

Deep In



**UROLOGIA**



## Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study

Efficacia dell'acido ialuronico/condroitin solfato nelle cistiti batteriche ricorrenti: uno studio randomizzato

*Gli autori*

D. De Vita, S. Giordano

Publicato in *Int Urogynecol J* 2012 Dec;23(12):1707-13.

## Long-term efficacy of intravesical instillation of hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: 36 months' follow-up

Efficacia a lungo termine dell'instillazione endovesicale con acido ialuronico/condroitin solfato nelle cistiti batteriche ricorrenti: follow-up a 36 mesi

*Gli autori*

D. De Vita, M. Madonia, E. Coppola, C. Sciorio, S. Giordano, S. Dessole, G. Capobianco

Publicato in *Clin Exp Obstet Gynecol* 2018;45(2):224-8.

# Background



Le **infezioni del tratto urinario** (UTI) sono **molto comuni e colpiscono più frequentemente le donne** rispetto agli uomini. Le forme acute – causate soprattutto da agenti patogeni quali *Escherichia coli* (80%), *Staphylococcus saprophyticus* (10-15%) e, più di rado, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus* o *Enterococcus* spp – vengono trattate con cicli intermittenti o prolungati di antibiotici. In questa patologia le **recidive** sono estremamente **comuni** e il 25-35% degli episodi iniziali sono seguiti da **infezioni ricorrenti entro 3-6 mesi**.

A causa dell'incremento della resistenza di *E. coli* alla terapia profilattica antibiotica riscuotono un grande interesse **nuove tipologie di trattamento alternativo** in grado di diminuire l'incidenza delle infezioni sintomatiche del tratto urinario.

Un **fattore scatenante** per lo sviluppo delle UTI, della cistite interstiziale o del carcinoma della vescica è rappresentato dal **deterioramento** o dalla parziale distruzione dello strato di **glicosaminoglicani** (GAG) che riveste la vescica.

L'effetto terapeutico dell'acido ialuronico (HA), da solo o in combinazione con il condroitin solfato, in pazienti con UTI è stato dimostrato da tre diversi studi (due osservazionali e uno randomizzato prospettico), nei quali si è osservato che il **trattamento endovesicale con HA riduce fortemente la comparsa di episodi recidivanti** (nel 70% dei soggetti si è osservata un'assenza di recidive alla fine del follow-up).

# Obiettivo dello studio

---



Valutare, attraverso uno studio clinico randomizzato prospettico, l'azione terapeutica dell'instillazione endovesicale con acido ialuronico/condroitin solfato (HA-CS) rispetto alla profilassi antibiotica prolungata nel ridurre le cistiti batteriche ricorrenti (rUTI) che necessitano di trattamento.



# Disegno dello studio

## *Criteria di inclusione*

- ▶ Genere femminile.
- ▶ Storia documentata di rUTI definita in base ai criteri dell'European Association of Urology (EAU) o del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).
- ▶ Almeno 3 episodi di cistite non complicata con sintomi clinici e/o urinocultura positiva ( $>10^3$  CFU/mL).

## *Criteria di esclusione*

- ▶ Difetti urogenitali congeniti o acquisiti, cistite interstiziale, duplicazione ureterale, ureterocele, diverticoli uretrali, fistole uretro-vaginali, disfunzioni neurogene, carcinoma vescicale.
- ▶ Utilizzo di spermicidi o dispositivi intrauterini.
- ▶ Gravidanza.



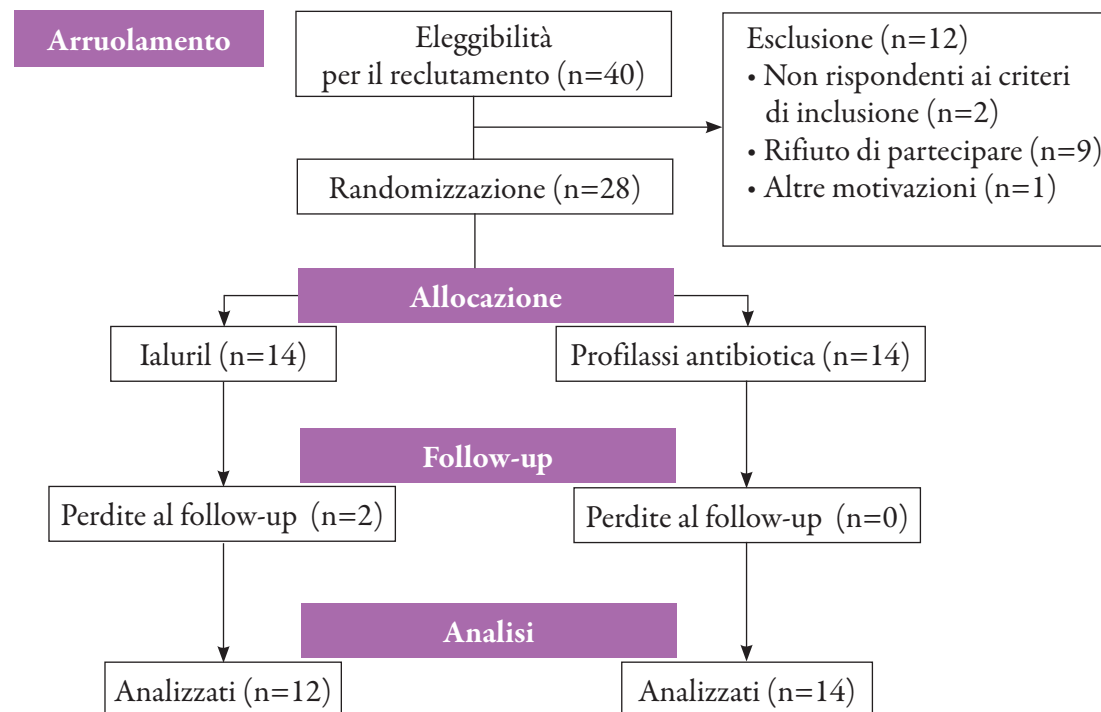
# Materiali e metodi

28 pazienti (età media  $60 \pm 13$  anni) sono state randomizzate in due gruppi di trattamento. Di queste, 26 hanno completato lo studio.

► **Gruppo 1: Ialuril** 1 volta/settimana per 4 settimane, successivamente 1 volta ogni 2 settimane per altre due volte.

► **Gruppo 2: profilassi antibiotica** a lungo termine con sulfametossazolo 200 mg + trimetoprim 40 mg 1 volta a settimana per 6 settimane.

L'eventuale wash-out da altre terapie è stato di un mese.



# Materiali e metodi



## Caratteristiche di base delle pazienti

	Gruppo 1 (n=12)	Gruppo 2 (n=14)	p-value*
Età (anni)	59±14	61±13	0,76
Episodi di UTI nell'ultimo anno (n)	6,3±2,9	5,9±1,7	0,83
Diario minzionale di 3 giorni (n)	26,9±11,5	25,2±11,4	0,70
VAS score	8,0±1,9	8,14±1,8	0,84
PUF score	22,7±2,5	22,8±2,2	0,87
Sexuality questionnaire score	6±1,6	4,8±2,0	0,25
KHQ score	51,5±14,5	53,3±13,3	0,75

\*Mann-Whitney test.

Tutte le pazienti sono state valutate al basale e 1 volta a settimana per le prime 4 settimane durante il trattamento.

Il **follow-up** è stato effettuato a **2 e 12 mesi** dopo la fine del trattamento tramite:

- ricorrenza della cistite valutata dal numero di episodi di UTI (disuria, pollachiuria, analisi completa delle urine e coltura positiva);
- diario minzionale di 3 giorni;
- questionario VAS (Visual Analog Scale) 0-10 per i sintomi soggettivi;
- questionario PUF (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Symptom Scale);
- questionario sulla sessualità 0-16 sviluppato *ad hoc* per questo studio (frequenza, desiderio, soddisfazione e dolore);
- questionario KHQ (King's Health Questionnaire) per la QoL;
- capacità massima cistometrica (MCC);
- eventuali eventi avversi.

# Risultati 1/5



A 12 mesi di follow-up il Gruppo 1 (Ialuril) ha mostrato rispetto al Gruppo 2 (profilassi antibiotica):

- una riduzione significativa degli episodi di UTI ricorrenti;
- una riduzione significativa dei sintomi soggettivi di dolore vescicale (VAS score);
- un miglioramento della funzione sessuale e della qualità della vita (KHQ score);
- un miglioramento significativo della frequenza/urgenza minzionale (PUF score);
- un incremento significativo della massima capacità cistometrica vescicale (MCC);
- nessun evento avverso.

## Cambiamenti dei parametri analizzati durante il follow-up

	Gruppo 1 (n=12)	Gruppo 2 (n=14)	p-value*
Episodi di UTI a 2 mesi (n)	3±1,8	2,9±1,7	0,92
Episodi di UTI a 12 mesi (n)	1±1,2	2,3±1,4	0,02
Diario minzionale (3 giorni) a 2 mesi (n)	19,5±4,4	22,8±8,4	0,23
Diario minzionale (3 giorni) a 12 mesi (n)	17,8±3,5	24,2±8,3	0,02
VAS score a 2 mesi (n)	3,7±1,2	7,1±1,2	<0,001
VAS score a 12 mesi (n)	1,6±1,1	7,8±1,7	<0,001
PUF score a 2 mesi (n)	19,9±2,1	20,6±1,3	0,30
PUF score a 12 mesi (n)	11,2±2,7	19,6±2,2	<0,001
Sexuality questionnaire score a 2 mesi (n)	4,2±1,6	5,3±1,9	0,20
Sexuality questionnaire score a 12 mesi (n)	2,4±1,2	6,3±0,8	0,06
KHQ score a 2 mesi (n)	23,0±9,4	44,3±14,4	<0,001
KHQ score a 12 mesi (n)	18,4±7,2	47,3±13,6	<0,001

\*Mann-Whitney test.



# Risultati 2/5

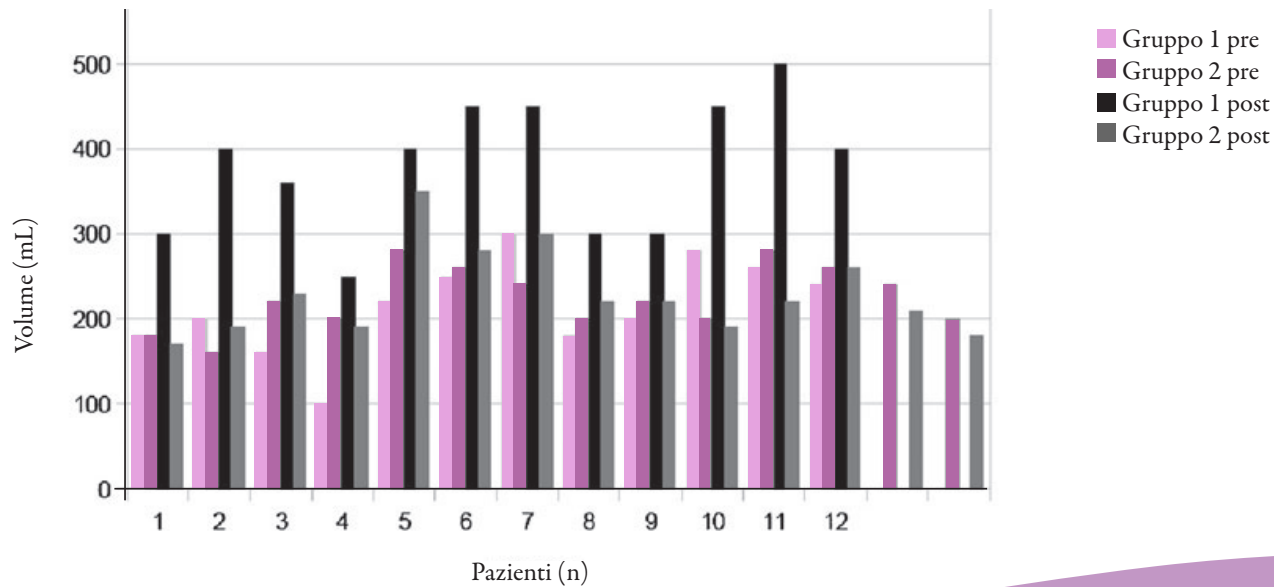


## Capacità vescicale cistometrica massima (MCC)

	Gruppo 1 (n=12)	Gruppo 2 (n=14)	p-value*
MCC al basale	214,2±56,0	224,3±36,9	0,59
MCC a 12 mesi di follow-up	380,0±77,9	229,3±51,4	<0,001

\*Student's test.

## Modifiche della MCC al basale e a 12 mesi di follow-up



# Risultati 3/5



L'instillazione endovesicale con HA-CS è un'opzione terapeutica ben accettata dai pazienti. **Riduce significativamente l'incidenza di UTI ricorrenti**, presumibilmente attraverso un effetto protettivo sullo strato dei GAG, e potrebbe rappresentare una **valida alternativa all'uso diffuso degli antibiotici**, che non sempre sono risolutivi o graditi ai pazienti.

Una **limitazione** dello studio è costituita dal fatto che è un **trial in aperto** e gli endpoint sono valutati tramite misurazioni sintomatiche soggettive. I risultati vanno in ogni caso considerati con cautela a causa del **numero ridotto delle pazienti arruolate** e del **breve follow-up**.

**12 pazienti** del Gruppo 1 (**in trattamento con Ialuril**) hanno continuato il **follow-up fino a 36 mesi**. I risultati sono stati pubblicati in:

D. De Vita, M. Madonia, E. Coppola, C. Sciorio, S. Giordano, S. Dessole, G. Capobianco. *Long-term efficacy of intravesical instillation of hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: 36 months' follow-up*. Clin Exp Obstet Gynecol 2018;45(2):224-8.

# Risultati 4/5



## Efficacia dell'instillazione endovesicale con HA-CS in 12 donne con UTI ricorrenti dopo 12 e 36 mesi di follow-up

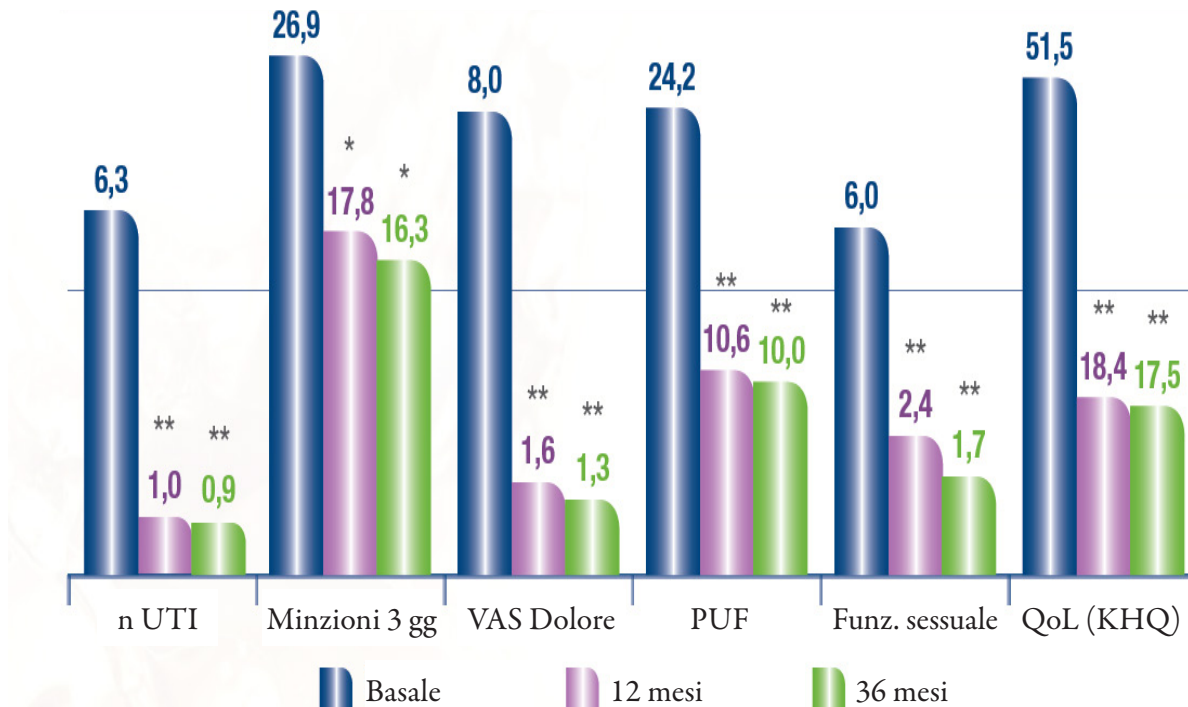
Outcome	Basale, media $\pm$ DS	Follow-up a 12 mesi		Follow-up a 36 mesi	
		Media $\pm$ valore DS	Modifica dal basale, media (95% CI)	Media $\pm$ valore DS	Modifica dal basale, media (95% CI)
Frequenza delle cistiti (episodi/anno)	6,3 $\pm$ 2,87	1,0 $\pm$ 1,21	-5,33 (da -6,85 a -3,82)**	0,9 $\pm$ 0,52	-5,42 (da -7,18 a -3,65)**
Diario minzionale di 3 giorni (n. minzioni)	26,9 $\pm$ 11,52	17,8 $\pm$ 3,49	-9,08 (da -14,78 a -3,39)*	16,3 $\pm$ 3,02	-10,67 (da -16,37 a -4,96)*
Dolore urinario, VAS score	8,0 $\pm$ 1,86	1,6 $\pm$ 0,79	-6,42 (da -7,55 a -5,29)**	1,3 $\pm$ 0,49	-6,67 (da -7,92 a -5,42)**
PUF score	24,2 $\pm$ 3,13	10,6 $\pm$ 1,62	-13,58 (da -15,69 a -11,48)**	10,0 $\pm$ 1,41	-14,17 (da -16,43 a -11,90)**
Sexual function questionnaire score	6,0 $\pm$ 1,58	2,4 $\pm$ 1,24	-3,56 (da -4,34 a -2,78)**	1,7 $\pm$ 0,87	-4,33 (da -5,19 a -3,47)**
Impatto dell'incontinenza su QoL, KHQ score	51,5 $\pm$ 14,53	18,4 $\pm$ 7,24	-33,08 (da -42,58 a -23,59)**	17,5 $\pm$ 6,14	-34,00 (da -43,32 a -24,68)**
MCC (mL)	214,2 $\pm$ 56,0	380,0 $\pm$ 77,9		345,8 $\pm$ 65,57	+131,67 (108,87-154,47)**

\* p <0,01; \*\* p  $\leq$ 0,001 vs. basale.

# Risultati 5/5



Efficacia del trattamento con Ialuril® Prefill in donne con rUTI a 12 e 36 mesi



\*p < 0,01; \*\*p ≤ 0,001 vs. basale. Elaborazione grafica della tabella precedente.

# Conclusioni



Dopo 12 e 36 mesi di follow-up le 12 pazienti del Gruppo 1 (**in trattamento con Ialuril**) hanno mostrato rispetto al basale:

- una **significativa riduzione** della frequenza degli **episodi di UTI**, del **numero delle minzioni** valutate tramite diario minzionale e dei sintomi soggettivi di **dolore vescicale** (VAS score);
- un **miglioramento significativo** della **frequenza/urgenza minzionale** (PUF score), della **funzione sessuale** e della **qualità della vita** (KHQ score) e un **incremento significativo** della **massima capacità cistometrica vescicale** (MCC).
- Non è stato riportato **nessun evento avverso**.

L'instillazione endovescicale di HA-CS è un trattamento efficace e ben tollerato per i pazienti con cistiti batteriche ricorrenti. Il beneficio clinico è evidente anche 36 mesi dopo la fine del trattamento.

