco ha un'affinità leggermente maggiore per i recettori M1 e M3 che per gli M2 [Nilvebrant et al., 1986; Norhona-Blob et al., 1991], ma rimane da chiarire il significato clinico di questo dato.

La forma a rilascio immediato (IR) di ossibutinina (OXY-IR) ha una provata efficacia e la maggior parte dei nuovi agenti antimuscarinici, una volta accertata la loro maggiore efficacia rispetto al placebo, deve essere messa a confronto con essa. In generale, le nuove formulazioni di ossibutinina e di altri agenti antimuscarinici offrono ai pazienti un'effi-

cacia grosso modo equivalente a quella di OXY-IR e il vantaggio delle nuove formulazioni consiste semplicemente in un miglioramento del dosaggio programmato e nel profilo degli effetti collaterali [Apple et al., 2001., Diokno et al., 2003; Dmochowski et al., 2002]. Attualmente sono disponibili sia una ossibutinina a rilascio prolungato (OXY-ER - una somministrazione al giorno) che una ossibutinina a rilascio trasdermico (OXY-TDS - 2 applicazioni settimanali) che può potenzialmente migliorare la compliance dei pazienti grazie alla sua maggiore tollerabilità.

Tutte le formulazioni disponibili di ossibutinina sono state riviste da McCrery e Appell [2006].

a) Ossibutinina a rilascio immediato (OXY-IR)

Diversi studi controllati hanno dimostrato che la OXY-IR è efficace nel controllo della DO, compresa la DO neurogenica [Yarker et al., 1995; Andersson e Chapple, 2001]. La dose orale raccomandata è di 5 mg x 3-4/die, ma in molti casi si possono utilizzare dosaggi inferiori.

Thuroff et al. [1998] hanno rivisto 15 studi randomizzati e controllati su 476 pazienti trattati con ossibutinina. Il decremento medio dell'incontinenza era del 52% e la riduzione media della frequenza nelle 24 ore del 33% (i dati relativi al placebo non erano presentati). La percentuale globale di "miglioramento soggettivo" era del 74% (range: 61% - 100%), mentre la percentuale media di eventi avversi era del 70% (range: 17% - 93%). L'ossibutinina, 7,5 mg - 15 mg al giorno, migliorava significativamente la qualità di vita di pazienti affetti da vescica iperattiva in un grosso trial multicentrico aperto. In questo studio la compliance dei pazienti era del 97% e gli effetti collaterali, principalmente la secchezza della bocca, venivano riportati solo nell'8% dei pazienti [Amarenco et al., 1998]. Al contrario, in degenze in case di riposo (n=75), Ouslander et al. [1995], in un trial *cross-over*, doppio-cieco e controllato, non hanno potuto dimostrare l'efficacia dell'ossibutinina sull'incontinenza da urgenza, mentre in un altro trial controllato su soggetti anziani (n=57) l'ossibutinina associata a training vescicale si dimostrava superiore al training vescicale da solo [Szonyi et al., 1995]. Infine, diversi studi open in pazienti con lesioni midollari hanno dimostrato l'efficacia terapeutica dell'ossibutinina *per os* o endovescicale [Szoller et al., 1996; Kim et al., 1996].

L'effetto terapeutico della OXY-IR sulla DO è accompagnato da un'alta incidenza di effetti collaterali (oltre l'80% con la somministrazione orale) rappresentati da classici effetti di tipo antimuscarinico (bocca secca, stipsi, sonnolenza, visione offuscata) e spesso dose-limitanti [Baigrie et al., 1988; Jonville et al., 1992]. Gli effetti sull'elettrocardiogramma dell'ossibutinina sono stati studiati in pazienti anziani sofferenti di incontinenza urinaria [Hussain et al., 1998] senza che si evidenziassero delle anomalie, tuttavia è possibile che la dose raccomandata di 5 mg x 3/die sia troppo alta per alcuni pazienti e che una dose iniziale di 2.5 mg x 2/die seguita da un aggiustamento progressivo potrebbe ridurre il numero degli eventi avversi [Amarenco et al., 1998].

b) Ossibutinina a rilascio ritardato (OXY-ER)

Questa formulazione è stata sviluppata per abbassare la produzione epatica della desetilossibutinina (DEO) e quindi ridurre gli effetti collaterali, in particolar modo la secchezza della bocca. La migliorata compliance dei pazienti dovuta alla sua maggiore tollerabilità dovrebbe

diminuire la percentuale di pazienti che abbandonano la cura. La formulazione utilizza un sistema osmotico per rilasciare il farmaco a velocità controllata nelle 24 ore distalmente nel grosso intestino dove l'assorbimento non è soggetto alla precoce metabolizzazione epatica, nell'ipotesi che questo ridotto metabolismo possa abbassare la percentuale di secchezza della bocca rispetto alla OXY-IR. La DEO è ancora formata dal citocromo enzimatico P450 epatico, ma diversi trial clinici hanno già dimostrato una minore percentuale di secchezza della bocca rispetto alla OXY-IR [Apple et al., 2003]. Di particolare interesse sono stati gli studi sull'eliminazione salivare del composto in cui si dimostrava che due ore dopo l'assunzione di OXY-IR o TOLT-IR la produzione salivare diminuiva marcatamente per poi ritornare gradualmente normale. Con OXY-ER invece la produzione salivare era mantenuta ai livelli basali durante l'intero arco della giornata [Chanchellor et al., 2001].

Gli effetti della OXY-ER sono ben documentati [Siddiqui et al., 2004]. Nello studio OBJECT [Apple et al., 2004] l'efficacia e la tollerabilità di OXY-ER 10 mg era confrontata a TOLT-IR 2 mg x 2/die. OXY-ER era statisticamente più efficace di TOLT-IR sugli episodi di incontinenza da urgenza settimanali (OXY-ER: da 25.6% a 6.1%; TOLT-IR: da 24.1% a 7.8%), sull'incontinenza totale (OXY-ER: da 28.6% a 7.1%; TOLT-IR: da 27.0% a 9.3%) e la frequenza (OXY-ER: da 91.8% a 67.1%; TOLT-IR: da 91.6% a 71.5%). Entrambi i farmaci erano egualmente ben tollerati. Lo studio di base era ripetuto come studio OPERA [Diokno et al., 2003], con la differenza che in questo ultimo, basato sul confronto diretto di due forme a rilascio ritardato, OXY-ER (10 mg) e TOLT-ER (4 mg), i risultati erano del tutto differenti, con nessuna differenza d'efficacia statisticamente significativa sull'incontinenza da urgenza, che rappresentava l'endpoint primario. TOLT-ER 4 mg aveva una incidenza di secchezza della bocca statisticamente inferiore a OXY-ER 10 mg che a sua volta era statisticamente superiore a TOLT-ER 4 mg solo nella riduzione percentuale della frequenza minzionale. Questi studi chiariscono che nei trial comparativi formulazioni IR di un farmaco non dovrebbero essere confrontate con formulazioni ER di un altro.

È stata riportata una maggiore riduzione dell'urgenza e dell'incontinenza totale in pazienti trattati con dosi scalari di OXY-ER. In due studi randomizzati, l'efficacia e la tollerabilità di OXY-ER erano confrontate con OXY-IR. Nello studio del 1999 [Andersson et al., 1999], 105 pazienti con incontinenza da urgenza o mista erano randomizzati a ricevere da 5 a 30 mg di OXY-ER una volta al giorno o 5 mg di OXY-IR 1-4 volte al giorno. La titolazione della dose iniziava con 5 mg e veniva aumentata ogni 4-7 giorni fino al raggiungimento di uno dei tre seguenti endpoints: 1) il paziente non riportava alcun episodio di incontinenza da urgenza negli ultimi due giorni di un periodo di trattamento con un determinato dosaggio; 2) era raggiunta la massima dose tollerabile; 3) era raggiunta la massima dose consentita (30 mg per OXY-ER o 20 mg per OXY-IR). La percentuale media di riduzione degli episodi di urgenza e di incontinenza totale settimanali era statisticamente simile tra OXY-ER e OXY-IR, ma vi era una percentuale statisticamente superiore di secchezza della bocca con OXY-IR. Nello studio del 2000 [Versi et al., 2000], 226 pazienti erano randomizzati tra OXY-ER e OXY-IR con incrementi settimanali di 5 mg/die fino a 20 mg/die. Come nello studio del 1999, OXY-ER otteneva una riduzione > 80% degli episodi di urgenza e incontinenza totale e una significativa percentuale di pazienti

riacquistava la continenza. L'aspetto negativo di questi studi è la mancata inclusione di pazienti mai trattati, dal momento che tutti i pazienti erano già conosciuti come *responders* all'ossibutinina. Simili risultati di efficacia sono stati però ottenuti con OXY-ER anche su una popolazione mai precedentemente trattata [Gleason et al., 1999].

In un RCT che metteva a confronto differenti dosaggi giornalieri di ossibutinina (5,10 e 15 mg), Corcos et al., [2006], evidenziando una significativa relazione dose-risposta sia per il miglioramento degli episodi di incontinenza da urgenza che per un controllo degli effetti collaterali, dimostravano che i migliori risultati si avevano con 15 mg di ossibutinina al giorno.

c) Ossibutinina transdermica (OXY-TDS)

Anche la somministrazione transdermica altera il metabolismo della ossibutinina riducendo la produzione di DEO a livelli inferiori anche della OXY-ER. Davila et al., [2001], in uno studio che metteva a confronto OXY-TDS con OXY-IR, hanno dimostrato una riduzione statisticamente equivalente degli episodi di incontinenza giornaliera (da 7.3 a 2.3: 66% per OXY-TDS e da 7.4 a 2.6: 72% per OXY-IR), ma una percentuale di secchezza della bocca decisamente inferiore (38% per OXY-TDS contro il 94% per OXY-IR). In un altro studio [Dmochowsky et al., 2002], il patch dosato a 3.9 mg giornalieri, riduceva in modo significativo (rispetto al placebo) il numero medio di episodi di incontinenza giornaliera (da 4.7 a 1.9; placebo da 5.0 a 2.9), mentre la riduzione della frequenza giornaliera era confermata da un incremento del volume medio vuotato (da 165 a 198 ml; placebo da 174 a 182 ml). Inoltre la percentuale di secchezza della bocca era simile al placebo (7% vs 8.3%). In un terzo studio [Dmochowski et al., 2003] OXY-TDS era confrontata sia col placebo che con TOLT-ER. Entrambi i farmaci riducevano in modo significativo gli episodi di incontinenza giornaliera e aumentavano la media del volume vuotato, ma TOLT-ER presentava una percentuale significativamente maggiore di eventi avversi antimuscarinici. L'evento avverso principale per OXY-TDS era il prurito reattivo (14%) e l'eritema (8.3%) nella sede di applicazione. Il 9% circa dei partecipanti allo studio aveva ritenuto che la reazione locale fosse sufficientemente grave da sospendere la cura nonostante l'assenza di effetti sistemici.

La farmacocinetica e la farmacodinamica degli eventi avversi di OXY-TDS (3.9 mg/die) e OXY-ER (10 mg/die) erano confrontate in soggetti sani in uno studio randomizzato, con *crossover* a due vie [Apple et al., 2002], in cui venivano prelevati multipli campioni di sangue e saliva e analizzati sia parametri farmacocinetici che la produzione totale di saliva. La somministrazione di OXY-TDS determinava una maggiore disponibilità sistemica con una minima quota metabolizzata a DEO rispetto a OXY-ER e i pazienti che assumevano OXY-TDS presentavano una maggiore produzione di saliva e una minore sintomatologia da secchezza della bocca rispetto all'assunzione di OXY-ER. Dmochowsky et al. [2005], analizzando i risultati combinati di due RCT, concludevano che l'ossibutinina transdermica era efficace e ben tollerata, che il più comune effetto collaterale sistemico era la secchezza della bocca (7.0% vs placebo 5.3%) e che nel 7% dei casi era presente eritema nel sito di applicazione e prurito nel 16.1%. Anche Cartwright e Cardozo [2006], revisionando i dati presenti in letteratura, concludevano che l'ossibutinina transdermica aveva un buon bilancio tra efficacia e tollerabilità con una percentuale di effetti collaterali inferiore agli antimuscarinici orali, anche se tale beneficio era inficiato da un'elevata

percentuale di reazioni cutanee locali. Sahai et al., [2008] in una recente review hanno confermato largamente queste conclusioni.

d) Altre forme di somministrazione

La somministrazione rettale di ossibutinina nel lavoro di Collas e Malone-Lee [1997] presentava una minore percentuale di eventi avversi delle tradizionali compresse orali.

In diversi studi l'ossibutinina endovesicale si è dimostrata in grado di aumentare la capacità vescicale e produrre miglioramenti clinici con scarsi effetti collaterali, sia nella DO neurogenica che non-neurogenica dei bambini e degli adulti [Lose e Norgaard, 2001; Fader et al., 2007; George et al., 2007; Guerra et al., 2008], sebbene anche con questa via di somministrazione possano avvenire degli eventi avversi [Kasabian et al., 1994; Palmer et al., 1997].

e) Effetti sul processo cognitivo

Diversi studi hanno documentato la possibilità che l'ossibutinina possa avere effetti negativi sulle funzioni cognitive, in particolare nella popolazione anziana, ma anche nei bambini [vedi ad esempio, Kay et al., 2006; Klausner e Steers, 2007; Kay e Ebinger, 2008]. Questo fattore deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive il farmaco.

In conclusione, l'ossibutinina ha una ben documentata efficacia nel trattamento della OAB/DO. Nonostante il profilo di eventi avversi, essa rimane ancora oggi una valida opzione terapeutica.

2. Propiverina cloridato

I diversi aspetti sperimentali, farmacocinetici e clinici della propiverina sono stati rivisti da Madersbacher e Murz [2001]. Il farmaco è rapidamente assorbito (t_{max} 2 h), ma ha un elevato metabolismo iniziale e la sua disponibilità biologica è di circa il 50%. Nei ratti la propiverina è un induttore degli enzimi epatici del citocromo P450 con dosi circa 100 volte superiori alle dosi terapeutiche nell'uomo [Walter et al., 2003]. I numerosi metaboliti attivi sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo differiscono dal composto originario [Haustein et al., 1988; Muller et al., 1993; Wuest et al., 2006; Zhu et al., 2008; Sugiyama et al., 2008] ed è molto probabile che questi metaboliti contribuiscano agli effetti clinici del farmaco, sebbene il loro specifico contributo non sia stato ancora completamente chiarito [Michel e Hedge, 2006]. L'emivita della propiverina è di circa 11-14 ore, per cui una formulazione a lento rilascio dovrebbe possedere maggiore efficacia [Junemann et al., 2006; May et al., 2008].

La propiverina ha azioni combinate antimuscariniche e calcio-antagoniste [Haruno, 1992; Tokuno et al., 1993], ma non è ancora ben chiaro il ruolo della componente calcio-antagonista sugli effetti clinici del farmaco. La propiverina, infine, non ha selettività per i sottotipi recettoriali muscarinici.

Gli effetti benefici della propiverina nei pazienti affetti da DO sono stati dimostrati in diversi studi. Thuroff et al. [1998] hanno raccolto e analizzato 9 studi randomizzati su un totale di 230 pazienti, trovando una riduzione della frequenza minzionale giornaliera del 17%, un incremento della capacità vescicale di 64 ml e un miglioramento soggettivo del 77% (range 33-80%). Gli effetti collaterali erano presenti nel 14% dei casi (range 8-42%). In pazienti con DO neurogenica trial clinici controllati hanno dimostrato la superiorità della propiverina sul placebo [Storher et al., 1999]. In questi trial la propiverina si dimostrava in grado di incre-

mentare la capacità vescicale e diminuire le massime pressioni di contrazione detrusoriale. Trial controllati che confrontavano propiverina, flavossato e placebo [Wehnert et al., 1989] e propiverina, ossibutinina e placebo [Wehnert et al., 1992; Madersbacher et al., 1999] hanno confermato l'efficacia della propiverina e suggerito che il farmaco può avere eguale efficacia ma minori effetti collaterali della ossibutinina. In un RCT comprendente 131 pazienti con DO neurogenica venivano confrontate la propiverina e l'ossibutinina [Stohrer et al., 2007]. I farmaci erano egualmente efficaci nell'aumentare la capacità vescicale e abbassare la pressione vescicale, ma la propiverina causava un'incidenza significativamente inferiore di secchezza della bocca rispetto all'ossibutinina.

Anche in bambini e adolescenti con DO neurogenica la propiverina è risultata efficace [Schulte-Baukloh et al., 2006; Grigoleit et al., 2006] con una bassa percentuale di incidenza di eventi avversi: <1.5% [Grigoleit et al., 2006].

Madersbacher et al. [1999] hanno confrontato la tollerabilità e l'efficacia della propiverina (15 mg x 3/die), ossibutinina (5 mg x 2/die) e placebo in 366 pazienti con urgenza e incontinenza da urgenza in un trial clinico randomizzato, doppio cieco, controllato. L'efficacia urodinamica della propiverina era giudicata simile a quella della ossibutinina, ma l'incidenza di secchezza della bocca e la relativa gravità era inferiore nel gruppo propiverina rispetto al gruppo ossibutinina. Dorschner et al. [2000] hanno investigato in uno studio randomizzato, doppio cieco, multicentrico e controllato, l'efficacia e la sicurezza cardiaca della propiverina in 98 pazienti anziani (età media 68 anni) affetti da urgenza, incontinenza da urgenza o incontinenza mista. Dopo un periodo di *run-in* con placebo per due settimane, i pazienti ricevevano propiverina (15 mg x 3/die) o placebo (x 3/die) per 4 settimane. La propiverina provocava una significativa riduzione della frequenza minzionale (da 8.7 a 6.5) e una significativa diminuzione degli episodi di incontinenza (da 0.9 a 0.3 al giorno). L'incidenza di eventi avversi era molto bassa (2% di secchezza della bocca con la propiverina - 2 su 49 pazienti) e gli elettrocardiogrammi a riposo e nelle normali attività quotidiane non mostravano alcuna variazione.

In un trial clinico multicentrico, doppio cieco, randomizzato, pazienti con DO idiopatica erano trattati con 15 mg di propiverina x 2/die o 2 mg di TOLT-IR x 2/die per 28 giorni [Junemann et al., 2005]. La massima capacità cistometrica era misurata all'inizio della sperimentazione e dopo 4 settimane di terapia e la differenza di ciascun valore era usata come endpoint primario. Gli endpoint secondari erano il volume vuotato per minzione, la valutazione oggettiva d'efficacia, la tollerabilità, il residuo urinario post-minzionale e la qualità di vita. Lo studio dimostrava che la massima capacità cistometrica media aumentava significativamente ($p<0.01$) in entrambi i gruppi. Anche il volume alla prima sensazione di urgenza e i parametri del diario volume/frequenza dimostravano un importante miglioramento nel corso del trattamento. Il più comune evento avverso, la secchezza della bocca, era presente in 20 pazienti del gruppo propiverina e in 19 del gruppo tolterodina. Il punteggio per la qualità di vita migliorava comparabilmente in entrambi i gruppi.

Abrams et al. [2006] hanno confrontato gli effetti della propiverina e dell'ossibutinina sui parametri di sicurezza e tollerabilità mediante monitoraggio urodinamico continuo (AUM) in pazienti affetti da OAB. I pazienti

(n=77) ricevevano due dei seguenti trattamenti per un periodo di 2 settimane: propiverina 20 mg x 1/die; propiverina 15 mg x 3/die, ossibutinina 5 mg x 3/die o placebo. Lo studio dimostrava che l'ossibutinina 15 mg era più efficace della propiverina 20 mg nel ridurre le contrazioni detrusoriali involontarie sintomatiche e asintomatiche nei pazienti monitorati. L'ossibutinina aveva una maggior percentuale di secchezza della bocca e la propiverina aveva un più pronunciato effetto sulle funzioni gastro-intestinali, cardio-vascolari e visive.

Marschall-Kehrel et al [2008] hanno condotto un trial randomizzato, doppio-cieco, controllato, gruppo parallelo in bambini di età dai 5 ai 10 anni. Dei 171 bambini randomizzati, 87 erano trattati con la propiverina e 84 con il placebo. La diminuzione della frequenza minzionale nelle 24 ore era il parametro primario di efficacia; gli endpoint secondari comprendevano il volume vuotato e gli episodi di incontinenza. Vi era un significativo decremento della frequenza minzionale per il gruppo propiverina rispetto al gruppo placebo. La superiorità della propiverina era anche dimostrata dai volumi vuotati e dagli episodi di incontinenza giornalieri. La propiverina era ben tollerata, con il 23% di effetti collaterali, rispetto al 20% del placebo.

Yamaguchi et al. [2008] hanno condotto un trial multicentrico, doppio-cieco, fase III, di 12 settimane in uomini e donne giapponesi affetti da OAB (1593 pazienti randomizzati e 1584 trattati), confrontando la solifenacina 5 mg o 10 mg, la propiverina 20 mg e il placebo. L'analisi di efficacia comprendeva le variazioni all'endpoint nel numero delle minzioni giornaliere, degli episodi di urgenza, incontinenza, incontinenza da urgenza e nicturia, nel volume vuotato per minzione, nel recupero della continenza e nella qualità di vita (QoL). All'endpoint vi era una maggiore riduzione media (SD) di minzioni giornaliere con tutti i regimi di trattamento attivo rispetto al placebo. Inoltre tutti i farmaci miglioravano il volume vuotato e la QoL rispetto al placebo; la solifenacina 10 mg riduceva gli episodi di nicturia e significativamente migliorava gli episodi di urgenza e i volumi vuotati rispetto alla propiverina 20 mg; la solifenacina 5 mg causava una minore incidenza di secchezza della bocca. La solifenacina 10 mg, al contrario, causava un maggior numero di casi di secchezza della bocca e stipsi della propiverina 20 mg. In conclusione, la propiverina ha una documentata efficacia nel trattamento della OAB/DO con un accettabile profilo di effetti collaterali.

3. Flavossato cloridrato

Il flavossato è ben assorbito e la biodisponibilità per via orale si approssima al 100% [Guay, 2003]. Il farmaco è estesamente metabolizzato e l'emivita plasmatica è di 3.5 ore [Sheu et al., 2001]. Il suo metabolita principale (3-metilflavone-8-acido carbossilico, MFCA) possiede una bassa attività farmacologica [Cazzulani et al., 1988; Caine et al., 1991]. Anche se il principale meccanismo d'azione del flavossato sulla muscolatura liscia non è stato ancora determinato, il farmaco sembra possedere una moderata attività calcio-antagonista e proprietà anestetiche locali, mentre non è mai stato dimostrato un qualche effetto antimuscarinico [Guarneri et al., 1994]. Uckert et al. [2000], d'altra parte, hanno dimostrato che in una striscia di vescica umana la capacità del flavossato a invertire la contrazione indotta dalla stimolazione dei recettori muscarinici era paragonabile a quella dovuta a stimolazione del campo elettrico. È stato suggerito che le proteine cerebrali G, sensibili alla tossina della pertosse, siano coinvolte nella soppressione flavossato-indotta del riflesso minzionale, dal momento che il flavossato somministrato per via intracerebro-ventricolare o intratecale abolisce le contrazioni ritmiche isovolumetriche della vescica di ratti anestetizzati [Oka et al., 1996].

Gli effetti clinici del flavossato in pazienti con DO e sintomi di frequenza, urgenza e incontinenza sono stati valutati sia in studi open che controllati, ma con varie percentuali di successo [Ruffman, 1988]. Stanton [1973] ha comparato l'emepromio bromuro e il flavossato in uno studio doppio-cieco, *cross-over* in pazienti con iperattività detrusoriale, riportando percentuali di miglioramento del 83% e 66% con somministrazione di flavossato e emepromio bromuro, rispettivamente, entrambi somministrati alla dose di 200 mg x 3/die. In un altro studio doppio-cieco, *cross-over* che confrontava il flavossato 1200 mg/die con ossibutinina 15 mg/die in 44 donne con urgenza idiopatica sensoria o motoria e utilizzando criteri di valutazione sia clinici che urodinamici, Milani et al [1993] trovavano entrambi i farmaci efficaci, ma con minori e meno importanti effetti collaterali da parte del flavossato. Altri investigatori che hanno confrontato gli effetti del flavossato con quelli del placebo non sono stati in grado di dimostrare alcun beneficio da parte del flavossato a dosaggi fino a 400 mg x 3/die [Briggs et al., 1980; Chapple et al., 1990; Dahn et al., 1995].

In conclusione, il trattamento con flavossato causa scarsi effetti collaterali, ma la sua efficacia, rispetto ad altre alternative terapeutiche, non è ben documentata e nessun RCT sembra sia stato condotto sul flavossato nell'ultima decade.

IV. Antagonisti α -adrenergici (α -AR antagonisti)

Anche se è noto che gli α -AR antagonisti possono migliorare i sintomi del basso tratto urinario in uomini con IPB [Andersson et al., 2002], non vi è nessun trial controllato in cui si sia dimostrato che essi possano rappresentare un'efficace alternativa nel trattamento di OAB/DO in questa tipologia di pazienti. In uno studio *open-label*, Arnold [2001], valutando gli effetti sia sui sintomi che sui parametri pressione/flusso della tamsulosina 0.4 mg x 1/die in pazienti con sintomi del basso tratto urinario (LUTS) secondari ad ostruzione prostatica benigna (BPO), dimostrava un significativo decremento della pressione detrusoriale, un aumento della velocità di flusso e un generale miglioramento sintomatico. In un altro studio dove la tamsulosina era somministrata da sola o insieme alla tolterodina a pazienti maschi con LUTS, la terapia con la sola tamsulosina non era efficace [Kaplan et al., 2006]. In un RCT comprendente 364

donne con OAB, la tamsulosina non dimostrava nessuna efficacia rispetto al placebo [Robinson et al., 2007]. Dall'altra parte, disturbi di svuotamento in donne con ostruzione funzionale al flusso o LUTS sono stati trattati con successo con α 1-AR antagonisti [Kessler et al., 2006; Low et al., 2008].

Gli α 1-AR antagonisti sono stati impiegati anche nel trattamento della DO neurogenica [Abrams et al., 2003], ma con scarsi risultati. Così, non vi è nessuna convincente evidenza che gli α 1-AR antagonisti siano efficaci nei pazienti con sintomi della fase di riempimento. È possibile che lo siano in casi selezionati, ma mancano RCT che lo documentino in modo convincente. Da notare infine che nelle donne questi farmaci possono causare stress incontinenza [Dwyer e Teele, 1992].

V. Agonisti β -adrenergici (β -AR agonisti)

Nella vescica umana isolata, i β -AR agonisti non-sottotipo-selettivi come l'isoprenalina hanno un pronunciato effetto inibitorio e la somministrazione di tali farmaci può aumentare la capacità vescicale nell'uomo [Andersson, 1993]. Tuttavia i β -AR della vescica umana hanno caratteristiche funzionali tipiche né dei β 1-, né dei β 2-AR, dal momento che essi possono essere bloccati dal propanololo ma non dal practololo e dal metoprololo (β 1) o dalla butossamina (β 2) [Nergard et al., 1977; Larsen, 1979]. Dall'altra parte, gli studi di legame recettoriale usando ligandi sottotipo-selettivi suggeriscono che i β -AR del detrusore umano appartengono principalmente al sottotipo β 2 [Andersson, 1993] e favorevoli effetti sulla DO sono stati riportati in studi aperti con β 2-AR agonisti selettivi come la terbutalina [Lhindholm e Lose, 1986]. In uno studio doppio-cieco, il clenbuterolo 0.01 mg x 3/die ha dimostrato un buon effetto terapeutico in 15 di 20 donne con DO [Grunenberger, 1984]. Altri ricercatori, tuttavia, non sono stati in grado di dimostrare che i β -AR agonisti rappresentino un efficace principio terapeutico in pazienti anziani affetti da DO [Castleden e Morgan, 1980] o in pazienti giovani con mielodisplasia e DO [Naglo et al., 1981].

È però vero che nel detrusore di molte specie compresa quella umana sono stati identificati tutti e tre i sottotipi di recettori (β 1, β 2 e β 3) [Andersson e Arner, 2004; Michel e Vydrag, 2006] e che questi recettori sono presenti anche nell'urotelio umano [Otsuka et al., 2008]. In studi in cui è stato usato RT-PCR real-time è stata dimostrata una predominante espressione di β 3-AR mRNA nel detrusore umano [Nomiya e Yamaguchi, 2003; Michel e Vydrag, 2006], dato che avvalorava l'importante ruolo funzionale dei β -AR agonisti sia nelle vesciche neurogeniche che normali [Fujimura et al., 1999; Igawa et al., 1999; Takeda et al., 1999; Morita et al., 2000; Igawa et al., 2001; Biers et al., 2006; Michel e Vydrag, 2006; Badawi et al., 2007; Leon et al., 2008]. Il detrusore umano contiene anche β 2-AR e molto probabilmente entrambi i recettori sono coinvolti negli effetti fisiologici (rilasciamento) della noradrenalina su

questa struttura [Andersson e Arner, 2004; Michel e Vydrag, 2006].

Il meccanismo generalmente accettato per cui i β -AR inducono rilasciamento del detrusore in molte specie è l'attivazione dell'adenilciclasi con la susseguente formazione di cAMP, ma l'evidenza suggerisce che il rilasciamento di β -AR mediato dal cAMP nei canali K⁺ vescicali, in particolare nei canali BKca, abbia una maggiore importanza [Hudman et al., 2000; Frazier et al., 2005; Uchida et al., 2005; Frazier et al., 2008].

Dal momento che i β -AR sono presenti anche nell'urotelio, è stato studiato il loro possibile ruolo nel rilasciamento vescicale [Murakami et al., 2007; Otsuka et al., 2008]. Murakami et al. [2007] hanno dimostrato che, sebbene le risposte di rilasciamento detrusoriale non fossero influenzate dall'urotelio, l'isoprenalina era più potente nell'inibire le contrazioni indotte dal carbacholo in presenza dell'urotelio piuttosto che in sua assenza, probabilmente a causa di un fattore di inibizione rilasciato dall'urotelio stesso. Un'ulteriore supporto a questa ipotesi è stato dato da Otsuka et al. [2008], ma rimane da chiarire quanto l'ipotetica via del segnale uroteliale contribuisca in vitro e in vivo agli effetti rilascianti dei β -AR agonisti in generale e dei β 3-AR agonisti in particolare.

Gli effetti in vivo dei β 3-AR agonisti sulla funzione vescicale sono stati studiati in diversi modelli animali ed è stato dimostrato che paragonati ad altri agenti (compresi gli antimuscarinici) i β 3-AR agonisti aumentano la capacità vescicale senza nessuna variazione della pressione di svuotamento e del volume residuo [Fujimura et al., 1999; Woods et al., 2001; Takeda et al., 2002; Kaidoh et al., 2002].

Hicks et al. [2002] hanno studiato l'efficacia del β 3-AR agonista selettivo GW427353 nei cani anestetizzati, provando che il farmaco determinava un aumento della capacità vescicale in condizioni di iperattività acido-indotta senza alterazioni della fase di svuotamento.

Numerosi β 3-AR agonisti selettivi sono attualmente sotto studio come potenziale trattamento della OAB nell'uomo, compresi il GW427353

(solabregon) e l'YM178 [Colli et al., 2007]. Takaku et al., [2007] hanno dimostrato che il β 3-AR agonista selettivo YM178 mediava il rilasciamento muscolare di strisce di vescica umana. Con lo stesso farmaco, Chapple et al. [2008] hanno condotto un trial clinico controllato in pazienti con OAB, utilizzando la tolterodina e il placebo come controllo. L'analisi primaria di efficacia dimostrava una riduzione statisticamente significativa della frequenza minzionale media rispetto al placebo (-2.19 vs -1.18). Sulle variabili secondarie, YM187 (100 mg) era significativamente superiore al placebo riguardo al volume medio vuotato per min-

zione (26 vs 11 ml), numero medio degli episodi di incontinenza (-2.17 vs -1.01) e episodi di urgenza nelle 24 ore (-2.30 vs -1.03). Il farmaco era ben tollerato e gli effetti collaterali più comunemente riportati erano la cefalea e disturbi gastro-intestinali. I risultati di questo *studio concept* dimostravano che il principio del β 3-AR agonismo può essere utile per il trattamento di pazienti con OAB. Tuttavia per dimostrare che questa classe di farmaci offra una valida alternativa o un complemento terapeutico al corrente trattamento di LUTS/OAB sono necessari ulteriori e ben disegnati RCT.

VI. Inibitori della fosfodiesterasi (PDE)

I farmaci che stimolano la generazione di cAMP hanno un effetto rilassante sulla muscolatura liscia, compresa quella del detrusore [Anderson, 1999; Andersson e Amer, 2004]. È altrettanto noto che i farmaci che agiscono attraverso il sistema NO/cGMP possono rilasciare la muscolatura della zona vescicale di deflusso urinario [Andersson e Amer, 2004]. L'uso degli inibitori della PDE per esaltare il presunto rilasciamento cAMP- e cGMP-mediato dei muscoli lisci del LUT (detrusore, prostata, uretra) potrebbe essere quindi un logico approccio terapeutico [Andersson et al., 2007]. Vi sono al presente 11 famiglie di PDE, alcune delle quali idrolizzano in via preferenziale sia cAMP che cGMP [Andersson et al., 2007].

Nella ricerca di un razionale per un trattamento dei LUTS con PDE-inibitori, Uckert et al. [2001] hanno studiato il tessuto vescicale umano evidenziando un RNA messaggero per PDE 1A, 1B, 2A, 4A, 4B, 5A, 7A, 8A e 9A; la maggior parte di queste PDE inibivano preferenzialmente l'esaurimento di cAMP. In vitro, il detrusore umano, che risponde scarsamente al nitroprussiato di sodio e agli agenti che agiscono attraverso il sistema cGMP [Truss et al., 2001], andava incontro ad un significativo rilassamento, parallelamente all'incremento dei livelli di nucleotide ciclico, con la papaverina, la vinpocetina (inibitore della PDE-1 a bassa affinità) e la forskolina (stimolante la generazione di cAMP), suggerendo che la via del cAMP e PDE-1 può essere importante nella regolazione del tono del muscolo liscio detrusoriale. Significativi rilassamenti dose-dipendenti sono stati anche indotti dagli analoghi del cAMP umano [Truss et al., 2001]. Con questi studi come background, Truss et al. [2000] hanno presentato dati clinici preliminari sull'uso della vinpocetina in pazienti con urgenza/incontinenza da urgenza o vesciche a bassa compliance e non *responders* alla terapia antimuscarinica standard. Questo iniziale studio pilota open ha suggerito un possibile ruolo della vinpocetina nel trattamento della OAB, sebbene i risultati di un più ampio RCT in pazienti con DO hanno dimostrato che la vinpocetina presenta risultati statisticamente significativi solo per un parametro [Truss et al., 2001]. Studi con altri inibitori di PDE-1 diversi dalla vinpocetina (che non può essere il farmaco ottimale per verificare la validità del principio) non sembra siano stati eseguiti.

Anche la PDE-4 (che idrolizza anch'essa preferenzialmente AMP) è stata implicata nel controllo del tono del muscolo liscio vescicale. Gli inibitori della PDE-4 riducono la risposta contrattile in vitro di strisce vesci-

cali di guinea pig [Longhurst et al., 1997] e di ratto [Nishiguchi et al., 2006; Kaiho et al., 2008] e sopprimono anche le contrazioni ritmiche di vescica isolata di guinea pig [Gillespie, 2004]. Nelle preliminari esperienze con inibitori selettivi della PDE-4, il vomito era il maggior evento avverso dose-limitante [Giembycz, 2005]. Se questo effetto collaterale potrà essere evitato, l'inibizione della PDE-4 potrebbe essere un approccio promettente.

È stato dimostrato che l'ossido nitrico (NO) è un importante inibitore di neurotrasmettitori nel muscolo liscio dell'uretra e il suo effetto rilassante è associato con aumentati livelli di cGMP [Andersson e Wein, 2004]. Tuttavia poche ricerche sono state indirizzate alla via di trasduzione di segnale cAMP e cGMP-mediato e ai suoi enzimi chiave nell'uretra dei mammiferi. Morita et al [1994], esaminando gli effetti dell'isoproterenolo, delle prostaglandine E1 e E2 e SNP sulla forza contrattile e il contenuto tissutale di cAMP e cGMP nell'uretra di coniglio, hanno concluso che entrambi i nucleotidi ciclici causano rilassamento dell'uretra. Werktstrom et al [2006], dopo aver caratterizzato la distribuzione di PDE5, cGMP e PKG1 nell'uretra di donna e di maiale femmina, hanno valutato l'effetto dell'inibizione farmacologica della PDE-5 nelle preparazioni isolate di muscolo liscio. Dopo stimolazione con NO donatore, DETA-NONO-ate, l'immunoreattività-cGMP (IR) aumentava nei muscoli lisci uretrali e vascolari, con una larga distribuzione di cGMP e cellule interstiziali vimentina-positive tra i fasci di muscolo liscio dell'uretra di maiale. La PDE-5 era presente, oltre che nelle cellule muscolari lisce vascolari e uretrali, anche nelle cellule dell'endotelio vascolare che esprimono cGMP-IR. I rilassamenti nervo-indotti delle preparazioni uretrali erano esaltate da basse concentrazioni di sildenafil, vardenafil e tadalafil, mentre vi era un'azione diretta rilassante il muscolo liscio da parte dei PDE-5-inibitori ad alte concentrazioni. La distribuzione di PDE nelle strutture uretrali maschili non sembra sia mai stata studiata.

L'osservazione che un certo numero di pazienti trattati per disfunzione erettile con PDE-5-inibitori ha un miglioramento anche degli eventuali LUTS associati, ha acceso un nuovo interesse sull'uso di questi farmaci nel trattamento di LUTS e OAB. Dopo il report di uno studio open [Sairam et al., 2002] sul miglioramento del punteggio dei sintomi urinari in uomini con DE e LUTS trattati con sildenafil, questa osservazione è stata confermata in diversi RCT ben disegnati e ben condotti [McVary et al., 2007a; b; Stief et al., 2008].

McVary et al. (2007a), valutando gli effetti del sildenafil (50-100 mg/die per 12 settimane) su 189 uomini (età ≥ 45 anni) con disfunzioni erettili e LUTS che avevano un punteggio non superiore a 25 sul dominio della funzione erettile all'International Index of Erectile Function (IIEF) e non inferiore a 12 all'International Prostate Symptom Score (IPSS), osservavano miglioramenti significativi nell'IPSS (-6.32 vs -1.93, $p < 0.0001$), Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index (-2.0 vs -0.9, $p < 0.0001$), punteggio IPSS QoL medio (-0.97 vs 0.29, $p < 0.0001$) e nel punteggio totale del Self-Esteem and Relationship Questionnaire (24.6 vs 4.3, $p < 0.0001$). Di particolare interesse il fatto che non vi era nessuna differenza nel flusso urinario tra i gruppi ($p = 0.08$). Un maggior numero di pazienti trattati con sildenafil rispetto a quelli che assumevano placebo erano soddisfatti del trattamento e i dati erano statisticamente significativi (71.2 vs 41.7, $p < 0.0001$). Il sildenafil era ben tollerato.

In un altro RCT si dimostrava che l'assunzione di tadalafil una volta al giorno, oltre a migliorare la funzione erettile, determinava un miglioramento clinico statisticamente significativo dei LUTS associati [McVary et

al., 2007b]. Infine, in un altro RCT, il vardenafil dato due volte al giorno per 8 settimane a uomini con ED e LUTS, migliorava significativamente i LUTS, la funzione erettile e la qualità di vita (Stief et al., 2008).

Il meccanismo alla base degli effetti benefici degli inibitori della PDE su LUTS/OAB e il loro sito (o siti) d'azione rimangono in gran parte da chiarire. Se il sito d'azione fossero i muscoli lisci della regione di deflusso vescicale (e quindi un effetto rilassante) ci si dovrebbe aspettare un aumento della velocità di flusso, ma in nessuno dei trial eseguiti è stato riscontrato un simile effetto, anche se vi sono diverse altre strutture nel LUT che potrebbero essere coinvolte, incluse quelle della via del segnale uroteliale (urotelio, cellule interstiziali, nervi afferenti suburoteliali).

In conclusione, gli inibitori della PDE-5 hanno una documentata efficacia negli uomini con LUTS/OAB ma il loro ruolo dal punto di vista terapeutico deve ancora essere chiarito. A questo proposito, occorre notare che non vi è nessuna pubblicazione sugli effetti di questi farmaci sulla OAB/DO delle donne.

VII. Antidepressivi

1. Imipramina

Numerosi antidepressivi hanno dimostrato una certa efficacia sulla DO [Martine e Schiff, 1984; Lose et al., 1989], ma l'unico farmaco largamente utilizzato nella pratica clinica per trattare questo disordine è l'imipramina. L'imipramina ha effetti farmacologici complessi, comprese marcate azioni antimuscariniche sistemiche [Baldessarini, 1985] e il blocco della ricaptazione della serotonina e noradrenalina [Maggi et al., 1989], ma la sua modalità d'azione nella DO non è ancora stata chiarita [Hunsballe e Djurhuus, 2001] e sebbene sia genericamente considerato un farmaco utile nel trattamento della DO, non vi è nessun RCT di buona qualità che possa documentare questo dato.

Da molto tempo è noto che l'imipramina può essere utile nel trattamento dell'enuresi notturna nei bambini, con una percentuale di successo terapeutico variabile dal 10% al 70% in trial controllati [Hunsballe e Djurhuus, 2001; Glazener et al., 2003]. È stato anche accertato che le dosi terapeutiche degli antidepressivi triciclici, imipramina compresa, possono causare seri effetti tossici sul sistema cardiovascolare (ipotensione ortostatica, aritmia ventricolare). L'imipramina prolunga gli intervalli QTc e ha un effetto antiaritmico (e proaritmico) simile a quello della quinidina [Bigger et al., 1977; Girardina et al., 1979]. In particolare, i bambini sembrano più sensibili all'azione cardiotoxicità degli antidepressivi triciclici [Baldessarini, 1985].

I rischi e benefici dell'imipramina nel trattamento dei disordini di svuotamento non sembrano essere mai stati valutati e pochissimi studi sono stati condotti a questo proposito nell'ultima decade [Hunsballe e Djurhuus, 2001]. Nessun RCT di buona qualità è stato in grado di documentare l'efficacia del farmaco nel trattamento della DO, il quale perciò sembra essere utile solo nel trattamento dell'enuresi notturna.

2. Duloxetina

La duloxetina, inibitore della ricaptazione combinata di serotonina e noradrenalina, ha dimostrato la capacità di aumentare in modo significativo l'attività del muscolo sfinterico durante la fase di riempimento e di *storage* vescicale nel gatto con funzione vescicale irritata dall'acido acetico [Thor et al., 1995; Katofiasc et al., 2002]. In questo modello aumentava anche la capacità vescicale ed entrambi gli effetti erano mediati centralmente attraverso la modulazione degli efferenti motori e afferenti sensoriali [Fraser et al., 2003].

Gli effetti della duloxetina sono stati verificati in uno studio controllato su 306 donne (di età compresa tra 21 e 84 anni) affette da OAB, trattate in maniera random con placebo (153) o duloxetina (80 mg al giorno per 4 settimane, aumentata a 120 mg al giorno per otto settimane) [Steers et al., 2008]. L'analisi di efficacia primaria confrontava gli effetti del trattamento sulle variazioni dal basale all'endpoint del numero medio di minzioni nelle 24 ore. I pazienti randomizzati con duloxetina presentavano un significativo miglioramento superiore al placebo nella riduzione del numero di minzioni e degli episodi di incontinenza (-1.81 vs -0.62), nell'aumento degli intervalli intraminzionali giornalieri (29 vs 7 minuti) e nel miglioramento del punteggio I-QoL a entrambi le dosi del farmaco. Gli studi urodinamici non dimostravano alcun significativo incremento della massima capacità cistometrica o del volume soglia per DO. I più comuni eventi avversi (nausea, 31%, placebo, 4.6%; secchezza della bocca, 16%; placebo, 1.3%; vertigini 14%; placebo 0.7%; stipsi 14%; placebo 3.3%; insonnia 13%, placebo 1.3%; affaticamento 11%, placebo 2.0%) erano gli stessi riportati dalle donne trattate con duloxetina per incontinenza da stress ed erano significativamente più frequenti con la duloxetina che con il placebo. Anche nelle donne con incontinenza mista, è stato dimostrato un miglioramento della componente OAB [Bent et al., 2008; Schagen van Leeuwen et al., 2008].

VIII. Inibitori della ciclo-ossigenasi (COX)

La mucosa vescicale umana ha la capacità di sintetizzare eicosanoidi [Jeremy et al., 1987] che possono essere liberati dal muscolo e dalla mucosa vescicale in risposta a diversi tipi di trauma [Downie e Karmazyn, 1984; Leslie et al., 1984]. Anche se le prostaglandine sono in grado di provocare contrazione del detrusore umano [Andersson, 1993], non è ancora chiaro se queste contribuiscano o meno alla patogenesi della DO. Più importante di un effetto diretto sul muscolo vescicale può essere la sensibilizzazione dei nervi afferenti sensoriali, che aumenta l'input afferenziale causato da un dato grado di riempimento vescicale. Le contrazioni vescicali involontarie possono quindi comparire anche ad un basso volume vescicale. Se questo rappresenta un importante meccanismo fisiopatologico, allora il trattamento con gli inibitori della sintesi di prostaglandine dovrebbe essere efficace. Tuttavia al momento non vi è sufficiente evidenza clinica che supporti questa ipotesi.

Cardozo et al. [1980] hanno condotto uno studio doppio-cieco, controllato su 30 donne affette da DO somministrando l'inibitore della sintesi di prostaglandine flurbiprofen ad un dosaggio di 50 mg x 3/die. Il farmaco dimostrava una certa efficacia, sebbene non abolisse comple-

tamente la DO e fosse accompagnato da un'alta incidenza di effetti collaterali (nausea, vomito, cefalea e sintomi gastrointestinali). Palmer [1983] ha studiato gli effetti del flurbiprofen 50 mg x 4/die *versus* placebo in un trial doppio-cieco, cross-over, in 37 pazienti con DO idiopatica (il 27% dei quali non completava il trial). Il trattamento attivo aumentava in maniera significativa la massima pressione di contrazione e diminuiva il numero complessivo delle minzioni e il numero delle minzioni da urgenza rispetto al basale. Anche l'indometacina (50-100 mg/die) ha dimostrato di apportare un sollievo sintomatico in pazienti con DO confrontata con la bromocriptina in uno studio randomizzato, singolo-cieco, cross-over [Cardozo e Stanton, 1980]. L'incidenza di effetti collaterali era alta (presenti in 19 dei 32 pazienti), ma nessuna paziente aveva interrotto il trattamento.

I pochi trial clinici controllati sugli effetti degli inibitori della sintesi di prostaglandine nel trattamento della DO e il limitato numero di farmaci testati rende difficile valutare il loro valore terapeutico.

Nessun nuovo RCT sugli effetti dei COX-inibitori in pazienti con OAB/DO risulta pubblicato nell'ultima decade.

IX. Tossine

Il persistente interesse sulla terapia farmacologica endovesicale per la DO neurogenica (NDO) origina dal fatto che essa prescinde dalla somministrazione sistemica di composti attivi. Ciò offre due potenziali vantaggi: il primo è che la terapia endovesicale è un modo facile per fornire alte concentrazioni di agenti farmacologici nel tessuto vescicale senza raggiungere inadeguati livelli in altri organi; il secondo è che i farmaci efficaci per la vescica ma inappropriati per una somministrazione sistemica possono essere usati in sicurezza. Questo è il caso della tossina botulinica (BONT) e dei vanilloidi. Tuttavia, pur attraente in apparenza, la terapia farmacologica endovesicale dovrebbe ancora essere considerata un trattamento di seconda linea da utilizzare solo in pazienti refrattari alla terapia antimuscarinica orale convenzionale o intolleranti ai suoi effetti collaterali sistemici.

1. Tossina botulinica

a) Meccanismo d'azione della BONT

La tossina botulinica (BONT) è una neurotossina prodotta dal *Clostridium botulinum*. Dei sette sottotipi di BONT, il sottotipo A (BONT-A) è il più importante dal punto di vista clinico e la maggior parte degli studi sulla BONT-A endovesicale riguardano il Botox®. La tossina BONT-A è anche disponibile sotto i nomi commerciali di Dysport® e Xeomin®, anche se con quest'ultima non sono mai stati riportati studi sul trattamento endovesicale.

Le informazioni disponibili indicano che il Botox® è tre volte più potente del Dysport® [Cruz e Silva, 2004; Nitti et al., 2006], ma poichè questa re-

lazione non è mai stata chiaramente definita, per il trattamento endovesicale i rapporti tra le due sostanze dovrebbero essere considerati con cautela [per le review cliniche vedi Nitti et al., 2006; Patel et al., 2006; Cruz e Dinis, 2007; Karsenty et al., 2008]. Oltre al sottotipo A, recenti lavori hanno riportato l'impiego intradetrusoriale anche del sottotipo B della BONT (Neurobloc®, Miobloc®).

La BONT consiste di una catena pesante e una catena leggera unite da un legame disulfidico. Nello spazio sinaptico la tossina, dopo aver legato le proteine delle vescicole sinaptiche o SV2 [Dong et al., 2006] attraverso la catena pesante, viene interiorizzata dal nervo terminale. Dopo clivaggio, la catena leggera è rilasciata nel citosol, dove impedisce il legame delle vescicole sinaptiche contenenti i neurotrasmettitori alla membrana plasmatica, attraverso il fattore di attacco al complesso proteico N-etilmaleimide-sensibile (SNARE), composto da una proteina 25 kD associata al sinaptosoma (SNAP 25), dalla sinaptobrevina (proteina di membrana vescicola-associata - VAMP) e dalla sintassina. La BONT-A scinde la SNAP 25 rendendo inattivo il complesso SNARE [Humeau et al., 2000; Chanchellor et al., 2008], mentre il sottotipo B agisce preferenzialmente attraverso l'inattivazione della VAMP [Humeau et al., 2000].

L'effetto della BONT-A è stato ampiamente studiato nel muscolo striato dove la paralisi avviene mediante il blocco del rilascio di ACh dai nervi motori terminali colinergici [Humeau et al., 2000]. L'accumulo di vescicole sinaptiche contenenti neurotrasmettitori è seguito dalla degenerazione degli assoni terminali. La paralisi muscolare viene recuperata solitamente entro due - quattro mesi, periodo nel quale gli assoni svi-

luppano dapprima dei gettiti laterali e alla fine si rigenerano completamente [de Paiva et al., 1999]. Dal momento che i nervi colinergici parasimpatici sono anche fondamentali per la contrazione detrusoriale, il blocco del rilasciamento di ACh è stato immediatamente proposto come razionale dell'effetto neurotossico della tossina quando viene iniettata nella vescica. In realtà, non solo non è mai stato rinvenuto nel detrusore un gettito assonale associato alla remissione clinica [Haferkamp et al., 2004], ma frammenti di SNAP 25 sono rilevabili in campioni di biopsie vescicali di pazienti trattati con iniezioni intravesicali della BONT-A molto dopo che essi diventino irrilevabili nel muscolo striato [Schulte-Baukloh et al., 2007]. Questi fatti sembrano indicare che nella vescica debbano entrare in gioco meccanismi addizionali d'azione. BONT-A inibisce il rilasciamento midollare di glutammato, sostanza P (SP) e CGRP dai nervi sensoriali [Aoki et al., 2005; Purkiss et al., 2000; Meng et al., 2007], così come il rilasciamento di neuropeptidi dalle estremità periferiche [Lucioni et al., 2008; Rapp et al., 2006]. Inoltre, BONT-A si è dimostrata in grado di ridurre l'immunoreattività suburoteliale per TRPV1 o P2X3 [Apostolidis et al., 2005] e di inibire il rilasciamento di ATP dall'urotelio in modelli animali di lesioni midollari [Khera et al., 2004; Smith et al., 2008]. Infine, Morenilla Palao et al. [2004] hanno dimostrato la co-localizzazione di proteine SNARE e TRPV1 nei nervi sensoriali e che BONT-A impedisce il trasporto di TRPV1 dalle vescicole intracellulari alla membrana plasmatica nel corso dei processi infiammatori.

BONT-A può diminuire i livelli di agenti neurotrofici nel tessuto vescicale. I pazienti con DO neurogenica (NDO) producono più Nerve Growth Factor (NGF) vescicale degli individui controllo [Giannantoni et al., 2006; Liu et al., 2008] e un significativo decremento può essere evidenziato dopo l'iniezione intravesicale della tossina. Dal momento che NGF è fondamentale per crescita, mantenimento e plasticità del nervo sensorio, questo dato può evidenziare un altro meccanismo con cui BONT-A potrebbe agire sulla vescica.

b) Protocollo di iniezione della BONT-A

Quando il trattamento fu descritto per la prima volta nel 1999, la BONT-A (Botox®) era diluita in soluzione salina in modo da ottenere una concentrazione di 10 unità per millilitro [Schurch et al., 2000]. Sotto visione diretta attraverso un cistoscopio rigido e un ago 6 Fr flessibile, venivano eseguite 30 iniezioni di 1 ml (10 unità (U) di BONT-A) in 30 diversi siti al di sopra del trigono per prevenire il reflusso vescico-ureterale. Negli anni successivi a questa tecnica sono state apportate alcune varianti, come l'uso di anestetici locali (lidocaina al 4%) e del cistoscopio flessibile [Harper et al., 2003]. Per il Dysport® la tecnica è simile, compreso il numero di siti di iniezione; solo la diluizione è diversa in quanto vengono utilizzate da 500 a 1000 U [Cruz e Silva, 2004].

Karsenty et al. [2005] hanno valutato gli effetti della BONT-A sia aumentando la dose per sito di iniezione che diminuendo il numero di siti. I pazienti erano randomizzati a ricevere 300 U sia in 10 che in 30 siti e secondo gli autori il trattamento con 10 siti non solo era più veloce e meno doloroso, ma non vi era nessuna differenza di efficacia tra le due procedure in oltre 24 settimane di follow-up.

Un'altra variante è l'iniezione della neurotossina nel trigono. Sebbene i supposti rischi dell'iniezione trigonale non siano mai stati dimostrati né con Botox® né con Dysport® [Karsenty et al., 2007; Mascarenhas et al., 2008; Citeri et al., 2008], ciò non significa che le iniezioni trigonali ap-

portino sostanziali benefici al trattamento. Un trial condotto da Kuo et al. [2007] ha concluso che 100 U di Botox iniettate solo nel trigono erano meno efficaci e durature rispetto all'iniezione intradetrusoriale.

È stato anche proposta l'iniezione nello spazio suburoteliale nell'ipotesi che in questa sede l'effetto del BONT-A potesse essere più pronunciato sulle fibre motorie sensoriali che in quelle parasimpatiche [Kuo et al., 2005]. Tuttavia in uno studio comparativo l'iniezione di 100 U di Botox nello spazio suburoteliale si dimostrava meno efficace che nel detrusore [Kuo et al., 2007].

Un'ulteriore variante della tecnica è il volume diluente. Nella maggior parte degli studi si è utilizzato 1.0 ml per iniezione, e solo in pochi è stato usato 0.5 ml [Grosse et al., 2005; Schulte-Baukloh et al., 2005], 0.2 ml [Kuo et al., 2004] e anche 0.1 ml per sito di iniezione [Rapp et al., 2004].

In conclusione, sono necessari ulteriori studi controllati appositamente disegnati per confrontare diverse quantità e siti delle iniezioni.

c) Effetto della BONT-A sui pazienti NDO adulti

Dopo il rapporto preliminare sul trattamento intradetrusoriale con BONT-A (Botox® 200 o 300 U) in 21 pazienti con lesioni midollari resistenti ai farmaci antimuscarinici [Schurch et al., 2000a;b], un grosso trial clinico, multicentrico, non controllato è stato condotto in Europa su 231 pazienti NDO, la maggior parte dei quali con lesioni midollari [Reitz et al., 2004], trattati con 300 U di Botox® iniettate in 30 siti sovratrigonali del detrusore. Duecento pazienti erano giudicati valutabili. In questo studio, che ancora oggi rappresenta il più grosso trial condotto con BONT-A, su 180 pazienti la continenza urinaria era ripristinata in 132 e si aveva un marcato miglioramento in 48, mentre un deciso incremento del volume alla prima contrazione detrusoriale e un abbassamento della massima pressione detrusoriale erano osservati nel corso di valutazioni urodinamiche a oltre 36 settimane dall'iniezione. Non venivano riportate complicazioni secondarie al trattamento o effetti collaterali da tossina.

Diversi altri studi non controllati hanno successivamente confermato queste osservazioni [vedi Patel et al., 2006; Dmochowski et al., 2007; Karsenty et al., 2008 per le review]. L'efficacia di Botox® e Dysport® nella NDO è stata dimostrata anche in piccoli trial doppio-cieco, controllati [Schurch et al., 2005; Ehren et al., 2007]. Cinquantanove pazienti NDO da lesione midollare erano randomizzati a ricevere Botox® 200 U, 300 U o placebo. I pazienti trattati con BONT-A dimostravano una significativa riduzione degli episodi di incontinenza e miglioramento dei parametri urodinamici rispetto al placebo mantenuti per tutto il periodo di osservazione di 6 mesi. Sfortunatamente lo studio non era strutturato per evidenziare differenze tra 200 U e 300 U della BONT-A [Schurch et al., 2005]. In una ulteriore sub-analisi, una singola dose di 300 U di BONT-A significativamente migliorava il punteggio totale e sottoscala dell'I-QoL rispetto al placebo in tutti i controlli programmati [Schurch et al., 2007].

In un altro piccolo studio monocentrico, randomizzato, 31 pazienti NDO da lesioni midollari, mielomeningocele, trauma da parto, sclerosi multipla e mielite, venivano sottoposti a iniezioni intravesicali sia di Dysport® 500 U che di placebo [Ehren et al., 2007]. Venivano anche registrati l'assunzione di tolterodina e gli episodi di fughe d'urina. Le cistometrie, eseguite alla 6°, 12° e 26° settimana (tempi in cui veniva va-

lutata anche la qualità di vita) dimostravano che i pazienti nel braccio BONT-A avevano una capacità cistometrica significativamente superiore alla 6° e 12° settimana rispetto al placebo, mentre erano significativamente inferiori la massima pressione detrusoriale, gli episodi di fughe urinarie e il consumo di tolterodina.

In generale, la durata d'efficacia della BONT-A nei pazienti NDO (Botox® 300 U) varia da 6 a 9 mesi con la prima iniezione [vedi Cruz e Silva, 2004; Dmochowski et al., 2007; Karsenty et al., 2008 per le review], mentre la durata d'efficacia delle successive iniezioni è stata investigata da tre studi in cui venivano eseguiti numerosi trattamenti endovesicali. Del Popolo et al. [2008] hanno studiato l'effetto a lungo termine di BONT-A (Dysport®) in 199 pazienti con lesioni midollari per un periodo di 6 anni. Le dosi iniziali variavano da 500 U a 1000 U, ma in seguito la dose di 1000 U era abbandonata per il rischio di effetti collaterali (vedi oltre). La durata media dell'efficacia era di 12 mesi e questo periodo si manteneva per tutti i trattamenti. I miglioramenti urodinamici e clinici evidenziati alla prima iniezione erano mantenuti ad ogni re-iniezione, associati ad un miglioramento significativo della soddisfazione dei pazienti.

Reitz e coll. [2007] hanno studiato l'efficacia della BONT-A (Botox®) intradetrusoriale in 20 pazienti che avevano ricevuto almeno 5 iniezioni ID per un trattamento a lungo termine di NDO. Continenza, volume alla prima contrazione detrusoriale, massima capacità cistometrica, massima pressione detrusoriale e compliance miglioravano significativamente dopo la prima iniezione e a tutte le successive re-iniezioni. Gli intervalli delle iniezioni, in media 7 mesi, tendevano ad allungarsi con la ripetizione delle iniezioni seppure in modo non significativo. Un altro studio ha valutato il tempo di efficacia del Botox® 300 U o del Dysport® 750 U in 44 e 22 pazienti, rispettivamente, affetti da NDO da lesione midollare, nella maggior parte dei quali venivano eseguite 2-4 iniezioni, ma che in un certo numero erano arrivate fino a 7, con un intervallo medio tra le iniezioni di 9-11 mesi per tutti i trattamenti. Accanto alla diminuzione dell'uso di antimuscarinici, si evidenziavano significativi miglioramenti nei parametri clinici e nella capacità cistometrica e mentre la compliance migliorava solo dopo il secondo trattamento, l'incidenza di DO era significativamente ridotta. Quattro pazienti riportavano transitori eventi avversi dopo Dysport® [Grosse et al., 2005]. L'effetto clinico della BONT-A inizia entro le prime 2 settimane dall'iniezione della neurotossina [Cruz e Silva, 2004; Dmochowski et al., 2007; Karsenty et al., 2008]. Tuttavia in un piccolo studio prospettico open-label che investigava specificatamente la cronologia dell'effetto della BONT-A, si dimostrava come l'urgenza, la nicturia e la frequenza miglioravano già entro i primi due giorni dal trattamento [Kalsi et al., 2008].

La maggioranza dei pazienti inclusi nei trial BONT-A sia open-label che controllati erano pazienti con lesioni midollari [Cruz e Silva, 2004; Dmochowski et al., 2007; Karsenty et al., 2008], senza un'analisi separata dei pochi pazienti affetti da sclerosi multipla (SM). Tale gap è stato recentemente colmato in uno studio coorte su 43 pazienti affetti da SM con severa urgenza e incontinenza, trattati con 300 U di BONT-A (Botox®) [Kalsi et al., 2007], con miglioramenti altamente significativi dell'urgenza, degli episodi di incontinenza, della frequenza e della nicturia. Erano inoltre migliorati la capacità vescicale, il volume alla prima contrazione detrusoriale e la massima pressione detrusoriale, con una durata media dell'effetto di 9.7 mesi. Gli stessi risultati si avevano anche con ripetuti

trattamenti e solo un paziente era dovuto ricorrere all'autocatereterismo. Nonostante questo inconveniente, gli autori concludevano che il trattamento con BONT-A avrebbe dovuto essere maggiormente preso in considerazione nei pazienti con sclerosi multipla e iperattività detrusoriale [Kalsi et al., 2007].

d) BONT-A e infezioni del tratto urinario (UTI) in pazienti NDO adulti.

Una conseguenza del trattamento con BONT-A solo di recente evidenziato è la diminuzione dell'incidenza di infezioni del tratto urinario in pazienti NDO. In 20 pazienti SCI, Gamè et al. [2008] hanno osservato che il numero di pielonefriti, orchiti e prostatiti nei sei mesi prima di BONT-A, 1.75 ± 1.87 per paziente, diminuiva a 0.2 ± 0.41 nei sei mesi dopo il trattamento. In 17 pazienti SCI trattati con iniezioni di BONT-A (Botox®) per un periodo di 6 anni, il numero delle infezioni del tratto urinario a sei anni era 1.8 ± 0.5 /anno, significativamente inferiore al basale di 6.7 ± 2.1 [Giannantoni et al., 2008]. In uno studio-coorte retrospettivo, cross-sectional, multicentrico, sono stati raccolti i dati su 214 pazienti NDO trattati in sette centri in Germania. La percentuale di infezioni del tratto urinario nei 12 mesi precedenti e nei 12 mesi seguenti il trattamento con BONT-A (Botox®) era del 68% e 28%, rispettivamente [Boy et al., 2008]. Non è del tutto chiara la spiegazione per questi dati, è però possibile che il decremento della massima pressione detrusoriale determini una minore ischemia della parete vescicale e un minor grado di reflusso vescico-ureterale.

e) BONT-A nei bambini NDO

Nei bambini, la dose di BONT-A (Botox®) deve essere calcolata in base al peso corporeo. Per il Botox® sono state utilizzate dosi variabili da 12 U/kg di peso fino ad un massimo di 300 U [Schulte-Baukloh et al., 2002] e 4 U/kg [Corcos et al., 2002]. La massima dose suggerita per il Dysport® è di 20 U/kg fino ad un massimo di 400 U [Altaweel et al., 2006; Akbar et al., 2007]. BONT-A è stato essenzialmente testato in bambini con mielomeningocele [Schulte-Baukloh et al., 2002; Schulte-Baukloh et al., 2003; Corcos et al., 2002; Riccabona et al., 2004; Kajbafzadeh et al., 2006; Altaweel et al., 2006]. Come negli adulti, la tossina aumenta la massima capacità vescicale e diminuisce la massima pressione detrusoriale. In 26 bambini con una età media di 6.9 anni, 19 di essi (73%) diventavano completamente asciutti tra i cateterismi ad intermittenza puliti, mentre l'88% riportava un globale miglioramento dell'incontinenza urinaria. Interessante il riscontro che nei 15 bambini con reflusso vescico-ureterale prima della procedura, in 11 (73%) vi era o la scomparsa o la diminuzione del grado del reflusso. BONT-A migliorava anche la funzione intestinale nel 66% dei bambini con questo tipo di problema [Kajbafzadeh et al., 2006].

La percentuale di efficacia del trattamento BONT-A nei bambini, in termini di continenza e sospensione dei farmaci antimuscarinici, è però sostanzialmente inferiore a quella degli adulti, probabilmente a causa di irreversibili danni della parete vescicale secondari ad una iperattività detrusoriale presente da lungo tempo [Altaweel et al., 2006]. In un gruppo di 20 bambini con mielomeningocele, la continenza era ottenuta solo in 13 e alla seconda iniezione questo numero non aumentava in modo significativo [Altaweel et al., 2006].

f) BONT-A in pazienti con DO idiopatica (IDO)

Rispetto alla NDO, i dati disponibili sull'uso della BONT-A nei pazienti

IDO refrattari agli agenti antimuscarinici sono molto più scarsi e basati su piccoli trial clinici. Tuttavia, i risultati della BONT-A nei pazienti NDO e i risultati positivi riportati da recenti trial hanno spinto un numero sempre maggiore di clinici a proporre la neurotossina ai loro pazienti prima dell'approvazione ufficiale per la somministrazione intravesicale.

Nel primo studio, condotto da Radziszewski e Borkowski nel 2002, 300 U di Dysport® erano iniettate in 10-20 siti vescicali di 12 pazienti IDO. La capacità vescicale aumentava in modo significativo, tutti i pazienti riacquistavano la continenza e nessun effetto collaterale veniva riportato, compresa la ritenzione urinaria. In successivi studi, però, veniva riportata un'elevata incidenza di disfunzioni di svuotamento. Nel lavoro di Kuo [2004] su 18 pazienti IDO trattati con iniezioni intradetrusoriali di BONT-A (Botox®, 200 U), la continenza era riacquistata in 7 (39%) e altri 7 (39%) riportavano un qualche grado di miglioramento clinico (durata media d'efficacia = 5.3 mesi), ma in 6 pazienti (33%) si era dovuto ricorrere al cateterismo ad intermittenza pulito (CIC) per un mese dopo il trattamento [Kuo et al., 2004]. Popat et al. [2005], con 200 U di Botox® iniettate nel detrusore, riferivano a 16 settimane un chiaro miglioramento nell'urgenza, incontinenza da urgenza, frequenza e massima capacità cistometrica, ma anche la necessità di un prolungato CIC in 6 pazienti (19.3%). Le iniezioni suburoteliali, proposte per diminuire l'incidenza di ritenzione urinaria, per il blocco preferenziale delle fibre sensoriali, non confermavano le premesse: in un lavoro di Kuo et al. [2005], su 20 pazienti trattati con BONT-A suburoteliale (Botox® 200 U), 6 (30%) erano andati incontro a ritenzione urinaria.

I risultati di questi studi open-label sono stati confermati in due piccoli trial doppio-cieco e controllati in cui i pazienti erano randomizzati alla iniezione intradetrusoriale di 200 U di BONT-A (Botox®) o placebo [Sahai et al., 2007; Brubaker et al., 2008].

Sahai et al. [2007] hanno usato la massima capacità cistometrica come misura di outcome primario e variazioni nei sintomi da OAB, residuo post-minzionale, massima pressione detrusoriale in corso di cistometria di riempimento, volume alla prima contrazione detrusoriale e questionari QoL come misure di outcome secondari. Il follow up era eseguito a 4 e 12 settimane dopo l'iniezione, quando lo studio diventava in chiaro, con un ulteriore follow up solo nel gruppo BONT-A alla 24° settimana. Alla 4° e 12° settimana si osservavano significativi incrementi della massima capacità cistometrica nei pazienti trattati con BONT-A rispetto al placebo. BONT-A inoltre riduceva la frequenza e gli episodi di incontinenza da urgenza alla 4° e 12° settimana, mentre l'urgenza si riduceva significativamente solo alla 4° settimana. Il residuo post-minzionale aumentava alla 4° settimana nei pazienti del gruppo BONT-A, ma le differenze con il gruppo placebo diventavano non significative alla 12° settimana. A dispetto dei significativi miglioramenti nella qualità di vita osservati nei pazienti trattati con BONT-A, il 37.5% di essi necessitava di autocateterismo ad intermittenza. Brubaker et al. [2008] hanno randomizzato 28 donne a Botox® 200 U e 15 a placebo. Approssimativamente il 60% delle donne nel gruppo BONT-A aveva una risposta clinica desunta dal Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) e la durata media dell'efficacia era di 373 giorni, significativamente maggiore dei 62 giorni o meno del gruppo placebo. Il residuo post-minzionale aumentava nel 43% delle donne del gruppo BONT-A (12 di 26 donne) e le infezioni del tratto urinario si sviluppavano nel 75% di esse (9 di 12), dati questi che, essendo di molto superiori ai valori aspettati, obbliga-

vano alla sospensione dello studio. La durata media della ritenzione urinaria dopo la prima iniezione era di circa due mesi, ma aumentava a cinque mesi alla seconda iniezione [Brubaker et al., 2008].

L'ovvia necessità di ridurre le disfunzioni minzionali dopo iniezioni di BONT-A è stata investigata attraverso una sostanziale riduzione della quantità di neurotossina iniettata nel detrusore. Schmid et al. [2006] hanno iniettato 100 U di Botox® in 100 pazienti IDO refrattari alla terapia antimuscarinica. Il trattamento con BONT-A aboliva completamente l'incontinenza e la sensazione di urgenza nell'86% e 82% delle pazienti, rispettivamente, per un periodo medio di sei mesi. Una ritenzione urinaria temporanea era presente nel 4% dei pazienti, con un'ulteriore 15% che riportava una moderata difficoltà di svuotamento. In un recente aggiornamento di questa esperienza [Schmid et al., 2008] si osservava un aumento della durata d'efficacia della BONT-A dopo ripetute iniezioni. Kuo e collaboratori [2007] hanno confrontato in modo randomizzato le iniezioni detrusoriali, suburoteliali e trigonali di 100 U di BONT-A (Botox®) in 45 pazienti IDO refrattari alla terapia antimuscarinica. I punteggi dell'urgenza miglioravano significativamente in tutti i gruppi, ma variava la durata del miglioramento clinico che dopo iniezioni detrusoriali, suburoteliali e trigonali (base vescicale) era del 67%, 47% e 13% a sei mesi e 20%, 20% e 6.7% a nove mesi, rispettivamente. A tre mesi si poteva dimostrare un significativo incremento della capacità cistometrica e del residuo post-minzionale rispetto ai dati basali nei gruppi detrusore e suburoteliale ma non nel gruppo trigonale. In nessun paziente si verificava un reflusso vescico-ureterale dopo iniezione nel trigono.

La definizione della dose ideale di BONT-A per i pazienti IDO, così come la sede ideale delle iniezioni richiederà futuri ben disegnati trial clinici. Inoltre non è chiaro al momento attuale quale percentuale di pazienti IDO può sospendere il farmaco antimuscarinico.

Un piccolo studio prospettico open-label che ha specificatamente investigato la cronologia degli effetti di BONT-A nei pazienti IDO, ha dimostrato che l'urgenza, la frequenza e la nicturia migliorano entro 4 giorni, quindi leggermente più in ritardo rispetto ai casi NDO [Kalsi et al., 2008].

g) Effetti della BONT-A sulla qualità di vita

La qualità di vita (QoL) nei pazienti NDO trattati con BONT-A endovesicale è stata affrontata in diversi studi. Kalsi et al. [2006], valutando le variazioni di QoL in 32 pazienti NDO e in 16 pazienti IDO, con l'utilizzo della forma breve del Urinary Distress Inventory (UDI-6) e dell'Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7), osservavano decrementi altamente significativi nei punteggi QoL a 4 e 16 settimane per entrambi i sottogruppi NDO e IDO e percentuali di miglioramento nel punteggio QoL simili per entrambi i gruppi di pazienti. Un trial multicentrico, randomizzato, doppio-cieco e controllato ha confermato questi dati [Schurch et al., 2007]. Cinquantanove pazienti NDO con incontinenza urinaria che ricevevano una singola dose di BONT-A (200 U o 300 U di Botox®) o placebo avevano un punteggio I-QoL significativamente migliorato con BONT-A, sia 200 U che 300 U. Uno studio monocentrico, doppio-cieco, controllato è stato condotto da Ehren et al. [2007] per valutare l'effetto di una singola dose di 500 U di BONT-A (Dysport®) sulla qualità di vita in 31 pazienti NDO incontinenti. I pazienti erano randomizzati alle iniezioni intravesicali di 500 U di BONT-A o placebo. I pazienti nel gruppo BONT-A dimostravano migliori parametri di qualità di vita ri-

spetto al gruppo placebo [Ehren et al., 2007]. A differenza dei precedenti studi, in cui i pazienti avevano varie patologie neurologiche, in un recente studio che valutava l'efficacia e l'impatto sulla qualità di vita di BONT-A (300 U di Botox®) in 43 pazienti affetti da sclerosi multipla [Kalsi et al., 2007], vi era il 45% di decremento della frequenza urinaria, il 77% di decremento negli episodi di minzione associati all'urgenza e il 47% di decremento nella nicturia. Sebbene il 98% dei pazienti avesse dovuto eseguire l'autocatereterismo dopo il trattamento, vi era un sostanziale miglioramento in tutti i punteggi relativi alla qualità di vita con una durata media dell'effetto di 9.7 mesi. I risultati si mantenevano con ripetuti trattamenti (due iniezioni in 18 e tre in 2 pazienti) per 11.7 mesi.

h) Effetti collaterali del BONT-A intradetrusoriale

Uno dei più frequenti effetti collaterali riportati dopo iniezioni di BONT-A intradetrusoriale è il dolore vescicale [Karsenty et al., 2008; Del Popolo et al., 2008]. Può comparire anche ematuria, ma nella maggior parte dei casi di media entità. L'effetto più preoccupante, la paralisi della muscolatura striata dovuta a immissione in circolo della tossina, non è mai stato riportato, mentre in diversi studi è stata riportata una transitoria debolezza muscolare con l'utilizzo di Dysport® [Wyndaele e Van Dromme, 2002; Akbar et al., 2007; Del Popolo et al., 2008]. In 199 pazienti NDO seguiti per 8 anni, cinque lamentavano ipostenia dopo trattamento con 1000 U di Dysport®. In un altro studio su 44 pazienti, tre adulti anch'essi trattati con 1000 U di Dysport® lamentavano debolezza muscolare con remissione dopo 5-7 settimane [Akbar et al., 2007]. Nessuno caso era riportato con il Botox® BONT-A [Karsenty et al., 2008]. La ragione per l'assenza di debolezza muscolare transitoria con il Botox® non è chiara, ma può essere dovuta alle maggiori dimensioni molecolari che ne limitano la diffusione nel flusso sanguigno. Il rischio di ipostenia associato con Dysport® può essere evitato usando dosi inferiori di tossina, non più di 750 U per l'adulto e 20 U/kg per il bambino [Akbar et al., 2007; Del Popolo et al., 2008]. Inoltre deve essere usata cautela nella selezione di pazienti ad alto rischio per botulismo, compresi i bambini, pazienti con bassa riserva polmonare o pazienti portatori di *myasthenia gravis*. Gli aminoglicosidi dovrebbero essere evitati con il trattamento BONT-A in quanto possono bloccare le placche motorie e quindi esaltare l'effetto della tossina.

Il timore del reflusso vescico-ureterale che a lungo ha precluso le iniezioni trigonali [Schurch et al., 2000a; Reitz et al., 2004] sembra infondato sia che si usi Botox® che Dysport® [Karsenty et al., 2007; Macarenhas et al., 2008; Citeri et al., 2008; Eichel et al., 2008]. Tuttavia le iniezioni trigonali non sembrano apportare miglioramenti significativi all'efficacia della BONT-A, come osservato in uno studio con pazienti IDO [Kuo et al., 2007].

Nei pazienti IDO la complicazione più comune è la ritenzione urinaria. Quando si iniettano 200 U di Botox® ci si deve aspettare un 20-30% di ritenzione urinaria prolungata, che richiederà un CIC altrettanto prolungato [Kuo et al., 2004; Popat et al., 2005; Kuo et al., 2005; Sahai et al., 2007]. Trial open-label con dosi inferiori di BONT-A (100 U di Botox®) hanno riportato una minore incidenza di questa complicazione [Schmid et al., 2006; Kuo et al., 2007].

Sebbene sia una questione frequentemente sollevata, al momento attuale non vi è nessuna evidenza che ripetute iniezioni di BONT-A causino atrofia del detrusore o fibrosi della parete vescicale. Ripetute

iniezioni sia di Dysport® che di Botox® nei pazienti NDO nel breve o medio termine non hanno mai dimostrato una diminuzione della compliance vescicale, cosa che dovrebbe presumibilmente avvenire se si sviluppasse fibrosi.

Inoltre, i reperti istologici di vesciche sottoposte ad iniezione della tossina non dimostrano alterazioni infiammatorie, fibrosi o displasia anche dopo ripetuti trattamenti e indipendentemente dall'origine neurogenica o non-neurogenica dell'iperattività detrusoriale [Haferkamp et al., 2004; Comperat et al., 2006; Apostolidis et al., 2008]. Al contrario, uno studio ha dimostrato che i pazienti NDO trattati con BONT-A hanno minore fibrosi dei pazienti non-trattati [Comperat et al., 2006]. Curiosamente, nei campioni di pazienti sottoposti a multipli trattamenti, aumenta la presenza di un infiltrato eosinofilo, un reperto non ancora completamente chiarito [Apostolidis et al., 2008].

i) Costo-efficacia della BONT-A nei pazienti NDO

Il problema economico della BONT-A deriva sia dal prezzo del farmaco sia dalla necessità di ripetute cistoscopie, molto spesso eseguite in anestesia generale e sotto stretto monitoraggio per evidenziare e trattare eventuali episodi di disreflessia autonoma. Ciononostante, nel Regno Unito in una coorte di 101 pazienti con iperattività detrusoriale, 63 dei quali di origine neurogenica, il trattamento con BONT-A si è dimostrato costo/efficace sia nei casi NDO che IDO. [Kalsi et al., 2006]. I costi erano basati sulle spese sanitarie correnti in UK e il costo/efficacia di 200-300 U di BONT-A (Botox®) confrontato con le cure standard [Kalsi et al., 2006]. In Germania il trattamento con BONT-A (Botox®) dimezzava i costi per dispositivi anti-incontinenza e per il trattamento delle infezioni urinarie in 214 pazienti NDO [Boy et al., 2008].

j) BONT-B

Alcuni soggetti sottoposti a ripetute infiltrazioni di BONT-A possono sviluppare resistenza alla tossina, probabilmente per la formazione di anticorpi. Sebbene questo evento sembri molto raro nel caso delle iniezioni vescicali, un intervallo minimo di tre mesi tra due successive iniezioni di BONT-A è generalmente raccomandato. Se compare resistenza, in recenti rapporti [Dykstra et al., 2003; Pistolesi et al., 2004; Reitz et al., 2004] è stata studiata la possibilità di sostituire il sierotipo BONT-A con BONT-B. Al momento attuale, si stanno usando dosi empiriche di BONT-B, dal momento che non vi è nessun chiaro rapporto di efficacia per i due sierotipi e tra i vari marchi di BONT-B.

In tre pazienti con NDO midollare, l'iniezione vescicale di 5000 U [Pistolesi et al., 2004] o 7500 U [Reitz e Schurch, 2004] di BONT-B (Neurobloc®) normalizzava la funzione vescicale per sei mesi [Reitz e Schurch, 2004]. Di particolare interesse il fatto che un paziente lamentasse secchezza della bocca e degli occhi che si risolveva in 20 giorni. Dal momento che questo effetto collaterale non era mai stato riportato con l'uso del BONT-A, è possibile che differenti sierotipi di tossine abbiano differenti gradi di affinità d'organo. Dykstra et al. [2003] hanno condotto uno studio dose-scalare con BONT-B (Miobloc®) in 15 donne affette da OAB, con dosi di 2500, 3750, 5000, 10.000 e 15000 U iniettate in 10 siti. Solo in una paziente non vi era risposta clinica, mentre si poteva osservare un chiaro effetto dose-dipendente, ottenendo le risposte di maggior durata nelle pazienti iniettate con 15000 U. Due pazienti, entrambe iniettate con 15000 U, riferivano secchezza della bocca e malessere generale. In un altro studio, comprendente pazienti NDO e IDO, in cui ve-

niva usato BONT-B (Neurobloc®) 5000 U, Hirst e collaboratori [2007] osservavano una limitata durata di azione, con la maggior parte dei benefici clinici scomparsi dalla 10ª settimana nella maggioranza dei pazienti. La breve durata d'azione del BONT-B a dosi di sicurezza può perciò limitare l'utilità clinica di questo sierotipo.

2. Capsaicina e resiniferotossina (RTX)

a) Razionale per i vanilloidi intravesicali

Il razionale per la somministrazione intravesicale di vanilloidi in pazienti con DO deriva dalla dimostrazione che la capsaicina, grazie alla desensibilizzazione delle fibre C vescicali, sopprime le contrazioni detrusoriali involontarie dipendenti dal riflesso sacrale della minzione [de Groat et al., 1997]. Il riflesso minzionale mediato dalle fibre C è abitualmente inattivo ma può esaltarsi in pazienti con lesioni midollari croniche al di sopra del segmento sacrale [de Groat et al., 1997], in pazienti con ostruzione cronica al flusso [Chai et al., 1998] e in pazienti con IDO [Silva et al., 2002]. Nelle vesciche di pazienti NDO l'esaltazione del riflesso minzionale è accompagnato da un incremento numerico delle fibre C suburoteliali che esprimono TRPV1 [Brady et al., 2004]. Curiosamente, i pazienti NDO che rispondono meglio alla RTX intravesicale mostrano una significativa riduzione della densità di fibre immunoreattive alla TRPV1, mentre tale diminuzione non è presente nei non-*responders* [Brady et al., 2004]. È stato anche dimostrato che la somministrazione intravesicale di RTX provoca una riduzione dell'espressione di TRPV1 nelle cellule uroteliali di pazienti NDO [Apostolidis et al., 2005].

Anche nei pazienti con urgenza sensoriale sono state dimostrate alterazioni dell'innervazione suburoteliale di fibre C esprimenti neuropeptidi [Smet et al., 1997] o TRPV1 [Liu et al., 2007]. Nei pazienti IDO, i *responders* alla RTX endovesicale sono strettamente associati con la sovraespressione recettoriale nella mucosa vescicale [Liu et al., 2007]. In donne con urgenza sensoriale, TRPV1 mRNA-espressa nella mucosa trigonale non era solo aumentata ma anche inversamente correlata con il volume vescicale alla prima sensazione di riempimento nel corso di cistometria, ulteriore indicazione che la TRPV1 gioca un ruolo importante nello stimolo minzionale prematuro [Liu et al., 2007].

b) Capsaicina intravesicale

La capsaicina intravesicale per la NDO è stata studiata in 6 trial clinici non controllati [Fowler et al., 1992; Fowler et al., 1994; Geirsson et al., 1995; Das et al., 1996; Igawa et al., 1996; Cruz et al., 1997; De Ridder et al., 1997] e in 1 controllato [de Seze et al., 1998]. La capsaicina, disciolta in alcool al 30% veniva introdotta in vescica nella quantità di 1-2 mM di soluzione in 100-125 ml (o alla metà della capacità vescicale se inferiore a quella quantità) e lasciata a contatto con la mucosa per 30 minuti. I migliori risultati si avevano nei pazienti con lesioni midollari incomplete con un miglioramento clinico nel 70-90% dei pazienti [Fowler et al., 1994; Cruz et al., 1997; DeRidder et al., 1997], mentre in pazienti con lesioni complete la percentuale di successo era molto inferiore [Geirsson et al., 1995].

Solo un piccolo studio randomizzato controllato confrontava la capsaicina con il liquido veicolante (etanolo al 30%). Dieci pazienti del gruppo capsaicina riferivano una significativa regressione dell'incontinenza e della sensazione di urgenza, mentre solo 1 dei 10 pazienti del gruppo etanolo riferiva un miglioramento clinico [de Seze et al., 1998].

La sensazione urente della soluzione alcolica di capsaicina ha prevenuto il largo impiego di questo composto. In particolare, la possibilità di innescare fenomeni di disreflessia autonoma, specialmente in pazienti con lesioni midollari alte, ha progressivamente ristretto il suo uso. La capsaicina potrebbe nuovamente essere presa in considerazione grazie ad un recente lavoro di de Seze et al. [2006] con una nuova formulazione del composto. In uno studio doppio-cieco, controllato con una soluzione glicidica di capsaicina su 33 pazienti NDO, il gruppo della capsaicina glicidica dimostrava miglioramenti sia nei sintomi che nei parametri urodinamici superiori al braccio di confronto [de Seze et al., 2006]. La tolleranza globale di questa nuova formulazione era giudicata eccellente.

c) RTX nella NDO

La resiniferotossina (RTX) ha il vantaggio rispetto alla capsaicina di essere molto meno irritante [Cruz et al., 1997]. L'applicazione intravesicale di RTX in pazienti NDO è stata valutata in cinque piccoli studi open-label [Cruz et al., 1997; Kuo, 2003; Lazzeri et al., 1997; Lazzeri et al., 1998; Silva et al., 2000], in cui sono state testate differenti concentrazioni di RTX, 10 nM, 50 nM, 100 nM e 10 microM. L'RTX portava ad un rapido miglioramento o alla scomparsa dell'incontinenza urinaria in oltre l'80% dei pazienti selezionati e un decremento del 30% nella frequenza urinaria giornaliera. Inoltre, l'RTX aumentava il volume alla prima contrazione detrusoriale e la massima capacità cistometrica. In generale, nei pazienti che ricevevano 50-100 nM di RTX l'effetto era più duraturo (oltre sei mesi). In pazienti trattati con dosi di 10 microM poteva avvenire una ritenzione urinaria transitoria [Lazzeri et al., 1998]. In un recente studio controllato, sono stati specificatamente valutati gli effetti urodinamici della RTX in pazienti NDO. Solo nel braccio RTX vi era un significativo aumento della prima contrazione detrusoriale e della massima capacità cistometrica [Silva et al., 2005], associato ad un significativo miglioramento della frequenza minzionale e dell'incontinenza [Silva et al., 2005]. L'RTX 600 nM è stata confrontata con BONT-A (Botox® 300 U) in uno studio comprendente 25 pazienti con NDO per lesione midollare cronica. Entrambe le neurotossine erano in grado di ridurre in maniera significativa il numero di episodi di incontinenza giornalieri e di migliorare la massima capacità cistometrica, ma BONT-A risultava più efficace [Giannantoni et al., 2004].

d) RTX nella IDO

Nel primo studio con RTX intravesicale in pazienti IDO, disegnato come concept studio, comprendente 13 pazienti, l'RTX 50 nmol/L intravesicale determinava un aumento del volume al FDC da 170±109 ml a 440±153 ml a 30 giorni e a 391±165 ml a 90 giorni. Si osservava anche un aumento nella MMC media da 291±160 ml a 472±139 ml a 30 giorni e a 413±153 ml a 90 giorni. Questi miglioramenti erano accompagnati da una diminuzione degli episodi di incontinenza da urgenza, e nella frequenza giornaliera [Silva et al., 2002]. Successivi piccoli studi open-label hanno confermato queste osservazioni usando sia un approccio ad alta dose singola (50-100 nM) o a basse dosi multiple (10 nM) [Kuo et al., 2003; Dinis et al., 2004; Kuo et al., 2005].

L'effetto della RTX sulla IDO refrattaria è stata valutata in due trial clinici randomizzati. Il primo comprendeva 54 pazienti randomizzati a ricevere per quattro settimane instillazioni di soluzioni di RTX a bassa concentrazione (10 nmol/L) o la soluzione veicolante, etanolo al 10% in soluzione salina [Kuo et al., 2006]. Tre mesi dopo il completamento dei

quattro trattamenti intravesicali, il gruppo trattato con RTX aveva il 42.3% e il 19.2% di pazienti che erano molto migliorati o solo migliorati, rispettivamente, dati questi significativamente superiori rispetto al gruppo placebo (14.2% e 7.1%, rispettivamente). A sei mesi il trattamento rimaneva efficace nel 50% dei pazienti del gruppo RTX, ma solo nell'11% del gruppo placebo [Kuo et al., 2006]. Tali risultati clinici ed urodinamici non erano riprodotti nel secondo studio, in cui i pazienti erano assegnati random a ricevere una dose singola intravesicale di 100 ml o di RTX 50 nM o placebo. I pazienti erano seguiti per sole quattro settimane e in questo periodo la dose singola di RTX 50 nM intravesicale non si dimostrava migliore del placebo nel trattamento di donne con IDO e incontinenza da urgenza [Rios et al., 2007].

e) RTX e urgenza

Il coinvolgimento delle fibre C nella IDO ha portato alcuni investigatori a esplorare il ruolo di questi afferenti sensoriali nella genesi dell'urgenza. In uno studio non controllato comprendente 12 pazienti maschi con LUTS associati ad ingrossamento benigno della prostata (IPB), il punteggio medio dell'International Prostate Symptom Score (IPSS) si dimezzava dopo somministrazione intravesicale di RTX (50 nmol/L). Il decremento dell'IPSS era largamente dovuto al miglioramento dei punteggi relativi all'urgenza, a cui si aggiungevano miglioramenti della nicturia e della frequenza [Dinis et al., 2005]. In un altro studio open-label 15 pazienti con urgenza intrattabile e frequenza, con o senza incontinenza da urgenza o dolore/sconforto vescicale e senza evidenza urodinamica di DO, ricevevano una singola soluzione di RTX 50 nM, con risultati che dimostravano la tendenza verso il miglioramento dell'urgenza [Apostolidis et al., 2006]. In un più recente studio in cui si eseguiva

prima una instillazione di placebo seguita a un mese da una instillazione di 50 nM di RTX a 23 pazienti con urgenza refrattaria, si dimostrava un significativo decremento nel numero di episodi di urgenza dopo il trattamento con RTX rispetto al trattamento con placebo [Silva et al., 2007].

Al momento e probabilmente anche nell'immediato futuro, la mancanza di preparazioni stabili di RTX pronte per una agevole instillazione vescicale necessiterà di ulteriori studi su questo difficile composto. Differenti origini del vanilloide e differenti vie di preparazione e conservazione delle soluzioni possono causare sostanziali differenze nella percentuale di composto attivo effettivamente somministrato al paziente. Inoltre la RTX aderisce alla plastica, un'altra ragione per le enormi discrepanze osservate tra i vari studi RTX, con alcuni che affermano buoni risultati e altri che non dimostrano alcuna superiorità dell'RTX sul placebo. È quindi necessario lo sviluppo di nuove formulazioni più facilmente utilizzabili.

La capsaicina e l'RTX dovranno anche confrontarsi con gli antagonisti delle piccole molecole di TRPV1 che agiscono come bloccanti recettoriali piuttosto che attraverso la loro desensibilizzazione. Alcuni di questi composti sono già entrati preliminarmente in trial clinici. Il lettore interessato può trovare un'estesa review sulle piccole molecole TRPV1-antagoniste nel lavoro di Szallasi et al. [2006]. Del tutto recentemente è stato presentato uno studio sperimentale che dimostrava che uno di questi composti (GRC 6211) attivo per via orale poteva ridurre la frequenza delle contrazioni vescicali riflesse così come l'espressione di c-fos midollare in ratti modelli di cistite. Di particolare interesse il fatto che alle dosi terapeutiche ottimali questi TRPV1-antagonisti non avevano alcun effetto sulla funzionalità vescicale di animali sani [Cruz et al., 2008; Charrua et al., 2008].

X. Altri farmaci

1) Baclofene

L'acido gamma-amino-butyrico (GABA) è un neurotrasmettitore inibitorio ubiquitario nel SNC che può inibire il riflesso minzionale in diversi punti del suo percorso centrale [De Groat, 1997; Pehrson et al., 2002]. Come GABA-agonista sui recettori GABA (B), il baclofene è stato usato oralmente in pazienti IDO ma con scarsa efficacia, probabilmente a causa dell'incapacità del baclofene ad attraversare la barriera emato-encefalica [Taylor e Bates, 1979]. Per superare questo inconveniente, è stata utilizzata la somministrazione intratecale che si è dimostrata utile in alcuni pazienti affetti da spasticità e disfunzioni vescicali [Bushman et al., 1993]. Baldo et al. [2000] hanno dimostrato un rapido (24 ore) e persistente incremento del volume alla prima contrazione detrusoriale e della massima pressione cistometrica con contemporaneo abbassamento della massima pressione detrusoriale. A 10 giorni il volume della prima contrazione detrusoriale passava da 143 ml a 486 ml. In contrasto con le limitate esperienze cliniche pubblicate, alcuni recenti dati sperimentali possono rivalutare il sistema GABAergico come un target per la terapia delle disfunzioni vescicali. Il baclofene per via intratecale attenua

l'iperattività detrusoriale indotta dall'ossiemoglobina suggerendo che le azioni inibitorie degli agonisti del recettore GABA(B) nelle lesioni midollari possono essere utili per controllare i disordini della minzione causate dall'attivazione delle fibre C nell'urotelio e suburotelio [Pehrson et al., 2002]. Nei ratti con midollo intatto la somministrazione intratecale di bicucullina induce variazioni simili alla dissinergia detrusore-sfinterica (DSD) mentre la somministrazione intratecale di baclofene induce rilassamento uretrale durante le contrazioni vescicali isovolumetriche. Questi risultati indicano non solo che l'attivazione del recettore GABA nel midollo esercita effetti inibitori sulla DSD dopo SCT ma anche che la diminuita attivazione dei recettori GABA(A) dovuta a ipofunzione dei meccanismi GABAergici nel midollo può essere responsabile almeno in parte dello sviluppo di DSD dopo sezione del midollo (SCT) [Miyazato et al., 2008a]. Questi dati sono ulteriormente rafforzati dall'osservazione che i livelli di glutammato decarbossilasi 67 mRNA nel midollo e nei gangli delle radici dorsali diminuiscono dopo sezione midollare. Perciò la stimolazione dei meccanismi GABAergici midollari può essere utile per il trattamento dell'iperattività detrusoriale dopo lesione midollare [Miyazato et al., 2008b].

XI. Terapie combinate

L'associazione dei correnti α 1-AR antagonisti con altri agenti può teoricamente fornire un miglioramento sintomatico. Un esempio classico è l'associazione di α 1-AR antagonisti con gli inibitori della 5- α -reduttasi, che ha dimostrato un provato miglioramento dell'outcome clinico e una riduzione dell'incidenza della progressione di BPH e LUTS intesa come peggioramento dei sintomi, ritenzione urinaria o ricorso alla chirurgia [McConnell et al., 2003; Roehborn et al., 2008]. Altre combinazioni sono state testate con vari gradi di successo. Tradizionalmente gli antagonisti

dei recettori muscarinici sono sempre stati controindicati in pazienti con BPH per il rischio di ritenzione urinaria. Tuttavia questo dogma è stato messo in discussione e diversi studi sono stati eseguiti in cui α 1-AR antagonisti sono combinati con antagonisti dei recettori muscarinici con promettenti risultati [Athanasopoulos et al.; Lee et al., 2004; 2005; 2008; Ruggeri et al., 2006; Kaplan et al., 2006; Novara et al., 2006; McVary, 2007; Rovner et al., 2008]. Speculativamente, diverse altre terapie combinate potrebbero dare altrettanti buoni risultati [Andersson, 2008].

XII. Possibilità future

1. Farmaci ad azione periferica

a) Analoghi recettoriali della vitamina D3

È stato dimostrato che la vescica dell'uomo e del ratto esprimono recettori per la vitamina D [Crescioli et al., 2005]. Ciò rende plausibile il concetto che la vescica possa rappresentare un possibile target per la vitamina D. Analoghi della vitamina D3 hanno anche dimostrato la loro capacità a inibire la proliferazione cellulare nell'iperplasia prostatica benigna (BPH) e contrastare l'attività mitogenica di potenti fattori di crescita per le cellule BPH [Crescioli et al., 2002; 2003; 2004]. Esperimenti in ratti con ostruzione al flusso [Schroder et al., 2006] hanno dimostrato che uno di questi analoghi, BXL-628 (elocalcitol), a dosi non ipercalcemiche, non previene l'ipertrofia vescicale ma riduce il decremento della contrattilità del muscolo liscio vescicale secondario all'incremento del peso vescicale [Schroder et al., 2006]. Il meccanismo d'azione per tale effetto non è stato ancora chiarito, tuttavia, l'elocalcitol ha dimostrato un effetto inibitorio sulla via delle chinasi RhoA/Rho [Morelli et al., 2007]. La sovraregolazione della sua via è stata associata con alterazioni vescicali secondarie a diabete, ostruzione al flusso e DO [Peters et al., 2006; Christ e Andersson, 2007]. L'effetto dell'elocalcitol sul volume prostatico è stato valutato in pazienti con BPH ed è stato dimostrato che l'elocalcitol è capace di arrestare la crescita prostatica entro 12 settimane in uomini di età pari o superiore ai 50 anni con volume prostatico pari o superiore a 40 ml [Colli et al., 2008]. In un RCT comprendente 120 donne affette da OAB dove l'endpoint primario era l'incremento del volume medio vuotato, è stato dimostrato un significativo incremento rispetto al placebo (22% vs 11%) [Colli et al., 2007]. Ulteriori RCT dovranno verificare se l'agonista recettoriale della vitamina D (in monoterapia o in combinazione) potrà essere o meno un'utile alternativa per il trattamento dei LUTS/OAB.

2. Farmaci ad azione centrale

Poiché molte zone del cervello vengono attivate durante il riempimento e lo svuotamento vescicale [vedi Griffiths, 2007; Fowler et al., 2008; Griffith e Tadic, 2008], vi è un interesse sempre maggiore nei farmaci capaci di modulare il riflesso minzionale attraverso un'azione centrale [Andersson e Pehrson, 2003]. Diversi farmaci usati per la terapia del dolore

hanno un effetto sulla minzione (per esempio, la morfina e alcuni farmaci antiepilettici). Tuttavia, i meccanismi nervosi centrali non sono mai stati i target preferenziali per farmaci specifici nel trattamento della OAB, dal momento che difficilmente si possono ottenere effetti così selettivi.

Holstege [2005] rivedendo alcuni dei meccanismi centrali coinvolti nella minzione, inclusi la sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e il centro pontino della minzione (PMC), ha suggerito che *"il problema della OAB o dell'incontinenza da urgenza risiede a livello di PAG o PMC e delle loro connessioni e i potenziali trattamenti dovrebbero agire sulle vie della minzione a questo livello"*.

a) Antagonisti del Gonadotropin-releasing hormone

Gli effetti benefici degli inibitori della 5-alfa-reduttasi, Finasteride e Dutasteride, nel trattamento dei LUTS maschili sono ben documentati. L'efficacia di altri trattamenti ormonali, per esempio, antiandrogeni o ormoni-rilascianti-gonadotropine (GnRH), conosciuti anche come ormoni rilascianti l'ormone luteinizzante (LHRH-agonisti), è scarsa o a spese di inaccettabili effetti collaterali secondari alla castrazione medica (vampate di calore, diminuzione della potenza sessuale e della libido, effetti negativi sulla densità ossea) [Schroeder et al., 1986; Peters et al., 1987; Bosch et al., 1989; En e Tveter, 1993]. Con dosi di LHRH agonisti sub-massimali è però possibile ottenere un blocco non a livelli di castrazione del testosterone e di conseguenza del diidrotestosterone (DHT).

Debruyne et al. [2008] hanno dimostrato in un RCT di fase 2 che l'LHRH antagonista cetorelix, dato per via sottocutanea una volta alla settimana per 20 settimane a 140 uomini con LUTS (IPSS superiore o uguale a 13, velocità di picco di flusso urinario 5-13 ml/sec), rapidamente migliorava l'IPSS: il decremento del picco andava da -5.4 a -5.9 vs -2.8 per il placebo. Tutti i regimi di dosaggio testati erano ben tollerati e gli autori concludevano che il farmaco offriva un sicuro ed efficace trattamento dei LUTS maschili. Ulteriori studi sono però necessari per stabilire se il principio terapeutico possa essere o meno un'utile alternativa alle correnti terapie.

b) Gabapentina

La gabapentina è uno dei farmaci antiepilettici di nuova generazione impiegata in un largo spettro di disordini neurologici e psichiatrici [Striano e Striano, 2008] e originalmente proposta come un anticonvul-

sivante GABA-mimetico (acido γ -aminobutirrico) capace di attraversare la barriera emato-encefalica [Maneuf et al., 2003]. Gli effetti della gabapentina tuttavia non sembrano essere mediati dall'interazione con i GABA-recettori e il suo meccanismo d'azione rimane controverso [Maneuf et al., 2003]. È stato ipotizzato che essa agisca legando una subunità dell'unità $\alpha 2\delta$ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti [Gee et al., 1996; Striano e Striano, 2008]. La gabapentina è anche largamente usata non solo per il dolore neuropatico, ma anche per l'ansia e i disordini del sonno, grazie alla sua apparente mancanza di tossicità. Carbone et al. [2006], studiando gli effetti della gabapentina sulla DO neurogenica, hanno trovato un effetto positivo sui sintomi e un miglioramento significativo dei parametri urodinamici e hanno suggerito che gli effetti del farmaco dovrebbero essere esplorati in ulteriori studi controllati sia nelle DO neurogeniche che non-neurogeniche. Kim et al. [2004], analizzando gli effetti della gabapentina in pazienti con OAB e nicturia non rispondenti agli antimuscarinici, trovano che 14 di 31 pazienti miglioravano con la gabapentina orale. Il farmaco era generalmente ben tollerato e gli autori suggeriscono che esso può essere preso in considerazione in pazienti selezionati quando le terapie convenzionali hanno fallito. È possibile che la gabapentina e altri $\alpha 2\delta$ ligandi (ad es. la pregabalina e analoghi) possano offrire nuove alternative terapeutiche.

c) Tramadolo

Il tramadolo è un ben conosciuto farmaco analgesico [Grond e Sablotzki, 2004]. Di per sé, è un debole μ -recettore agonista, ma è metabolizzato in numerosi differenti composti, alcuni dei quali efficaci quasi come la morfina a livello dei μ -recettori. Tuttavia il farmaco (e i suoi metaboliti) è anche in grado di inibire la ricaptazione della serotonina (5-HT) e della noradrenalina [Grond e Sablotzki, 2004]. Questo profilo è di particolare interesse, in quanto sia l'agonismo μ -recettoriale che l'inibizione della ricaptazione aminica possono essere utili principi per il trattamento dei LUTS/OAB/DO, come dimostrato in uno studio controllato con duloxetine [Steers et al., 2008].

Nei ratti il tramadolo abolisce la DO sperimentalmente indotta mediante infarto cerebrale [Pehrson et al., 2003]. Sempre nei ratti il tramadolo inibisce la DO indotta dall'apomorfina (Pehrson e Andersson, 2003) - un rozzo modello di disfunzione vescicale da morbo di Parkinson. Singh et al. [2008], somministrando il tramadolo per via epidurale, hanno dimostrato che il farmaco aumenta la capacità e la compliance vescicale, ritardando la sensazione di riempimento, senza effetti avversi sullo svuotamento. Safarinejad e Hosseini [2006] hanno valutato in uno studio doppio-cieco, randomizzato e controllato l'efficacia e la sicurezza del tramadolo in pazienti con DO idiopatica. Un totale di 76 pazienti di età uguale o superiore a 18 anni veniva trattato con 100 mg di tramadolo a rilascio prolungato ogni 12 ore per 12 settimane. La visita di controllo veniva eseguita al basale e ogni due settimane per tutto il periodo di trattamento. Il tramadolo significativamente ($p < 0.001$) riduceva il numero di episodi di incontinenza nelle 24 ore (da 3.2 ± 3.3 a 1.6 ± 2.8) e migliorava i parametri urodinamici. Il principale evento avverso era la nausea. Gli autori concludevano che in pazienti con DO non-neurogenica il tramadolo può fornire benefici clinici e urodinamici. Anche se il tramadolo non può essere considerato il miglior farmaco disponibile per il tratta-

mento di LUTS/OAB, lo studio poneva l'accento sull'importanza della modulazione della minzione attraverso il recettore μ .

d) Antagonisti del recettore NK1

Le principali tachichinine endogene, sostanza P (SP), neurochinina A (NKA), neurochinina B (NKB) e il loro recettori preferenziali, NK1, NK2 e NK3, rispettivamente, sono state riscontrate in varie regioni del cervello, incluse quelle coinvolte nel controllo della minzione [Lecci e Maggi, 2001; Saffroy et al., 2003; Covenas et al., 2003]. I neuroni che esprimono recettori NK1 nel corno dorsale del midollo spinale possono giocare un importante ruolo nella DO ed è stato dimostrato il coinvolgimento della tachichinina attraverso i recettori NK1 nel riflesso minzionale indotto dal riempimento vescicale nei ratti normali e più chiaramente in quelli con ipertrofia vescicale secondaria a BOO [Ishizuka et al., 1994]. L'iperattività detrusoriale capsaicina-indotta era ridotta bloccando i neuroni midollari che esprimono i recettori NK1 utilizzando la sostanza P coniugata alla saponina somministrata per via intratecale [Seki et al., 2002]. Inoltre, il blocco dei recettori midollari NK1 può sopprimere l'attività detrusoriale indotta dalla stimolazione dei recettori della dopamina (L-DOPA) [Ishizuka et al., 1995].

Nei ratti anestetizzati sottoposti a cistometria continua gli antagonisti dei recettori NK1 e NK2 inibiscono la minzione, diminuiscono la pressione minzionale, e aumentano a basse dosi la capacità vescicale, mentre causano *dribbling incontinence* ad alte dosi. Questo fenomeno era più evidente negli animali con flusso ostruito [Gu et al., 2000].

La somministrazione intracerebroventricolare di antagonisti recettoriali NK1 e NK2 a ratti svegli sopprime l'attività detrusoriale indotta dalla stimolazione dei recettori della dopamina (L-DOPA) [Ishizuka et al., 2000]. Messe tutte insieme, le informazioni disponibili suggeriscono che i recettori spinali e sovraspinali NK1 e NK2 possono essere coinvolti nel controllo della minzione.

Aprepitant, un antagonista del recettore NK1 usato per il trattamento della nausea e del vomito da chemioterapia [Massaro e Lenz, 2005], significativamente migliora i sintomi di OAB in donne postmenopausali con una storia di incontinenza da urgenza o incontinenza mista (con incontinenza da urgenza predominante) come dimostrato in un ben designato RCT pilota [Green et al., 2006]. L'endpoint primario era la variazione percentuale dal basale delle minzioni giornaliere medie valutate da un diario minzionale. Gli endpoints secondari includevano gli episodi di incontinenza da urgenza, l'incontinenza totale media giornaliera e gli episodi di urgenza. Aprepitant significativamente ($p < 0.003$) diminuiva il numero medio di minzioni giornaliere (-1.3 ± 1.9) rispetto al placebo (-0.4 ± 1.7) a 8 settimane. Il numero medio giornaliero di episodi di urgenza era anche significativamente ($p < 0.047$) ridotto ($-23.2 \pm 32\%$) rispetto al placebo ($-9.3 \pm 4.0\%$) e così pure il numero medio giornaliero di episodi di incontinenza da urgenza e di incontinenza totale, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa. Aprepitant era generalmente ben tollerato e l'incidenza di effetti collaterali, inclusa la secchezza della bocca, era bassa. I risultati di questo iniziale *studio concept* suggeriscono che gli antagonisti recettoriali NK1 possono rappresentare un potenziale approccio terapeutico alla OAB.

Bibliografia

- Abrams P, Amarengo G, Bakke A et al.** Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol*, 2003;170(4 Pt 1):1242
Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int*. 2007 Nov;100(5):987
- Abrams P, Andersson K-E, Buccafusco JJ, et al.** Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006;148:565
- Abrams P, Cardozo L, Chapple C et al.** Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. *Int J Urol*. 2006 Jun;13(6):692
- Abrams P, Kelleher C, Huels J et al.** Clinical relevance of health-related quality of life outcomes with darifenacin. *BJU Int*. 2008 Jul;102(2):208
- Abrams P, Swift S.** Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):483
- Akbar M, Abel R, Seyler TM et al.** Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int*. 2007 Sep;100(3):639
- Allousi S, Laval K-U, Eckert R.** Trospium chloride (Spasmolyt) in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *J Clin Res* 1998;1:439
- Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C et al.** Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):1202
- Amarengo G, Marquis P, McCarthy C et al.** Qualité de vie des femmes souffrant d'impériosité mictionnelle avec ou sans fuites: étude prospective après traitement par oxybutinine (1701 cas). *Presse Medicale*, 1998;27:5
- Anderson RU, Mobley D, Blank B. et al.** Once-daily controlled versus immediate-release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *J Urol* 1999;161:1809
- Andersson K-E.** Pathways for relaxation of detrusor smooth muscle. In: *Advances in Bladder Research*, ed by Baskin LS and Hayward SW, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999, p 241
- Andersson KE.** Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology*. 2002 May;59(5 Suppl 1):43
- Andersson K-E.** Potential benefits of muscarinic M3 receptor selectivity. *Eur Urol Suppl*, 2002;1(4):23
- Andersson K-E.** Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists. *World J Urol* 2002;19(6):390
- Andersson KE.** Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*. 2004 Jan;3(1):46
- Andersson KE.** LUTS treatment: future treatment options. *Neurourol Urodyn*. 2007 Oct;26(6 Suppl):934-47.
- Andersson K-E.** How many drugs for LUTS due to BPH are too many? *J Urol*. 2008 Sep;180(3):811
- Andersson KE, Appell R, Cardozo LD et al.** The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int* 1999 Dec;84(9):923
- Andersson K-E, Chapple CR.** Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol* 2001;19(5):319
- Andersson K-E, Fullhase C, Soler R.** Urothelial effects of oral antimuscarinic agents. *Current Urology Reports* 2008b Nov;9(6):459
- Andersson K-E, Persson K.** The L-arginine/nitric oxide pathway and non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the lower urinary tract. 1993; *Gen Pharmacol* 24:833
- Aoki KR.** Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005 Oct;26(5):785
- Apostolidis A, Gonzales GE, Fowler CJ.** Effect of intravesical Resiniferatoxin (RTX) on lower urinary tract symptoms, urodynamic parameters, and quality of life of patients with urodynamic increased bladder sensation. *Eur Urol*. 2006 Dec;50(6):1299
- Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y et al.** Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):977
- Appell RA, Chancellor MB, Zobrist RH et al.** Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. *Mayo Clin Proc*, 2003;78(6):696, 2003.
- Appell RA, Sand P, Dmochowski R et al.** Overactive bladder: judging effective control and treatment study group. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc*, 2001;76(4):358
- Arnold EP.** Tamsulosin in men with confirmed bladder outlet obstruction: a clinical and urodynamic analysis from a single centre in New Zealand. *BJU Int* 2001;87(1):24
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K et al.** G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169:2253
- Badawi JK, Seja T, Uecelehan H et al.** Relaxation of human detrusor muscle by selective beta-2 and beta-3 agonists and endogenous catecholamines. *Urology*. 2007 Apr;69(4):785
- Baigrie RJ, Kelleher JP, Fawcett DP et al.** Oxybutynin: is it safe? *Br J Urol*, 1988;62:319
 Jonville AP, Dutertre JP, Autret E et al. Effets indésirables du chlorure d'oxybutynine (Ditropan®). *Thérapie* 1992;47:389
- Baldessarini KJ.** Drugs in the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman et al. (Eds.) *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed., McMillan Publishing Co., p387, 1985
- Baldo A, Berger TH, Kofler M et al.** The influence of intrathecal baclofen on detrusor function. A urodynamic study. *NeuroUrol Urodyn*, 2000, 19, 444 (abstract 53).
- Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R et al.** Inhibitory effects of trospium chloride on cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol*, 1999;6(6):299
- Beermann B, Hellstrom K, Rosen A.** On the metabolism of propantheline in man. *Clin Pharmacol Ther*, 1972; 13(2):212
- Bent AE, Gousse AE, Hendrix SL et al.** Duloxetine compared with placebo for the treatment of women with mixed urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(3):212
- Bharucha AE, Seide B, Guan Z et al.** Effect of tolterodine on gastrointestinal transit and bowel habits in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil*. 2008 Jun;20(6):643

- Biers SM, Reynard JM, Brading AF.** The effects of a new selective beta3-adrenoceptor agonist (GW427353) on spontaneous activity and detrusor relaxation in human bladder. *BJU Int.* 2006 Dec;98(6):1310
- Bigger JT, Giardina EG, Perel JM et al.** Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. *N Engl J Med* 1977;296:206
- Birder LA, de Groat WC.** Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol.* 2007 Jan;4(1):46-54.
- Blaivas JG, Labib KB, Michalik J et al.** Cystometric response to propantheline in detrusor hyperreflexia: therapeutic implications. *J Urol,* 1980;124:259
- Bosch RJJH, Griffiths DJ, Blom JHM et al.** Treatment of benign prostatic hyperplasia by androgen deprivation: effects on prostate size and urodynamic parameters. *J Urol* 1989;141:68
- Boy S, Seif C, Braun PM et al.** Retrospective Analysis of treatment outcomes and medical care of patients with neurogenic detrusor overactivity (NDO) receiving BOTOX therapy. *European Urology Supplements,* 2008;7 (3):212
- Brady CM, Apostolidis AN, Harper M et al.** Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 and pan-neuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity after intravesical resiniferatoxin treatment. *BJU Int.* 2004 Apr;93(6):770
- Briggs KS, Castleden CM, Asher MJ.** The effect of flavoxate on uninhibited detrusor contractions and urinary incontinence in the elderly. *J Urol* 1980;123:665
- Brubaker L, FitzGerald MP.** Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007 Jul;18(7):737
- Brubaker L, Richter HE, Visco A et al.** Pelvic Floor Disorders Network, Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):217
- Brynne N, Dalen P, Alvan G et al.** Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:529
- Brynne N, Stahl MMS, Hallén B et al.** J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:287
- Bushman W, Steers WD, Meythaler JM.** Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *Neurourol Urodyn.* 1993;12(2):163
- Caine M, Gin S, Pietra C et al.** Antispasmodic effects of flavoxate, MFCA, and REC 15/2053 on smooth muscle of human prostate and urinary bladder. *Urology* 1991;37(4):390
- Carbone A, Palleschi G, Conte A et al.** Gabapentin treatment of neurogenic overactive bladder. *Clin Neuropharmacol.* 2006 Jul- Aug;29(4):206
- Cardozo L, Castro-Diaz D, Gittelman M et al.** Reductions in overactive bladder-related incontinence from pooled analysis of phase III trials evaluating treatment with solifenacin. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006 Sep;17(5):512
- Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P et al.** Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebocontrolled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 2000;85(6):659
- Cardozo L, Dixon A.** Increased warning time with darifenacin: a new concept in the management of urinary urgency. *J Urol.* 2005 Apr;173(4):1214
- Cardozo L, Liscic M, Millard R et al.** Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1919
- Cardozo LD, Stanton SL.** A comparison between bromocriptine and indomethacin in the treatment of detrusor instability. *J Urol* 1980;123:39
- Cardozo LD, Stanton SL, Robinson H et al.** Evaluation on flurbiprofen in detrusor instability. *Br Med J* 1980;280:281
- Cartwright R, Cardozo L.** Transdermal oxybutynin: sticking to the facts. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):907
- Castleden CM, Morgan B.** The effect of β -adrenoceptor agonists on urinary incontinence in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:619
- Catterall WA, Striessnig J, Snutch TP et al.** International Union of Pharmacology. XL. Compendium of voltage-gated ion channels: calcium channels. *Pharmacol Rev* 2003;55:579
- Cazzulani P, Pietra C, Abbiati GA et al.** Pharmacological activities of the main metabolite of flavoxate 3-methylflavone-8-carboxylic acid. *Arzneimittelforschung,* 1988;38(3):379
- Chai TC, Gray ML, Steers WD,** The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: evidence for bladder neural plasticity. *J Urol.* 1998 Jul;160(1):34
- Chancellor MB, Appell RA, Sathyan G et al.** A comparison of the effects on saliva output of oxybutynin chloride and tolterodine tartrate. *Clin Ther* 2001;23(5):753
- Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A et al.** Drug Insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nat Clin Pract Urol.* 2008 Jun;5(6):319
- Chancellor MB, Kianifard F, Beamer E et al.** A comparison of the efficacy of darifenacin alone vs. darifenacin plus a Behavioural Modification Programme upon the symptoms of overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2008 Apr;62(4):606
- Chapple CR, Arano P, Bosch JL et al.** Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. 2004a; *BJU Int,* 93(1):71
- Chapple CR, Cardozo L, Steers WD et al.** Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract.* 2006 Aug;60(8):959
- Chapple C, DuBeau C, Ebinger U et al.** Long-term darifenacin treatment for overactive bladder in patients aged 65 years and older: analysis of results from a 2-year, open-label extension study. *Curr Med Res Opin.* 2007 Nov;23(11):2697
- Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M et al.** STAR study group. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol.* 2007 Oct;52(4):1195
- Chapple C, Khullar V, Gabriel Z et al.** The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and metaanalysis. *Eur Urol* 2005;48:5
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z et al.** The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):543
- Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L et al.** A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol.* 2005 Sep;48(3):464
- Chapple CR, Parkhouse H, Gardener C et al.** Double-blind, placebo-controlled, cross-over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 1990;66:491
- Chapple CR, Patroneva A, Raines SR.** Effect of an ATP-sensitive potassium channel opener in subjects with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ZD0947IL/0004). *Eur Urol* 2006; 49: 879

- Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri, S et al.** YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004b;93(3):303
- Chapple C, Steers W, Norton P et al.** A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int*. 2005 May;95(7):993
- Chapple CR, Van Kerrebroeck PE, Junemann KP et al.** Comparison of fesoterodine and tolterodine in patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2008 Jul 21. [Epub ahead of print]
- Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A et al.** Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1204
- Chapple CR, Yamaguchi O, Ridder A et al.** Clinical proof of concept study (Blossom) shows novel b3 adrenoceptor agonist YM178 is effective and well tolerated in the treatment of symptoms of overactive bladder. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):239 (abstract 674)
- Charrua A, Cruz CD, Narayanan S et al.** GRC 6211 a new specific oral TRPV1 antagonist reduces bladder overactivity and noxious bladder input in cystitis animal models. *J Urol* 2008, in press.
- Choo MS, Doo CK, Lee KS.** Satisfaction with tolterodine: assessing symptom-specific patient-reported goal achievement in the treatment of overactive bladder in female patients (STARGATE study). *Int J Clin Pract*. 2008 Feb;62(2):191
- Christ GJ, Andersson KE.** Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*. 2007 Oct;26(6 Suppl):948
- Chuang YC, Thomas CA, Tyagi S, et al.** Human urine with solifenacin intake but not tolterodine or darifenacin intake blocks detrusor overactivity. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008 Oct;19(10):1353
- Chutka DS, Takahashi PY.** Urinary incontinence in the elderly. *Drug treatment options*. *Drugs* 1998; 56: 587
- Citeri M, Spinelli M, Zanollo L et al.** Botulinum toxin into the trigone in neurogenic overactive bladder non responder to detrusor injection. *Eur Urol Suppl*, 2008;7 (3):213
- Clemett D, Jarvis B.** Tolterodine: a review of its use in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging*, 2001;18(4):277
- Collas D, Malone-Lee JG.** The pharmacokinetic properties of rectal oxybutynin - a possible alternative to intravesical administration. *Neurourol Urodyn* 1997;16:346
- Colli E, Digesu GA, Olivieri L.** Overactive bladder treatments in early phase clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Jul;16(7):999-1007.
- Compérat E, Reitz A, Delcourt A et al.** Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity--a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol*. 2006 Nov;50(5):1058
- Connolly MJ, Astridge PS, White EG, Morley CA, Cowan JC.** Torsades de pointes ventricular tachycardia and terodiline. *Lancet*. 1991 Aug 10;338(8763):344
- Corcos J, Al-Taweel W, Pippi Salle J et al.** The Treatment of detrusor hyperreflexia using botulinum A toxin in myelomeningocele patients unresponsive to anticholinergic International Continence Society Annual Meeting. 2002: Abstract 39
- Corcos J, Casey R, Patrick A et al.** A double-blind randomized dose-response study comparing daily doses of 5, 10 and 15 mg controlled-release oxybutynin: balancing efficacy with severity of dry mouth. *BJU Int*. 2006 Mar;97(3):520
- Covenas R, Martin F, Belda M et al.** Mapping of neurokinin-like immunoreactivity in the human brainstem. *BMC Neurosci* Febr 4(1):3
- Coyné KS, Elinoff V, Gordon DA et al.** Relationships between improvements in symptoms and patient assessments of bladder condition, symptom bother and health-related quality of life in patients with overactive bladder treated with tolterodine. *Int J Clin Pract*. 2008 Jun;62(6):925
- Crescioli C, Ferruzzi P, Caporali A et al.** Inhibition of spontaneous and androgen-induced prostate growth by a nonhypercalcemic calcitriol analog. *Endocrinology*. 2003 Jul;144(7):3046
- Crescioli C, Ferruzzi P, Caporali A et al.** Inhibition of prostate cell growth by BXL-628, a calcitriol analogue selected for a phase II clinical trial in patients with benign prostate hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2004 Apr;150(4):591
- Cruz F, Charrua A, Cruz C et al.** GRC 1: A new oral TRPV1 antagonist, decreases the frequency of bladder reflex contractions and noxious input in rats with acute or chronic cystitis. *Eur Urol* 2008;Suppl 7(3):181.
- Cruz F, Dinis P** Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn*. 2007 Oct;26(6 Suppl):920
- Cruz F, Guimarães M, Silva C et al.** Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet*. 1997 Aug 30; 350 (9078):640
- Cruz F, Silva C.** Botulinum toxin in the management of lower urinary tract dysfunction: contemporary update. *Curr Opin Urol*. 2004 Nov;14(6):329
- Dahm TL, Ostri P, Kristensen JK et al.** Flavoxate treatment of micturition disorders accompanying benign prostatic hypertrophy: a double-blind placebo-controlled multicenter investigation. *Urol Int* 1955;55:205
- Das A, Chancellor MB, Watanabe T et al.** Intravesical capsaicin in neurologic impaired patients with detrusor hyperreflexia. *J Spinal Cord Med*. 1996 Jul;19(3):190
- Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW.** Ashort-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol* 2001;166(1):140
- Deaney C, Glickman S, Gluck T et al.** Intravesical atropine suppression of detrusor hyperreflexia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:957
- Debruyne F, Gres AA, Arustamov DL.** Placebo-controlled doseranging phase 2 study of subcutaneously administered LHRH antagonist cetrorelix in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1):170
- De Groat WC,** A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997 Dec; 50 (6A Suppl):36-52; discussion 53
- De Laet K, De Wachter S, Wyndaele JJ.** Systemic oxybutynin decreases afferent activity of the pelvic nerve of the rat: new insights into the working mechanism of antimuscarinics. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(2):156
- Del Popolo G.** Botulinum toxin a era: little steps towards a better understanding. *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1):25
- Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V et al.** Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*. 2008 May;53(5):1013
- De Paiva A, Meunier FA, Molgó J et al.** Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 16;96(6):3200
- De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P et al.** Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol*. 1997 Dec;158(6):2087

- De Sèze M, Gallien P, Denys P et al.** Intravesical glucidic capsaicin versus glucidic solvent in neurogenic detrusor overactivity: a double blind controlled randomized study. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(7):752
- De Sèze M, Wiart L, Joseph PA et al.** Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a double-blind placebo-controlled study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurourol Urodyn.* 1998;17(5):513
- Diefenbach K, Jaeger K, Wollny A et al.** Effect of tolterodine on sleep structure modulated by CYP2D6 genotype. *Sleep Med* 2008Jul;9(5):579
- Dinis P, Silva J, Ribeiro MJ et al.** Bladder C-fiber desensitization induces a long-lasting improvement of BPH-associated storage LUTS: a pilot study. *Eur Urol.* 2004Jul;46(1):88
- Diokno AC, Appell RA, Sand PK et al.** Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78(6):687
- Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D et al.** Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):1054
- Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR et al.** Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 2002;168(2):580
- Dmochowski R, Kreder K, MacDiarmid S et al.** The clinical efficacy of tolterodine extended-release is maintained for 24 h in patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2007 Jul;100(1):107
- Dmochowski RR, Nitti V, Staskin D et al.** Transdermal oxybutynin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomized clinical trials. *World J Urol.* 2005 Sep;23(4):263
- Dmochowski R, Sand PK.** Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int.* 2007 Feb;99(2):247
- Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR et al.** Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology.* 2003;62(2):237
- Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR et al.** Trospium 60 mg once daily (QD) for overactive bladder syndrome: results from a placebocontrolled interventional study. *Urology* 2008 Mar;71(3):449
- Dong M, Yeh F, Tepp WH et al.** SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science.* 2006 Apr 28;312(5773):592
- Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP et al.** Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):701
- Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R et al.** Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients - a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol* 2000;37:202
- Douchamps J, Derenne F, Stockis A et al.** The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35:515
- Downie JW, Karmazyn M.** Mechanical trauma to bladder epithelium liberates prostanoids which modulate neurotransmission in rabbit detrusor muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230: 445
- Dwyer P, Kelleher C, Young J et al.** Long-term benefits of darifenacin treatment for patient quality of life: results from a 2- year extension study. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(6):540
- Dwyer PL, Teele JS.** Prazosin: a neglected cause of genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1992;79:117
- Dykstra D, Enriquez A, Valley M.** Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003 Dec;14(6):424
- Ehlert FJ, Ahn S, Pak KJ, et al.** Neuronally release acetylcholine acts on the M2 muscarinic receptor to oppose the relaxant effect of isoproterenol on cholinergic contractions in mouse urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322:631
- Ehren I, Volz D, Farrelly E et al.** Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(4):335
- Eichel R, Lang C, Alloussi SH et al.** Botulinum Toxin A (DYSPORT®), Asafe modern treatment regime in the therapy of drug refractorical detrusor overactivity, 5 years of clinical experience. *Eur Urol Suppl.* 2008;7(3):213.
- Ekström B, Andersson K-E, Mattiasson A.** Urodynamic effects of intravesical instillation of atropine and phentolamine in patients with detrusor hyperactivity. *J Urol* 1992;149:155
- Elinoff V, Bavendam T, Glasser DB et al.** Symptom-specific efficacy of tolterodine extended release in patients with overactive bladder: the IMPACT trial. *Int J Clin Pract.* 2006 Jun;60(6):745
- Enskat R, Deaney CN, Glickman S.** Systemic effects of intravesical atropine sulphate. *BJU Int* 2001;87:613
- Eri LM, Tveter KJ.** Aprospective, placebo-controlled study of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide as treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993;150:359
- Fader M, Glickman S, Haggard V et al.** Intravesical atropine compared to oral oxybutynin for neurogenic detrusor overactivity: a double-blind, randomized crossover trial. *J Urol* 2007 Jan;177(1):208
- Finney SM, Andersson KE, Gillespie JI, Stewart LH.** Antimuscarinic drugs in detrusor overactivity and the overactive bladder syndrome: motor or sensory actions? *BJU Int.* 2006 Sep;98(3):503
- Foote J, Glavind K, Kralidis G et al.** Treatment of overactive bladder in the older patient: pooled analysis of three phase III studies of darifenacin, an M3 selective receptor antagonist. *Eur Urol.* 2005 Sep;48(3):471
- Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S et al.** Intravesical capsaicin for the treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:169
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC.** The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jun;9(6):453-66Blok BF, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. *Brain.* 1998;121 (Pt 11):2033
- Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI et al.** Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet.* 1992 May 16;339(8803):1239.
- Fraser MO, Chancellor MB.** Neural control of the urethra and development of pharmacotherapy for stress urinary incontinence. *BJU Int* 2003;91(8):743
- Freeman R, Hill S, Millard R et al.** Tolterodine Study Group. Reduced perception of urgency in treatment of overactive bladder with extended-release tolterodine. *Obstet Gynecol* 2003;102(3):605
- Frew R, Lundy PM.** A role for Q type Ca²⁺ channels in neurotransmission in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol* 1995;116:1595
- Fröhlich G, Burmeister S, Wiedemann A et al.** Intravesical instillation of trospium chloride, oxybutynin and verapamil for relaxation of the bladder detrusor muscle. A placebo controlled, randomized clinical test. *Arzneimittelforschung.* 1998; May;48(5):486. (German).
- Fujimura T, Tamura K, Tsutsumi T et al.** Expression and possible functional role of the beta3-adrenoceptor in human and rat detrusor muscle. *J Urol.* 1999 Feb;161(2):680

- Fusgen I, Hauri D.** Trosipium chloride: an effective option for medical treatment of bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2000;38(5):223
- Gamé X, Castel-Lacanal E, Bentaleb Y et al.** Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol*. 2008 Mar;53(3):613
- Garely AD, Kaufman JM, Sand PK et al.** Symptom bother and health-related quality of life outcomes following solifenacin treatment for overactive bladder: the VESicare Open-Label Trial (VOLT). *Clin Ther*. 2006 Nov;28(11):1935
- Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU et al.** The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem*. 1996 Mar 8;271(10):5768
- Geirsson G, Fall M, Sullivan L.** Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. *J Urol*. 1995 Nov;154(5):1825
- George J, Tharion G, Richar J et al.** The effectiveness of intravesical oxybutynin, propantheline, and capsaicin in the management of neuropathic bladder following spinal cord injury. *ScientificWorldJournal*. 2007 Oct 22;7:1683
- Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V et al.** Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2341
- Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL et al.** Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol* 2004;172:240
- Giannantoni A, Serva MR, Proietti S, et al.** Six year follow-up of intradetrusorial injections of botulinum toxin type A in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results - Abstract 567. *Eur Urol Supplements*. 2008;7:212
- Giardina EG, Bigger JT, Jr, Glassman AH et al.** The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 1979;60:1045
- Giembycz MA.** Life after PDE4: overcoming adverse events with dual-specificity phosphodiesterase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Jun;5(3):238
- Gillespie JL.** Phosphodiesterase-linked inhibition of nonmicturition activity in the isolated bladder. *BJU Int*. 2004 Jun;93(9):1325
- Glazener CMA, Evans JHC.** Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD002112. 2008.
- Gleason DM, Susset J, White C et al.** Evaluation of a new oncedaily formulation of oxybutynin the treatment of urinary urge incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Urology* 1999;54:420
- Glickman S, Tsokkos N, Shah PJ.** Intravesical atropine and suppression of detrusor hypercontractility in the neuropathic bladder. A preliminary study. *Paraplegia* 1995;33:36
- Gopalakrishnan M, Shieh C-C.** Potassium channel subtypes as molecular targets for overactive bladder and other urological disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8: 437
- Griffiths DJ** Cerebral control of bladder function. *Curr Urol Rep*, 5(5):348, 2004.
- Griffiths D.** Imaging bladder sensations. *Neurourol Urodyn*. 2007 Oct;26(6 Suppl):899
- Holstege G.** Micturition and the soul. *J Comp Neurol*. 2005 Dec 5;493(1):15
- Green SA, Alon A, Ianus J et al.** Efficacy and safety of a neurokinin-1 receptor antagonist in postmenopausal women with overactive bladder with urge urinary incontinence. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2535
- Grigoleit U, Murtz G, Laschke S et al.** Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity-a retrospective study. *Eur Urol*. 2006 Jun;49(6):1114
- Grond S, Sablotzki A.** Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879
- Grosse J, Kramer G, Stöhrer M.** Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol*. 2005 May;47(5):653
- Gruneberger A.** Treatment of motor urge incontinence with clenbuterol and flavoxate hydrochloride. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:275
- Gu B, Fraser MO, Thor KB et al.** Induction of bladder sphincter dyssynergia by k-2 opioid receptor agonists in the female rat. *J Urol* 2004; 171: 472
- Gu BJ, Ishizuka O, Igawa Y et al.** Role of supraspinal tachykinins for micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2000 May;361(5):543
- Guarneri L, Robinson E, Testa R.** A review of flavoxate: pharmacology and mechanism of action. *Drugs Today*, 1994;30:91
- Guerra LA, Moher D, Sampson M et al.** Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):1091
- Guay DR.** Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(14):1243
- Gutman GA, Chandy KG, Adelman JP, et al.** International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 583
- Haab F, Cardozo L, Chapple C et al.** Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol*. 2005 Mar;47(3):376
- Haab F, Corcos J, Siami P et al.** Long-term treatment with darifenacin for overactive bladder: results of a 2-year, open-label extension study. *BJU Int*. 2006 Nov;98(5):1025
- Haab F, Stewart L, Dwyer P.** Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated oncedaily treatment for overactive bladder. *Eur Urol*, 2004;45(4):420
- Haferkamp A, Schurch B, Reitz A et al.** Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol*. 2004 Dec; 46(6): 784
- Halaska M, Ralph G, Wiedemann A et al.** Controlled, doubleblind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. 2003;World J Urol 20(6):392
- Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S et al.** Medikamentöse Therapie der weiblichen Harninkontinenz. *Urologe A* 2005; 44: 244
- Harper M, Popat RB, Dasgupta R et al.** A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int*. 2003 Aug;92(3):325
- Haruno A.** Inhibitory effects of propiverine hydrochloride on the agonist-induced or spontaneous contractions of various isolated muscle preparations. *Arzneim-Forsch /Drug Res* 1992;42:815
- Hashim H, Malmberg L, Graugaard-Jensen C et al.** Desmopressin, as a "designer-drug," in the treatment of overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2008; in press.

- Hashimoto M, Imamura T, Tanimukai S et al. Urinary incontinence: an unrecognized adverse effect with donepezil. *Lancet* 2000;356:568.
- Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G et al. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *Br Med J* 2003;326:841
- Hicks A, McCafferty GP, Riedel E et al. GW427353 (solabegron), a novel, selective beta3-adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Oct;323(1):202
- Hill S, Khullar V, Wyndaele JJ et al. Dose response with darifenacin, a novel once-daily M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: results of a fixed dose study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 May;17(3):239
- Hills CJ, Winter SA, Balfour JA. Tolterodine. *Drugs* 1998;55:813
- Hilton P, Hertogs K, Stanton SL. The use of desmopressin (DDAVP) for nocturia in women with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:854
- Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K et al. MG, Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 2007 Jan;69(1):69
- Höfner K, Burkart M, Jacob G et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2007 Dec;25(6):627
- Holmes DM, Montz FJ, Stanton SL. Oxybutynin versus propantheline in the management of detrusor instability. A patient regulated variable dose trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:607
- Howe BB, Halterman TJ, Yochim CL, et al. Zeneca ZD6169: a novel KATP channel opener with in vivo selectivity for urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 884
- Hu S, Kim HS. Modulation of ATP sensitive and large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels by Zeneca ZD6169 in guinea pig bladder smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:38
- Hudman D, Elliott RA, Norman RI. K(ATP) channels mediate the beta(2)-adrenoceptor agonist-induced relaxation of rat detrusor muscle. *Eur J Pharmacol*. 2000 May 26;397(1):169
- Humeau Y, Doussau F, Grant NJ et al. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*. 2000 May;82(5):427
- Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 2001;29:118
- Hughes KM, Lang JCT, Lazare R et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica*, 1992;22:859
- Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SHL et al. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:485P
- Igawa Y, Komiyama I, Nishizawa O et al. Intravesical capsaicin inhibits autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *NeuroUrol Urodyn* 1996; 15: 374 (abst).
- Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H et al. Functional and molecular biological evidence for a possible beta3-adrenoceptor in the human detrusor muscle. *Br J Pharmacol*. 1999 Feb;126(3):819
- Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H et al. Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol*. 2001 Jan;165(1):240
- Iijima K, De Wachter S, Wyndaele JJ. Effects of the M3 receptor selective muscarinic antagonist darifenacin on bladder afferent activity of the rat pelvic nerve. *Eur Urol*. 2007 Sep;52(3):842
- Ishizuka O, Igawa Y, Lecci A et al. Role of intrathecal tachykinins for micturition in unanaesthetized rats with and without bladder outlet obstruction. *Br J Pharmacol*. 1994 Sep;113(1):111
- Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O et al. Role of supraspinal tachykinins for volume- and L-dopa-induced bladder activity in normal conscious rats. *NeuroUrol Urodyn*. 2000;19(1):101
- Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of neurokinin receptor antagonists on L-dopa induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J Urol*. 1995 Oct;154(4):1548
- Junemann KP, Al-Shukri S. Efficacy and tolerability of trospium chloride and tolterodine in 234 patients with urge-syndrome: a double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *NeuroUrol Urodyn* 2000;19:488
- Junemann KP, Halaska M, Rittstein T et al. Propiverine versus tolterodine: efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):478
- Junemann KP, Hessdörfer E, Unamba-Oparah I et al. Propiverine hydrochloride immediate and extended release: comparison of efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Urol Int*. 2006;77(4):334
- Kachur JF, Peterson JS, Carter JP et al. R and S enantiomers of oxybutynin: pharmacological effects in guinea pig bladder and intestine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988;247: 867
- Kaidoh K, Igawa Y, Takeda H et al. Effects of selective beta2 and beta3-adrenoceptor agonists on detrusor hyperreflexia in conscious cerebral infarcted rats. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):1247
- Kaiho Y, Nishiguchi J, Kwon DD et al. The effects of a type 4 phosphodiesterase inhibitor and the muscarinic cholinergic antagonist tolterodine tartrate on detrusor overactivity in female rats with bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2008 Mar;101(5):615
- Kajbafzadeh AM, Moosavi S, Tajik P et al. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology*, 2006 Nov; 68(5):1091
- Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G et al. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1):181
- Kalsi V, Gonzales G, Popat R et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007 Nov;62(5):452
- Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A et al. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol*. 2006 Mar; 49(3):519
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Nov 15;296(19):2319
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int*. 2008b May 26. [Epub ahead of print]
- Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008a May;179(5 Suppl):S82

- Karsenty G, Boy S, Reitz A et al.** Botulinum toxin A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence (NDOI)-a prospective randomized study to compare 30 vs 10 injections sites. *Neurourol Urodyn.* 2005; 24 (5/6): 547-548 (abstract 93).
- Karsenty G, Denys P, Amarenco G, et al.** Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/ neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol.* 2008 Feb;53(2):275
- Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T et al.** Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):1011
- Kasabian NG, Vlachiotis JD, Lais A et al.** The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J Urol* 1994;151:944
- Kay GG, Wesnes KA.** Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. *BJU Int.* 2005 Nov;96(7):1055
- Klausner AP, Steers WD.** Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: a review of central nervous system effects. *Curr Urol Rep.* 2007 Nov;8(6):441
- Kelleher C, Cardozo L, Kobashi K et al.** Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006 Jun;17(4):382
- Kelleher CJ, Tubaro A, Wang JT et al.** Impact of fesoterodine on quality of life: pooled data from two randomized trials. *BJU Int.* 2008 Jul;102(1):56
- Kerbusch T, Wahlby U, Milligan PA et al.** M.O. Population pharmacokinetic modelling of darifenacin and its hydroxylated metabolite using pooled data, incorporating saturable first-pass metabolism, CYP2D6 genotype and formulation-dependent bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):639
- Kessler TM, Studer UE, Burkhard FC.** The effect of terazosin on functional bladder outlet obstruction in women: a pilot study. *J Urol.* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1487
- Khera M, Somogyi GT, Kiss S et al.** Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int.* 2004 Dec;45(7):987
- Khullar V, Rovner ES, Dmochowski R et al.** Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *Urology.* 2008 May;71(5):839
- Kim YH, Bird ET, Priebe M et al.** The role of oxybutynin in spinal cord injured patients with indwelling catheters. *J Urol* 1996;158:2083
- Kim YT, Kwon DD, Kim J et al.** Gabapentin for overactive bladder and nocturia after anticholinergic failure. *Int Braz J Urol.* 2004 Jul-Aug;30(4):275
- Kim Y, Yoshimura N, Masuda H et al.** Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int* 2006;97:400
- Kuipers M, Tran D, Krauwinkel W et al.** Absolute bioavailability of YM905 in healthy male volunteers. A single-dose randomized, two-period crossover study. Presented at the 32nd International Continence Society Annual Meeting, Heidelberg, Germany, August 2002
- Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R et al.** Recent advances in basic science for overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2005;15:222
- Kuo HC.** Effectiveness of intravesical resiniferatoxin in treating detrusor hyperreflexia and external sphincter dyssynergia in patients with chronic spinal cord lesions. *BJU Int.* 2003 Oct;92(6):597
- Kuo HC.** Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology.* 2005 Jul;66(1):94
- Kuo HC.** Multiple intravesical instillation of low-dose resiniferatoxin is effective in the treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *BJU Int.* 2005 May;95(7):1023
- Kuo HC.** Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1359
- Kuo HC, Liu HT, Yang WC.** Therapeutic effect of multiple resiniferatoxin intravesical instillations in patients with refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):641
- Larsen JJ.** alpha And beta-adrenoceptors in the detrusor muscle and bladder base of the pig and beta-adrenoceptors in the detrusor muscle of man. *Br J Pharmacol* 1979;65(2):215
- Lazzeri M, Beneforti P, Turini D.** Urodynamic effects of intravesical resiniferatoxin in humans: preliminary results in stable and unstable detrusor. *J Urol* 1997 Dec;158(6):2093
- Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P et al.** Intravesical resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia refractory to capsaicin in patients with chronic spinal cord diseases. *Scand J Urol Nephrol.* 1998 Sep;32(5):331
- Lee KS, Choo MS, Kim DY et al.** Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol.* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1334
- Lee JY, Kim HW, Lee SJ et al.** Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004 Oct;94(6):817
- Lee KS, Lee HW, Han DH.** Does anticholinergic medication have a role in treating men with overactive bladder and benign prostatic hyperplasia? *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2008 Jun;377(4-6):491
- Leslie CA, Pavlakis AJ, Wheeler JS Jr et al.** Release of arachidonate cascade products by the rabbit bladder: neurophysiological significance? *J Urol* 1984;132:376
- Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC.** Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *Eur Urol.* 2008 Apr 30.
- Liu HT, Kuo HC.** Increased expression of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 in the bladder predicts the response to intravesical instillations of resiniferatoxin in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1086
- Lecci A, Maggi CA.** Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. *Regul Pept.* 2001 Sep 15;101(1-3):1
- Leon LA, Hoffman BE, Gardner SD et al.** Effects of the beta 3-adrenergic receptor agonist disodium 5-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]-1,3-benzodioxole-2,2-dicarboxylate (CL-316243) on bladder micturition reflex in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Jul;326(1):178
- Leung FP, Yung LM, Yao X et al.** Store-operated calcium entry in vascular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 846
- Lindholm P, Lose G.** Terbutaline (Bricanyl) in the treatment of female urge incontinence. *Urol Int* 1986;41(2):158
- Longhurst PA, Briscoe JA, Rosenberg DJ et al.** The role of cyclic nucleotides in guinea-pig bladder contractility. *Br J Pharmacol.* 1997 Aug;121(8):1665
- Lose G, Jorgensen L, Thunedborg P.** Doxepin in the treatment of female detrusor overactivity: A randomized double-blind crossover study. *J Urol* 1989;142:1024

- Lose G, Norgaard JP.** Intravesical oxybutynin for treating incontinence resulting from an overactive detrusor. *BJU Int* 2001;87:767
- Low BY, Liong ML, Yuen KH et al.** Terazosin therapy for patients with female lower urinary tract symptoms: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1461
- Lucioni A, Bales GT, Lotan TL et al.** Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU Int.* 2008 Feb;101(3):366
- Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK et al.** Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2488
- Nour S, Svarer C, Kristensen JK et al.** Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain,* 2000;123 (Pt 4):781
- Madersbacher H, Halaska M, Voigt R et al.** A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 1999;84:646
- Madersbacher H, Murz G.** Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (nonneurogenic and neurogenic). *World J Urol,* 2001;19:324
- Madersbacher H, Stohrer M, Richter R et al.** Trosipium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol* 1995;75(4):452
- Maggi CA, Borsini F, Lecci A et al.** The effect of acute and chronic administration of imipramine on spinal and supraspinal micturition reflexes in rats. *J Pharmacol Exp Ther,* 1989;248:278
- Malhotra BK, Glue P, Sweeney K et al.** Thorough QT study with recommended and supratherapeutic doses of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Mar;81(3):377
- Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS et al.** Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cell Mol Life Sci.* 2003 Apr;60(4):742
- Maniscalco M, Singh-Franco D, Wolowich WR et al.** Solifenacin succinate for the treatment of symptoms of overactive bladder. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1247
- Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C et al.** Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol.* 2008 May 7. [Epub ahead of print]
- Martin SW, Radley SC, Chess-Williams R et al.** Relaxant effects of potassium-channel openers on normal and hyper-reflexic detrusor muscle. *Br J Urol* 1997; 80: 405
- Martin MR, Schiff AA.** Fluphenazine/nortriptyline in the irritative bladder syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Urol* 1984;56:178
- Mascarenhas F, Cocuzza M, Gomes CM et al.** Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(4):311
- Massaro AM, Lenz KL.** Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother.* 2005 Jan;39(1):77
- Mattiasson A, Blaakaer J, Hoye K et al.** Tolterodine Scandinavian Study Group. Simplified bladder training augments the effectiveness of tolterodine in patients with an overactive bladder. *BJU Int* 2003;91(1):54
- May K, Westphal K, Giessmann T et al.** Disposition and antimuscarinic effects of the urinary bladder spasmolytics propiverine: influence of dosage forms and circadian-time rhythms. *J Clin Pharmacol.* 2008 May;48(5):570
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al.** Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The longterm effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2387
- McCrery RJ, Appell RA.** Oxybutynin: an overview of the available formulations. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Mar;2(1):19
- McNeill SA, Hargreave TB.** Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. *J Urol* 2004;171:2316
- McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr et al.** Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol.* 2007b Mar;177(3):1071
- McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al.** Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2007a Apr;177(4):1401
- Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P et al.** Trosipium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006 Dec;44(12):623
- Meng J, Wang J, Lawrence G et al.** Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential *J Cell Sci.* 2007 Aug 15;120(Pt 16):2864
- Michel MC.** Fesoterodine: a novel muscarinic receptor antagonist for the treatment of overactive bladder syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Jul;9(10):1787
- Michel MC, Hegde SS.** Treatment of the overactive bladder syndrome with muscarinic receptor antagonists: a matter of metabolites? *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2006 Nov;374(2):79
- Michel MC, Vrydag W.** Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006 Feb;147 Suppl 2:S88
- Michel MC, Wetterauer U, Vogel M et al.** Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label, post-marketing surveillance study. *Drug Saf.* 2008;31(6):505
- Milani R, Scalabrino S, Milia R et al.** Double-blind crossover comparison of flavoxate and oxybutynin in women affected by urinary urge syndrome. *Int Urogynecol J,* 1993;4:3
- Millard RJ.** Asia Pacific Tolterodine Study Group. Clinical efficacy of tolterodine with or without a simplified pelvic floor exercise regimen. *Neurourol Urodyn* 2004;23(1):48
- Miyazato M, Sasatomi K, Hiragata S et al.** Suppression of detrusor-sphincter dyssynergia by GABA-receptor activation in the lumbosacral spinal cord in spinal cord-injured rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008a Jul;295(1):R336
- Miyazato M, Sasatomi K, Hiragata S et al.** GABA receptor activation in the lumbosacral spinal cord decreases detrusor overactivity in spinal cord injured rats. *J Urol.* 2008b Mar; 179(3):1178
- Morelli A, Vignozzi L, Filippi S et al.** BXL-628, a vitamin D receptor agonist effective in benign prostatic hyperplasia treatment, prevents RhoA activation and inhibits RhoA/Rho kinase signaling in rat and human bladder. *Prostate.* 2007 Feb 15;67(3):234
- Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Garcia-Sanz N et al.** Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *Biol Chem.* 2004 Jun 11;279(24):25665
- Morita T, Ando M, Kihara K, et al.** Effects of prostaglandins E1, E2 and F2alpha on contractility and cAMP and cGMP contents in lower urinary tract smooth muscle. *Urol Int* 1994;52:200

- Morita T, Iizuka H, Iwata T et al.** Function and distribution of beta3-adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. *J Smooth Muscle Res.* 2000 Feb;36(1):21
- Muller C, Siegmund W, Huupponen R et al.** Kinetics of propiverine as assessed by radioreceptor assay in poor and extensive metabolizers of debrisoquine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993;18(3):265
- Murakami S, Chapple CR, Akino H et al.** The role of the urothelium in mediating bladder responses to isoprenaline. *BJU Int.* 2007 Mar;99(3):669
- Muskat Y, Bukovsky I, Schneider D et al.** The use of scopolamine in the treatment of detrusor instability. 1996; *J Urol* 156:1989
- Naglie G, Radomski SB, Brymer C et al.** A randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial of nimodipine in older persons with detrusor instability and urge incontinence. *J Urol* 2002;167:586
- Naglo AS, Nergardh A, Boreus LO.** Influence of atropine and isoprenaline on detrusor hyperactivity in children with neurogenic bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1981;15(2):97
- Nergardh A, Boreus LO, Naglo AS.** Characterization of the adrenergic beta-receptor in the urinary bladder of man and cat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977;40(1):14
- Ney P, Pandita RK, Newgreen DT et al.** Pharmacological characterization of a novel investigational antimuscarinic drug, fesoterodine, in vitro and in vivo. *BJU Int.* 2008 Apr;101(8):1036
- Nilvebrant L, Andersson K-E, Gillberg PG.** Tolterodine-a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol*, 1997b;327(2-3):195
- Nilvebrant L, Andersson K-E, Mattiasson A.** Characterization of the muscarinic cholinceptors in the human detrusor. *J Urol* 1985;134: 418
- Nilvebrant L, Gillberg PG, Sparf B.** Antimuscarinic potency and bladder selectivity of PNU-200577, a major metabolite of tolterodine. *Pharmacol Toxicol*, 1997a;81(4):169
- Nilvebrant L, Sparf B.** Dicyclomine, benzhexol and oxybutynin distinguish between subclasses of muscarinic binding sites. *Eur J Pharmacol* 1986;123:133
- Nishiguchi J, Kwon DD, Kaiho Y et al.** Suppression of detrusor overactivity in rats with bladder outlet obstruction by a type 4 phosphodiesterase inhibitor. *BJU Int.* 2007 Mar;99(3):680
- Nitti VW.** Botulinum toxin for the treatment of idiopathic and neurogenic overactive bladder: state of the art *Rev Urol.* 2006 Fall;8(4):198
- Nomiya M, Yamaguchi O.** A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):649
- Norhona-Blob L, Kachur JF.** Enantiomers of oxybutynin: in vitro pharmacological characterization at M1, M2 and M3 muscarinic receptors and in vivo effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;256:562
- Norton PA, Zinner NR, Yalcin I et al.** Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:40
- Novara G, Galfano A, Secco S et al.** Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder. *Eur Urol.* 2008 Jul 9.
- Obenchain R, Swindle R.** Impact of duloxetine on quality of life for women with symptoms of urinary incontinence. 2005;16:337
- Oka M, Kimura Y, Itoh Y et al.** Brain pertussis toxin-sensitive G proteins are involved in the flavoxate hydrochloride-induced suppression of the micturition reflex in rats. *Brain Res* 1996;727(1-2):91
- Olshansky B, Ebinger U, Brum J et al.** Differential pharmacological effects of antimuscarinic drugs on heart rate: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study with tolterodine and darifenacin in healthy participants \geq 50 Years. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008 Dec; 13(4):241
- Otsuka A, Shinbo H, Matsumoto R et al.** Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2008 Jun;377(4-6):473
- Ouslander JG, Blaustein J, Connor A et al.** Pharmacokinetics and clinical effects of oxybutynin in geriatric patients. *J Urol* 1988;140:47
- Ouslander JG, Schnelle JF, Uman G et al.** Does oxybutynin add to the effectiveness of prompted voiding for urinary incontinence among nursing home residents? A placebo-controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:610
- Palmer J.** Report of a double-blind crossover study of flurbiprofen and placebo in detrusor instability. *J Int Med Res* 1983;11 Supplement 2:11
- Patel AK, Patterson JM, Chapple CR.** Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):684
- Palmer LS, Zebold K, Firlit CF et al.** Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 1997;157:638
- Pehrson R, Andersson KE.** Tramadol inhibits rat detrusor overactivity caused by dopamine receptor stimulation. *J Urol.* 2003 Jul;170(1):272
- Pehrson R, Andersson KE.** Effects of tiagabine, a gammaaminobutyric acid reuptake inhibitor, on normal rat bladder function. *J Urol.* 2002 May;167(5):2241
- Pehrson R, Stenman E, Andersson KE.** Effects of tramadol on rat detrusor overactivity induced by experimental cerebral infarction. *Eur Urol.* 2003 Oct;44(4):495
- Peters SL, Schmidt M, Michel MC.** Rho kinase: a target for treating urinary bladder dysfunction? *Trends Pharmacol Sci.* 2006 Sep;27(9):492
- Peters CA, Walsh PC.** The effect of nafarelin acetate, a luteinizing hormone-releasing hormone agonist, on benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1987;317:599.
- Pistolesi D, Selli C, Rossi B et al.** Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):802
- Popat R, Apostolidis A, Kalsi V et al.** A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):984
- Purkiss J, Welch M, Doward S et al.** Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 2000 Jun 1;59(11):1403
- Radziszewski P, Borkowski A.** Botulinum toxin type A intravesical injections for intractable bladder overactivity. *Eur Urol Suppl.* 2002;1(1):134.
- Rapp DE, Lucioni A, Katz EE et al.** Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology.* 2004 Jun;63(6):1071
- Rapp DE, Turk KW, Bales GT et al.** Botulinum toxin type a inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):1138
- Reitz A, Denys P, Fermanian C et al.** Do repeat intradetrusor botulinum toxin type a injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2007 Dec;52(6):1729

- Reitz A, Schurch B.** Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):804
- Reitz A, Stöhrer M, Kramer G et al.** European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2004 Apr;45(4):510
- Riccabona M.** Pediatric MRU-its potential and its role in the diagnostic work-up of upper urinary tract dilatation in infants and children *World J Urol.* 2004 Jun;22(2):79
- Rios LA, Panhoca R, Mattos D Jr et al.** Intravesical resiniferatoxin for the treatment of women with idiopathic detrusor overactivity and urgency incontinence: A single dose, 4 weeks, double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2007;26(6):773
- Robinson D, Cardozo L, Terpstra G et al.** A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):840
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS et al.** Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. *Eur Urol.* 2008 Jun 17. [Epub ahead of print]
- Rogers R, Bachmann G, Jumadilova Z et al.** Efficacy of tolterodine on overactive bladder symptoms and sexual and emotional quality of life in sexually active women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008 Nov;19(11):1551
- Rovner ES, Kreder K, Sussman DO et al.** Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2008 Sep;180(3):1034
- Rovner ES, Rackley R, Nitti VW et al.** Tolterodine extended release is efficacious in continent and incontinent subjects with overactive bladder. *Urology.* 2008 sept;72(3):488
- Rudy D, Cline K, Harris R et al.** Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006 Feb;67(2):275
- Ruffmann R. A review of flavoxate hydrochloride in the treatment of urge incontinence. *J Int Med Res* 1988;16:317
- Ruggieri MR Sr, Braverman AS, Pontari MA.** Combined use of alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1743
- Sadananda P, Chess-Williams R, Burcher E.** Contractile properties of the pig bladder mucosa in response to neurokinin A: a role for myofibroblasts? *Br J Pharmacol* 2008; 153:1465
- Safarinejad MR, Hosseini SY.** Safety and efficacy of tramadol in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Apr;61(4):456
- Saffroy M, Torrens Y, Glowinski J et al.** Autoradiographic distribution of tachykinin NK2 binding sites in the rat brain: comparison with NK1 and NK3 binding sites. *Neuroscience.* 2003;116(3):761
- Sahai A, Khan MS, Dasgupta P.** Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial *J Urol.* 2007 Jun;177(6):2231
- Sahai A, Mallina R, Dowson C et al.** Evolution of transdermal oxybutynin in the treatment of overactive bladder. *Int J Clin Pract.* 2008 Jan;62(1):167
- Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA et al.** Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002 Dec;90(9):836
- Salvatore S, Serati M, Bolis P.** Tolterodine for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 May;9(7):1249
- Schagen van Leeuwen JH, Lange RR, Jonasson AF et al.** Efficacy and safety of duloxetine in elderly women with stress urinary incontinence or stress-predominant mixed urinary incontinence. *Maturitas.* 2008 Jun 20;60(2):138
- Schmid DMS, Roy-Guggenbuehl SG, Werner MW et al.** The Zurich experiences including 6 year results of 200 cases treated with Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for overactive bladder refractory to anticholinergics. *Eur Urol Suppl,* 2008;7(3):212.
- Schmid DM, Sauer mann P, Werner M et al.** Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):177
- Schröder A, Colli E, Maggi M et al.** Effects of a vitamin D3 analogue in a rat model of bladder outflow obstruction. *BJU Int* 2006; 98:637
- Schroeder FH, Westerhof M, Bosch R, Kurth KH.** Benign prostatic hyperplasia treated by castration or the LH-RH analogue buserelin: a report on 6 cases. *Eur Urol* 1986;12:318
- Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T et al.** Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology.* 2005 Oct;66(4):865
- Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J et al.** Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results, *J Urol* 2003 Jun; 169(6):2430.
- Schulte-Baukloh H, Murtz G, Henne T et al.** Urodynamic effects of propiverine hydrochloride in children with neurogenic detrusor overactivity: a prospective analysis. *BJU Int.* 2006 Feb;97(2):355
- Schulte-Baukloh H, Zurawski TH, Knispel HH et al.** Persistence of the synaptosomal-associated protein-25 cleavage product after intradetrusor botulinum toxin A injections in patients with myelomeningocele showing an inadequate response to treatment. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1075
- Schurch B, Denys P, Kozma CM et al.** Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol.* 2007 Sep;52(3):850
- Schurch B, de Sèze M, Denys P et al.** Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):196
- Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M.** Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med.* 2000a Mar 2;342(9):665
- Schurch B, Stöhrer M, Kramer G et al.** Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000b Sep;164(3 Pt 1):692
- Seki S, Erickson KA, Seki M et al.** Elimination of rat spinal neurons expressing neurokinin 1 receptors reduces bladder overactivity and spinal c-fos expression induced by bladder irritation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Mar;288(3):F466
- Serra DB, Afrime MB, Bedigian MP et al.** QT and QTc interval with standard and suprathreshold doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *J Clin Pharmacol.* 2005 Sep;45(9):1038
- Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J et al.** Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Int Med* 2008;148:459
- Sheldon JH, Norton NW, Argentieri TM.** Inhibition of guinea pig detrusor contraction by NS-1619 is associated with activation of BKCa and inhibition of calcium currents. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1193

- Sheu MT, Yeh GC, Ke WT et al.** Development of a highperformance liquid chromatographic method for bioequivalence study of flavoxate tablets. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;751(1):79
- Shieh C-C, Brune ME, Buckner SA, et al.** Characterization of a novel ATP-sensitive K⁺ channel opener, A-251179, on urinary bladder relaxation and cystometric parameters. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 467
- Shieh C-C, Feng L, Buckner SA, et al.** Functional implications of spare ATP-sensitive K⁺ channels in bladder smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:669
- Siddiqui MA, Perry CM, Scott LJ.** Oxybutynin extended-release: a review of its use in the management of overactive bladder. *Drugs*, 2004;64(8):885
- Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F.** The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol.* 2002 Aug;168(2):575
- Silva C, Rio ME, Cruz F.** Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. *Eur Urol.* 2000 Oct;38(4):444
- Silva C, Silva J, Castro H et al.** Bladder sensory desensitization decreases urinary urgency. *BMC Urol.* 2007 Jun;11(7):9
- Silva C, Silva J, Ribeiro MJ et al.** Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in patients with neurogenic detrusor overactivity of spinal origin: results of a double-blind randomized placebocontrolled trial. *Eur Urol.* 2005 Oct; 48 (4):650
- Singh SK, Agarwal MM, Batra YK, Kishore AV, Mandal AK.** Effect of lumbar-epidural administration of tramadol on lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(1):65
- Skerjanec A.** The clinical pharmacokinetics of darifenacin. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(4):325
- Smet PJ, Moore KH, Jonavicius J.** Distribution and colocalization of calcitonin gene-related peptide, tachykinins, and vasoactive intestinal peptide in normal and idiopathic unstable human urinary bladder. *Lab Invest.* 1997 Jul;77(1):37
- Smith PH, Cook JB, Prasad EW.** The effect of ubretid on bladder function after recent complete spinal cord injury. *Br J Urol.* 1974 Apr;46(2):187
- Smith CP, Gangitano DA, Munoz A et al.** Botulinum toxin type A normalizes alterations in urothelial ATP and NO release induced by chronic spinal cord injury. *Neurochem Int.* 2008 May;52(6):1068
- Smith N, Grimes I, Ridge S et al.** YM905 is effective and safe as treatment of overactive bladder in women and men: Results from phase II study. *ICS Proceedings.* Heidelberg, Germany: 138 (abstract 222), 2002
- Smulders RA, Krauwinkel WJ, Swart PJ et al.** Pharmacokinetics and safety of solifenacin succinate in healthy young men. *J Clin Pharmacol.* 2004 Sep;44(9):1023
- Smulders R, Tan H, Krauwinkel W et al.** A placebo-controlled, dose-rising study in healthy male volunteers to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single oral doses of YM905. Presented at the 32nd International Continence Society Annual Meeting, Heidelberg, Germany, August 2002
- Song C, Park JT, Heo KO et al.** Effects of bladder training and/or tolterodine in female patients with overactive bladder syndrome: a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci.* 2006 Dec;21(6):1060
- Stahl MM, Ekstrom B, Sparf B et al.** Urodynamic and other effects of tolterodine: a novel antimuscarinic drug for the treatment of detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn.* 1995;14(6):647
- Stanton SL.** A comparison of emepronium bromide and flavoxate hydrochloride in the treatment of urinary incontinence. *J Urol* 1973;110:529
- Staskin D, Sand P, Zinner N et al.** Trosipium Study Group. Once daily trospium chloride is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder: results from a multicenter phase III trial. *J Urol* 2007 Sep;178(3 Pt 1):978
- Staskin DR, Te AE.** Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. *BJU Int.* 2006 Jun;97(6):1256
- Steers W, Corcos J, Foote J et al.** An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int.* 2005 Mar;95(4):580
- Steers WD, Herschorn S, Kreder KJ et al.** Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int.* 2007 Aug;100(2):337
- Stengel PW, Yamada M, Wess J et al.** M3-receptor knockout mice: muscarinic receptor function in atria, stomach fundus, urinary bladder, and trachea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R1443
- Stewart DA, Taylor J, Ghosh S et al.** Terodiline causes polymorphic ventricular tachycardia due to reduced heart rate and prolongation of QT interval. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(6):577
- Stief CG, Porst H, Neuser D et al.** A randomised, placebocontrolled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008 Jun;53(6):1236
- Stöhrer M, Bauer P, Giannetti BM et al.** Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries: a multicentre placebo controlled double-blind trial. *Urol Int* 1991;47:138
- Stöhrer, M., Madersbacher, H., Richter, R. et al.** Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia-a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 1999;37:196
- Stöhrer M, Murtz G, Kramer G et al.** Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity—results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol.* 2007 Jan;51(1):235
- Streng T, Christoph T, Andersson K-E.** Urodynamic effects of the K⁺ channel (KCNQ) opener retigabine in freely moving, conscious rats. *J Urol* 2004; 172: 2054
- Striano P, Striano S.** Gabapentin: a Ca²⁺ channel alpha 2-delta ligand far beyond epilepsy therapy. *Drugs Today (Barc).* 2008 May;44(5):353
- Sugiyama Y, Yoshida M, Masunaga K et al.** Pharmacological effects of propiverine and its active metabolite, M-1, on isolated human urinary bladder smooth muscle, and on bladder contraction in rats. *Int J Urol.* 2008 Jan;15(1):76
- Sussman D, Garely A.** Treatment of overactive bladder with oncedaily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 2002;18 (4):177
- Swart PJ, Krauwinkel WJ, Smulders RA et al.** Pharmacokinetic effect of ketoconazole on solifenacin in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006 Jul;99(1):33.
- Szallasi A, Cruz F, Geppetti P.** TRPV1: a therapeutic target for novel analgesic drugs?. *Trends Mol Med.* 2006 Nov;12(11):545
- Szonyi G, Collas DM, Ding YY et al.** Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial. *Age Aging.* 1995;24:287
- Szollar SM, Lee SM.** Intravesical oxybutynin for spinal cord injury patients. *Spinal Cord.* 1996;34:284

- Takasu T, Ukai M, Sato S et al.** Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl] acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 May;321(2):642
- Takeda M, Obara K, Mizusawa T et al.** Evidence for beta3- adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 Mar;288(3):1367
- Takeda H, Yamazaki Y, Igawa Y et al.** Effects of beta(3)-adrenoceptor stimulation on prostaglandin E(2)-induced bladder hyperactivity and on the cardiovascular system in conscious rats. *NeuroUrol Urodyn.* 2002;21(6):558
- Tanaka M, Sasaki Y, Kimura Y et al.** A novel pyrrole derivative, NS-8, suppresses the rat micturition reflex by inhibiting afferent pelvic nerve activity. *BJU Int* 2003; 92: 1031
- Taylor MC, Bates CP.** A double-blind crossover trial of baclofen—a new treatment for the unstable bladder syndrome. *Br J Urol.* 1979 Dec;51(6):504
- The Montreal Cognitive Assessment homepage.** Accessed at <http://www.mocatest.org> on June 4, 2008
- Thuroff JW, Bunke B, Ebner A et al.** Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol,* 1991;145:813
- Tokuno H, Chowdhury JU, Tomita T.** Inhibitory effects of propiverine on rat and guinea-pig urinary bladder muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol,* 1993;348:659
- Truss MC, Stief CG, Uckert S et al.** Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase-I isoenzyme inhibitor vinpocetine in the treatment of urge incontinence and low compliance bladder. *World J Urol* 2000;18:439
- Truss MC, Stief CG, Uckert S et al.** Phosphodiesterase 1 inhibition in the treatment of lower urinary tract dysfunction: from bench to bedside. *World J Urol* 2001;19:344
- Uchida H, Shishido K, Nomiya M et al.** Involvement of cyclic AMP-dependent and -independent mechanisms in the relaxation of rat detrusor muscle via beta-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 2005 Aug 22;518(2-3):195
- Uckert S, Kuthe A, Jonas U et al.** Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001;166:2484
- Uckert S, Stief CG, Odenthal KP et al.** Responses of isolated normal human detrusor muscle to various spasmolytic drugs commonly used in the treatment of the overactive bladder. *Arzneimittelforschung,* 2000;50(5):456
- Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U et al.** Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology,* 2001;57(3):414
- Versi E, Appell R, Mobley D et al.** Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. *Obstet Gynecol,* 2000;95(5):718-721
- Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P.** Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006 Mar;4(1):14
- Waldeck K, Larsson B, Andersson K-E.** Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol,* 1997;157:1093
- Walter P, Grosse J, Bihl AM et al.** Bioavailability of trospium chloride after intravesical instillation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: A pilot study. *NeuroUrol Urodyn.* 1999;18(5):447-53.
- Walter R, Ullmann C, Thummler et al.** Influence of propiverine on hepatic microsomal cytochrome p450 enzymes in male rats. *Drug Metab Dispos* 2003;31(6):714
- Weatherall M.** The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn* 2004;23(4):302
- Wegener JW, Schulla V, Lee T-S, et al.** An essential role of CaV1.2 L-type calcium channel for urinary bladder function. *FASEB J* 2004; 18: 1159
- Wein AJ.** Pathophysiology and Categorization of Voiding Dysfunction. In, Walsh, P., Retik, A., Vaughan, E.D., Jr., Wein, A.J. (eds): *Campbells Urology*, Eighth Edition, Saunders, Philadelphia, pp. 887-898, 2002
- Wegener JW, Schulla V, Lee T-S, et al.** An essential role of CaV1.2 L-type calcium channel for urinary bladder function. *FASEB J* 2004; 18: 1159
- Wehnert J, Sage S.** Comparative investigations to the action of Mictonorm (propiverin hydrochloride) and Spasuret (flavoxat hydrochloride) on detrusor vesicae. *Z Urol Nephrol,* 1989;82:259 Wehnert J, Sage S. Therapie der Blaseninstabilität und Urge-Inkontinenz mit Propiverin hydrochlorid (Mictonorm®) und Oxybutynin chlorid (Dridase®) - eine randomisierte Crossover-Vergleichsstudie. *Akt Urol,* 1992;23:7
- Werkström V, Svensson A, Andersson KE et al.** Phosphodiesterase 5 in the female pig and human urethra: morphological and functional aspects. *BJU Int.* 2006 Aug;98(2):414
- Wiedemann A, Fusgen I, Hauri D.** New aspects of therapy with trospium chloride for urge incontinence. *Eur J Geriatrics* 2002;3:41
- Woods M, Carson N, Norton NW et al.** Efficacy of the beta3-adrenergic receptor agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. *J Urol.* 2001 Sep;166(3):1142
- Wyndaele JJ, Van Dromme SA.** Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord.* 2002 Nov;40(11):599
- Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al.** Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2007 Sep;100(3):579
- Yarker YE, Goa KL, Fitton A.** Oxybutynin - A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging,* 1995;6:243
- Yoshida M, Miyamae K, Iwashita H et al.** Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology.* 2004 Mar;63(3 Suppl 1):17
- Yossepowitch O, Gillon G, Baniel J et al.** The effect of cholinergic enhancement during filling cystometry: can edrophonium chloride be used as a provocative test for overactive bladder? *J Urol.* 2001 May;165(5):1441
- Zhu HL, Brain KL, Aishima M et al.** Actions of two main metabolites of propiverine (M-1 and M-2) on voltage-dependent L-type Ca²⁺ currents and Ca²⁺ transients in murine urinary bladder myocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Jan;324(1):118
- Zinner N, Gittelman M, Harris R et al.** Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2004a;171(6 Pt 1):2311
- Zinner N, Susset J, Gittelman M et al.** Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M(3) selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract.* 2006 Jan;60(1):119





Fondazione italiana
continenza