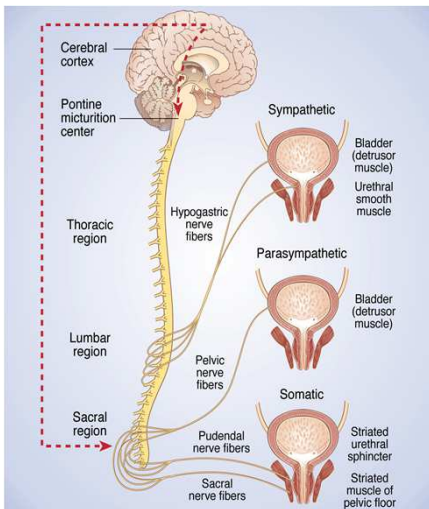


# Αντιμουςκαρινικά και νευρογενής κύστη: Τι γνωρίζουμε και τι μας αγχώνει?



Αθανάσιος Οικονόμου  
Ουρολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας



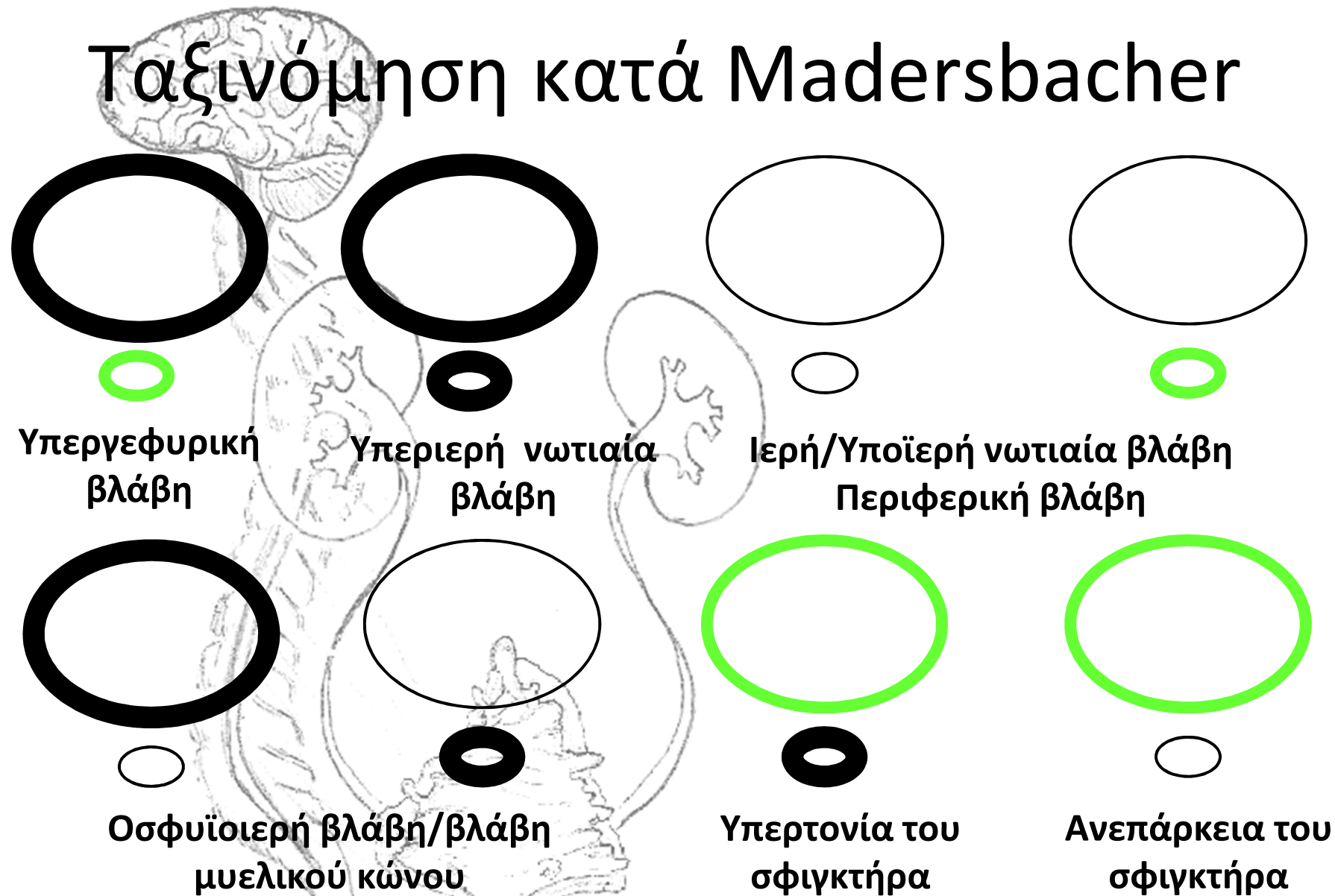
# Σύγκριση συμφερόντων

- Astellas
- Pfizer
- GSK
- Amgen
- Eli-Lilly
- Ferring

# Νευρογενής κύστη και αντιμουςκαρινικά

Σε όλους τους ασθενείς με  
νευρογενή κύστη θα δώσουμε  
αντιμουςκαρινικά?

# Ταξινόμηση κατά Madersbacher



## 2.3.1 Recommendation for clinical practice

The Madersbacher classification system (107, 122) (Figure 2.1) is recommended for clinical practice (Grade of recommendation: B).

# Νευρογενής κύστη και αντιμουςκαρινικά

- Νευρογενής υπερλειτουργική ουροδόχος κύστη
- Ουροδόχος κύστη αυξημένων πιέσεων
- Ουροδόχος κύστη μειωμένης χωρητικότητας
- Ουροδόχος κύστη μειωμένης διατασιμότητας
- Δυσσυνέργεια εξωστήρα-έξω σφιγκτήρα
- Υψηλή πίεση διαφυγής ούρων (DLPP)
  - Ακράτεια ούρων επιτακτικού τύπου-ποιότητα ζωής
  - Κίνδυνος για το ανώτερο ουροποιητικό

# Αντιμετώπιση - Στόχοι

1. Εγκαιρή και κατάλληλη αντιμετώπιση, ώστε να αποφευχθούν:

*Υπερδιάταση ουροδόχου κύστης*

*Λοιμώξεις ουροποιητικού*

*Λιθίαση κύστης*

*Κάκωση ουρήθρας*

# Αντιμετώπιση - Στόχοι

## 2. Προστασία Ανώτερου Ουροποιητικού

- Ικανοποιητική χωρητικότητα και διατασιμότητα
- Πλήρωση με χαμηλές πιέσεις
- Πλήρης κένωση με αποδεκτές πιέσεις χωρίς υποκυστικό κώλυμα

## 3. Εγκράτεια ή Αντιμετώπιση (διαχείριση) της ακράτειας

# Αντιμετώπιση - Στόχοι

4. Αποκατάσταση (τμήματος) λειτουργίας κατώτερου ουροποιητικού
5. Βελτίωση ποιότητας ζωής ασθενών



**Υπεργεφυρική**  
εγκεφαλική (γεφυρική)

**Νωτιαία υπεριορμή**

**σταθερή ή προϊούσα**

**Νωτιαία ιερή**

**CE/ περιφερική**

**Υφιορμή**

**Αρχική εκτίμηση**

- Ιστορικό
- Γενική εκτίμηση, καθώς και της φροντίδας
- Ημερολόγιο ούρησης και βαθμολόγηση συμπτωμάτων
- Λειτουργικό επίπεδο, γνωστική κατάσταση, ποιότητα ζωής, επιθυμία για θεραπεία
- Φυσική εξέταση: οσφυοϊερά δερμοτόμια, ακούσιος/εκούσιος τόνος σφιγκτήρα, βολβοσηραγγώδες αντανάκλασικό, δεξιότητα χεριών
- Γενική ούρων, καλλιέργεια επί ένδειξης
- Απεικονιστικός έλεγχος και νεφρική λειτουργία
- Υπολειπόμενο μετά ούρηση

**Υπερλειτουργική κύστη**  
**χωρίς υπολειπόμενο**

**Ακράτεια προσπαθείας**

**Ακράτεια με σημαντικό**  
**υπολειπόμενο**

Συμπεριφορική θεραπεία

Αντιμουςκαρινικά

Εξωτερικός καθετήρας

Συμπεριφορική θεραπεία

Εξωτερικός καθετήρας

Διαλείποντες καθετηριασμοί

+/- αντιμουςκαρινικά (AM)

Μόνιμος καθετήρας

**Αποτυχία**

επανεκτίμηση / εξειδικευμένη αντιμετώπιση

# Εξειδικευμένη αντιμετώπιση

Υπεργεφυρική εγκεφαλική (γεφυρική)	Νωτιαία υπεριερή	Νωτιαία ιερή	Υφιερή CE/ περιφερική
<b>σταθερή ή προϋούσα</b>			
Παρεμβατική ουροδυναμική: ενδείκνυται η βιντεοουροδυναμική Δυναμική απεικονιστική μελέτη κατώτερου ουροποιητικού			
Υπερλειουργική κύστη Με DSD	Χωρίς DSD	Ακράτεια προσπαθείας σφιγκτηριακή ανεπάρκεια	Ακράτεια με υπόλοιπο Υποσυστολία εξωστήρα ή σφιγκτηριακή υπερλειουργία
Διαλείποντες + <b>AM</b> Μόνιμος καθετ. + <b>AM</b>	Συμπεριφορική Καθετήρας + <b>AM</b> Πρόκληση ούρησης Διαδερμικός νευροερεθισμός	Προγραμματισμένη ούρηση Εξωτερικός καθετήρας	Διαλείποντες καθετ. Κοιλιακή ούρηση Ενδοκυστικός νευροερεθισμός (A-1 αποκλειστής)
SDAF+ IC SDAF+ SARS	Ενδοκυστικό BOTOX Κυστεοπλαστική (Αυτομεγέθυνση κύστης)	Τεχνητός σφιγκτήρας Υποαυχενικό sling / σύγκλειση αυχένα Διογκωτικές ύλες (Υποουρηθρική ταινία)	Ενδοουρηθρικό stent Σφιγκτηροτομή (BOTOX σφιγκτήρα)
Εκτροπή ούρων σε επιλεγμένες περιπτώσεις			

# Νευρογενής κύστη και αντιμουςκαρινικά

Τι γνωρίζουμε? Τι μας αγχώνει?

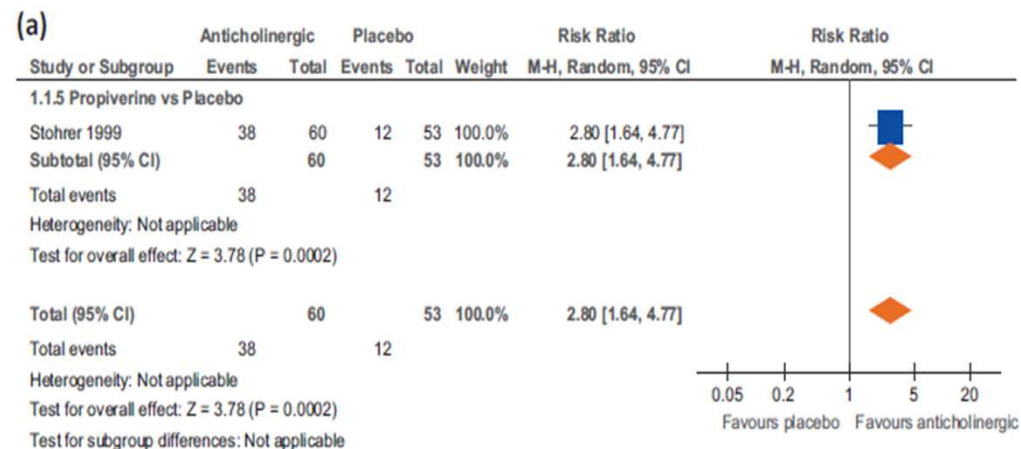
- Ποιο αντιμουςκαρινικό?
- Σε ποια δόση?
- Αποτελεσματικότητα? Τι κάνω αν αποτύχει?
- Ανεπιθύμητες ενέργειες?

# Νευρογενής κύστη και αντιμουςκαρινικά

- 16 RCT μελέτες (5 με άλλο αντιμουςκαρινικό φάρμακο, 8 με εικονικό φάρμακο, 5 με διαφορετικές δόσεις του ίδιου φαρμάκου, 3 με διαφορετική οδό χορήγησης του ίδιου φαρμάκου)
- 960 ασθενείς
- Μέσος χρόνος παρακολούθησης 3.8 εβδομάδες

# Αντιμουςκαρινικά vs εικονικό φάρμακο

- Αναφερόμενη από τους ασθενείς θεραπεία ή βελτίωση (63% αντιμουςκαρινικό vs 22% placebo)



- Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνουρία και στα επεισόδια ακράτειας/24ωρο με βάση τα ημερολόγια ούρησης

# Αντιμουσκαρινικά vs εικονικό φάρμακο

## Στατιστικά σημαντική

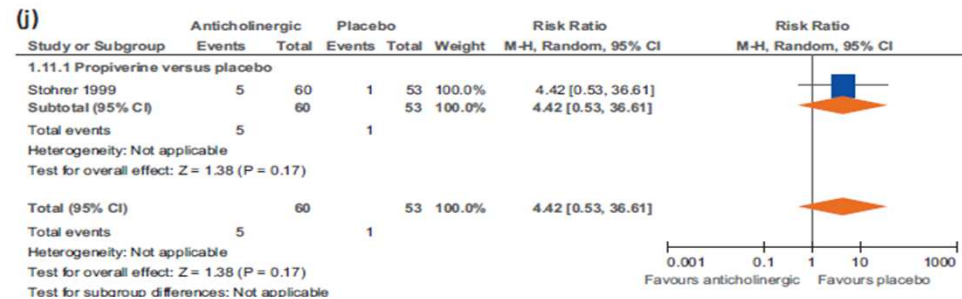
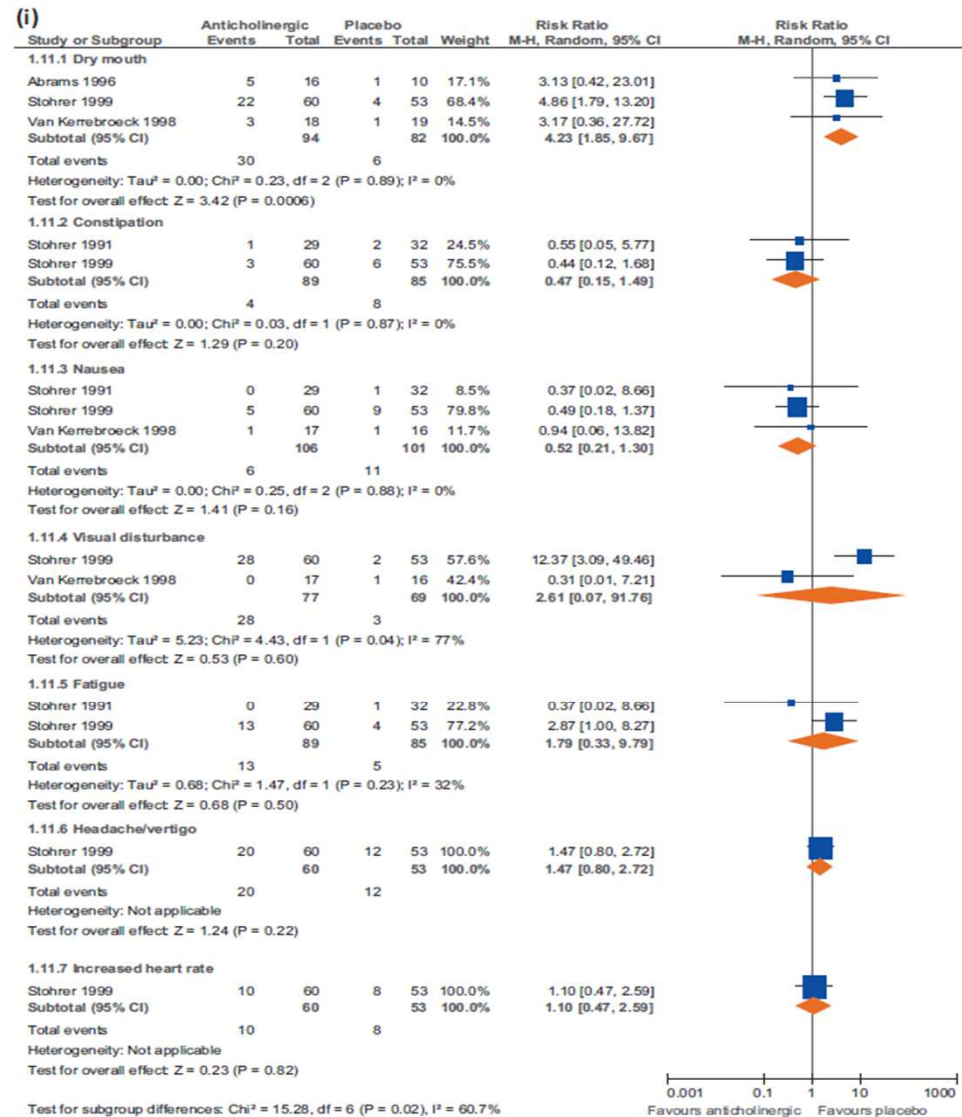
- αύξηση μέγιστης κυστεομανομετρικής χωρητικότητας (MCC)
- αύξηση όγκου στην πρώτη ακούσια συστολή
- μείωση μέγιστης πίεσης του εξωστήρα(MDP)

## Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά

- στη διατασιμότητα
- στον υπολειπόμενο όγκο ούρων

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στην ξηροστομία
- Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά διακοπής της αγωγής



# Αντιμουςκαρινικό vs άλλο αντιμουςκαρινικό

- οξυβουτυνίνη vs προπανθελίνη
- οξυβουτυνίνη vs τρόσπιο
- προπιβερίνη vs οξυβουτυνίνη
- οξυβουτυνίνη vs ενδοκυστική ατροπίνη



# Αντιμουςκαρινικό vs άλλου αντιμουςκαρινικό

**Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην:**

- αναφερόμενη από τους ασθενείς θεραπεία ή βελτίωση
- συχνουρία και στα επεισόδια ακράτειας/24ωρο
- ΑΕ και στα ποσοστά διακοπής της αγωγής
- Ουροδυναμικές παραμέτρους (MCC, MDP, PVR)

# Διαφορετικές δόσεις ίδιου αντιχολινεργικού

Τολτεροδίνη 4mg vs 1 mg, 2mg, 8mg

- Βελτίωση συμπτωματολογίας και ουροδυναμικών παραμέτρων
- Χωρίς διαφορές στις ΑΕ και στη διακοπή αγωγής
- Διαφορές στη MCC και PVR μεταξύ 4 και 8 mg

# Διαφορετικές δόσεις ίδιου αντιχολινεργικού

Τρόσπιο 45mg vs 90 mg, 135mg

- Χωρίς διαφορές στη MCC , MDP και διατασιμότητα
- Χωρίς διαφορές στις ΑΕ

# Διαφορετικές δόσεις ίδιου αντιχολινεργικού

Προπιβερίνη 30mg vs 15 mg, 45mg, 60mg

- Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά
- Διαφορά μόνο στη διατασιμότητα μεταξύ 30 και 60 mg
- Χωρίς διαφορές στις ΑΕ

# Μορφές φαρμάκου-οδοί χορήγησης

Προπιβερίνη ER, IR

Οξυβουτυνίνη per os, ενδοκυστικά

- Χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα και τις ΑΕ

# Σολιφенаκίνη vs οξυβουτυνίνη

## 5 mg σολιφенаκίνης vs 15 mg οξυβουτυνίνης

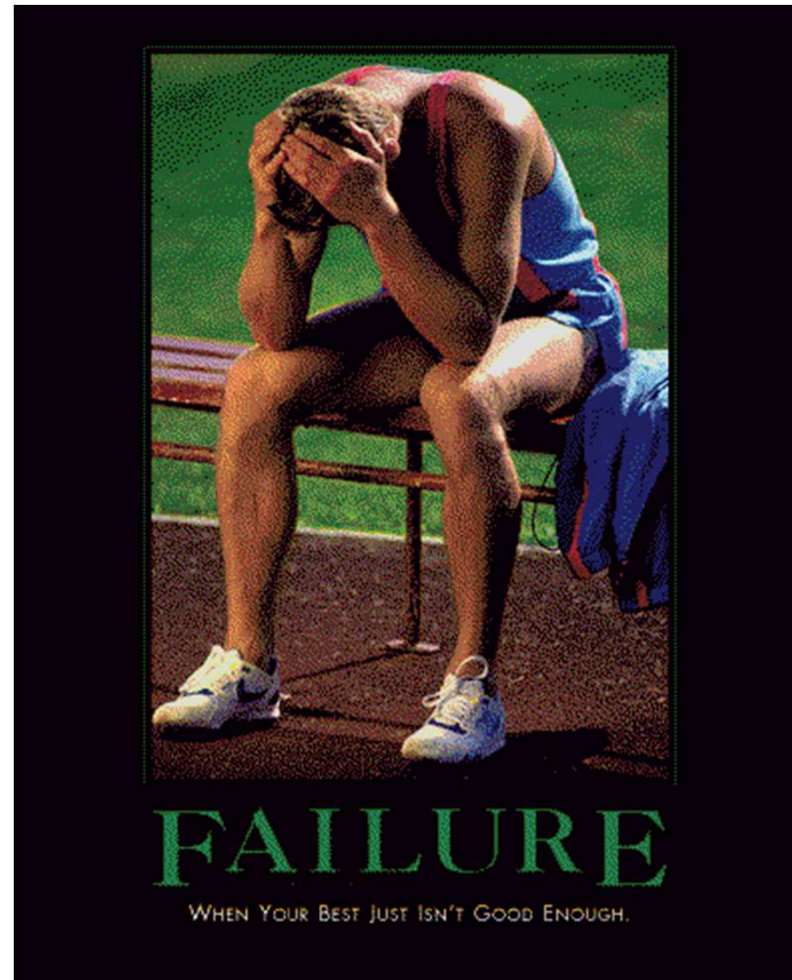
- Παρόμοια βελτίωση ουροδυναμικών παραμέτρων

## 10 mg σολιφенаκίνης vs placebo

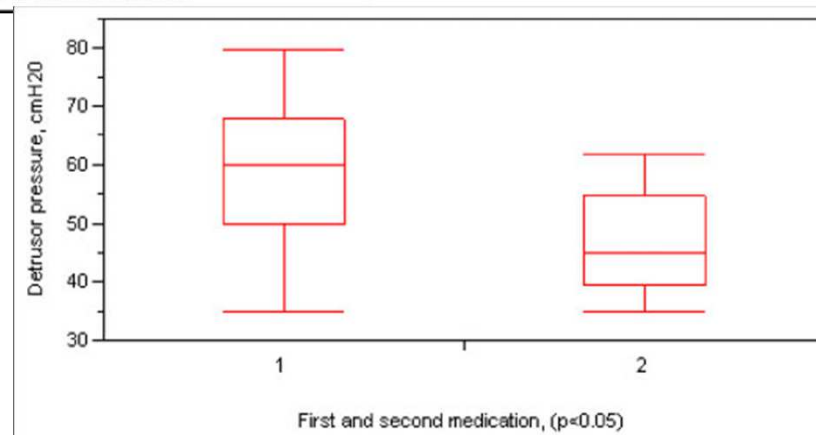
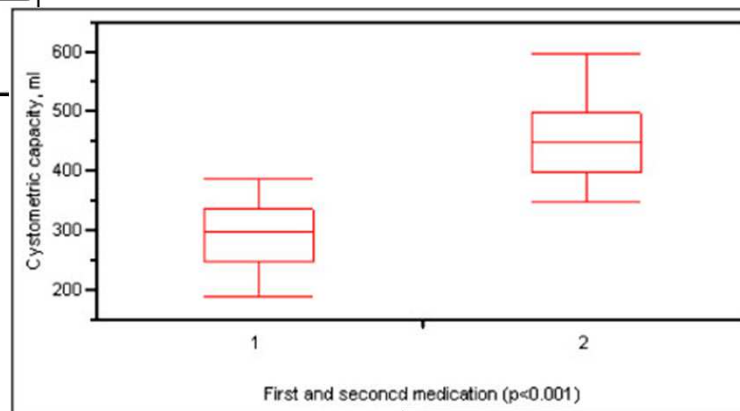
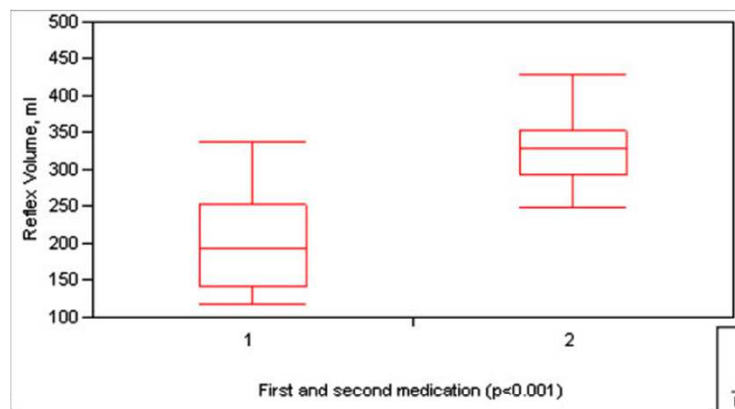
- Αναφερόμενη από τους ασθενείς βελτίωση
- Βελτίωση UDS παραμέτρων
- Χωρίς βελτίωση συχνουρία, ακράτεια, αριθμό ΔΚ
- Χωρίς διαφορά ΑΕ

Amarenco et al, EAU 2012

# Όταν αποτυγχάνει η αρχική θεραπεία?



# Διπλασιασμός δόσης αντιχολινεργικών

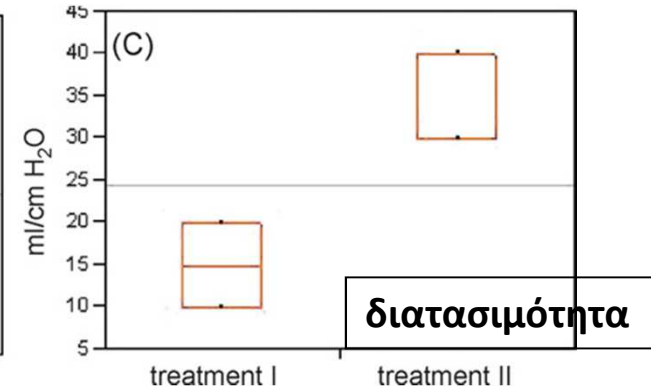
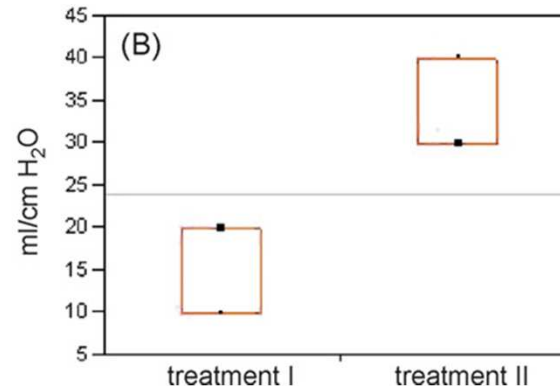
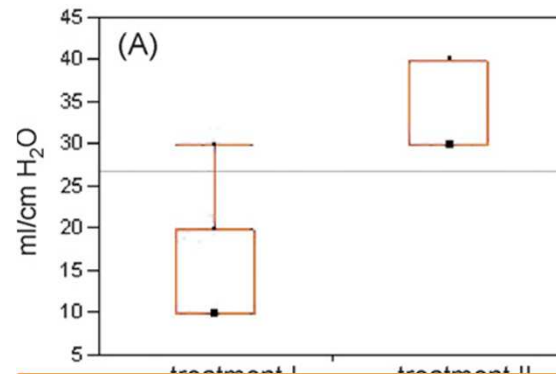
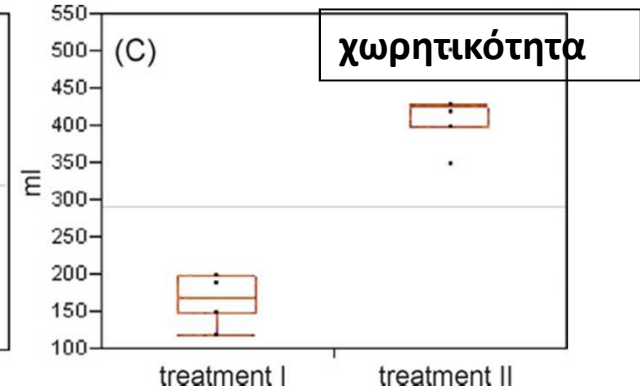
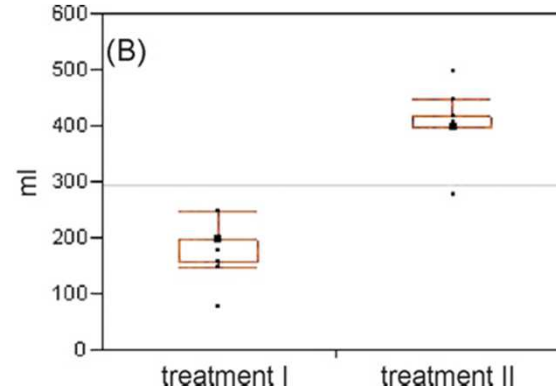
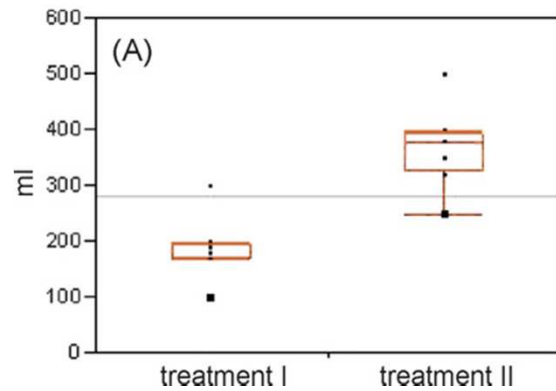


Τολτεροδίνη ή τρόσπιο  
Επιτυχία: 76% ασθενών  
Διακοπή λόγω ΑΕ: 4,8%

*M. Horstmann et al. Neurourol & Urodyn 2006*



# Συνδυασμός υψηλής δόσης 2 αντιχολινεργικών



**ακράτεια**

Bladder diaries mean  
( $\pm$ SD)

Incontinence events/  
day

Before      After

Group A	7.0 (1.5)	0.6 (0.7)**
Group B	7.5 (2.7)	2.0 (1.5)***
Group C	8.6 (2.7)	1.3 (0.9)**

(A): τολτεροδίνη +  
οξυβουτυνίνη  
(B): τρόσπιο +  
τολτεροδίνη  
(C): οξυβουτυνίνη +  
τρόσπιο

85% επιτυχία  
Παρόμοιες ΑΕ

Amend B. Eur Urol. 2008  
53(5):1021-8.

# Τι μας αγχώνει?

- **Αποτελεσματικότητα**
- **Τι κάνω σε αποτυχία?**
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

# Τι μας αγχώνει?

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ξηροστομία, Δυσκοιλιότητα
- Ναυτία, Διαταραχές όρασης, Πονοκέφαλος, Ταχυκαρδία, Κόπωση
- Διαταραχές γνωστικού-νοητικού επιπέδου, διαταραχή προσοχής, μνήμης, άνοια
- Δυσχέρεια ούρησης-αυξημένος υπολειπόμενος όγκος ούρων-επίσχεση ούρων

## Διαταραχές γνωστικού-νοητικού επιπέδου

- Προσοχή στους ασθενείς cognitively impaired
- Κίνδυνος επιδείνωσης διαταραχών μνήμης, έναρξης συγκυτικού επεισοδίου, διαταραχών προσοχής και συγκέντρωσης, διαταραχές ύπνου

## Διαταραχές γνωστικού-νοητικού επιπέδου

- **Τρόσπιο** (δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό)
- **Δαριφενακίνη** (υπερεκλεκτικός Μ3-αναστολέας)
- **Σολιφενακίνη, τολτεροδίνη** (χωρίς διαταραχές γνωστικού επιπέδου σε φυσιολογικούς ενήλικες και ηλικιωμένους με OAB)
- **Φεσοτεροδίνη**

## Δυσχέρεια ούρησης-αυξημένος υπολειπόμενος όγκος ούρων-επίσχεση ούρων

- Δράση στις αισθητικές ίνες (Α-δ και C)
- Σπάνια τα επεισόδια επίσχεσης
- Προσοχή σε ασθενείς
  - με υπεργεφυρικές βλάβες (κυρίως σε άνδρες με πιθανή συνυπάρχουσα υποकुστική απόφραξη ή ασθενείς με δυσλειτουργική ούρηση)
  - με υπερϊερές βλάβες με DSD ή δυσλειτουργική ούρηση (ΣΚΠ, μυελίτιδες, κακώσεις NM ...)
- Χωρίς πρόβλημα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαλείποντες καθετηριασμούς

## Δυσχέρεια ούρησης-αυξημένος υπολειπόμενος όγκος ούρων-επίσχεση ούρων

- Τακτική παρακολούθηση (ουροροομετρία, έλεγχος υπολειπόμενου όγκου ούρων)
- Μείωση δόσης αντιμουςκαρινικού
- Αλλαγή αντιμουςκαρινικού
- Προσθήκη α-αποκλειστή
- Διαλείποντες καθετηριασμοί

# Αντιχολινεργικά και νευρογενής κύστη: μετα- ανάλυση ελεγχόμενων μελετών

(Madhuvrata P et al, Eur Urol 2012)





# Αντιμουςκαρινικά και νευρογενής κύστη: τα δεδομένα

- Τα αντιμουςκαρινικά αποτελούν τη πρώτη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της νευρογενούς υπερλειτουργίας του εξωστήρα
- Η αποτελεσματικότητα και ασφαλής χρήση τους σε ΝΥΕ έχει τεκμηριωθεί και σε βάθος χρόνου (LOE 1, Grade A)
- Μέγιστες δόσεις

# Αντιμουςκαρινικά και νευρογενής κύστη: τα δεδομένα

- Συχνά ανάγκη συνδυασμού δύο αντιχολινεργικών για μεγιστοποίηση αποτελεσματικότητας (LOE 1, Grade A)
- Εναλλακτικά χορήγηση αντιμουςκαρινικών διαδερμικά ή ενδοκυστικά (LOE 2, Grade B)
- Λίγες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες

# Αντιμουςκαρινικά και νευρογενής κύστη: τα δεδομένα

- Αντιμετώπιση υπερλειτουργίας εξωστήρα
- Μείωση συμπτωμάτων
- Προφύλαξη ανώτερου ουροποιητικού (βελτίωση διατασιμότητας)
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Ξηροστομία- διακοπή αγωγής?
- Οξυβουτυνίνη, τρόσπιο, προπιβερίνη, τολτεροδίνη και προπιβερίνη (LoE:1a)
- Δαριφενακίνη, σολιφενακίνη (open label σε ΣΚΠ)
- Φεσοτεροδίνη ???