

LUFS, Παρεμβατική αντιμετώπιση: Έγχυση αλλαντικής τοξίνης

Απόστολος Αποστολίδης

Αναπλ. Καθ. Ουρολογίας-Νευροουρολογίας ΑΠΘ

Β' Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ



Έντυπο δήλωσης συμφερόντων



- Πολυκεντρικά ή αυτόνομα ερευνητικά πρωτόκολλα
- Συμβουλευτική
- Τιμητική αμοιβή για ομιλίες
- Κάλυψη συνεδριακών συμμετοχών
 - Astellas Pharma, Inc.,
 - Pfizer Inc,
 - Μαυρογένης Ελλάς (Coloplast GR)
 - Galenica

24 Αυγούστου 2011 – FDA

Το *BOTOX*[®] (ONABOTULINUMTOXINA) λαμβάνει
έγκριση από τον Αμερικανικό FDA για την
αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων σε ασθενείς με
νευρολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων της
πολλαπλής σκλήρυνσης και των κακώσεων του
νωτιαίου μυελού...

Θεραπεία β' γραμμής

... σε ενήλικες που παρουσιάζουν ανεπαρκή
ανταπόκριση ή έλλειψη ανεκτικότητας σε
αντιχολινεργικό φάρμακο

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ΒΟΤΟΧ ενδείκνυται για τη θεραπεία:

του βλεφαρόσπασμου, του ημίσπασμου προσώπου και των συσχετιζόμενων εστιακών δυστονιών.

της αυχενικής δυστονίας (σπαστικό ραιβόκρανο).

της εστιακής σπαστικότητας:

- που σχετίζεται με δυσμορφία άκρου ποδός (ιπποποδία) στη σπαστικότητα από εγκεφαλική παράλυση παιδιών ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερα.
- καρπού και χεριού σε ενήλικες μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

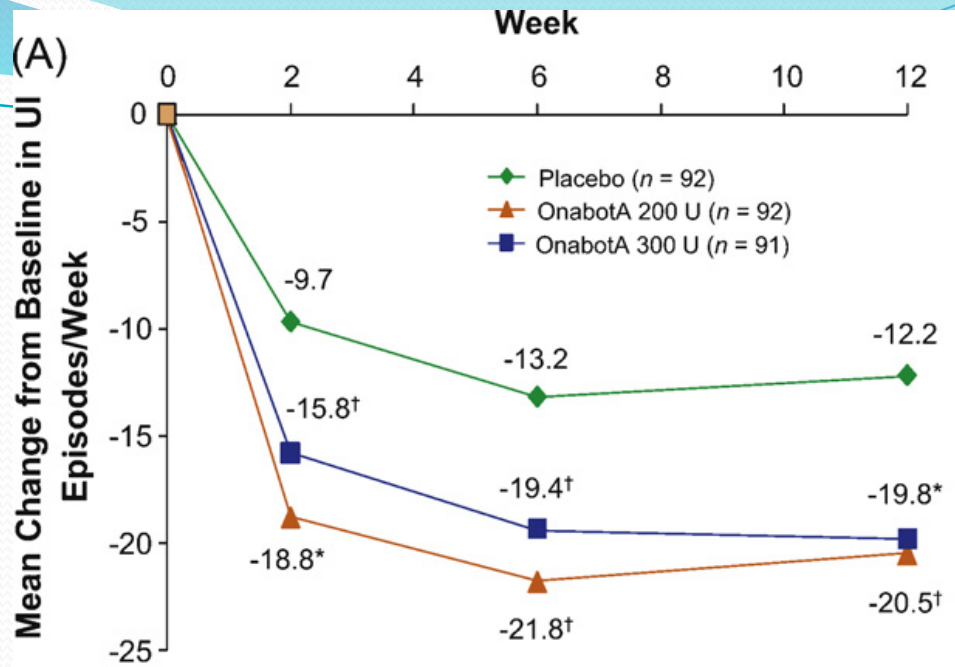
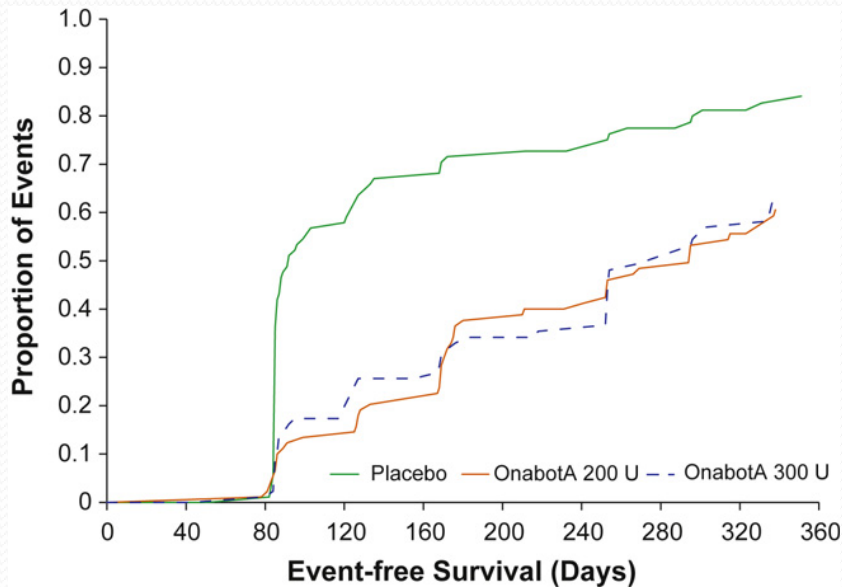
της επιμένουσας σοβαρής πρωτοπαθούς μασχαιαίας υπεριδρωσίας, η οποία παρεμποδίζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και δεν ανταποκρίνεται σε τοπική θεραπεία.

των δυσλειτουργιών της ουροδόχου κύστης:

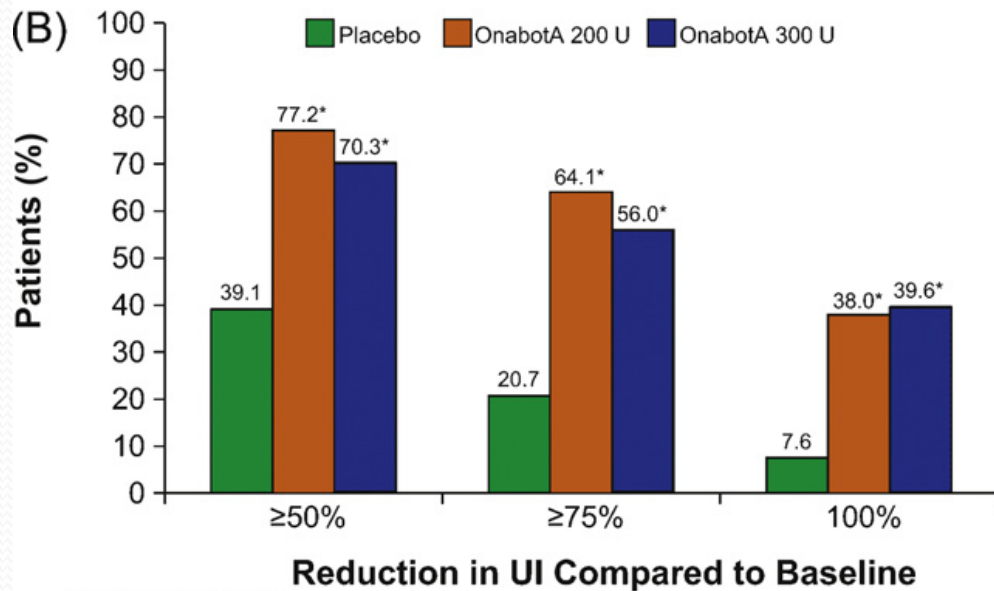
- ιδιοπαθής υπερδραστήρια ουροδόχος κύστη με συμπτώματα ακράτειας ούρων, επιτακτικής και συχνής ούρησης σε ενήλικες ασθενείς που έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή μη ανεκτικότητα σε αντιχολινεργικά φάρμακα.
- της ακράτειας ούρων σε ενήλικες με νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα ως αποτέλεσμα νευρογενούς ουροδόχου κύστης, λόγω σταθερής κάκωσης κάτωθεν της αυχενικής μοίρας του νωτιαίου μυελού ή σκλήρυνσης κατά πλάκας.



Μελέτες έγκρισης: 200 vs 300 U Botox

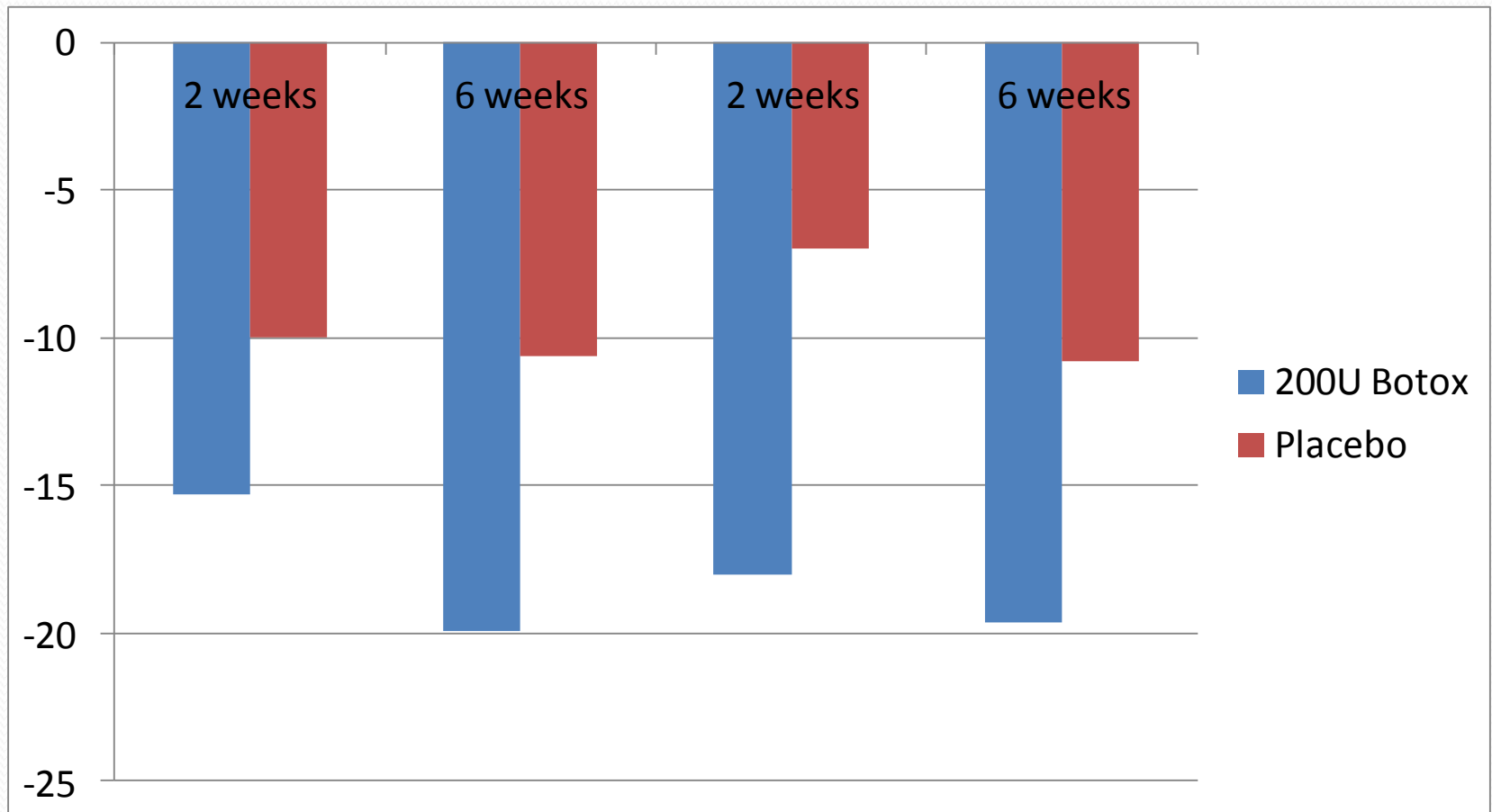


* $p < 0.001$; † $p < 0.01$ vs placebo.



* $p < 0.001$ vs placebo.

Μελέτες φάσης III: επίδραση στα εβδομαδιαία επεισόδια ακράτειας



691 ασθενείς – 381 πολλαπλή σκλήρυνση, 310 κάκωση N.M.

Πολλαπλή σκλήρυνση έναντι κακώσεων N.M.

| Parameter, mean (SD) | MS subpopulation | | | SCI subpopulation | | |
|---|------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Placebo (n = 50) | OnabotA 200 U (n = 53) | OnabotA 300 U (n = 51) | Placebo (n = 42) | OnabotA 200 U (n = 39) | OnabotA 300 U (n = 40) |
| UI episodes per week ^a | | | | | | |
| Baseline | 35.8 (30.9) | 34.5 (18.5) | 33.1 (21.1) | 37.8 (30.8) | 29.8 (18.2) | 28.8 (13.3) |
| Week 2 | -13.8 (19.6) | -23.8 (16.7) [†] | -19.2 (21.0) [†] | -4.7 (14.2) | -12.1 (14.2) [†] | -11.6 (30.7) [†] |
| Week 6 | -18.1 (23.3) | -25.9 (18.8) [†] | -24.4 (22.8) [†] | -7.5 (13.2) | -16.1 (15.5) [†] | -12.9 (27.9) [†] |
| Week 12 | -15.5 (27.4) | -24.2 (18.9) [†] | -23.7 (17.8) [†] | -8.2 (12.7) | -15.3 (17.9) | -14.6 (18.5) [†] |
| Volume/void, ml ^b | | | | | | |
| Baseline | 121.8 (64.4) | 115.3 (80.1) | 130.6 (68.1) | 179.7 (114.6) | 217.2 (124.8) | 215.7 (149.4) |
| Week 2 | 19.0 (55.2) | 75.1 (115.7) [†] | 75.1 (136.7) [†] | 4.8 (88.0) | 28.4 (116.3) | 46.6 (146.0) |
| Week 6 | 27.5 (75.6) | 128.5 (117.7) [†] | 112.9 (148.6) [†] | 1.7 (85.4) | 82.5 (119.9) [†] | 86.9 (165.1) [†] |
| Week 12 | 27.4 (69.7) | 119.8 (117.5) [†] | 108.6 (142.9) [†] | 14.0 (77.8) | 86.7 (127.8) [†] | 89.5 (139.4) [*] |
| MCC, ml ^c | | | | | | |
| Baseline | 236.2 (141.6) | 239.1 (161.5) | 251.0 (167.3) | 265.2 (136.5) | 258.4 (127.6) | 241.6 (123.9) |
| Week 6 | 28.4 (121.6) | 159.2 (156.9) [*] | 168.7 (179.0) [*] | -21.9 (167.8) | 153.8 (177.7) [*] | 140.6 (195.3) [*] |
| P _{detmaxIDC} , cm H ₂ O ^{c,d} | | | | | | |
| Baseline | 37.8 (27.4) | 38.7 (31.5) | 36.5 (32.2) | 45.8 (35.0) | 69.4 (45.8) | 49.2 (33.6) |
| Week 6 | 8.8 (43.0) | -14.6 (36.0) [†] | -20.2 (22.9) [†] | 3.2 (40.3) | -45.6 (56.0) | -34.1 (41.1) |
| V _{PmaxIDC} , ml ^{c,e} | | | | | | |
| Baseline | 191.3 (128.5) | 181.2 (131.9) | 190.1 (132.1) | 225.0 (136.3) | 224.3 (116.8) | 193.0 (106.5) |
| Week 6 | 17.2 (117.2) | 191.0 (152.1) [*] | 217.3 (213.5) [*] | -4.2 (168.5) | 170.6 (189.9) [†] | 172.6 (212.2) [†] |
| DC, ml/cm H ₂ O ^c | | | | | | |
| Baseline | 56.1 (69.0) | 61.1 (60.5) | 77.3 (93.9) | 60.5 (85.3) | 45.7 (67.2) | 47.9 (76.4) |
| Week 6 | 15.3 (106.0) | 104.4 (166.5) [†] | 92.0 (173.8) [†] | -15.7 (82.5) | 23.0 (129.8) | 14.3 (75.6) |
| Patients with no IDC, % | | | | | | |
| Week 6 | 16.7 | 66.0 | 65.3 | 18.4 | 62.2 | 51.4 |

Η αλλαντική τοξίνη σε αριθμούς: ιατρική με βάση τα δεδομένα

| Indication | LOE 1 & 2 (No studies) | LOE 1 & 2 (No patients) | LOE 3 (No studies) | LOE 3 (No patients) |
|------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|
| NDO | 12 | 874 | 41 | 1840 |
| OAB | 16 | 1380 | 40 | 2673 |
| LUTS/BPE | 7 | 582 | 9 | 312 |
| DSD | 2 | 50 | 6 | 130 |
| BPS/IC | 3 | 78 | 11 | 285 |
| NDO paed | 3 | 131 | 10 | 237 |
| OAB paed | 0 | 0 | 4 | 120 |
| DSD paed | 0 | 0 | 2 | 36 |

Αποτελεσματικότητα & ασφάλεια σε νευρογενή κύστη: συστηματική ανασκόπηση (*Mangera, Apostolidis et al., Eur Urol 2014*)

| All studies (SEM) | LOE | No studies/ No patients | %Δ daily leak | %Δ daily catheterisation | %Δ MCC | %Δ RV | %Δ MDP | %UTI |
|---|-------|----------------------------|---------------|--------------------------|--------------|------------------|-------------|------------------|
| Placebo | 1 | 6/313 | -19(10) | -2 | 13(10) | 21 | -2(6) | 33 |
| All BTX-A | 1 & 2 | 12/ 874 | -63(3) | -18(4) | 68(6) | 61(11) | -42(9) | 39 |
| All BTX-A | 3 | 41/ 1840 | -80(4) | -18(7) | 86(9) | 74(8) | -42(6) | 10 |
| P value Placebo Vs LOE ₁ | | | 0.006 | 0.01 | 0.002 | <0.001 | 0.01 | 0.3 |
| P value LOE ₁ Vs LO _{2&3} | | | 0.01 | 0.94 | 0.1 | 0.36 | 0.98 | <0.001 |
| BOTOX all | 1&2 | 10/752 | -63(5) | -18(4) | 72(5) | 48(13) | -40(9) | 39 |
| BOTOX all | 3 | 33/1400 | -77(4) | -20(5) | 91(12) | 71(8) | -41(8) | 13 |
| P value | | | 0.03 | 0.77 | 0.22 | 0.19 | 0.94 | <0.001 |
| BOTOX 300iu | 1&2 | 8/383 | -71(5) | -17(6) | 70(5) | 49(23) | -31(15) | 38 |
| BOTOX 300iu | 3 | 25/1156 | -82(4) | -24(4) | 77(10) | 108(47) | -40(10) | 14 |
| P value | | | 0.09 | 0.4 | 0.49 | 0.3 | 0.66 | 0.006 |
| Dysport all | 1&2 | 3/122 | | | 27 (3) | 56(19) | | |
| Dysport all | 3 | 8/433 | | | 74 (7) | 91(5) | | |
| P value | | | | | 0.006 | 0.34 | | |

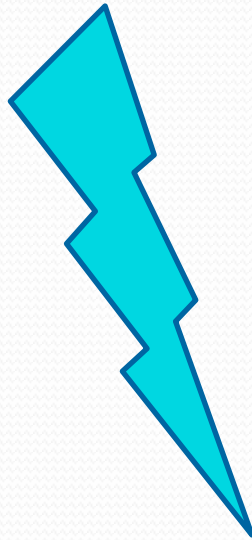
Αποτελεσματικότητα & ασφάλεια σε ΟΑΒ:

συστηματική ανασκόπηση (*Managera, Apostolidis et al., Eur Urol 2014*)

| All studies (SEM) | LOE | No studies/ No patients | %Δ daily frequency | %Δ daily urgency | %Δ daily leak | %Δ MCC | %Δ MDP | %ISC | %UTI |
|---|-------|----------------------------|--------------------|------------------|------------------|--------------|-------------|------------------|------------------|
| Placebo | 1 | 9/772 | -5(2) | -19(3) | -13(5) | -2(10) | 17(17) | 0 | 7 |
| All BTX-A | 1 & 2 | 16/ 1380 | -29(3) | -38(6) | -59(4) | 32(5) | -31(6) | 12 | 21 |
| All BTX-A | 3 | 40/2673 | -40(4) | -49(8) | -69(6) | 58(7) | -29(6) | 16 | 14 |
| P value Placebo Vs LOE ₁ | | | <0.001 | 0.02 | <0.001 | 0.01 | 0.04 | <0.001 | <0.001 |
| P value LOE ₁ Vs LO _{2&3} | | | 0.08 | 0.3 | 0.15 | 0.003 | 0.88 | <0.001 | 0.01 |
| BOTOX all | 1&2 | 15/1358 | -29(3) | -38(6) | -59(4) | 28(4) | -23(5) | 12 | 21 |
| BOTOX all | 3 | 34/2302 | -38(5) | -51(9) | -70(6) | 59(7) | -29(7) | 13 | 14 |
| P value | | | 0.12 | 0.27 | 0.14 | <0.001 | 0.49 | 0.4 | 0.01 |
| BOTOX 200iu | 1&2 | 5/195 | -40(9) | -69(6) | -68(14) | 52(11) | -34(10) | 24 | 34 |
| BOTOX 200iu | 3 | 15/847 | -34(4) | -49(15) | -79(10) | 59(18) | -19(12) | 31 | 10 |
| P value | | | 0.53 | 0.3 | 0.53 | 0.79 | 0.38 | 0.08 | <0.001 |
| BOTOX 100iu | 1&2 | 10/886 | -28 | -30(6) | -55(4) | 23(4) | | 7 | 18 |
| BOTOX | 3 | 8/744 | -38 | -51(33) | -63(9) | 56(6) | | 10 | 16 |

Διάρκεια θεραπευτικού αποτελέσματος

200U Botox
42-48 εβδ.



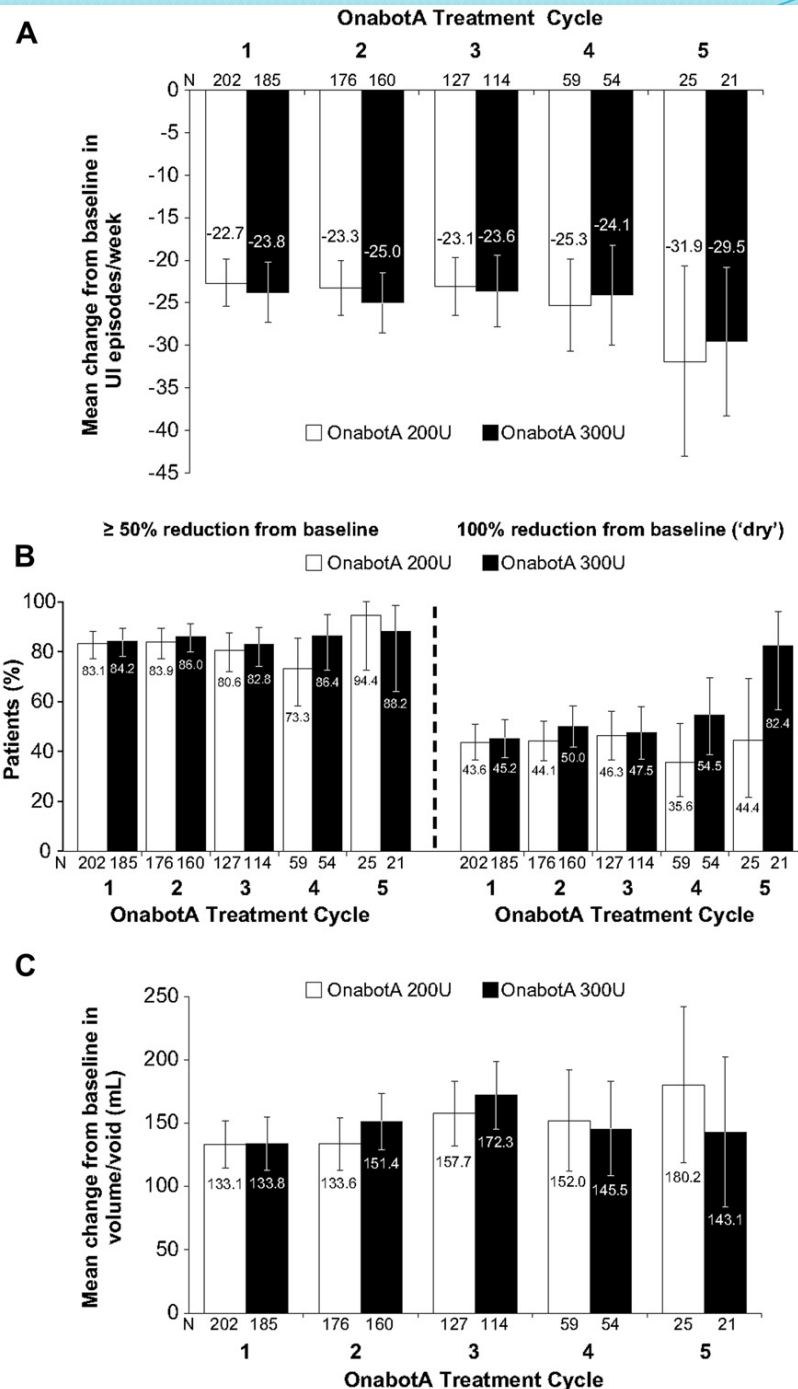
Εικονικό φάρμακο
13-18 εβδ.

Διατήρηση θεραπευτικού αποτελέσματος: κλινικές παράμετροι

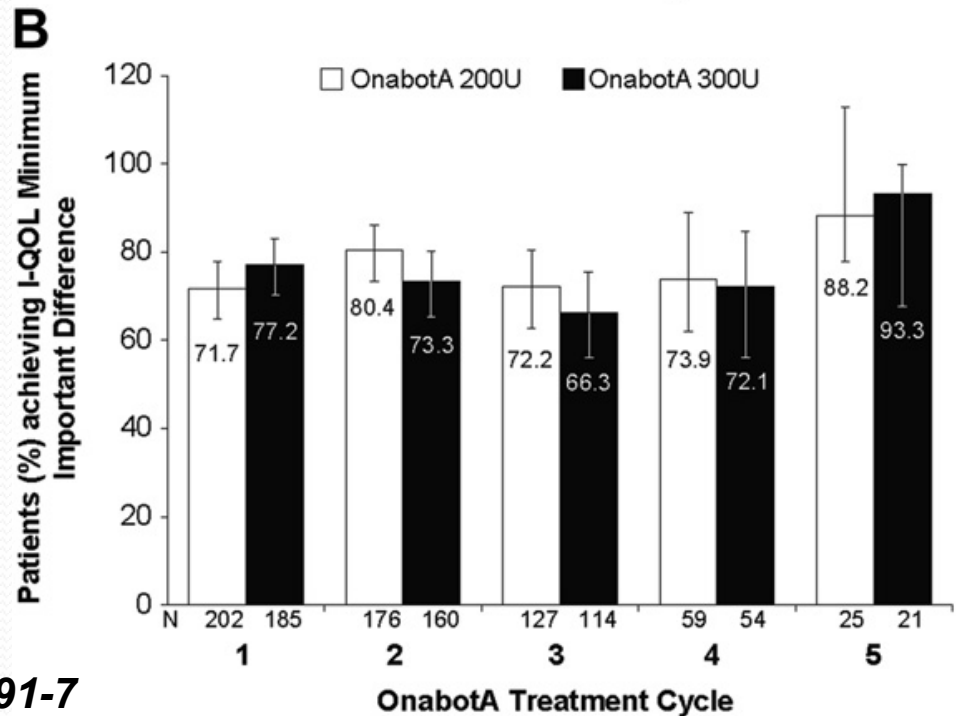
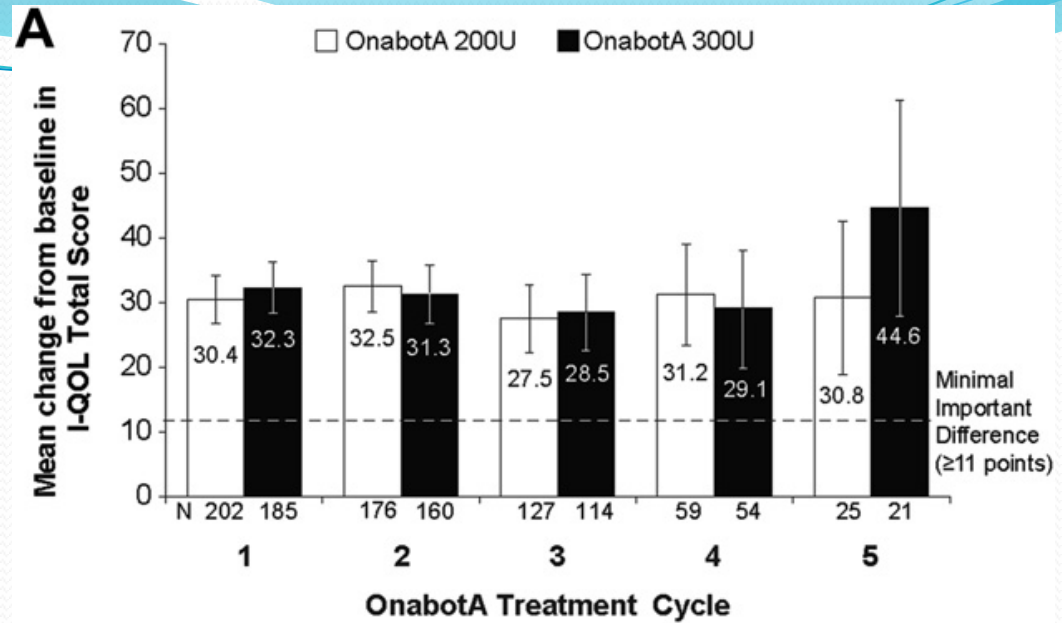
- 5 θεραπευτικοί κύκλοι με
200 IU ή 300 IU ΒΟΤΟΧ

- 6 εβδ. μετά ΒΟΤΟΧ

Kennely M, et al. Urology 2013; 81(3):491-7



Ποιότητα ζωής: βελτίωση με κάθε νέο κύκλο θεραπείας



Διάρκεια θεραπευτικού αποτελέσματος σε επαναληπτικές θεραπείες

| | OnabotA Treatment Cycle | | | | | | | | | |
|---|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| Treatment cycle not yet completed (%) | 10.1% | | 22.0% | | 44.4% | | 54.0% | | 43.5% | |
| Drug dosage (U) | 200 (n = 202) | 300 (n = 185) | 200 (n = 176) | 300 (n = 160) | 200 (n = 127) | 300 (n = 114) | 200 (n = 59) | 300 (n = 54) | 200 (n = 25) | 300 (n = 21) |
| Patients requesting retreatment* (n) | 129 | 107 | 93 | 72 | 53 | 47 | 25 | 20 | 15 | 8 |
| Mean interval to retreatment request (wk) | 36.3 | 34.0 | 36.1 | 37.9 | 26.3 | 25.2 | 23.0 | 23.2 | 20.9 | 17.6 |

Αποτυχία Θεραπείας

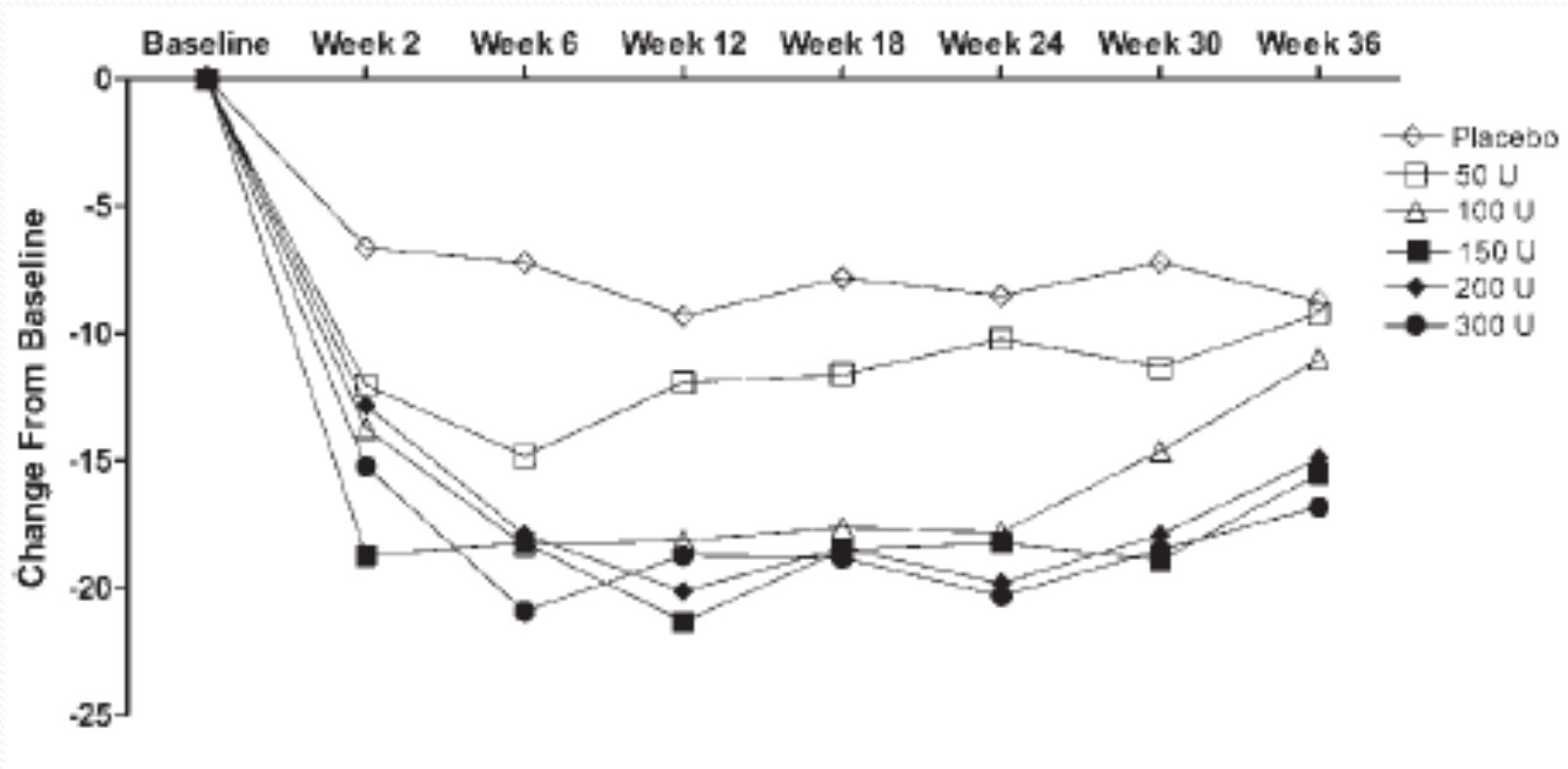
- **Αποτυχία:** BOTOX 6-25% - Dysport 10-32%
 - Mangera et al, Eur Urol 2011
- **Παράγοντες αποτυχίας:**
 - Μειωμένη ευενδοτότητα;
 - Ουροδυναμική – ίνωση τοιχώματος
 - Υψηλή ενδοκυστική πίεση (>110 cmH₂O)
 - δείκτης ανάγκης υψηλότερης δόσης ΒΤΧ-Α;
 - Ανάπτυξη αντισωμάτων μετά από επαναληπτικές θεραπείες;

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Γενικευμένη μυϊκή αδυναμία/παραπάρεση:
 - 0,005% με BOTOX
 - 0,026% με Dysport
 - Παροδική, μέχρι 2 μήνες, δοσο-εξαρτώμενη
- De novo ανάγκη διαλειπόντων καθετηριασμών:
 - 12-22% με εικονικό φάρμακο
 - 30-47% με 200U
 - 42-49% με 300U
- Αιματουρία, δυσκοιλιότητα, συμπτώματα γρίππης
- Μείωση όγκου εκσπερματίσματος, αλλά βελτίωση ποιότητας σπέρματος;

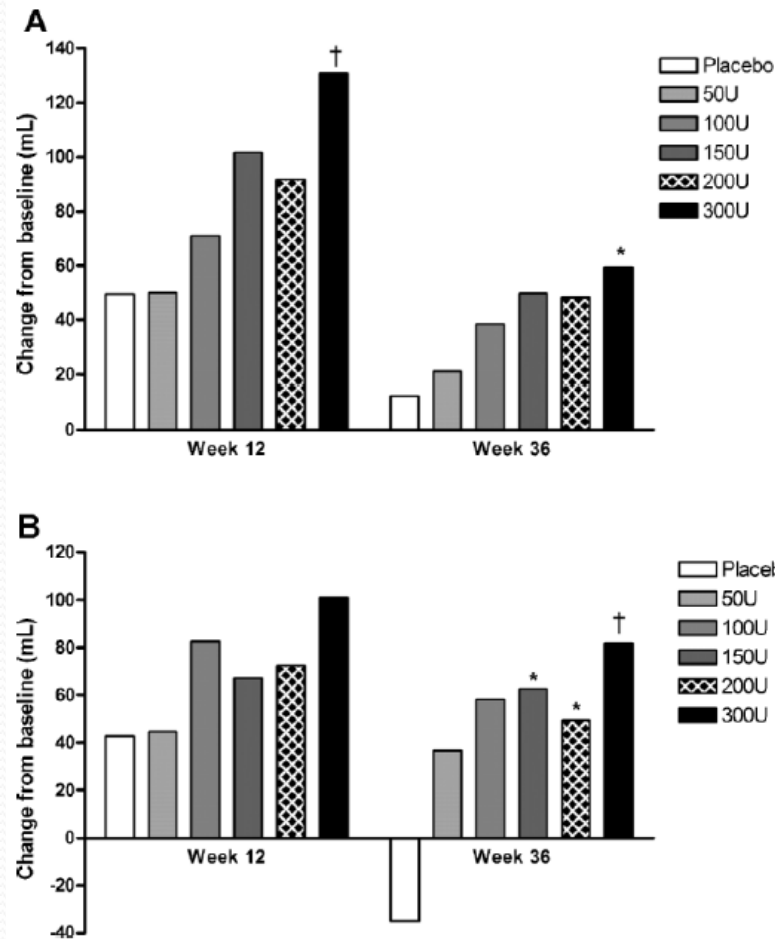
| | Placebo (n = 90) | OnabotA 200 U (n = 91) | OnabotA 300 U (n = 89) | | | |
|---|---------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| During the first 12 wk, n (%) [*] | | | | | | |
| All AEs | 50 (55.6) | 63 (69.2) | 68 (76.4) | | | |
| AEs with incidence \geq 5% | | | | | | |
| UTI | 20 (22.2) | 25 (27.5) | 34 (38.2) | | | |
| Urinary retention | 3 (3.3) | 18 (19.8) [†] | 28 (31.5) [†] | | | |
| Haematuria | 3 (3.3) | 5 (5.5) | 7 (7.9) | | | |
| Dysuria | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 5 (5.6) | | | |
| Constipation | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 5 (5.6) | | | |
| Treatment cycle 1 overall | | | | | | |
| Median duration of treatment cycle, wk | 25.4 | 49.9 | 51.4 | | | |
| All AEs, n (%) | 67 (74.4) | 79 (86.8) | 79 (88.8) | | | |
| AEs with incidence \geq 5%, n (%) | | | | | | |
| UTI | 36 (40.0) | 51 (56.0) [†] | 57 (64.0) [†] | | | |
| Urinary retention | 3 (3.3) | 18 (19.8) [†] | 28 (31.5) [†] | | | |
| Haematuria | 4 (4.4) | 5 (5.5) | 9 (10.1) | | | |
| Fatigue | 1 (1.1) | 8 (8.8) [†] | 3 (3.4) | | | |
| Dysuria | 2 (2.2) | 5 (5.5) | 7 (7.9) | | | |
| Nasopharyngitis | 3 (3.3) | 6 (6.6) | 6 (6.7) | | | |
| Constipation | 2 (2.2) | 5 (5.5) | 6 (6.7) | | | |
| Diarrhoea | 6 (6.7) | 3 (3.3) | 6 (6.7) | | | |
| Muscle spasms | 1 (1.1) | 4 (4.4) | 6 (6.7) | | | |
| Muscular weakness | 1 (1.1) | 6 (6.6) | 4 (4.5) | | | |
| Pyrexia | 3 (3.3) | 6 (6.6) | 1 (1.1) | | | |
| Arthralgia | 5 (5.6) | 3 (3.3) | 1 (1.1) | | | |
| Influenza | 0 (0.0) | 5 (5.5) [†] | 1 (1.1) | | | |
| Urinary incontinence | 2 (2.2) | 5 (5.5) | 1 (1.1) | | | |
| Pain in extremity | 3 (3.3) | 5 (5.5) | 2 (2.2) | | | |
| | MS Patients | | | | | |
| | SCI Patients | | | | | |
| | Placebo (n = 50) | OnabotA 200 U (n = 53) | OnabotA 300 U (n = 50) | Placebo (n = 40) | OnabotA 200 U (n = 38) | OnabotA 300 U (n = 39) |
| UTI and urinary retention AEs by aetiology, n (%) | | | | | | |
| UTI | 16 (32.0) | 31 (58.5) [†] | 35 (70.0) [†] | 20 (50.0) | 20 (52.6) | 22 (56.4) |
| Urinary retention | 2 (4.0) | 16 (30.2) [†] | 27 (54.0) [†] | 1 (2.5) | 2 (5.3) | 1 (2.6) |

Γιατί 100 μονάδες στην ΟΑΒ/ΙΔΟ; Κλινική αποτελεσματικότητα



Οι 100 IU BOTOX ήταν η χαμηλότερη δόση που πέτυχε συμπτωματική ανακούφιση επαρκούς διάρκειας

Γιατί 100 μονάδες στην ΟΑΒ/ΙΔΟ; Ουροδυναμικά αποτελέσματα



Απουσία σημαντικής βελτίωσης σε UDS παραμέτρους σε συνάρτηση με τα κλινικά συμπτώματα σε δόσεις >150 IU BOTOX

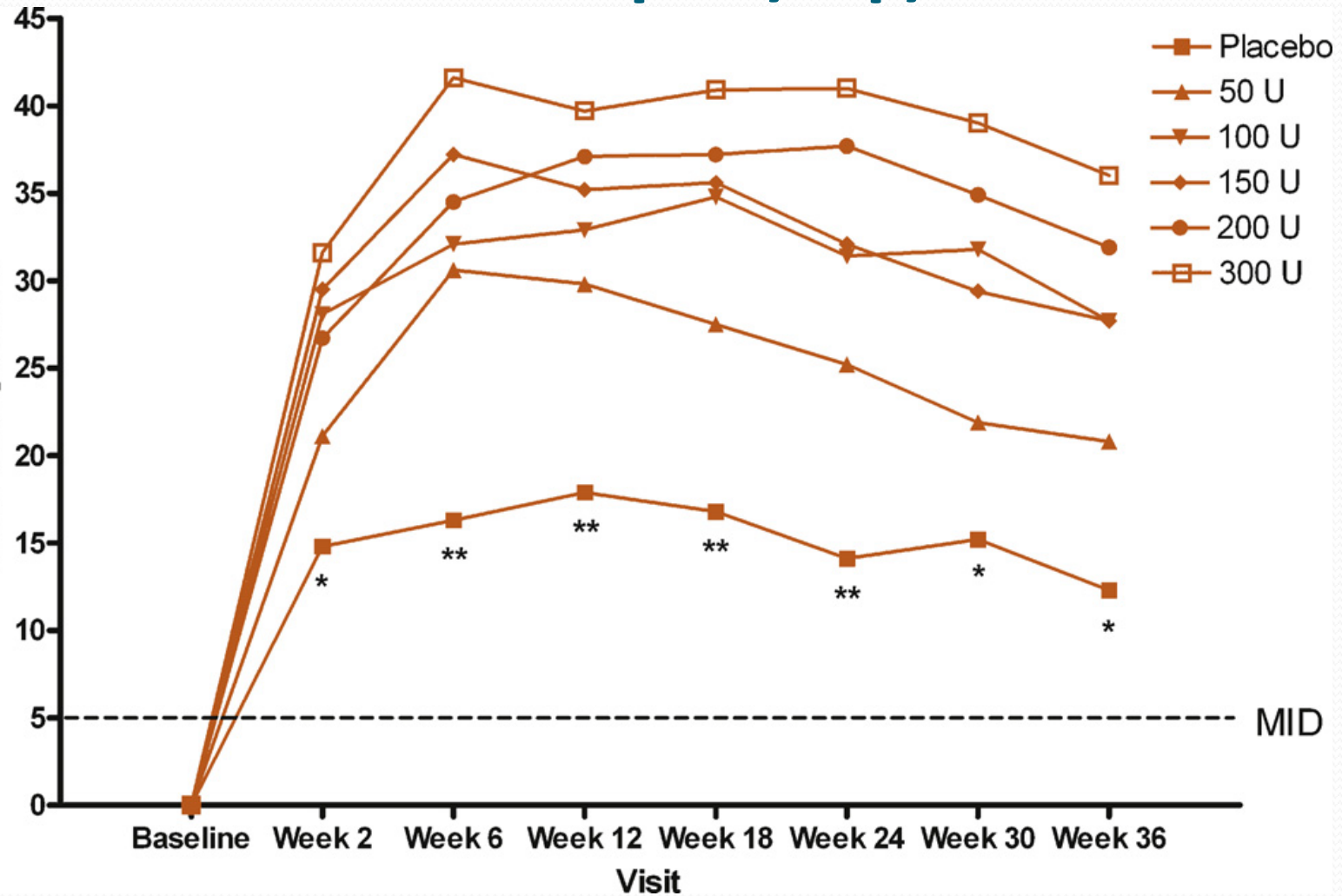
Ronver E., et al.

Γιατί 100 μονάδες στην ΟΑΒ/ΙΔΟ; Ανεπιθύμητες ενέργειες

| | Placebo | OnabotulinumtoxinA Dose | | | | |
|--|---------------|-------------------------|--------------|------------|--------------|------------|
| | | 50 U | 100 U | 150 U | 200 U | 300 U |
| No. pts | 43 | 56 | 55 | 50 | 52 | 55 |
| Total No. AEs (%) | 33 (76.7) | 44 (78.6) | 44 (80.0) | 39 (78.0) | 44 (84.6) | 46 (83.6) |
| No. treatment related AEs (%) | 8 (18.6) | 17 (30.4) | 20 (36.4) | 20 (40.0) | 20 (38.5) | 22 (40.0) |
| No. UTIs (%) | 7 (16.3) | 19 (33.9) | 20 (36.4) | 22 (44.0) | 25 (48.1) | 19 (34.5) |
| No. urinary retention (%)* | 1 (2.3) | 5 (8.9) | 10 (18.2) | 14 (28.0) | 12 (23.1) | 14 (25.5) |
| No. residual urine/residual urine vol (%) | 0 (0.0) | 3 (5.4) | 2 (3.6) | 3 (6.0) | 4 (7.7) | 2 (3.6) |
| No. PVR ≥200 ml or greater (%) | 0 (0.0) | 7 (12.5) | 8 (14.5) | 10 (20.0) | 15 (28.8) | 15 (27.3) |
| No. PVR related catheterization (%)† | 0 (0.0) | 3 (5.4) | 6 (10.9) | 10 (20.0) | 11 (21.2) | 9 (16.4) |
| Median days PVR related catheterization (range)‡ | Not available | 30 (5–130) | 113 (16–441) | 57 (3–245) | 179 (35–241) | 15 (4–247) |

Η δόση των 100 IU BOTOX πέτυχε την καλύτερη ισορροπία μεταξύ συμπτωματικής βελτίωσης και κλινικά σημαντικής αύξησης του PVR

Ποιότητα ζωής



Πλατώ στην βελτίωση σε δόσεις $\geq 100-150$ IU BOTOX



Τεχνική ενδοκυστικής ένεσης ΒΟΤΟΧ

Οδηγίες ανασύστασης: σε νευρογενή ακράτεια ούρων*

Ακράτεια ούρων λόγω νευρογενούς υπερδραστηριότητας του εξωστήρα - οδηγίες αραιώσης χρησιμοποιώντας δύο φιαλίδια 100 Μονάδων:

Για τη διευκόλυνση της ανασύστασης, συνιστάται η χρήση ενός φιαλιδίου 200 Μονάδων ή δύο φιαλιδίων 100 Μονάδων.

- Ανασυστήστε δύο φιαλίδια 100 Μονάδων ΒΟΤΟΧ, το καθένα με 6 ml αλατούχου διαλύματος 0,9% χωρίς συντηρητικά και αναδεύστε προσεκτικά τα φιαλίδια.
- Αναρροφήστε 4 ml από κάθε φιαλίδιο σε καθεμία από δύο σύριγγες των 10 ml.
- Αναρροφήστε τα υπόλοιπα 2 ml από κάθε φιαλίδιο σε μια τρίτη σύριγγα των 10 ml.
- Ολοκληρώστε την ανασύσταση προσθέτοντας 6 ml αλατούχου διαλύματος 0,9% χωρίς συντηρητικά σε καθεμία από τις σύριγγες των 10 ml και αναδεύστε προσεκτικά.

Θα προκύψουν τρεις σύριγγες των 10 ml που θα περιέχουν συνολικά 200 Μονάδες ανασυσταθέντος ΒΟΤΟΧ. Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά την ανασύσταση στη σύριγγα. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο αλατούχο διάλυμα.

****Σύμφωνα με ελληνικό φύλλο οδηγιών του προϊόντος***

Οδηγίες ανασύστασης: σε υπερδραστήρια κύστη*

Υπερδραστήρια ουροδόχος κύστη - οδηγίες αραιώσης χρησιμοποιώντας ένα φιαλίδιο 100 Μονάδων:

Για τη διευκόλυνση της ανασύστασης, συνιστάται η χρήση ενός φιαλιδίου 100 Μονάδων ή δύο φιαλιδίων 50 Μονάδων.

- Ανασυστήστε ένα φιαλίδιο των 100 Μονάδων BOTOX, με 10 ml αλατούχου διαλύματος 0,9% χωρίς συντηρητικά και αναδεύστε προσεκτικά το φιαλίδιο.
- Αναρροφήστε τα 10 ml από το φιαλίδιο σε μία σύριγγα των 10 ml.

Θα προκύψει μία σύριγγα των 10 ml που θα περιέχει συνολικά 100 Μονάδες ανασυσταθέντος BOTOX. Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά την ανασύσταση στη σύριγγα. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο αλατούχο διάλυμα.

***Σύμφωνα με ελληνικό φύλλο οδηγιών του προϊόντος**

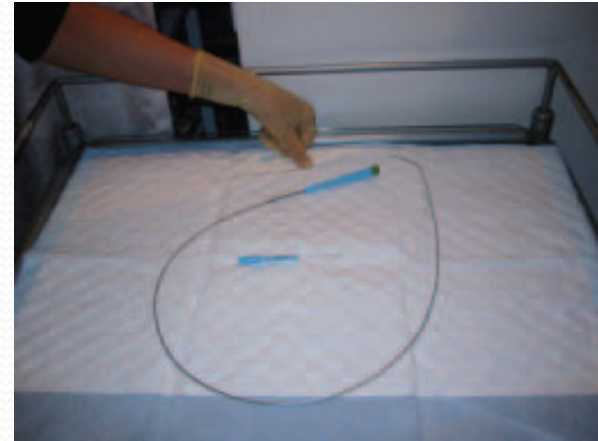
Προετοιμασία ασθενών

- Όπως σε κυστεοσκόπηση ρουτίνας:
 - Διακοπή αντιπηκτικής αγωγής 3 μέρες προ θεραπείας
 - Χρήση λιπαντικού ουρήθρας

- Χρήση ενδοκυστικού αναισθητικού διαλύματος ή γενικής αναισθησίας: ανάλογα με τοπική εμπειρία
- Σε χρήση ενδοκυστικού αναισθητικού (δάλυση 2% lidocaine σε 30-60 ml φυσ.ορού, έγχυση για 20-30 min) συστήνεται έκπλυση της κύστης με NaCl 0.9% πριν την ένεση Botox

Χρήση εύκαμπτου ή άκαμπτου κυστεοσκοπίου; Ανάλογα με την τοπική εξειδίκευση

- Ελάχιστη επεμβατική μέθοδος ενδοξυστικής ένεσης ΒΟΤΟΧ (τεχνική Dasgupta)



Harper et al., BJU Int 2003

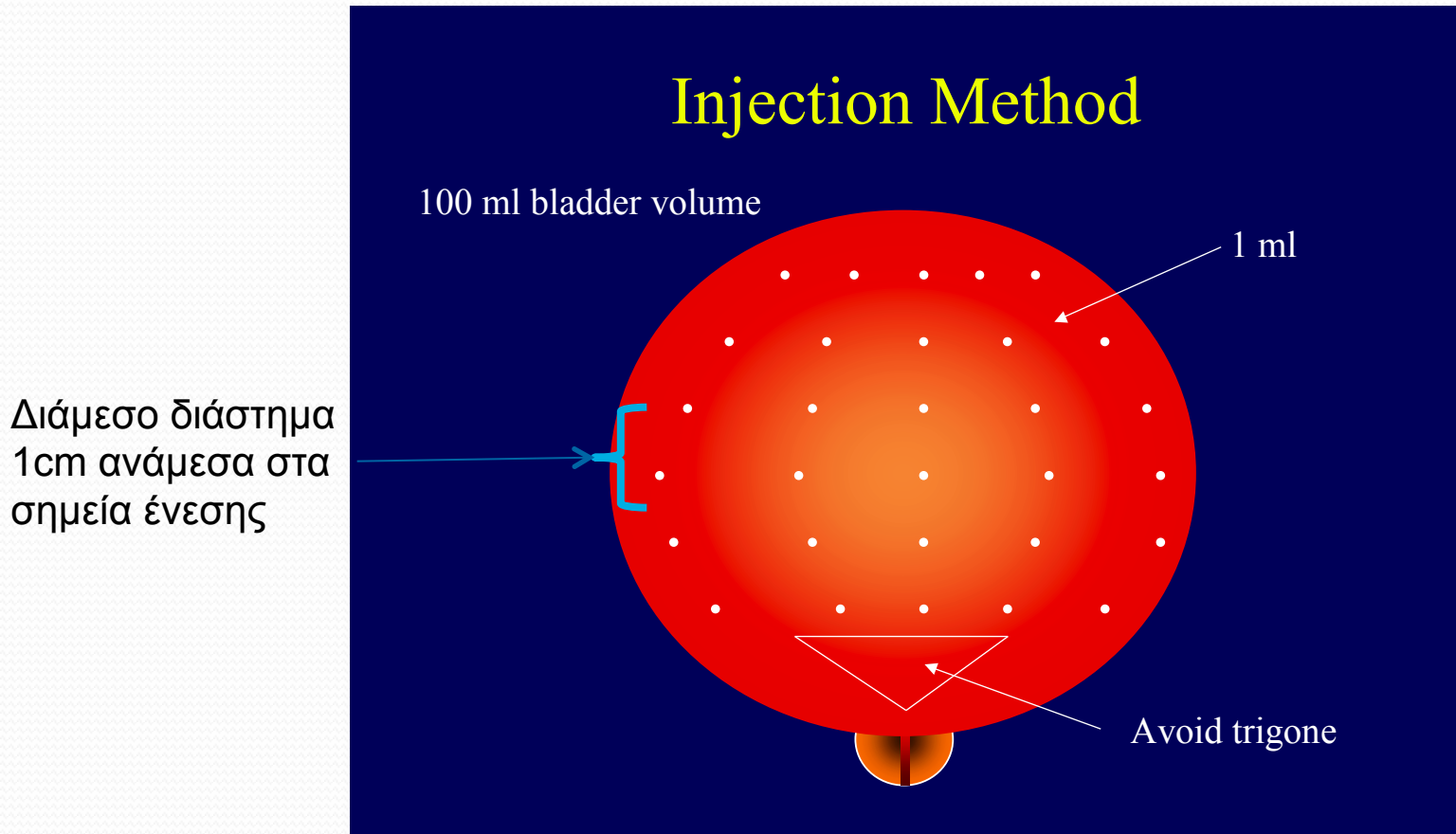
ΒΟΤΟΧ και ουρολοιμώξεις : Είναι απαραίτητη η αντιβιοτική κάλυψη για την χορήγηση της τοξίνης;

- **Φύλλο οδηγιών:**
 - αποφύγετε να κάνετε χρήση ενδοκυστικού ΒΟΤΟΧ σε παρουσία λοίμωξης του ουροποιητικού
 - χορήγηση προληπτικής αντιβίωσης 1-3 μέρες πριν, κατά την ημέρα της ένεσης και 1-3 μέρες μετά την ένεση

ΒΟΤΟΧ και ουρολοιμώξεις στην ΟΑΒ

- Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες:
 - Αυξημένος κίνδυνος μικροβιουρίας ή συμπτωματικών ουρολοιμώξεων μετά-ΒΟΤΟΧ, που είναι:
 - Δοσο-εξαρτώμενος
 - Σχετίζεται με το αυξημένο PVR
 - Ανεξάρτητος από την χρήση αντιβιοτικών
- Οι ουρολοιμώξεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας
 - Dmochowski R, J Urol 2010; **184**:2416-22
 - Tincello DG, Eur Urol 2012; **62**:507-14
 - Brubaker L, J Urol 2008; **180**: 217-22

Τεχνική ενδοεξωστήριας ένεσης – αρχική περιγραφή για 300IU ΒΟΤΟΧ

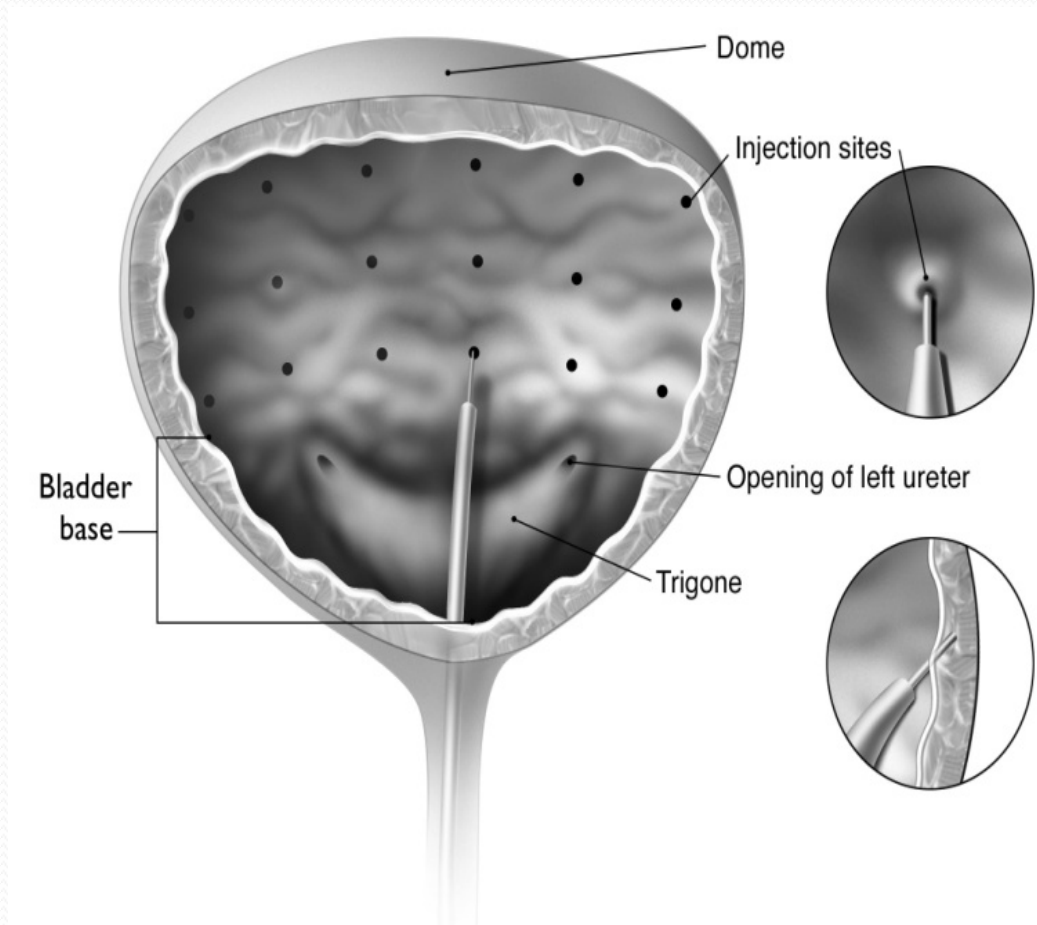


Βασισμένο σε *Schurch B, et al. J Urol 2000*

Tips and tricks

- Ενστάλλαξη επαρκούς ποσότητας NaCl εντός της κύστης ώστε να επιτευχθεί οπτική επισκόπηση για την έγχυση, αλλά **αποφυγή υπερδιάτασης**
- Η βελόνα της έγχυσης **πρέπει να πληρωθεί με ~1ml διαλύματος BOTOX πριν την έναρξη των εγχύσεων** για την απομάκρυνση του αέρα από τον αυλό αυτής
- **Νευρογενής ακράτεια:** έγχυση σε 30 σημεία / 1ml (6,7μον.) ανά σημείο έγχυσης
- **OAB:** έγχυση σε 20 σημεία / 0.5ml (5μον.) ανά σημείο έγχυσης

Βάθος και εντόπιση των σημείων ένεσης: ένεση 2mm μέσα στον εξωστήρα αποφεύγοντας το κυστικό τρίγωνο



**Εικόνα από φύλλο οδηγιών*

Ποια βελόνη;

- Έρευνα μεταξύ Ουρολόγων με εμπειρία σε ενέσεις Botox σχετικά με ιδιότητες βελόνης:
 - Αποφυγή διαφυγής από το σημείο ένεσης
 - Αποφυγή διάτρησης του κυστικού τοιχώματος
 - Έυκολη χρήση
 - Οικονομική
 - Οξύτητα βελόνης για ευκολότερη είσοδο στο τοίχωμα
 - Μείωση πιθανότητας αιμορραγίας και πόνου
 - Χαμηλός κίνδυνος βλάβης του εύκαμπτου κυστεοσκοπίου
 - Ευλιγισία
 - Καλή ποιότητα της σύνδεσης του luer lock

Βελόνες για ΒΟΤΟΧ: χαρακτηριστικά

| | Supplier | Part Number | Gauge | French Size | Tip Length | Working Length |
|-------------------------|-----------|--|-------|-------------|-----------------------------|----------------|
| For Flexible Cystoscopy | Coloplast | NB1070 | 22G | 5F | 4 mm | 70 cm |
| | Laborie | DIS200 | 23G | 6F | Adjustable 2, 3, 5 mm | 70 cm |
| | Laborie | DIS201 | 23G | 4.8F | Adjustable 2, 3, 4, 5 mm | 70 cm |
| | Olympus | NM-101C-042 7 MAJ-655 MAJ-656 | 25G | 6F | 4mm | 105 cm |
| For Rigid Cystoscopy | Coloplast | NBI035 | 22G | 5F | 4 mm | 35 cm |
| | Cook | G14220 | 23G | 5F | 8 mm | 35 cm |
| | Cook | G15296 | 23G | 3.7F | 8 mm | 35 cm |
| | Cook | G16112 | 23G | 5F | 8 mm | 45 cm |
| | Cook | G15276 | 25G | 5F | 8 mm | 35 cm |
| | Laborie | DIS199 | 23G | 4.8F | Adjustable 2, 3, 4, 5 mm | 35 cm |
| | Wolf | 8652.775 | 22G | 3F | 8mm | 31.3 cm |

Βελόνη BoNee ενδοκυστικής ένεσης ΒΟΤΟΧ (PORGÉS/COLOPLAST)



Διάμετρος: 22 gauge



Λειτουργικό μήκος βελόνης: 4-mm :

35 cm ή 70 cm μήκος

Προστατευτικό
καπάκι

- **Έλυτρο 5 Ch/Fr:**
Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και με μικρό κυστεοσκόπιο, για να μειώσει την δυσφορία των ασθενών
- **Εύκαμπτο και σκληρό σώμα:**
Επιτρέπει την ένεση στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης χωρίς να κάμπτεται

Πως να χρησιμοποιήσετε την BoNee?



1- Insert the needle sheathed with its blue protection cap into the working channel of the cystoscope.

2- Advance the needle beyond the cystoscope and remove the protection cap.

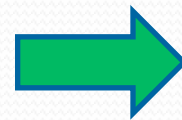
3- Retract the needle into the cystoscope, until it is protected by the cystoscope.

4- Insert the cystoscope into the patient's urethra, up to the bladder, in the usual way.

5- Connect the syringe used for the injection of the solution to the Luer connector at the proximal end of the device.

6 - Flush the needle with the solution to evacuate the air.

7 - Advance the needle so that the tip is entirely visible with the cystoscope





Ένεση στο κυστικό τρίγωνο: Ασφάλεια;

Neurourology and Urodynamics 27:311–314 (2008)



Trigonal Injection of Botulinum Toxin-A Does Not Cause Vesicoureteral Reflux in Neurogenic Patients

Frederico Mascarenhas,^{1*,†} Marcello Cocuzza,^{2‡} Cristiano Mendes Gomes,^{2‡} and Nilo Leão^{3¶}

¹Department of Urology, Hospital Santo Antonio das Obras Sociais Irmã Dulce, Bahia, Brazil

²Department of Urology, University of Sao Paulo (USP), Sao Paulo, Brazil

³Department of Urology, Federal University of Bahia (UFBA), Bahia, Brazil

*50 μονάδες BOTOX

Ενδοτριγωνική ένεση σε ΟΑΒ: είναι ασφαλής και αποτελεσματική;

| | Mean [§] (95% CI) | | | |
|-------------------------|----------------------------|------------------|------------------------------------|---------|
| | TRIG+ | TRIG-SP | Difference in change from baseline | p value |
| OABSS urgency subscale: | | | | |
| Baseline | 14.2 (13.1–15.3) | 13.9 (12.5–16.1) | – | 0.95 |
| 6 wk | 6.2 (4.02–8.3) | 8.9 (5.9–11.5) | | |
| Difference (p value) | –8.0 (<0.001*) | –5.0 (<0.05*) | 3.0 | 0.06 |
| 12 wk | 5.5 (3.5–7.4) | 9.4 (6.1–12.6) | | |
| Difference (p value) | –8.7 (<0.001*) | –4.5 (<0.05*) | 4.2 | 0.004* |
| 26 wk | 6.3 (4.9–7.8) | 9.0 (5.9–12.1) | | |
| Difference (p value) | –7.9 (<0.001*) | –4.9 (<0.05*) | 3.0 | 0.06 |

TRIG+ = trigone-including; TRIG-SP = trigone-sparing; CI = confidence interval.
[§] Mean change from baseline.
^{*} Statistically significant.

- N=22 IDO ασθ.
- τυχαιοποιημένη μελέτη
- 500 IU Dysport
- Χωρίς διαφορές στα UDS αποτελέσματα
- Χωρίς διαφορές στις ΑΕ
- Δεν προκαλεί ΚΟΥΠ

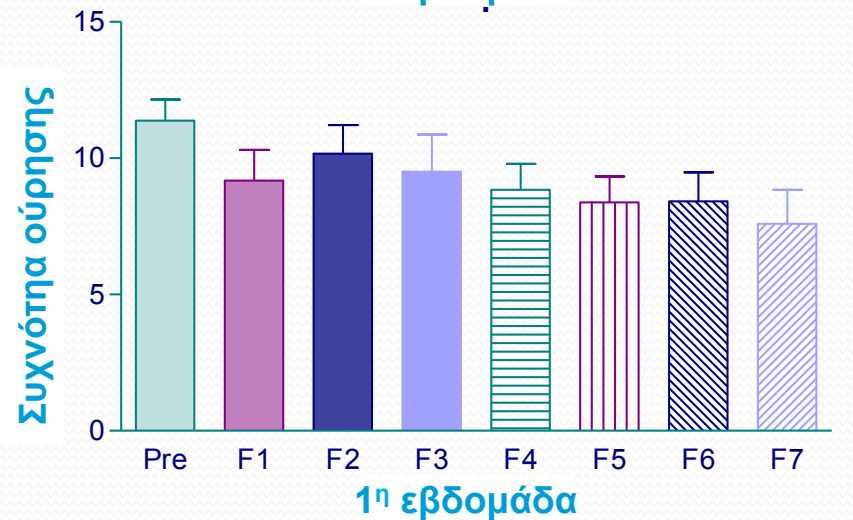
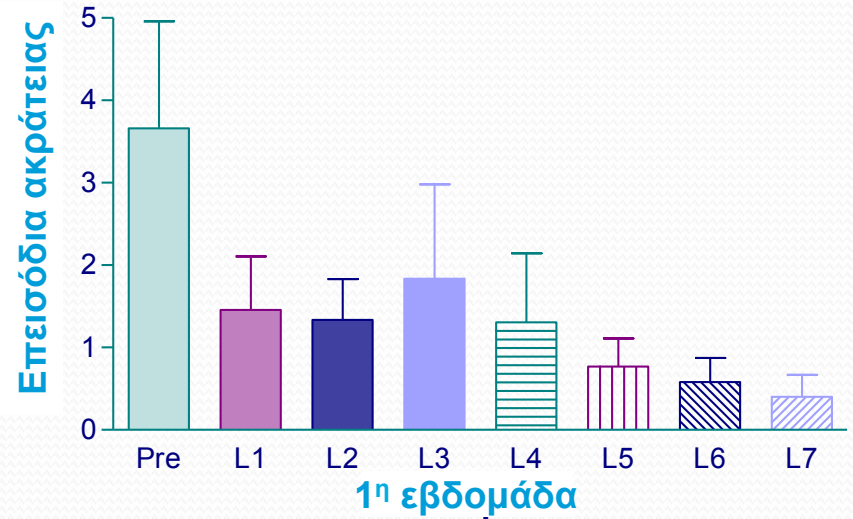
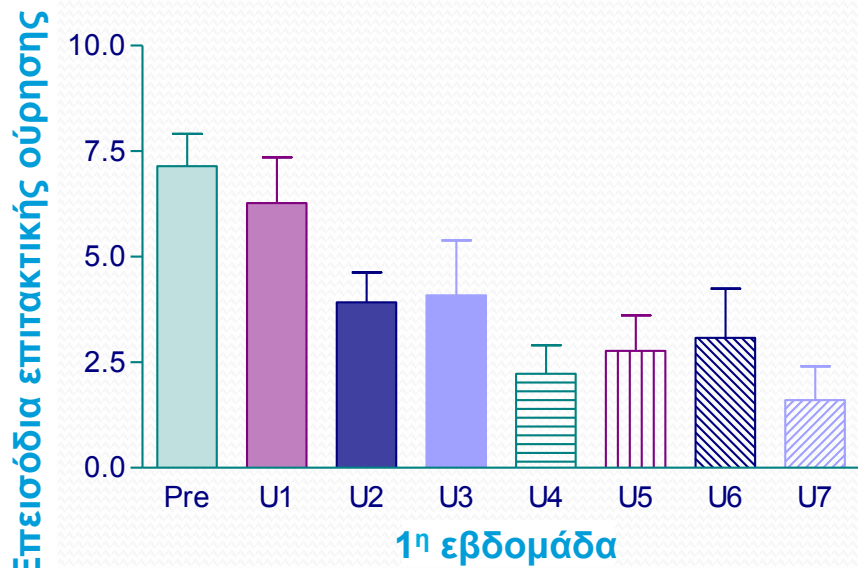
Καλύτερο
κλινικό
αποτέλεσμα;

Μετά την έγχυση

- ❑ Ένεση επιπλέον 1ml N/S ώστε η πλήρης δόση του διαλύματος ΒΟΤΟΧ να προωθηθεί στο κυστικό τοίχωμα
- ❑ Επισκόπηση του κυστικού τοιχώματος για τυχόν σημεία αιμορραγίας
- ❑ **Tip/trick:** σε περίπτωση εστιακής αιμορραγίας πιέζουμε το έλυτρο της βελόνας ή το (εύκαμπτο) κυστεοσκόπιο επί του σημείου για 2 λεπτά
- ❑ Άδειασμα της κύστης και αποφυγή εκκενωτικού καθετηριασμού για τις επόμενες 4 ώρες (γνώμη ειδικών)
- ❑ Ο/Η ασθενής να παραμείνει για παρακολούθηση για τα επόμενα 30min (φύλλο οδηγιών)
- ❑ Εναλλακτικά τοποθέτηση αυτοσυγκρατούμενου καθετήρα για 3-4 ώρες και παρακολούθηση για έλεγχο τυχόν αιμορραγίας (γνώμη ειδικών)

Επανάλεγχος

Ταχεία εμφάνιση θεραπευτικού αποτελέσματος



**Εμφάνιση
θεραπευτικού
αποτελέσματος εντός
2 εβδομάδων**

**Η ανάπτυξη
ουρολοιμώξεων
σχετίζεται με
αποτυχία της
θεραπείας**

**Ανάγκη γρήγορου
επανελέγχου
(1-2 εβδομάδες)
για αντιμετώπιση
επιπλοκών, αύξηση
αποτελεσματικότητας
και προστασία
ασθενών και
θεραπείας**

**Αδυναμία
πρόβλεψης
ανάπτυξης
υπολειπόμενου μετά
ούρηση**

**Η ανάπτυξη
υπολειπόμενου
σχετίζεται με εμφάνιση
ουρολοιμώξεων**

Ατλαντική τοξίνη: μετά την έγκριση

- Η ενδοκυστική ένεση ΒΟΤΟΧ μπορεί να αποτελέσει σημαντική θεραπεία β' γραμμής σε ασθενείς με νευρογενή και ιδιοπαθή υπερλειτουργική κύστη
- Δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας/αποτελεσματικότητας στην κλινική πράξη
- Ανάγκη για συγκρίσιμα αποτελέσματα: καθορισμός ενιαίας τεχνικής χορήγησης;
- Καθορισμός αλγόριθμου θεραπευτικής παρακολούθησης
- Αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων:
 - Επιτυχίας/αποτυχίας
 - Υπολειπόμενου μετά ούρηση/ανάγκης CIC