



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ
ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ»

Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΟΦΙΑ ΣΙΒΕΤΙΔΟΥ

Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΒΟΤΟΥΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ
ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΓΕΝΟΥΣ ΚΥΣΤΗΣ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΚΩΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΜΑΡΙΑ-ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 2020



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

POST-GRADUATE PROGRAM

«REHABILITATION FOLLOWING SPINAL CORD LESIONS.

SPINAL PAIN MANAGEMENT»

MASTER THESIS

SOPHIA SIVETIDOU

SUPERVISOR: EVANGELOPOULOS ME

ASS. PROFESSOR

ATHENS 2020

Βιογραφικό σημείωμα

Σοφία Σιβετίδου

Ιατρός Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1992 Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.
- 1984 Πτυχίο Σχολής Φυσικοθεραπείας Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

- 2012 Fellowship in Physical and Rehabilitation Medicine
- 1999 Ευρωπαϊκός τίτλος ειδικότητας (European Board)
- 1999 Τίτλος Ειδικότητας Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάσταση

ΕΡΓΑΣΙΑ ΩΣ ΕΙΔΙΚΟΣ

- 2015 έως σήμερα Επιμελήτρια Α΄ Κλινικής ΦΙΑπ ,Νοσοκομείου ΚΑΤ
- 2007 έως 2015 Επιμελήτρια Β΄ Κλινικής ΦΙΑπ ,Νοσοκομείου ΚΑΤ
- 2002 έως 2007 Επιστημονική υπεύθυνη τμήματος ΦΙΑπ Νοσοκομείου «METROPOLITAN»
- 2000 έως 2007 Φυσίατρος του κέντρου Αποθεραπείας και Αποκατάστασης «ΑΝΑΠΛΑΣΗ»

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ (ως εκπαιδευόμενη)

Α. Σεμινάρια:

- 17 Ελληνικής Εταιρίας Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.Ο.Σ.), Κολλεγίου Ελλήνων Ορθοπαιδικών Χειρουργών και Τμήματος Παθήσεων Σπονδυλικής Στήλης, Ελληνικής Εταιρίας Χειρουργικής-Τραυματολογίας
- McKenzie Institute (Mechanical Diagnosis and therapy Postgraduate program: Part A, Part B, 32 και 24 ωρών
- IP ERASMUS SOCRATES (EUROPIAN SCHOOL OF MARSEILLE)
- Βελονισμού 50 ωρών
- Συνεχιζόμενη επαγγελματική κατάρτιση 391 ωρών ΠΛΕΓΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Β. Μετεκπαιδευτικά μαθήματα :

23 Ελληνικής Εταιρίας Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Β΄ Κλινικής Αποκατάστασης, Ορθοπαιδικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Γ. Workshops:

3 διεθνή και 3 ελληνικά

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

A. Ελληνικά Συνέδρια :

71 Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Ορθοπαιδικής, Αθλητικής, Μεταβολικών Νοσημάτων, Πανελλήνια Ιατρικά, Ρευματολογίας, Γηριατρικής, Φυσικοθεραπείας

B. Διεθνή Συνέδρια:

21 Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Μεταβολικών Νοσημάτων, Νευρολογίας, Annual Scientific Meeting of the International Spinal Cord (ISCoS)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ – ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

A. Συμμετοχή με επιστημονικές ανακοινώσεις (προφορικές και αναρτημένες)

- σε 169 Ελληνικά Επιστημονικά Συνέδρια
- σε 74 Διεθνή Επιστημονικά Συνέδρια

B. Συμμετοχή σε Στρογγυλές Τράπεζες με εισήγηση

- σε 14 Ελληνικά Επιστημονικά Συνέδρια
- σε 1 Διεθνές Επιστημονικό Συνέδριο

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

A. Εισηγήτρια

- στο μάθημα «Ολιστική εκτίμηση και αντιμετώπιση συμπτωμάτων» Α΄ εξαμήνου Ακαδημαϊκών ετών 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016, 2017-2018 και 2019-2020 του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών του ΕΚΠΑ: «Οργάνωση και Διαχείριση ανακουφιστικής και Υποστηρικτικής φροντίδας χρόνιων πασχόντων»
- σε 4 μετεκπαιδευτικά μαθήματα της Ελληνικής Εταιρίας ΦΙΑπ
- σε 2 διακλινικά μαθήματα κλινικών ΦΙΑπ, ΚΑΤ-ΕΚΑ

B. Εκπαιδύτρια ωριαίας απασχόλησης στο ΙΕΚ Αμαρουσίου, με 81 ώρες διδασκαλίας στους Νοσηλευτές Χειρουργείου 2000 – 2001 (3 εξάμηνα) σε: Ανατομία-Φυσιολογία- Φαρμακολογία και Παθολογία

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Σε ελληνικά περιοδικά 4 εργασίες και 27 αναρτημένες εργασίες σε διεθνή περιοδικά

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΟΥ

1 .ΘΕΜΑΤΑ ΓΕΡΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗΣ: Η τρέχουσα Ελληνική εμπειρία στην αυγή της 3ης χιλιετίας.

Εκδ. “Σύνεδρον” Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία.

ISSN: 1108-361 ,ISBN: 960-8004-12-8 , Αθήνα 2000, Σελ. 198 - 204

2 .ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΕΥΡΟΓΕΝΟΥΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ “ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΤΕΥΘΗΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Εκδ.Πασχαλίδης Ιατρική ISBN 978-960-489-109-2 , Αθήνα 2010, Σελ.1270

3. ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΒΛΑΒΗ Η ΚΑΚΩΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Ελευθέριος Μπάκας, ISBN 978-960-6802-35-5, Εκδόσεις Κωνσταντάρας 2012

- α. ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ –ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΝΤΑΙ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΘΗΣΗ Ή ΚΑΚΩΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ**
τόμος II, σελ.860
- β. ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ –ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**
τόμος II, σελ,965
- γ . ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΚΩΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ**
τόμος II, σελ,1396
- δ . ΔΙΕΘΝΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΙΣΗΣ ΓΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ,
ΑΝΑΠΗΡΙΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ – INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF
FUNCTIONING DISABILITY AND HEALTH**
τόμος II, σελ,1515
- ε. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΟΥΣ –ΠΛΑΓΙΑ
ΑΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**
τόμος II, σελ,1715

Περίληψη

Οι ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού (KNM) παρουσιάζουν, σαν αποτέλεσμα της βλάβης, νευρογενή δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, που εκδηλώνεται με ακράτεια ούρων, επιτακτικότητα και αύξηση της συχνότητας ούρησης, που μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος, έχοντας αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία.

Η βοτουλινική τοξίνη είναι μια νευροτοξίνη που προέρχεται από το βακτήριο *Clostridium botulinum*. Οι Dykstra et al, για πρώτη φορά το 1988, έκαναν έγχυση 100 μονάδων βοτουλινικής τοξίνης στον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού και συμπτωματολογία νευρογενούς κύστης.

Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι η αναζήτηση στη βιβλιογραφία στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τις παρενέργειες της θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη της νευρογενούς ουροδόχου κύστης μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού.

Η βοτουλινική τοξίνη είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή για τη διαχείριση της νευρογενούς ουροδόχου κύστης σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανέχονται τις παρενέργειες στην από του στόματος φαρμακευτική αγωγή. Σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού με νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα, η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης μείωσε σημαντικά την ακράτεια ούρων και την πίεση του εξωστήρα, αυξάνοντας την χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Abstract

Spinal cord injury patients suffer from neurogenic lower urinary tract dysfunction, associated with symptoms of urinary incontinence (UI), urgency and frequency, which may affect upper urinary tract function and has a negative impact on health-related quality of life.

Botulinum toxin is a neurotoxin derived from the bacterium *Clostridium botulinum*. Dykstra et al, in 1988, first injected 100 BoNT-A units into the external urethral sphincter to treat patients with spinal cord injury.

The aim of this study is to search in the literature about the effectiveness, safety and side effects of botulinum toxin treatment of neurogenic bladder (NB) due to spinal cord injuries (SCI)

Botulinum toxin is an effective and safe option for the management of neurogenic bladder in patients who have an inadequate response to, or are intolerant of, oral medication. In SCI patients with neurogenic detrusor overactivity (NDO), botulinum toxin injection significantly decreased UI and detrusor pressure, thus increasing bladder capacity and quality of life.

Key words: botulinum toxin, neurogenic bladder, overactive detrusor, spinal cord injury

Περιεχόμενα

<u>Βιογραφικό σημείωμα</u>	III
<u>Περίληψη</u>	IV
<u>Περιεχόμενα</u>	VI
<u>Πίνακας Εικόνων</u>	VIII
<u>Πίνακας Διαγραμμάτων</u>	IX
<u>Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή</u>	11
<u>Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα</u>	42
<u>Βιβλιογραφία</u>	44

Πίνακας Εικόνων

<i>Εικόνα 1</i>	<i>14</i>
<i>Εικόνα 2</i>	<i>18</i>
<i>Εικόνα 3</i>	<i>22</i>
<i>Εικόνα 4</i>	<i>39</i>
<i>Εικόνα 5</i>	<i>41</i>

Πίνακας Διαγραμμάτων

Flowchart διπλωματικής εργασίας

20

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κάκωση του νωτιαίου μυελού (KNM) αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους νέους, στις αναπτυσσόμενες χώρες, με 25 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο. Είναι ένα καταστροφικό γεγονός με συνέπειες σε βάθος χρόνου για την υγεία του ατόμου, το οικονομικό και κοινωνικό του μέλλον. Περισσότεροι από 80% των ατόμων με KNM εμφανίζουν νευρογενή ουροδόχο κύστη, σαν αποτέλεσμα των νευρολογικών διαταραχών της κάκωσης, με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών της ουροδόχου κύστης. Η ακράτεια ούρων, οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, η ουρολιθίαση, και οι υψηλές ενδοκυστικές πιέσεις μπορούν να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια, που στο παρελθόν αποτελούσε την κύρια αιτία θανάτου μετά την KNM. Επιπλέον, οι διαταραχές αυτές έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών (QoL). Η διαχείριση της νευρογενούς κύστης σε άτομα με KNM έχει μελετηθεί εκτενώς, και η γνώση που αποκτήθηκε, άλλαξε τις αρχές διαχείρισης των ασθενών. Η συνεχής μείωση της συχνότητας εμφάνισης ουρολογικών επιπλοκών ως αιτία θανάτου σε ασθενείς με KNM, αποδεικνύει ότι έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος (1). Μετά την KNM, η δυσλειτουργία της κύστης είναι διαφορετική σε κάθε άτομο και απαιτείται εξατομικευμένη διαχείριση, με βάση τη συγκεκριμένη διάγνωση.

Φυσιολογία της κύστης

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η κένωση της ουροδόχου κύστης είναι μια εκούσια δραστηριότητα. Η συνδυασμένη δράση του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος είναι υπεύθυνη για την φυσιολογική λειτουργία της κύστης, υπό τον έλεγχο του φλοιού μέσω των σπονδυλικών κινητικών νευρών.

Νεύρωση της κύστης

Τα κέντρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι:

1. Το θωρακικό συμπαθητικό κέντρο (T10-O2) που μέσω του υπογαστρίου

νεύρου προάγει την μυϊκή χαλάρωση της κύστης (συμμόρφωση της κύστης) και η σύσπαση του έσω σφιγκτήρα επιτρέπει την αύξηση του όγκου των ούρων χωρίς να αυξηθεί η ενδοκυστική πίεση

2. Το παρασυμπαθητικό ιερό κέντρο (O2-O4) που μέσω του πυελικού νεύρου προάγει την σύσπαση του εξωστήρα και την χαλάρωση του έσω σφιγκτήρα, δημιουργώντας τις συνθήκες κένωσης της κύστης.

Εφόσον η ούρηση είναι μια εκούσια διαδικασία, συμμετέχουν διάφορες υπερνωτιαίες περιοχές που την προάγουν, πρώτα το κέντρο ούρησης και έπειτα οι ιεροί πυρήνες του Onuf. Από τους πυρήνες αυτούς, μέσω του αιδοϊκού νεύρου, συσπάται ενεργητικά ο έξω σφιγκτήρας και προκαλείται η ούρηση. (2)

Αισθητήριο σύστημα

Η αντίληψη της κατάστασης της ουροδόχου κύστης εξασφαλίζεται από ένα ολοκληρωμένο σύστημα που περιλαμβάνει το ουροθήλιο, τον υποκείμενο ελαστικό υμένα (EY), δηλαδή τον συνδετικό ιστό μεταξύ επιθήλιου / εξωστήρα, και των τοπικών κεντρομόλων νευρικών άκρων, στο σύνολο του βλεννογόνου.

Το ουροθήλιο

Το ουροθήλιο έχει «νευρωνικές ιδιότητες» μέσω των οποίων συμμετέχει στο αισθητήριο συστήματος ουροδόχου κύστης. Κατά τη διάρκεια της φάση ζ πλήρωσης της ουροδόχου κύστης, το ουροθήλιο απελευθερώνει ακετυλοχολίνη (Ach), νιτρικό οξύ (NO), τριφωσφορικήαδενοσίνη (ATP), προσταγλανδίνες (PG) και νευρογενή αυξητικό παράγοντα (NGF), τροποποιώντας τη διεγερσιμότητα των προσαγωγών ινών της κύστης. Αυτές οι προσαγωγές ίνες (εμμύελες Ad και αμύελες C νευρικές ίνες) ανταποκρίνονται σε αύξηση της τάσης του τοιχώματος της κύστης και προκαλούν το αντανακλαστικό της ούρησης, οδηγώντας στην απελευθέρωση Ach μέσω απαγωγών ινών στον εξωστήρα μυ. Αυτό προκαλεί σύσπαση των μυών και ούρηση (3).

Ελαστικός Υμένας (Lamina Propria)

Ο ελαστικός υμένας αποτελείται από μυοϊνοβλάστες (Myo) και τελοκύτταρα (Tc) που σχηματίζουν ένα τρισδιάστατο δίκτυο με πολλές κυτταρικές συνδέσεις. Έτσι, οι

μεταβολές που λαμβάνουν χώρα μέσα στην κύστη, μέσω του ελαστικού υμένα και της διέγερσης των κεντρομόλων νευρικών ινών, μεταδίδονται στις σχετικές περιοχές του νωτιαίου μυελού.

Τύποι νευρογενούς ουροδόχου κύστης μετά από ΚΝΜ

Οι δυσλειτουργίες του ουροποιητικού συστήματος που προκύπτουν μετά την ΚΝΜ συνολικά ορίζονται ως «Νευρογενής Κύστη». Στην οξεία φάση της κάκωσης αρχικά εμφανίζεται το «νωτιαίο σοκ», που χαρακτηρίζεται από έναν ατονικό εξωστήρα μυ και απώλεια ελέγχου της ουροδόχου κύστης με κατακράτηση ούρων. Μετά από 6-8 εβδομάδες, παρατηρείται η νευρωνική αναδιοργάνωση, με την εμφάνιση του νωτιαίου αντανακλαστικού ούρησης και του νευρογενή υπερδραστήριου εξωστήρα (ΝΥΕ), με ή χωρίς δυσσυνέργεια σφιγκτήρα-εξωστήρα (ΔΣΕ) (4).

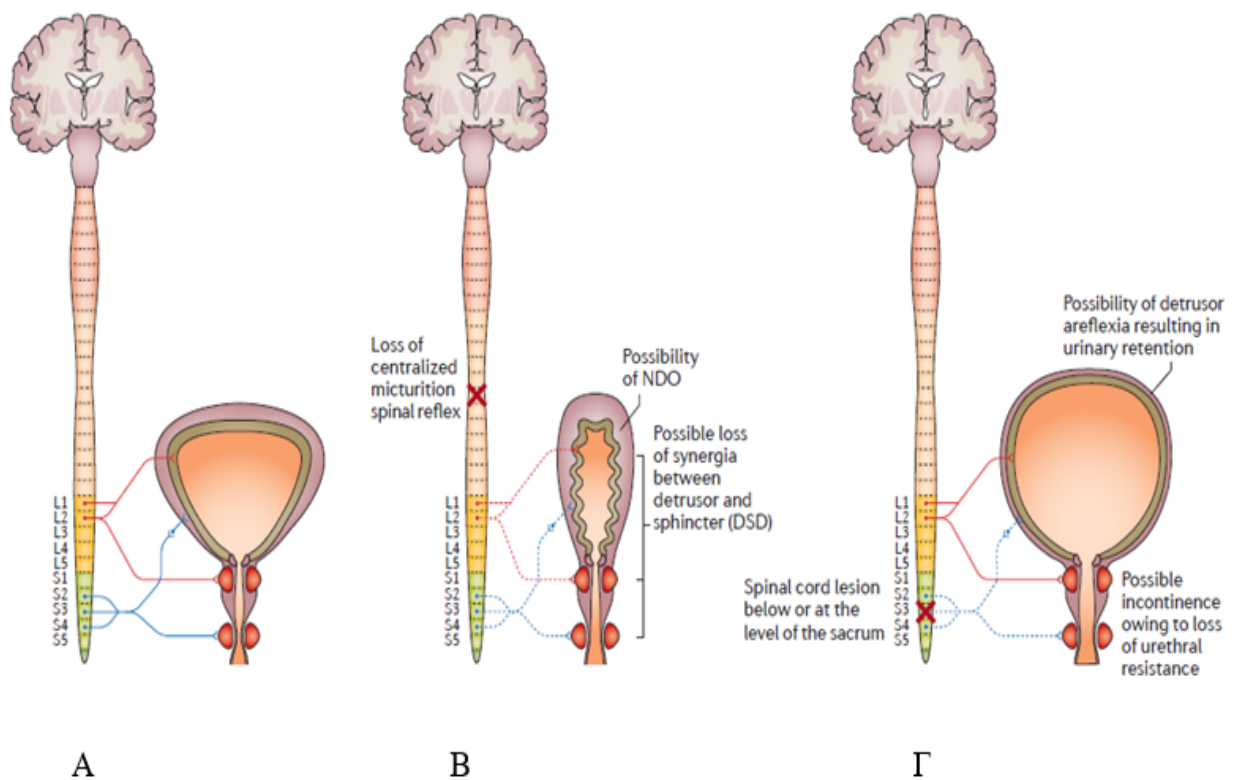
Ανάλογα με το επίπεδο και τη σοβαρότητα της κάκωσης, μπορούν να επηρεαστούν διαφορετικές νευρικές οδοί, με αντίστοιχες επιπτώσεις για την ουροδόχο κύστη και συγκεκριμένα συμπτώματα. Σε πλήρεις βλάβες του νωτιαίου μυελού, η εκούσια επιθυμία και ο υπερκείμενος έλεγχος της ούρησης καταργούνται ενώ, η επιθυμία ανάσχεσης της ούρησης είτε μειώνεται είτε απουσιάζει (5).

Υπεριέρς βλάβες του νωτιαίου μυελού

Βλάβες μεταξύ του ιερού και του εγκεφάλου οδηγούν κυρίως στην ανάπτυξη υπερδραστήριου νευρογενή εξωστήρα και απώλεια του συντονισμού μεταξύ του εξωστήρα και του σφιγκτήρα με ταυτόχρονη σύσπαση της ουροδόχου κύστης και του ουρηθρικού σφιγκτήρα, γνωστή ως δυσλειτουργία σφιγκτήρα-εξωστήρα (ΔΣΕ). Αυτό οδηγεί σε ανεξέλεγκτες συσπάσεις του εξωστήρα, στη φάση πλήρωσης της κύστης, λόγω απώλειας της δράσης του ιερού αντανακλαστικού της σπονδυλικής στήλης στο κλείσιμο του ουρηθρικού σφιγκτήρα, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η εκροή ούρων.

Τα συμπτώματα της υπερδραστήριας κύστης που οφείλονται στην υπερδραστηριότητα του νευρογενή εξωστήρα, είναι η επιτακτική ούρηση, με ή χωρίς ακράτεια, η αύξηση της συχνότητας ούρησης, ο χαμηλός όγκος ούρων και η νυκτερινή ενούρηση (6). Η ακράτεια ούρων μπορεί να συνοδεύεται και από κατακράτηση ούρων λόγω δυσσυνέργειας (ΔΣΕ), που προκαλεί αύξηση των ενδοκυστικών πιέσεων, με πιθανή βλάβη του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος.

Μη ειδικά ερεθίσματα, όπως το άγγιγμα του δέρματος του υπογαστρίου ή των γεννητικών οργάνων, μπορούν να προκαλέσουν αντανακλαστική ούρηση (6).



Εικόνα 1. Τύποι δυσλειτουργίας της κύστης που παρατηρούνται μετά από ΚΝΜ

A. Ακέραια νεύρωση της ουροδόχου κύστης. **B.** Νεύρωση της κύστης σε υπεριορές βλάβες.

Οι ασθενείς εμφανίζουν νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα και δυσσυνέργεια σφιγκτήρα-εξωστήρα **Γ.** Νεύρωση της κύστης σε βλάβες στο επίπεδο του ιερού ή κάτω από αυτό. Οι ασθενείς εμφανίζουν διάταση της κύστης με απώλεια του αντανακλαστικού ούρησης (1)

Βλάβες του Sacral conus medullaris

Βλάβες στην ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού οδηγούν σε μη αντανακλαστικό εξωστήρα, με αποτέλεσμα την κατακράτηση ούρων ή / και την ακράτεια από υπερχειλίση ούρων ή την απώλεια αντίστασης της ουρήθρας. Σε βλάβες πάνω από το έκτο θωρακικό νευρολογικό επίπεδο (Θ6), οποιοδήποτε επιβλαβές ερέθισμα κάτω από το επίπεδο της βλάβης μπορεί να προκαλέσει ένα επεισόδιο αυτόνομης δυσρεφλέξιας (ΑΔ). Πρόκειται για γενικευμένη συμπαθητική απόκριση με αγγειοσυστολή κάτω από το επίπεδο βλάβης, κεφαλαλγία, εφίδρωση άνω του επιπέδου βλάβης, κακουχία, ναυτία, συνοδευόμενη από υψηλή αρτηριακή πίεση (5).

Οι χρόνιοι ασθενείς με KNM, λόγω της υπερδραστηριότητας του εξωστήρα ή της δυσυνέργεια του σφιγκτήρα-εξωστήρα, σε συνδυασμό με την αποτυχία αποθήκευσης και κένωσης των ούρων, εμφανίζουν υψηλές ενδοκυστικές πιέσεις, που προκαλούν νεφρική ουλή και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής. Επίσης η KNM οδηγεί σε ταχεία διάσπαση του ουροεπιθηλιακού φραγμού και αύξηση της διαπερατότητας νερού και ουρίας. Η διάσπαση αυτή ξεκινά ένα καταρράκτη γεγονότων δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης, που οδηγούν σε φλεγμονή του υποουροθηλίου και ευαισθησία σε χρόνια ή υποτροπιάζουσα κυστίτιδα ή λοίμωξη ή και τα δύο. Η υποουροθηλιακή φλεγμονή μπορεί επίσης να επηρεάσει τη λειτουργία του ουροθηλίου, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο (6).

Συμμόρφωση της ουροδόχου κύστη (ΣΚ)

Ορίζεται ως η σχέση μεταξύ της μεταβολής του όγκου της κύστης και της πίεσης του εξωστήρα. Μικρή συμμόρφωση σημαίνει στα-διακή αύξηση της ενδοκυστικής πίεσης στη φάση αποθήκευσης ούρων και είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με KNM. Πίεση σημείου διαρροής εξωστήρα (ΠΣΔΕ) είναι η μικρότερη πίεση του εξωστήρα με την οποία συμβαίνει απώλεια ούρων είτε χωρίς τη σύσπαση εξωστήρα είτε λόγω αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης. Μακροχρόνια διατήρηση, σε υψηλά επίπεδα, της πίεσης σημείου διαρροής στην κύστη με πτωχή συμμόρφωση μπορεί να οδηγεί σε υδρονέφρωση ή κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Έτσι, στη θεραπεία των ασθενών με KNM, η διατήρηση σε ασφαλή όρια της πίεσης διαρροής (ΠΣΔΕ)

αποτελεί σημαντική προτεραιότητα. Οι διαθέσιμες ουροδυναμικές εξετάσεις (κυστεομανομετρία, ουροφλουομετρία κ.λπ.) επιτρέπουν τη διάγνωση των διαταραχών της ουροδόχου κύστης και δίνουν τη δυνατότητα παρακολούθησης της πορείας της νόσου με την πάροδο του χρόνου (7).

Η απώλεια του εκούσιου ελέγχου της ούρησης αποτελεί ιδιαίτερα σοβαρό λόγο κοινωνικής απομόνωσης, καθώς οι ασθενείς προτιμούν να εγκαταλείψουν τη διαδικασία αποκατάστασης, να ακυρώσουν τα ιατρικά και κοινωνικά ραντεβού παρά να νιώθουν άσχημα. Επομένως, η διαχείριση των ούρων αποτελεί σημαντική προτεραιότητα στην αποκατάσταση των ασθενών και τη διατήρηση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) (2,8). Οι στρατηγικές θεραπείας για την νευρογενή κύστη είναι η πρόληψη: (α) της παλινδρόμησης των ούρων, (β) της νεφρικής βλάβης και (γ) της ακράτειας, με διατήρηση χαμηλών ποσοστών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και κοινωνικά αποδεκτό περιορισμό.

Θεραπεία

Η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η φαρμακευτική αγωγή με αντιχολινεργικά και ή αδρενεργικούς ανταγωνιστές, σε συνδυασμό με διαλείποντα καθετηριασμό ή υπερηβικό καθετήρα. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα (οξυβουτυνίνη, τολτεροδίνη, σολιφенаκίνη) μειώνουν την πίεση του εξωστήρα, βελτιώνουν την χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής. Μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν οξυβουτυνίνη, η ξηροστομία αναφέρεται ως παρενέργεια σε τουλάχιστον 50% των ασθενών, η δυσκοιλιότητα σε περίπου 15%, η υπνηλία σε περίπου 12% και η θολή όραση σε περίπου 5%. Τα παραπάνω συμπτώματα είναι υπεύθυνα για την συχνή διακοπή της θεραπείας, και η αποτελεσματικότητα της μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ η αύξηση της δόσης συχνά αυξάνει τις παρενέργειες (4,9,10). Η βοτουλινική τοξίνη αποτελεί θεραπεία δεύτερης επιλογής της νευρογενούς κύστης, όταν μειωθεί η αποτελεσματικότητα των αντιχολινεργικών φαρμάκων (2). Το 2011, η βοτουλινική τοξίνη τύπου Α (BoNT-A) εγκρίθηκε για ασθενείς με νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού (KNM) από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) ως obotulinumtoxin-A (BoNT-A).

Η βοτουλινική τοξίνη είναι μια νευροτοξίνη που προέρχεται από το βακτήριο *Clostridium botulinum*. Οι Dykstra et al. το 1988, έκαναν έγχυση αρχικά 100 μονάδες

βοτουλινικής τοξίνης στον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας για τη θεραπεία ασθενών με KNM. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι πιέσεις στην ουρήθρα και στην ουροδόχο κύστη μειώθηκαν ταυτόχρονα.

Έχουν απομονωθεί επτά ανοσολογικά διακριτοί ορότυποι, από τον τύπο A έως τον τύπο G, αλλά μόνο οι ορότυποι A και B είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο πλέον συχνά χρησιμοποιούμενος ορότυπος για το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα είναι βοτουλινική τοξίνη τύπου A (BoNT -A). Η ενδοκυστική έγχυση τοξίνης έχει καθιερωθεί ως μια αποτελεσματική, ελάχιστα επεμβατική και γενικά καλά ανεκτή θεραπεία για τη βελτίωση της υγείας των ασθενών και την ποιότητα ζωής (QoL) (11).

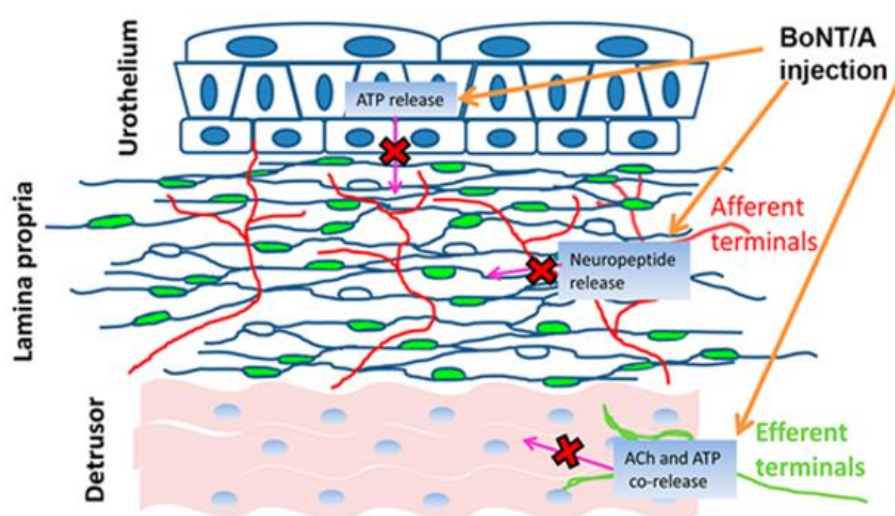
Μηχανισμός δράσης της βοτουλινικής τοξίνης

Η βοτουλινική τοξίνη θεωρείται ότι λειτουργεί στην νευρογενή κύστη μέσω διαφόρων μηχανισμών, αλλά η ακριβής δράση της δεν είναι πλήρως κατανοητή. Πιστεύεται ότι αναστέλλει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (ACh), της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και της ουσίας P από το ουροθήλιο, που θεωρείται ότι ευθύνονται για την εμφάνιση ενδογενών και νωτιαίων αντανακλαστικών που οδηγούν στην υπερδραστήρια νευρογενή ουροδόχο κύστη. Η βοτουλινική τοξίνη επίσης αναστέλλει την προσυναπτική απελευθέρωση της ACh από τις παρασυμπαθητικές νευρικές απολήξεις, που οδηγεί σε προσωρινή χημειοαπονεύρωση – παράλυση του εξωστήρα και κατά συνέπεια μείωση των συμπτωμάτων της νευρογενούς κύστης. Η αποτελεσματικότητα της βοτουλινικής τοξίνης στον υπερδραστήριο εξωστήρα προκύπτει όχι μόνο από την ανασταλτική επίδραση στον εξωστήρα, αλλά και από την επίδραση της τοξίνης που προκαλεί μεταβολές στην αισθητηριακή πληροφόρηση. Έτσι η επιπρόσθετη δράση στις C ίνες, πιστεύεται ότι είναι ο μηχανισμός πίσω από τη μείωση της αίσθησης, όπως της επιτακτικής ούρησης (4,12-15).

Αποτελεσματικότητα

Μετά την έγχυση με τη βοτουλινική τοξίνη, ο μέσος αριθμός των ημερήσιων επεισοδίων ακράτειας μειώθηκε σταθερά, ο όγκος των ούρων ούρησης σχεδόν διπλασιάστηκε μετά από κάθε θεραπεία και η συνολική βαθμολογία στους δείκτες της ποιότητας ζωής (I-QOL) αυξήθηκε (16). Η αποτελεσματικότητα της βοτουλινικής τοξίνης παρακολουθείται μέσω των ουροδυναμικών παραμέτρων (συμμόρφωση του

εξωστήρα, χωρητικότητα της κύστης, μέγιστη πίεση εξωστήρα) και από τη γνώμη των ασθενών για την ευημερία τους. Τόσο τα κινητικά όσο και τα αισθητικά αποτελέσματα, της έγχυσης βοτουλινικής τοξίνης είναι αναστρέψιμα και απαιτούνται επαναλαμβανόμενες εγχύσεις. Η διάρκεια τους είναι, κατά μέσο όρο, 9 μήνες, αν και οι ασθενείς εμφανίζουν ευεργετικά αποτελέσματα για έως και 12 μήνες ή περισσότερο κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ετών της περιοδικής θεραπείας. Με την πάροδο του χρόνου, η αποτελεσματικότητα της βοτουλινικής τοξίνης μειώνεται μέχρι τη πλήρη απώλεια των θεραπευτικών της αποτελεσμάτων. Κατά μέσο όρο, 12-14 χρόνια μετά την πρώτη έγχυση, το 60% των ασθενών εξακολουθούν να εμφανίζουν ευεργετικά αποτελέσματα, ενώ το 40% από αυτούς έχουν σταματήσει τη θεραπεία (4). Οι προτεινόμενες δόσεις είναι 200U έως 300U, καθώς δεν παρατηρήθηκαν καλύτερα αποτελέσματα με υψηλότερες δόσεις.



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση της δράσης της βοτουλινικής τοξίνης στο τοίχωμα της κύστης. Μετά την ενδοκυστική έγχυση η τοξίνη διαχέεται από τον εξωστήρα στον συνδετικό ιστό προς το ουροθήλιο. Η παρουσία των πρωτεϊνών -στόχων της τοξίνης (SV2,SNARE) οδηγούν σε διακοπή της ενδοκυστικής απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών, νευροπεπτιδίων και νευροτροποποιητών από τα προσαγωγά και απαγωγά τελικά νευρικά ινίδια και το ουροθήλιο.(2)

Παρενέργειες και αντενδείξεις

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται, μετά από έγχυση τοξίνης είναι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (ΛΟ), αυξημένη κατακράτηση ούρων και σπάνια γενική μυϊκή αδυναμία που μπορεί να διαρκέσει 1-2 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι προσωρινές και μπορούν να αντιμετωπιστούν με αντιβιοτικά και καθαρό διαλείποντα καθετηριασμό (CIC) (17,18,19).

Η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης στον εξωστήρα αντενδείκνυται σε ασθενείς με ουρολοίμωξη ή σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων, κατά τη στιγμή της έγχυσης, που δεν εκτελούν διαλείποντα καθετηριασμό και για εκείνους που δεν μπορούν ή δεν θέλουν να ξεκινήσουν καθετηριασμό, εάν χρειαστεί μετά τη θεραπεία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βοτουλινικής τοξίνης (BoNT A) δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών με νευρογενή κύστη και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Σχηματισμός αντισωμάτων NAbs

Οι νευροτοξίνες αλλαντίασης έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν ανοσολογικές απαντήσεις σε ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης αντισωμάτων εξουδετέρωσης (NAbs). Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων είναι χαμηλός. Εάν και όταν συμβεί, μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Επειδή ο σχηματισμός αντισωμάτων μπορεί να είναι πιο πιθανός με συχνές εγχύσεις και σε υψηλότερες δόσεις, συνιστάται η χρήση της βοτουλινικής τοξίνης στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για την μεγαλύτερη κλινικά ενδεικνυόμενη περίοδο. (3)

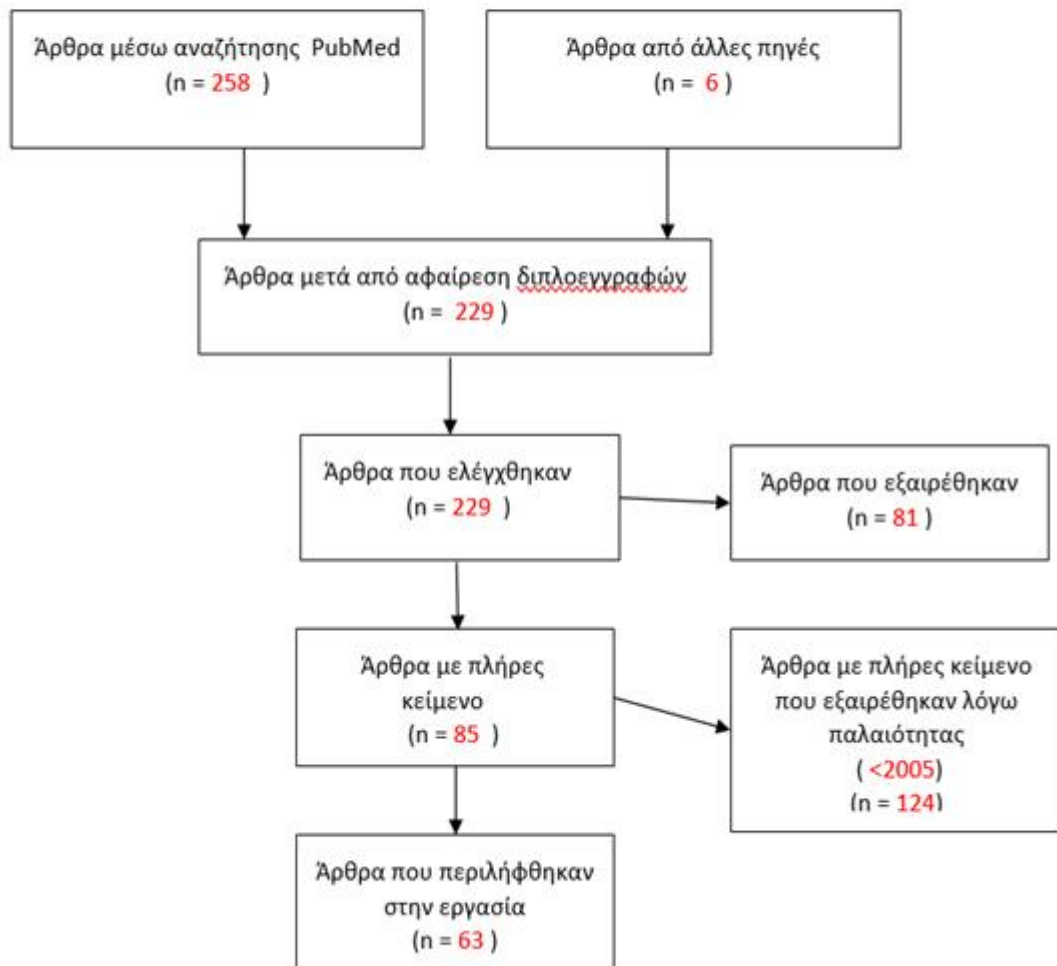
Εφαρμογή

Η τοξίνη εγχέεται σε διάφορες περιοχές του τοιχώματος της κύστης μέσω κυστεοσκόπησης (εύκαμπτο ή άκαμπτο κυστεοσκόπιο), με γενική ή τοπική αναισθησία, εισάγεται με ειδική βελόνα έγχυσης και εγχύεται στον εξωστήρα μυ σε πολλές θέσεις, αποφεύγοντας συνήθως το κυστικό τρίγωνο. Ενώ η βοτουλινική τοξίνη τύπου A είναι ο πιο κοινός ορότυπος που χρησιμοποιείται, η βοτουλινική τοξίνη τύπου B είναι επίσης αποτελεσματική, αλλά για μικρότερο χρονικό διάστημα (12,20).

ΥΛΙΚΑ –ΜΕΘΟΔΟΙ-FLOWCHART

Flowchart διπλωματικής

Τίτλος Διπλωματικής: Η χρήση βοτουλινικής τοξίνης στην αντιμετώπιση της νευρογενούς κύστης σε κάκωση νωτιαίου μυελού



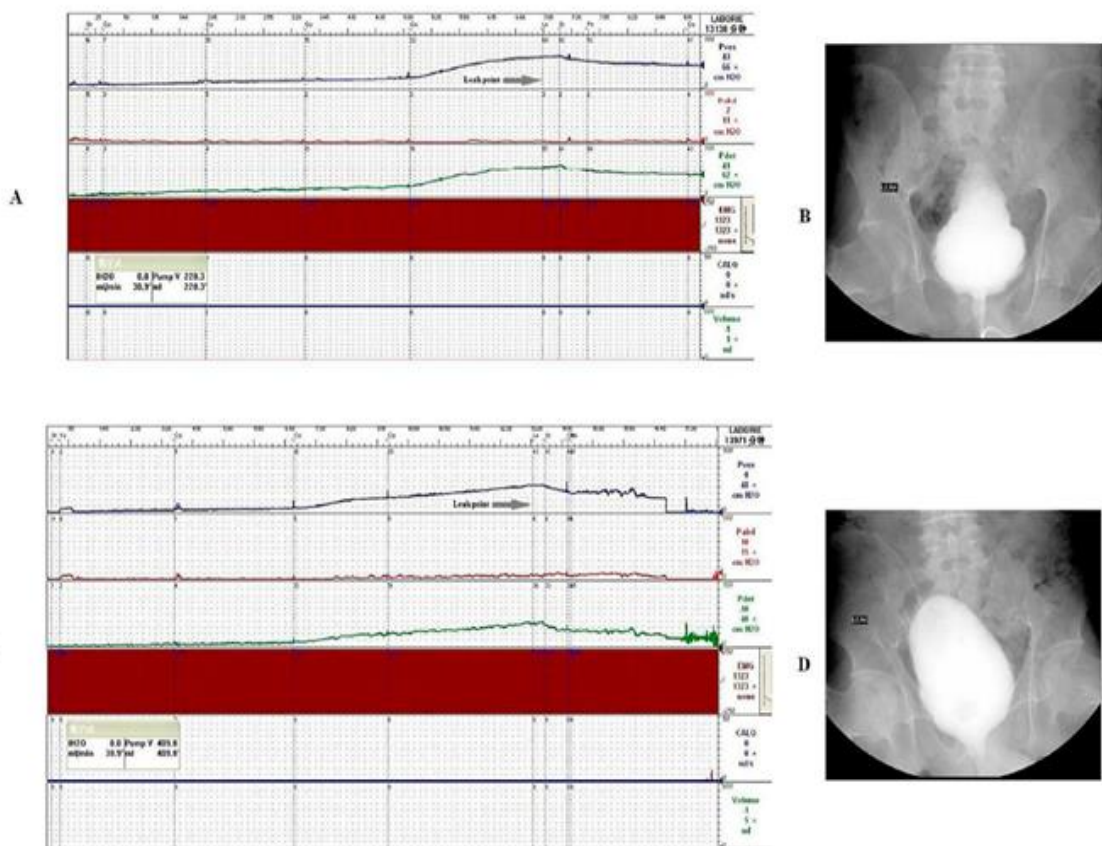
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στα άτομα με KNM, η αντιμετώπιση των διαταραχών της κύστης είναι πολύ σημαντική λόγω της γνωστής νοσηρότητας που σχετίζεται με την KNM, όπως η ακράτεια ούρων, οι ουρολοιμώξεις και η νεφρική ανεπάρκεια, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω επιπλοκές. Δεδομένου ότι η 10ετής επιβίωση μετά από μια τραυματική KNM είναι μεγαλύτερη από 80%, αυτές οι ουροκυστικές επιπλοκές παίζουν μεγάλο ρόλο στη ποιότητα ζωής ενός ασθενούς μακροπρόθεσμα.

Η διαχείριση της ουροδόχου κύστης είναι μέρος της συνολικής διαχείρισης ενός ασθενούς με KNM. Οι ασθενείς και τα μέλη της ομάδας αποκατάστασης θα έχουν ρόλο στη διάγνωση, τη θεραπεία και την μακροχρόνια διαχείριση των συμπτωμάτων της νευρογενούς κύστης, επομένως είναι σημαντική η εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών τους, καθώς και η παρακολούθηση της απόδοσης τους. Η ιατρική αλλά και η νοητική κατάσταση του κάθε ασθενούς, το επίπεδο επιδεξιότητας του και οι προσωπικές του προτιμήσεις παίζουν ρόλο ώστε να καθοριστούν οι στόχοι και ο καλύτερος τρόπος επίτευξής τους. Υπό την καθοδήγηση όλων των διαθέσιμων διαγνωστικών δεδομένων και τις αξιολογήσεις, η αποκατάσταση της λειτουργίας της νευρογενούς κύστης, η αποτροπή επιπλοκών όπως η νεφρική βλάβη και η καλή ποιότητα ζωής αποτελούν τους μακροπρόθεσμους στόχους. Επίσης, στους ασθενείς με KNM, οι αλλαγές στην μέθοδο εκκένωσης της ουροδόχου κύστης δεν είναι σπάνιες κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας ουρολογικής αντιμετώπισης τους, για διάφορους λόγους.

Η αξιολόγηση της λειτουργίας του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς με KNM είναι πολύ σημαντικό να γίνεται και με ουροδυναμική μελέτη. Έτσι η ολοκληρωμένη νευρο-ουρολογική αξιολόγηση επιτρέπει την προσαρμοσμένη στον ασθενή διαχείριση της νευρογενούς κύστης του και την τακτική παρακολούθηση του, ελέγχοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Οι ουροδυναμικές παράμετροι, σε συνδυασμό με το ημερολόγιο της ουροδόχου κύστης και το ιατρικό ιστορικό, επιτρέπουν τη διάγνωση και τη θεραπεία. Η ουροδυναμική μελέτη θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τα πρότυπα της Διεθνούς Εταιρείας για την Εγκράτεια (ICS). Η βίντεο-ουροδυναμική εξέταση είναι ο συνδυασμός μελέτης κυστεομετρίας και πίεση ροής (όταν είναι δυνατή η αυτόματη ούρηση) με

ταυτόχρονη απεικόνιση, και αποτελεί το χρυσό κανόνα για τον ουροδυναμικό έλεγχο των διαταραχών της νευρογενούς κύστης ασθενών με ΚΝΜ (63).



Εικόνα 3. Παράδειγμα βιντεοουροδυναμικής καταγραφής πριν (A,B) σε άνδρα ασθενή με ΚΝΜ με αυξημένες πιέσεις αποθήκευσης, και (C,D) μετά την έγχυση βοτουλινικής τοξίνης, όπου φαίνεται η βελτίωση DLPP πίεσης εξωστήρα, στον ίδιο ασθενή.(1)

Οι γενικοί στόχοι της διαχείρισης κατά το άμεσο χρονικό διάστημα μετά την KNM είναι να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες κινδύνου για πιθανή νοσηρότητα που οφείλεται στο ουροποιητικό σύστημα και να ενημερωθεί ο ασθενής για το ουρολογικό του μέλλον. Στις KNM, η απώλεια του υπερκείμενου ελέγχου του ουροποιητικού συστήματος οδηγεί σε ακούσιες, αντανακλαστικές συσπάσεις της ουροδόχου κύστης και συχνά σε νευρογενή ακράτεια. Είναι σημαντικό, στα άτομα με υπερδραστήριο νευρογενή εξωστήρα ή με δυσυνέργεια σφιγκτήρα εξωστήρα, να διατηρούνται χαμηλές πιέσεις εντός της ουροδόχου κύστης κατά τη φάση αποθήκευσης και ούρησης. Η αύξηση της πίεσης εντός της ουροδόχου κύστης κατά τη διάρκεια της ούρησης μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος λόγω στάσης και κακής αποστράγγισης. Η υψηλή πίεση του εξωστήρα μπορεί επίσης να επιδεινώσει την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση. Ο υπερδραστήριος νευρογενής εξωστήρας μπορεί επίσης να προκαλέσει επιπλοκές του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, όπως ακράτεια ούρων, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, πέτρες της ουροδόχου κύστης, ίνωση και απώλεια συμμόρφωσης του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης, και αυτόνομη δυσρεφλέξια. Επιπλέον, η ακράτεια ούρων προκαλεί σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στη σεξουαλικότητα και οδηγεί σε μειωμένη ποιότητα ζωής (QoL). Έτσι, σε μελέτες περιγράφεται ότι το 35,3% των ατόμων με KNM ανέφεραν ότι οι ουροκυστικές διαταραχές τους εμπόδισαν να συμμετάσχουν σε σεξουαλικές δραστηριότητες, σε μερικές περιπτώσεις τουλάχιστον.

Επομένως, οι στρατηγικές διαχείρισης της νευρογενούς κύστης πρέπει να πληρούν τρεις βασικούς στόχους: 1) η αποθήκευση των ούρων να γίνεται με χαμηλή ενδοκυστική πίεση, 2) κατά την διάρκεια της ούρησης, οι πιέσεις να παραμένουν χαμηλές και 3) η αποστράγγιση των ούρων να είναι επαρκής. Η αποτελεσματική κένωση θα πρέπει να επιτυγχάνεται αποφεύγοντας δοκιμασίες αύξησης ενδοκοιλιακής πίεσης ή ανακλαστικής ούρησης και διατήρηση υπολείμματος ούρων μετά την κένωση που δεν οδηγεί σε επιπλοκές. Δοκιμασίες όπως υπερηβικές πλήξεις, αύξηση ενδοκοιλιακής πίεσης με πίεση και ο χειρισμός Crédé, όλες δημοφιλείς μέθοδοι των προηγούμενων δεκαετιών, δεν εφαρμόζονται πλέον για την εκκένωση της κύστης.

Επίσης σημαντικός στόχος της διαχείρισης είναι η εγκράτεια ούρων, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για την επανένταξη του ασθενούς στην κοινότητα και τον

κίνδυνο εμφάνισης ουρολογικών επιπλοκών. Η αρχική αξιολόγηση ασθενών με KNM απαιτεί κατανόηση των λειτουργικών αλλαγών που συμβαίνουν στο ουροποιητικό σύστημα με βλάβη του νωτιαίου μυελού και το χρονικό πλαίσιο στο οποίο εμφανίζονται αυτές οι αλλαγές. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψιν και κάποια πιθανότητα ανάκαμψης της ουροδόχου κύστης, καθώς οργανώνεται η διαχείριση της. Ωστόσο, από την πλευρά του ασθενή, οι πιο σημαντικοί στόχοι είναι η συνέχεια και η καλή ανοχή στην θεραπεία. Η αντιμετώπιση της νευρογενούς δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης έχει υποστεί πολλές αλλαγές τα τελευταία 25 χρόνια.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της νευρογενούς δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης τα αντιχολινεργικά φάρμακα και οι διαλείποντες καθετηριασμοί αποτελούν τη ενδεδειγμένη θεραπεία. Περισσότεροι από το 90% των ασθενών με KNM μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με αντιχολινεργικά φάρμακα και διαλείποντες καθετηριασμούς.

Η σημαντική δράση των αντιχολινεργικών φαρμάκων είναι η καταστολή των ακούσιων συσπάσεων της ουροδόχου κύστης. Κλινικά, αυτό βοηθά στη διευκόλυνση της αποστράγγισης του ανωτέρου ουροποιητικού συστήματος, μειώνοντας την πίεση εντός της ουροδόχου κύστης. Από την οπτική γωνία των ασθενών, η ικανότητα των αντιχολινεργικών φαρμάκων να αναστέλλουν τις ακούσιες συσπάσεις οδηγεί σε βελτιωμένη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και βοηθά στην μείωση της συχνότητας, της επιτακτικότητας και της ακράτειας των ούρων. Έτσι η βελτίωση των συμπτωμάτων επηρεάζει θετικά και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο, σε ασθενείς με αυξημένη υπεραντανεκλαστικότητα του εξωστήρα και ή δυσυνέργεια σφιγκτήρα-εξωστήρα, τα αντιχολινεργικά φάρμακα δεν επαρκούν. Επιπλέον, τα αντιχολινεργικά φάρμακα εμφανίζουν παρενέργειες που εξαρτώνται από τη δοσολογία και, επομένως, ενδέχεται να μην είναι ανεκτές. Η ξηροστομία και η δυσκοιλιότητα είναι ιδιαίτερο προβλήματα σε ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα που προσπαθούν να περιορίσουν την πρόσληψη υγρών λόγω της διαχείρισης με πρόγραμμα διαλειπόντων καθετηριασμών ή που έχουν ήδη προβλήματα με τη δυσκοιλιότητα που προκύπτει από νευρογενή δυσλειτουργία του εντέρου. Επιπλέον, οι ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα συχνά χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις αντιχολινεργικών φαρμάκων, επειδή ο στόχος δεν είναι μόνο η ελαχιστοποίηση της συχνότητας και του επειγόντος, αλλά και η αύξηση της κατακράτησης ούρων προκειμένου να αποφευχθεί η ακράτεια μεταξύ καθετηριασμών. Απαιτούνται συχνά

μεγάλες δόσεις ή συνδυασμοί διαφόρων τύπων αντιχολινεργικών φαρμάκων. Ένα άλλο πρόβλημα με τα αντιχολινεργικά φάρμακα είναι ότι πρέπει να λαμβάνονται συστηματικά και σε βάθος χρόνου, με τους ασθενείς να εμφανίζουν μικρή συμμόρφωση και συχνά να οδηγούνται σε διακοπή της θεραπείας (αναφέρεται μέχρι και 80%). Η έλλειψη αποτελεσματικότητας, η παρουσία παρενεργειών και η φτωχή συμμόρφωση, είναι οι κύριοι λόγοι για την εξέταση εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών.

Άλλες επιλογές διαχείρισης της νευρογενούς ουροδόχου κύστης σε άτομα με KNM είναι με πρόγραμμα διαλειπόντων καθετηριασμών, όπου συνήθως απαιτείται η συνδυαστική χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων. Επίσης, η αντανεκλαστική ούρηση μπορεί να επιτευχθεί με ή χωρίς σφιγκτηροτομή, με αύξηση της χωρητικότητας της ουροδόχου κύστης, με εκτροπή των ούρων ή συσκευές νευροδιέγερσης. Αυτές οι επιλογές συχνά δεν είναι αποδεκτές από πολλούς ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα επειδή περιλαμβάνουν χειρουργική παρέμβαση ή τη χρήση συσκευής ούρων. Για τους λόγους αυτούς, υπάρχει ανάγκη για μια νέα θεραπεία που να είναι αποτελεσματική, καλά ανεκτή, με έναν συγκεκριμένο μηχανισμό δράσης. Ως εναλλακτική λύση των αντιχολινεργικών φαρμάκων έχει προταθεί η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης, η οποία έχει αναδειχθεί ως μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση για ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα που δεν ανέχονται ή είχαν πτωχά αποτελέσματα με αντιχολινεργικά φάρμακα.

Η έγχυση της βοτουλινικής τοξίνης στον εξωστήρα μυ έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην διαχείριση της νευρογενούς κύστης (21). Το κύριο κλινικό όφελος της βοτουλινικής τοξίνης είναι ότι μειώνει την επίπτωση της ακράτειας ούρων σε άτομα με νευρογενή εξωστήρα που δεν ανέχονται αντιχολινεργικά φάρμακα. Αυτή η βελτίωση συμβαίνει επειδή η βοτουλινική τοξίνη αυξάνει την μέγιστη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και μειώνει την μέγιστη πίεση του εξωστήρα. Αυτά τα αποτελέσματα επιτυγχάνονται αναχαιτίζοντας τις μη ανεσταλμένες συσπάσεις της ουροδόχου κύστης. Μελέτες επίσης υποδηλώνουν ότι αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να προκύψουν από την μείωση των διεγερτικών ερεθισμάτων από τη διάταση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης, η οποία μπορεί να αποτρέψει και τελικά να μειώσει την ίνωση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης.

Επίσης, η τοξίνη μπορεί να είναι μια χρήσιμη θεραπεία ενισχύοντας τις υπάρχουσες θεραπείες ή άλλες χειρουργικές επιλογές. Είναι ελάχιστα επεμβατική και προκαλεί

σημαντική μείωση της νοσηρότητας καθώς και του κόστους που σχετίζεται με την βασική φαρμακευτική αγωγή (14,16,17). Η παρακολούθηση της θεραπείας γίνεται με την παρακολούθηση των μεταβολών των ουροδυναμικών παραμέτρων. Μετά την έγχυση καταγράφεται αύξηση της μέγιστης χωρητικότητας της κύστης και μείωση της πίεσης εξωστήρα, ενώ η μακροχρόνια παρακολούθηση δείχνει ελαχιστοποίηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων (7,22).

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η θεραπεία των παθήσεων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος με την χρήση της βοτουλινικής τοξίνης επεκτάθηκε γρήγορα. Στη βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που διερευνούν την αποτελεσματική και την ασφαλή χρήση της βοτουλινικής τοξίνης, καθώς και την αποτελεσματικότερη δόση με τις λιγότερες παρενέργειες. Μέχρι στιγμής, η βοτουλινική τοξίνη είναι μια καθιερωμένη θεραπεία για τη διαχείριση της νευρογενούς κύστης και συνιστάται, από την πλειοψηφία των διεθνών οργανισμών και των κατευθυντήριων γραμμών, ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με νευρογενή κύστη που έχουν συμπτώματα ανθεκτικά στην αντιχολινεργική φαρμακευτική αγωγή (23,24).

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι *Guang-PingLi et al* (25) σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 17 μελετών με 1.455 ασθενείς, σημειώνουν την αποτελεσματικότητα της βοτουλινικής τοξίνης καθώς παρατήρησαν σημαντική μείωση του αριθμού επεισοδίων ακράτειας και της συχνότητας υπερδραστηριότητας του εξωστήρα, που επιβεβαιώθηκε με την βελτίωση των ουροδυναμικών παραμέτρων (αύξηση μέγιστης χωρητικότητας κύστης και όγκου πρώτης ακούσιας σύσπασης εξωστήρα και μείωση της πίεσης εξωστήρα, και του μέγιστου ρυθμού ροής). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δόσεων (200 U και 300 U) ή μεταξύ θέσεων της έγχυσης (εξωστήρα μν ή υποβλεννογόνια), ενώ η αποφυγή του κυστικού τριγώνου θεωρήθηκε προτιμότερη. Επιπλέον, βελτιώθηκε η ποιότητα της ζωής σε σχέση με την ακράτεια (IQoL), ενώ οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η συμπτωματική λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η βοτουλινική τοξίνη είναι αποτελεσματική και ασφαλής στη θεραπεία του νευρογενή εξωστήρα μετά από KNM.

Ανάλογα αποτελέσματα διαπιστώνουν οι *David Ginsberg et al* (26) σε πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη φάσης III, με έγχυση BTX-A 200 και 300U σε ασθενείς με ακράτεια λόγω νευρογενή εξωστήρα, όπου παρατηρήθηκε μείωση των επεισοδίων ακράτειας ούρων σε σχέση με εικονικό φάρμακο ($P<0,001$). Ο μέσος χρόνος επανάληψης της έγχυσης ήταν μεγαλύτερος για την BTX-A 200 και 300U (8,5 μήνες), σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, με πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες τις λοιμώξεις του ουροποιητικού, την κατακράτηση ούρων με έναρξη διαλειπόντων καθετηριασμών.

Μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων, επίσης, επιβεβαιώνουν τη σημαντική μείωση της ακράτειας ούρων λόγω υπερδραστηριότητας της ουροδόχου κύστης, βελτίωση των όγκων της κύστης και βελτίωση της ποιότητας ζωής, με συχνότερη αναφερόμενη επιπλοκή τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (19,23,27-31,33-36,39).

Οι *Hejia Yuan et. al* (37), σε συστηματική ανασκόπηση με 6 τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, και οι *Swati Mehta et al* (11) σε μετα-ανάλυση 14 μελετών σε ασθενείς με νευρογενή κύστη και υπερδραστήριο εξωστήρα, μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων, συμπεραίνουν ότι η θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη είναι αποτελεσματική και ασφαλής για την αντιμετώπιση του νευρογενή εξωστήρα. Επίσης, παρατήρησαν σημαντική βελτίωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων μετά από ούρηση, της συμμόρφωσης της κύστης και της συχνότητας των καθετηριασμών ($P<0.01$), ενώ η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης συνήθως συσχετίστηκε με επιπλοκές που εντοπίζονται κυρίως στο ουροποιητικό σύστημα.

Οι *Michael Kennelly et al.* (16), σε μακροχρόνια μελέτη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της βοτουλινικής τοξίνης, αποδεικνύει ότι η επαναλαμβανόμενη θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη 200U οδήγησε σε μείωση $>50\%$ των επεισοδίων ακράτειας. Μετά από κάθε θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη παρατηρήθηκε σταθερή αύξηση του όγκου ούρησης. Παρακολούθηση για πάνω από 4 χρόνια κατέγραψε ότι το 43–56% των ασθενών πέτυχαν πλήρη εγκράτεια, σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με άλλες θεραπείες για νευρογενή εξωστήρα, συμβαδίζοντας με σημαντική βελτίωση στους δείκτες ποιότητας ζωής. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές διαφορές στην ανταπόκριση στη θεραπεία μεταξύ των ομάδων δόσης βοτουλινικής τοξίνης 200 και 300U. Η θεραπευτική επίδραση της βοτουλινικής τοξίνης σε όλους τους ασθενείς ήταν 9 μήνες. Οι αναφερόμενες

ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, ενώ η μακροχρόνια θεραπεία δεν αύξησε το ποσοστό τους, επομένως η βοτουλινική τοξίνη δεν έχει αθροιστική δράση ή τοξική διάρκεια. Μετά την πρώτη θεραπεία βοτουλινικής τοξίνης, η συχνότητα εκτέλεσης καθετηριασμών μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια των θεραπειών που ακολούθησαν. Σε αυτή την μακροχρόνια μελέτη, ο ρυθμός σχηματισμού αντισωμάτων ήταν χαμηλός στους ασθενείς και οι μισοί από τους θετικούς σε αντισώματα ασθενείς συνέχισαν να παρουσιάζουν κλινικό όφελος. Σε δυο μελέτες που αφορούσαν διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες δοκιμές DIGNITY (Double-blind InvestiGation of purified Neurotoxin complex In neurogenic deTrusor overactivitY) των *Francisco Cruz and colleague* (38) και των *André Santos-Silva et al.*(39), με μεγάλες πιλοτικές μελέτες φάσης 3, συνέκριναν τη βοτουλινική τοξίνη με εικονικό φάρμακο όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σε ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα, λόγω κάκωσης νωτιαίου μυελού. Οι ασθενείς παρουσίαζαν επεισόδια ακράτειας που δεν αντιμετωπίστηκαν επαρκώς με αντιχολινεργικά, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε βοτουλινική τοξίνη 200U, 300U ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς έπρεπε να εκτελούν καθαρό διαλείποντα καθετηριασμό ή να είναι ικανοί και πρόθυμοι να το κάνουν. Την 6η εβδομάδα, και στις δύο μελέτες, η βοτουλινική τοξίνη 200U μείωσε σημαντικά τα επεισόδια ακράτειας/εβδομάδα και βελτίωσε την μέγιστη χωρητικότητα της κύστης και την μέγιστη πίεση του εξωστήρα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($P<0,001$). Επίσης, οι ασθενείς χωρίς ακούσια σύσπαση του εξωστήρα ήταν σημαντικά περισσότεροι στην ομάδα της βοτουλινικής τοξίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας ότι η τοξίνη μειώνει έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου (διάρκεια της ακούσιας σύσπασης του εξωστήρα) για βλάβη του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος. Η διάρκεια του θετικού αποτελέσματος για την ομάδα της τοξίνης ήταν 38,4 εβδομάδες, με σημαντικές αλλαγές στα σκορ της κλίμακας ποιότητας ζωής σε σχέση με την ακράτεια (I-QOL). Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και η κατακράτηση ούρων, ενώ στο ένα τρίτο των ασθενών με βοτουλινική τοξίνη, ο καθετηριασμός ξεκίνησε λόγω αυξημένου υπολείμματος ούρων, σε σύγκριση με σχεδόν κανένα στο εικονικό φάρμακο. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η χρήση της βοτουλινικής τοξίνης σε ασθενείς με υψηλές βλάβες του νωτιαίου μυελού, πάνω από το Θ1, θα πρέπει να είναι προσεκτική, λόγω του κινδύνου ανάπτυξης μυϊκής

αδυναμίας στους αναπνευστικούς μύες. Τα θετικά αποτελέσματα μετά τη θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη ήταν ανεξάρτητα από την αντιχολινεργική χρήση. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση πρόσθετου οφέλους από τη συνδυαστική θεραπεία. Μετά από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις με βοτουλινική τοξίνη 200U, τα επεισόδια ακράτειας/εβδομάδα μειώθηκαν σταθερά σε πέντε κύκλους θεραπείας και επίσης υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση από την έναρξη σε όλες τις κλίμακες της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την ακράτεια (IQOL).

Η μελέτη των *Aaron Kaviani et al (40)*, μέσω 2 διπλών τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, φάσης III, συγκρίνουν την απάντηση στην βοτουλινική τοξίνη με την ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα λόγω KNM ή MS. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης στον εξωστήρα μυ, για τη θεραπεία, του ανθεκτικού στα αντιχολινεργικά νευρογενή εξωστήρα σε ασθενείς με KNM, σχετίζεται με σημαντική βελτίωση των ουροδυναμικών παραμέτρων και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, ο αυξημένος όγκος υπολειπόμενων ούρων και η ανάγκη για εκτέλεση διαλειπόντων καθετηριασμών, ειδικά σε ασθενείς που δεν εκτελούσαν καθετηριασμό. Ανέφεραν επίσης ότι, σε ασθενείς με KNM η χρήση της βοτουλινικής τοξίνης είναι κλινικά σημαντική λόγω της πιθανής επίδρασης στην αυτόνομη δυσρεφλέξια. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ότι οι εγχύσεις στον εξωστήρα μυ βοτουλινική τοξίνη μειώνουν τη σοβαρότητα και τη συχνότητα επεισοδίων αυτονομίας δυσρεφλέξιας που σχετίζονται με την ουροδόχο κύστη.

Ανάλογες παρατηρήσεις για ευεργετική επίδραση στην αυτόνομη δυσρεφλέξια αναφέρουν οι *Young Sam Cho et. al (41)*, παράλληλα με τη σημαντική βελτίωση των ουροδυναμικών παραμέτρων (αύξηση της μέγιστης χωρητικότητας της κύστης, μείωση της μέγιστης πίεσης εξωστήρα και των επεισοδίων ακράτειας), μετά τη θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη, σε ασθενείς με KNM και νευρογενή κύστη. Η βελτίωση σημειώθηκε μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια παρέμεινε σταθερή μετά από 4,5 επαναλαμβανόμενες εγχύσεις στις 2 εβδομάδες και συνεχίστηκε σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών. Επιπλέον, στους 6 μήνες, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Για να ελαχιστοποιηθεί η ανάγκη για διαλείποντα καθετηριασμό, λόγω της κατακράτησης ούρων που προκλήθηκε από την τοξίνη,

δόθηκαν 200U αντί 300U. Αυτή η μελέτη τεκμηρίωσε την ανάγκη μείωσης των αντιχολινεργικών μετά την έγχυση βοτουλινικής τοξίνης στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης. Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις (πυελονεφρίτιδα, ορχίτιδα, προστατίτιδα) και η αύξηση του υπολείμματος ούρων.

Επίσης, ο *Jean-Jacques Wyndaele* (1) αναφέρει τα θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη σε πολλές ουροδυναμικές και κλινικές παραμέτρους, διάρκειας 6 έως 16 μηνών. Ωστόσο, δεν προκύπτει κανένα πρόσθετο όφελος από το συνδυασμό βοτουλινικής τοξίνης και αντιχολινεργικών, ενώ επαναλαμβανόμενες εγχύσεις τοξίνης φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της προηγούμενης έγχυσης. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι η αύξηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων σε ασθενείς που μπορούν να ουρήσουν, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων και σπάνια γενικευμένη μυϊκή αδυναμία που μπορεί να διαρκέσει 1-2 μήνες.

Παρομοίως οι *Sheng-MouHsiao et al* (42) καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι θεραπευτικές επιδράσεις της βοτουλινικής τοξίνης μπορούν να διαρκέσουν έως και 6 μήνες μετά τη έγχυση.

Οι *Jianshu Ni et al* (43), σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 18 μελετών με συμμετοχή 1533 ασθενών με KNM και MS, με νευρογενή εξωστήρα, αξιολόγησαν τη βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης, μετά την πρώτη και την τελευταία έγχυση. Σε όλες τις μελέτες παρατηρήθηκε βελτίωση της ακράτειας μετά τις επαναλαμβανόμενες εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης που διατηρήθηκε και το αποτελέσματα συμφωνεί με τα αποτελέσματα των ουροδυναμικών μεταβολών. Αναφέρουν μελέτη με ομάδα ασθενών που έλαβε λιγότερες από 4 εγχύσεις και παρατηρήθηκε σταθερή βελτίωση στην ποιότητα ζωής, μετά την πρώτη και την τελευταία έγχυση, ενώ στην ομάδα που έλαβε περισσότερες από 5 εγχύσεις παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της ποιότητας ζωής (QOL) ($0,5 < SMD < 0,8$) μετά την τελευταία έγχυση από ότι μετά την πρώτη έγχυση. Στους ασθενείς που έλαβαν βοτουλινική τοξίνη 300U, η βελτίωση της ποιότητας ζωής (QOL) ήταν σταθερή έως την πέμπτη έγχυση, ενώ σημειώθηκε σημαντική μείωση της QOL μετά τις δύο τελευταίες εγχύσεις. Στην ίδια μελέτη, δόση βοτουλινικής τοξίνης 200U βελτίωσε την QOL μέχρι την ένατη έγχυση. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στη διαφορετική δόση θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των

επαναλαμβανόμενων εγχύσεων βοτουλινικής τοξίνης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, κατακράτηση ούρων και αιματουρία. Η ανάλυση αυτή επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τριών έως τεσσάρων επαναλαμβανόμενων εγχύσεων, υποδηλώνοντας ότι η βοτουλινική τοξίνη δεν έχει σφραγιστική δράση ή τοξικότητα διάρκειας.

Σε μελέτη των *C Jia et al.*(44) διαπιστώθηκε ότι η έγχυση τοξίνης σε νευρογενή εξωστήρα σε ασθενείς με KNM βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό ουρολοιμώξεων ($P=0.023$) παράλληλα με την μείωση της πίεσης του εξωστήρα, συμπεραίνοντας ότι οι λοιμώξεις μπορεί να σχετίζονται με την πίεση εξωστήρα.

Οι *X.-T. G et al.* (45) στη μελέτη τους αξιολόγησαν την επίδραση της έγχυσης της βοτουλινικής τοξίνης Α στον εξωστήρα μυ, με καταμέτρηση των παραμέτρων ούρησης σε ασθενείς με KNM με υπερδραστήριο εξωστήρα και ακράτεια ούρων, ανθεκτικούς στην από του στόματος φαρμακευτική αγωγή. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση βοτουλινικής τοξίνης στη θεραπεία του υπερδραστήριου νευρογενή εξωστήρα σε ασθενείς με KNM είναι ασφαλής, πολύτιμη και πολλά υποσχόμενη επιλογή, ειδικά σε εκείνους με μικρή ανταπόκριση στα αντιχολινεργικά φάρμακα. Σημείωσαν ότι η βοτουλινική τοξίνη 300U στον εξωστήρα, έδειξε σημαντικά αποτελέσματα στα ημερήσια επεισόδια ακράτειας, περίπου 50% στις 6 και 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Επίσης καταγράφηκε βελτίωση στον μέγιστο όγκο ούρων ούρησης και στις ουροδυναμικές παραμέτρους (χωρητικότητα κύστης, μέγιστη πίεση εξωστήρα). Δεν υπήρξε αύξηση στα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τις επαναλαμβανόμενες εγχύσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοξίνη είχαν πλήρη εγκράτεια 24 εβδομάδες μετά από την έγχυση. Η ουροδυναμική μελέτη έδειξε σημαντική μείωση της μέγιστης πίεσης του εξωστήρα, αύξηση της μέσης χωρητικότητας της κύστης, μετά την έγχυση στην 2 και 24εβδομάδα ($P < 0,05$). Η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η ικανοποίηση του ασθενούς βελτιώθηκαν σημαντικά λόγω της μείωσης των απωλειών και του αριθμού των επεισοδίων ακράτειας.

Επίσης οι *JM Soler et al* (46) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες αποτελεσματικής έκβασης, μετά από έγχυση 100U βοτουλινικής τοξίνης στον εξωστήρα μυ σε ασθενείς με KNM, είναι η σύσπαση του εξωστήρα και η φυσιολογική δραστηριότητα του αυχένα της ουροδόχου κύστης.

Οι *David C. Moore et al.* (47) αξιολόγησαν τις μεταβολές της συχνότητας των επεισοδίων ακράτειας ανά εβδομάδα, των ουροδυναμικών παραμέτρων και την βαθμολόγηση της ποιότητας ζωής για την ακράτεια (I-QOL), σε ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα που έλαβαν βοτουλινική τοξίνη 200U, 300U ή εικονικό φάρμακο. Καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επεισοδίων ακράτειας ανά εβδομάδα στις ομάδες των 200U και των 300U σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σε όλους τους ασθενείς σημειώθηκε σημαντική αύξηση στην βαθμολόγηση ποιότητάς ζωής σε σχέση με την ακράτεια (I-QOL) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ουροδυναμικές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς που έλαβαν 200U και 300U παρουσίασαν αύξηση της μέγιστης χωρητικότητας της κύστης και της πίεσης εξωστήρα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις ουροποιητικού σε όλους τους ασθενείς, που οποία καθορίστηκαν από θετικές καλλιέργειες ούρων. Η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας των εγχύσεων βοτουλινικής τοξίνης δείχνει συνεχόμενη βελτίωση των επεισοδίων ακράτειας ανά εβδομάδα και της βαθμολόγησης της ποιότητά ζωής σε σχέση με την ακράτεια (I-QOL), ενώ ο αριθμός των νέων ασθενών που ξεκίνησαν καθετηριασμούς μειώθηκε δραματικά με κάθε θεραπεία. Οι ασθενείς που δεν χρειάζονταν καθετηριασμούς μετά από τρεις θεραπείες δεν έκαναν ποτέ. Τα αναφερόμενα ποσοστά ΑΕ και ο ρυθμός τους ήταν παρόμοια. Με δόση 200U, η μέση διάρκεια του αποτελέσματος θεραπείας ήταν εννέα μήνες. Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης μικρές μελέτες οι οποίες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης 100U βοτουλινικής τοξίνης στον έξω σφιγκτήρα για τη θεραπεία της δυσυνέργειας. Η μετα-ανάλυση αυτών των μελετών σε ασθενείς με KNM σημείωσε μείωση του υπολειπόμενου όγκου ούρησης μετά την έγχυση βοτουλινικής τοξίνης που διαρκεί έως και έξι μήνες, καθώς και μείωση των ουρολοιμώξεων και των καθετηριασμών σε ορισμένες σειρές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτές τις μελέτες ήταν ελάχιστες.

Σε μια πολυκεντρική, προοπτική, μελέτη παρατήρησης των *Jeremy B. Myers et al* (48) ασθενών με KNM, που εκτελούσαν διαλείποντες καθετηριασμούς, διαπιστώθηκε ότι αυτοί που υποβλήθηκαν σε κυστεοπλαστική είχαν υψηλότερη βαθμολογία στις κλίμακες ποιότητας ζωής και των συμπτωμάτων της νευρογενούς κύστης (Neurogenic Bladder Symptom Score), από αυτούς που υποβλήθηκαν σε καθετηριασμό με ή χωρίς τη χρήση τοξίνης. Παρατήρησαν επίσης ότι, δεν

καταγράφηκε σημαντική βελτίωση των ουροδυναμικών παραμέτρων και της ποιότητας ζωής, ως αποτέλεσμα της χρήσης τοξίνης όπως παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.

Οι *Sheng-Fu Chen et. al* (49), σε μελέτη μικρού δείγματος ασθενών, διερεύνησαν την πιθανή θεραπευτική επίδραση των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων βοτουλινικής τοξίνης στη δυσλειτουργία του ουροθηλίου, σε ασθενείς με KNM και νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα. Οι ασθενείς έλαβαν 300U βοτουλινικής τοξίνης με έγχυση στον εξωστήρα κάθε έξι μήνες. Το ουροθήλιο εκτιμήθηκε με βιοψία κύστης και προσδιορίστηκαν τα επίπεδα πρωτεϊνικής σύνδεσης, κατά την έναρξη και έξι μήνες μετά από κάθε θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη. Μετά από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης, καταγράφηκε σημαντική αύξηση της χωρητικότητας της κύστης, του υπολειπόμενου όγκου μετά ούρηση, καθώς και μια σημαντική μείωση της πίεσης του εξωστήρα. Παρατήρησαν ότι η λειτουργία του ουροθηλιακού φραγμού ανακάμπτει βελτιώνοντας τα επίπεδα πρωτεϊνικής σύνδεσης, παρέχοντας μια ένδειξη ότι οι επαναλαμβανόμενες εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να έχουν παρατεταμένη θεραπευτική επίδραση στο νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα, σε ασθενείς με KNM.

Δοσολογία

Μέσα από πολλές μελέτες γίνεται προσπάθεια διερεύνησης για την αποτελεσματικότερη και ταυτόχρονα ασφαλή δόση της βοτουλινικής τοξίνης. Ωστόσο υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια μακροπρόθεσμα, τη βέλτιστη δόση και την καλύτερη τεχνική έγχυσης, παρά το ότι ορισμένες μελέτες προσπαθούν να διερευνήσουν αυτά τα ζητήματα με υψηλότερες δόσεις βοτουλινικής τοξίνης.

Οι *Yih-Chou Chen et al* (50), σε μελέτη ασθενών με KNM, οι οποίοι έλαβαν 200U και 300U βοτουλινικής τοξίνης σε 2 ομάδες, προκειμένου να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα των δόσεων, διαπίστωσαν ότι οι ουροδυναμικές παράμετροι, τα επεισόδια ακράτειας και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκαν σημαντικά, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Η πιο συχνή επιπλοκή ήταν η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, που εμφανίστηκε στο ένα τρίτο των ασθενών. Καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η έγχυση σε νευρογενή εξωστήρα 200U ή 300U βοτουλινικής τοξίνης βελτίωσαν την ακράτεια, τις ουροδυναμικές παραμέτρους και

την ποιότητα ζωής των ασθενών με KNM και νευρογενή εξωστήρα. Η νεφρική λειτουργία διατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν και τις δύο δόσεις επαναλαμβανόμενων εγχύσεων.

Οι *Tao Cheng et. al* (51), σε μετα-ανάλυση έξι τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs), αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα διαφορετικών δόσεων βοτουλινικής τοξίνης σε ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα, μέσω των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση τοξίνης. Η μελέτη συνέκρινε τρεις ομάδες (ομάδα βοτουλινικής τοξίνης 300U, ομάδα βοτουλινικής τοξίνης 200U και ομάδα εικονικού φαρμάκου) σε σχέση με τις μεταβολές των επεισοδίων ακράτειας ανά εβδομάδα. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επεισοδίων ακράτειας στην ομάδα βοτουλινικής τοξίνης 200U ($P < 0,00001$) και στην ομάδα βοτουλινικής τοξίνης 300U ($P < 0,00001$), χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η βοτουλινική τοξίνη έχει σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα σε επεισόδια ακράτειας, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, ενώ η μετα-ανάλυση έδειξε βελτίωση στις ουροδυναμικές παραμέτρους. Η θεραπεία με BoNT-A (200U και 300U), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ήταν σημαντικά ανώτερη για την αύξηση της μέγιστης χωρητικότητας της κύστης και τη μείωση της μέγιστης πίεσης του εξωστήρα, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων βοτουλινικής τοξίνης ($P = 0,56$). Σε αυτή τη μελέτη, ως κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν οι ουρολοιμώξεις ($P < 0,00001$), η κατακράτηση ούρων ($P < 0,00001$), η αιματουρία ($P = 0,05$) και μυϊκή αδυναμία ($P = 0,004$).

Όλες οι παρενέργειες ήταν παροδικές ή εύκολα διαχειρίσιμες και σχετίζονταν με τη δόση, σε ασθενείς που δεν χρησιμοποιούν διαλείποντες καθετηριασμούς. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συχνότητα της ακράτειας και των ουροδυναμικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων BoNT-A 200U και 300U, έναντι του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, σχεδόν όλες οι κλίμακες της ποιότητας ζωής των ασθενών βελτιώθηκαν σημαντικά στις ομάδες που έλαβαν BoNT-A, ενώ οι αλλαγές των ουροδυναμικών παραμέτρων συνοδεύονταν από βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών.

Οι *Rui Zhang et. al* (52), σε μελέτη επισκόπησης για νευρογενή εξωστήρα με οκτώ επιλεγμένες μελέτες (1879 συμμετέχοντες), σημειώνουν ότι υπήρξε σημαντική μείωση της συχνότητας των επεισοδίων ακράτειας ούρων στην ομάδα βοτουλινικής

τοξίνης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η μέγιστη χωρητικότητα της κύστης αυξήθηκε και η μέγιστη πίεση εξωστήρα μειώθηκε σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς στατιστική διαφορά μεταξύ δόσεων βοτουλινικής τοξίνης 200U και 300U, ενώ η έγχυση σχετίζεται με λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και στις δύο ομάδες βοτουλινικής τοξίνης 200U και 300U, σημαντικά υψηλότερα από το εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση της επίδρασης της βοτουλινικής τοξίνης 200U και 300U στην ποιότητα ζωής, έδειξε σημαντική βελτίωση από την έναρξη, η οποία ήταν ανώτερη από την επίδραση του εικονικού φαρμάκου ($P < 0,001$) και την κατεγγραφή στην 6 και 12 εβδομάδα. Καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η βοτουλινική τοξίνη παρέχει κλινικό και ουροδυναμικό όφελος σε πληθυσμούς με νευρογενή εξωστήρα αλλά δεν βρήκαν σαφείς διαφορές ως προς τη δόση (200 VS 300U).

Οι *Apostolidis et al* (53,54) συνέκριναν δόσεις της βοτουλινικής τοξίνης 50, 100, 200 U και κατέληξαν ότι οι 200U είναι η πιο αποτελεσματική δόση, ενώ οι παρενέργειες ήταν συγκρίσιμες σε όλες τις δόσεις.

Οι *NC-Y Chen DO et al* (55) καταλήγουν ότι ασθενείς με διαφορετικά επίπεδα βλάβης ή τύπους νευρογενούς εξωστήρα έχουν παρόμοια ανταπόκριση με 200U BoNT-A.

Σε μελέτη τους, οι *Duthie JB et al* (12) υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της βοτουλινικής τοξίνης στη θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης. Καταλήγοντας αναφέρουν ότι, οι χαμηλότερες δόσεις μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και τα αποτελέσματα έχουν μικρότερη διάρκεια από τις υψηλότερες δόσεις. Η επίδραση της θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου A μπορεί να διαρκέσει από τρεις έως δώδεκα μήνες, ενώ η θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου B φαίνεται να είναι περιορισμένη σε λιγότερο από δέκα εβδομάδες.

Οι *Hui-Yun Gu et al* (56), σε συστηματική ανασκόπηση και μέτα-ανάλυση που περιλάμβανε 11 μελέτες, συνέκριναν δόσεις των 200 και 300 μονάδων στις 2,6,12, και 36 εβδομάδες, σε σχέση με τη βελτίωση των συμπτωμάτων της νευρογενούς κύστης (επεισόδια ακράτειας ανά εβδομάδα, μέγιστη χωρητικότητα της κύστης και ποιότητα ζωής σε σχέση με την ακράτεια I-QOL), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μέτα-ανάλυση έδειξε ότι η BTX-A 300U και 200U είναι αποτελεσματική στην διαχείριση του νευρογενούς εξωστήρα ως βραχυχρόνια θεραπεία. Ως εκ τούτου, συνιστάται η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης 200U για τη διαχείριση του νευρογενούς

εξωστήρα ως βραχυπρόθεσμη θεραπεία, διότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά από τη μεγαλύτερη δόση των 300U.

Ποιότητα ζωής

Σε άτομα με νευρογενή δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα, επηρεάζεται η ποιότητα ζωής (QoL) και συχνά αποτελεί απειλή για το ανώτερο ουροποιητικό σύστημα. Ως εκ τούτου, αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε αυτόν τον πληθυσμό. Η επίδραση της νευρογενούς κύστης στην ποιότητα ζωής των ατόμων με KNM, μπορεί να εκτιμηθεί με αντικειμενικά και υποκειμενικά εργαλεία αξιολόγησης. Επίσης, οι διάφορες στρατηγικές διαχείρισης της ουροδόχου κύστης επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής, έτσι ώστε αποτελεσματικές μέθοδοι διαχείρισης της ουροδόχου κύστης να οδηγούν σε καλύτερη ποιότητα ζωής. Αυτό είναι πολύ σημαντικό για τον καθορισμό επιτυχημένων παρεμβάσεων για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής (41).

Οι *Michael B .et al* (57), πραγματοποίησε πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με νευρογενή εξωστήρα και ακράτεια, και ανεπαρκή θεραπεία με αντιχολινεργικά, που υποβλήθηκαν σε έγχυση βοτουλινικής τοξίνης 200 ή 300U ή εικονικό φάρμακο. Καταγράφηκε σημαντική βελτίωση σε όλες τις κλίμακες αξιολόγησης ποιότητας ζωής στην χρήση βοτουλινικής τοξίνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, αποτελώντας απόδειξη I τάξης ότι η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

Παρομοίως, οι *David Sussman et al* (58) καταλήγουν ότι η θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη 200 ή 300U έχει σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής και μεγαλύτερη ικανοποίηση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς κλινικές διαφορές ως προς τις λαμβανόμενες δόσεις.

Οι *Jianshu Ni et.al* (43), σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 18 μελετών, με συμμετοχή 1533 ασθενών με KNM και MS με νευρογενή εξωστήρα, αξιολόγησαν τη βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης, μετά την πρώτη και την τελευταία έγχυση. Σε όλες τις μελέτες παρατηρήθηκε βελτίωση της ακράτειας μετά τις επαναλαμβανόμενες εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης, η οποία διατηρήθηκε. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ανάλογα με τα αποτελέσματα των ουροδυναμικών μεταβολών. Αναφέρουν μελέτη με ομάδα

ασθενών που έλαβε λιγότερες από 4 εγχύσεις και παρατηρήθηκε σταθερή βελτίωση στην ποιότητα ζωής, μετά την πρώτη και την τελευταία έγχυση, ενώ στην ομάδα που έλαβε περισσότερες από 5 εγχύσεις παρατηρήθηκε μέτρια μείωση της ποιότητα ζωής (QOL) ($0,5 < SMD < 0,8$) μετά την τελευταία έγχυση, από ότι μετά την πρώτη έγχυση. Στους ασθενείς που έλαβαν βοτουλινική τοξίνη 300U, η βελτίωση της QOL ήταν σταθερή έως την πέμπτη έγχυση, ενώ σημειώθηκε σημαντική μείωση της QOL μετά τις δύο τελευταίες ενέσεις. Στην ίδια μελέτη, δόση βοτουλινικής τοξίνης 200U βελτίωσε την ποιότητα ζωής μέχρι την ένατη έγχυση. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στην διαφορετική δόση θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων βοτουλινικής τοξίνης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, η κατακράτηση ούρων και η αιματουρία. Η ανάλυση αυτή επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τριών έως τεσσάρων επαναλαμβανόμενων εγχύσεων, υποδηλώνοντας ότι η βοτουλινική τοξίνη δεν έχει συσσωρευτική δράση ή τοξικότητα διάρκειας.

Οι *Guoqing Chen et al* (59), σε μελέτη μικρού δείγματος ασθενών με νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα που υποβλήθηκαν σε έγχυση βοτουλινικής τοξίνης στον ουρηθρικό σφιγκτήρα, αναφέρουν ότι, μετά τη θεραπεία, αυξήθηκε ο όγκος ροής των ούρων, ενώ μειώθηκαν το υπόλειμμα ούρων, η μέγιστη πίεση της ουρήθρας και η πίεση του σημείου διαρροής του εξωστήρα. Οι ασθενείς εξακολουθούσαν να μην αποδεσμεύονται εντελώς από τον διαλείποντα καθετηριασμό, αλλά μπορούσαν εν μέρει να ουρούν αυτόνομα, ενώ η μείωση της συχνότητας των καθετηριασμών βελτίωσε την ποιότητα ζωής. Η μελέτη τους κατέληξε ότι επίδραση της βοτουλινικής τοξίνης διαρκεί μόνο τρεις έως 4 μήνες οπότε και απαιτήθηκε επανάληψη των εγχύσεων.

Ορισμένες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι μετά την ένεση της βοτουλινικής τοξίνης, σημειώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής σε άτομα με KNM και νευρογενή εξωστήρα. Αυτό συνέβη παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς έπρεπε να κάνουν διαλείποντες καθετηριασμούς, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι διαλείποντες καθετηριασμοί έχουν λιγότερο σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών σε σχέση με την ανακούφιση από τα ενοχλητικά συμπτώματα της ουροδόχου κύστης (19,24).

Θέση έγχυσης

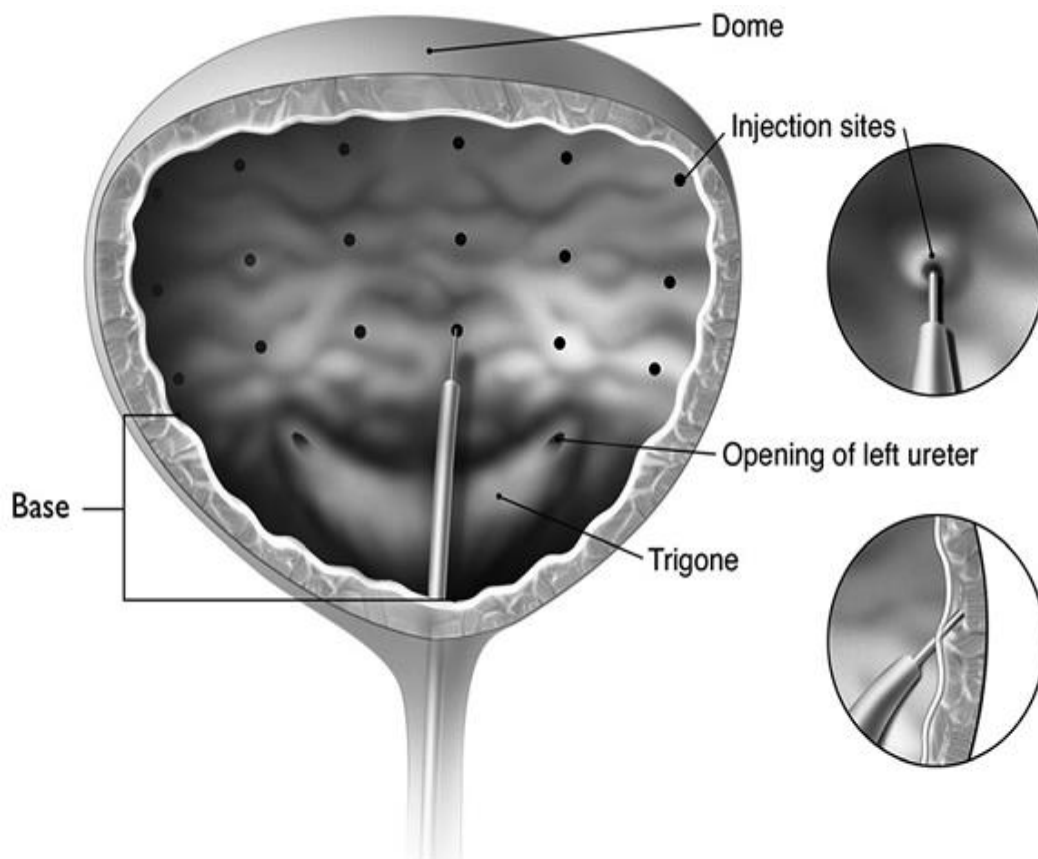
Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βοτουλινικής τοξίνης σύμφωνα με το σημείο της έγχυσης σε ασθενείς με νευρογενή κύστη, οι *Jung Ki Jo et al (60)* διεξήγαγαν μια μέτα-ανάλυση. Η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης σε διαφορετικά σημεία οδηγεί σε διαφορετικά αποτελέσματα. Μεταξύ της ενδομυϊκής έγχυσης στον εξωστήρα και στο υποουροθήλιο, δεν υπήρχαν διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης, αιματουρίας, γενικής αδυναμίας, δυσφορίας της ουροδόχου κύστης, μεγάλων υπολειμμάτων ούρων μετά την ούρηση και λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενούς (υψηλότερο ποσοστό πλήρους εγκράτειας και χαμηλότερη συχνότητα επεισοδίων ακράτειας) παρατηρήθηκε στην έγχυση που συμπεριλάμβανε το κυστικό τρίγωνο. Η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης στο κυστικό τρίγωνο έχει επίσης σαν αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου ούρων κατά την πρώτη ούρηση μετά τη θεραπεία, με χαμηλότερη πίεση στον εξωστήρα και χωρίς αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντίθετα, σε σχέση με το βάθος της έγχυσης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Οι *J Krhut et al (61)*, σε πιλοτική μελέτη διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της θέσης έγχυσης μεταξύ ενδομυϊκής έγχυσης του εξωστήρα και στο υποουροθήλιο με 300U βοτουλινικής τοξίνης, αναφέρουν ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο θέσεων ,με εξαίρεση τη βελτίωση της συμμόρφωσης του εξωστήρα σε έγχυσή του.

Σε μια μελέτη δοκιμής των *Hui Chen et al (62)* σε συνολικά 120 ασθενείς με ακράτεια και πτωχή συμμόρφωση του τοιχώματος της κύστης λόγω KNM, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των εγχύσεων βοτουλινικής τοξίνης στο κυστικό τρίγωνο. Η πειραματική ομάδα έλαβε 240U βοτουλινικής τοξίνης στον εξωστήρα και επιπλέον 60U βοτουλινικής τοξίνης εντός του κυστικού τριγώνου, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε 300U βοτουλινικής τοξίνης στον εξωστήρα, διατηρώντας ανέπαφο το κυστικό τρίγωνο. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν μέσω των ουροδυναμικών αποτελεσμάτων, του υπολειπόμενου όγκου ούρων, των επεισοδίων ακράτειας και των δεικτών που αφορούν την ποιότητα ζωής. Κατέληξαν ότι η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης εντός του κυστικού τριγώνου είναι πιο αποτελεσματική και ασφαλέστερη σε σχέση με την έγχυση που δεν περιλαμβάνει το τρίγωνο, σε για ασθενείς με KNM και

δευτερογενή ακράτεια ούρων και πτωχή συμμόρφωση της ουροδόχου κύστης, χωρίς όμως να καταγράφεται στις ουροδυναμικές παραμέτρους.

Σε άλλη μελέτη οι *S. H. Alloussi et al* (7) αναφέρουν ότι η έγχυση στο κυστικό τρίγωνο είναι ασφαλής και δεν σχετίζεται με την εμφάνιση κυστεοουρηθηρικής παλινδρόμησης.

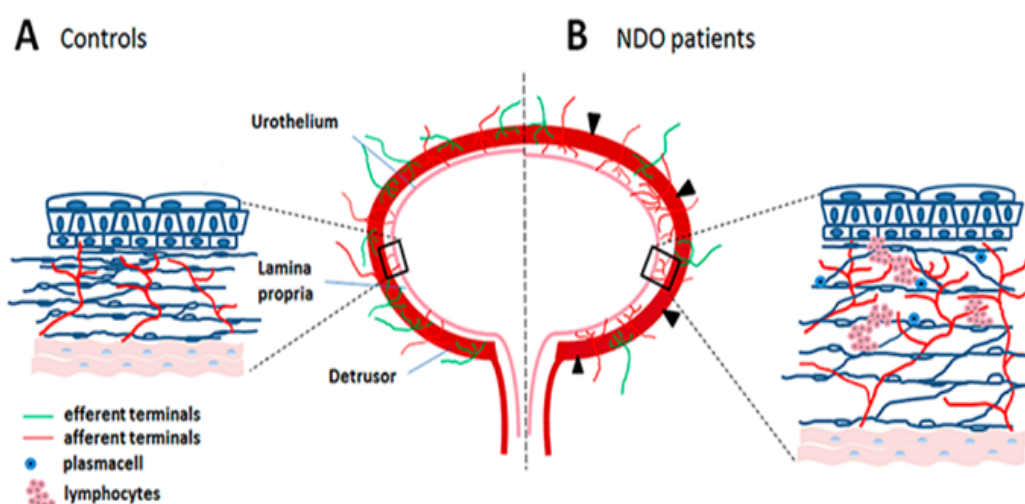


Εικόνα 4. Σημεία έγχυσης βοτουλινικής τοξίνης σε νευρογενή κύστη

Λόγω της βελτίωσης στην αποκατάσταση των ασθενών με KNM, το προσδόκιμο ζωής τους πλέον δεν διαφέρει από αυτό του υπόλοιπου πληθυσμού. Με μέση ηλικία των ασθενών τα 32,6 χρόνια, άνδρες και γυναίκες με KNM χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία για τη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστη τους. Λαμβάνοντας υπόψη τον μέσο όρο διάρκειας της δράσης BTX, κάθε ασθενής θα χρειάζεται ετήσια έγχυση βοτουλινικής τοξίνης προκειμένου να διατηρηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα στην ουροδόχο κύστη. Αν και σε βραχυπρόθεσμες ιστοπαθολογικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δεν έδειξαν νέες παθολογικές αλλαγές στην νευροπαθητική κύστη λόγω των εγχύσεων βοτουλινικής τοξίνης, αυτό παραμένει ως μια θεωρητική ανησυχία. Οι εγχύσεις τοξίνης που γίνονται για αρκετά χρόνια μπορεί να οδηγήσουν σε ενίσχυση της παθολογικής επανανεύρωσης, βλάβη των μυϊκών κυττάρων με εναπόθεση υπερβολικού συνδετικού ιστού που οδηγεί όχι μόνο σε μη συμμορφούμενες κύστες, αλλά και σε ανοχή στη θεραπεία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία που το επιβεβαιώνουν σε άλλες χρήσεις της βοτουλινικής τοξίνης τα τελευταία 20 χρόνια (21). Η βοτουλινική τοξίνη είναι ένα εξαιρετικό θεραπευτικό μέσο για ασθενείς με νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα. Έχει παρατείνει σημαντικά το χρόνο της φαρμακολογικής θεραπείας πριν ο ασθενής οδηγηθεί σε κάποια χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, η τοπική έγχυση της βοτουλινικής τοξίνης, δεν οδηγεί σε είσοδο της στην συστηματική κυκλοφορία και δεν παρουσιάζει παρενέργειες. Είναι μια θεραπεία δεύτερης επιλογής, μόνο λόγω της νοσηλείας που απαιτείται για τη χορήγησή της. Είναι ενδιαφέρον ότι η βοτουλινική τοξίνη ενεργεί σε έναν ευρύτερο αριθμό στόχων από το αναμενόμενο, αντικατοπτρίζοντας την πολυπλοκότητα της φυσιολογίας της ουροδόχου κύστης. Πράγματι, μέσω του αποκλεισμού της απελευθέρωσης, η βοτουλινική τοξίνη δρα πάνω στις προσαγωγές και απαγωγές τελικές νευρικές ίνες, στο ουροθήλιο και πιθανά, στον ελαστικό υμένα. Παρόλα αυτά, η εξάντληση της αποτελεσματικότητας της τοξίνης στον νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα είναι μη αναστρέψιμη .

Με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, υποθέτουμε ότι η βοτουλινική τοξίνη έχει «διπρόσωπη» δράση, καθώς, μαζί με τις θεραπευτικές και ευεργετικές της επιπτώσεις, προκαλεί ταυτόχρονα και τοπικές αλλαγές που είναι υπεύθυνες για την έλλειψη αποτελεσματικότητάς της. Η κύρια αλλαγή που παρατηρείται είναι η

σημαντική εκβλάστηση των διεγερτικών τελικών νευρικών ιών. Αυτή η εκβλάστηση, από τη μία πλευρά επιβεβαιώνει την ικανότητα της τοξίνης να επιδρά στις νευρικές απολήξεις, από την άλλη πλευρά, η απάντηση αυτή υποστηρίζει και προάγει την θεωρία της τοπικής φλεγμονής που αποκτά νευρογενή χαρακτηριστικά με την πάροδο του χρόνου. Από την άποψη αυτή, μια φαρμακευτική προσέγγιση που περιορίζει τη νευρογενή φλεγμονή (εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης) θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση της επιδείνωσης της ουροδόχου κύστης και, πιθανά, στην επιμήκυνση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με την βοτουλινική τοξίνη (2).



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση της νεύρωσης της κύστης σε ασθενείς ελέγχου (A) και σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην βοτουλινική τοξίνη (B)

Στο A οι προσαγωγές και απαγωγές νευρικές ίνες (πράσινες και κόκκινες γραμμές), διανέμονται φυσιολογικά μέσα στον εξωστήρα, τον ελαστικό υμένα και το ουροθήλιο. Στο B ο εξωστήρας και ο ελαστικός υμένας παρουσιάζουν ανομοιογενή απονεύρωση. Στον ελαστικό υμένα παρατηρούνται σημαντική αύξηση των προσαγωγών τελικών ινιδίων, του αριθμού των αγοσοκυττάρων και οίδημα, όλα σημεία χρόνιας νευρογενούς φλεγμονής. (2)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, οι εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης στον εξωστήρα μυ έχουν γίνει μια από τις πιο δημοφιλείς τεχνικές για τη θεραπεία του νευρογενή υπερδραστήριου εξωστήρα σε ασθενείς με KNM. Η βοτουλινική τοξίνη αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία στην αντιμετώπιση της νευρογενούς κύστης σε KNM, παρέχοντας ανώτερα κλινικά οφέλη και βελτίωση των ουροδυναμικών παραμέτρων σε άτομα με νευρογενή εξωστήρα και ανθεκτική ακράτεια στα αντιχολινεργικά φάρμακα. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, αποτελεί το δεύτερο βήμα θεραπείας για την διαχείριση του νευρογενή εξωστήρα σε ασθενείς με KNM, που δεν ανταποκρίνεται σε αντιχολινεργική αγωγή. Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές έχουν χρησιμοποιήσει τοξίνη τύπου A (BoNT A). Μόνο η δόση των 200 μονάδων έγχυσης βοτουλινικής τοξίνης έχει μέχρι στιγμής εγκριθεί τόσο από το FDA όσο και από τον EMA για «ενήλικες ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού που δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς από αντιμουσκαρινικά». Πιθανώς, μελλοντικές έρευνες να μπορέσουν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της βοτουλινικής τοξίνης ως θεραπευτική αγωγή πρώτης γραμμής, σε σύγκριση με τα αντιχολινεργικά φάρμακα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νευρογενή υπερδραστήριο εξωστήρα και ακράτεια που αναπτύσσεται ταχέως (όπως μετά από KNM).

Η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης σε νευρογενή εξωστήρα φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική, με θετικές επιδράσεις σε πολλές ουροδυναμικές και κλινικές παραμέτρους, διάρκειας περίπου 6-16 μηνών. Παρατηρείται σημαντική βελτίωση των επεισοδίων ακράτειας, των ουροδυναμικών παραμέτρων και της ποιότητας ζωής, στους περισσότερους ασθενείς που έλαβαν επαναλαμβανόμενες εγχύσεις με βοτουλινική τοξίνη, χωρίς να παρατηρείται καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων 200U και 300U. Ωστόσο, ο συνδυασμός βοτουλινικής τοξίνης με αντιμουσκαρινικά δεν έχει πρόσθετα θεραπευτικά οφέλη. Οι επαναλαμβανόμενες εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης έχουν αποδειχθεί ότι παράγουν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά των προηγούμενων εγχύσεων. Αυξημένο υπολειπόμενο όγκου ούρων σε ασθενείς που μπορούν να ουρήσουν, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουρολοιμώξεων και σπάνια απώλεια γενικής μυϊκής ισχύος που μπορεί να

διαρκέσει 1-2 μήνες είναι οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Επίσης αναφέρεται η ύπαρξη ευεργετικής επίδρασης στην αυτόνομη δυσρεφλέξια, μετά από έγχυση βοτουλινικής τοξίνης, όχι μόνο κατά την διάταση της κύστης αλλά και όταν εμφανίζονται συσπάσεις της ουροδόχου κύστης, σε ασθενείς με KNM πάνω από το Θ6 επίπεδο. Η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης για ασθενείς με δυσυνέργεια σφιγκτήρα εξωστήρα παραμένει χωρίς άδεια σε ασθενείς με KNM, αν και έχει περιγράψει κάποια αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jean-Jacques Wyndaele. The management of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury. *NATURE REVIEWS | UROLOGY* VOLUME 13 | DECEMBER 2016 | 705
2. Chiara Traini and Maria Giuliana Vannucchi. The Botulinum Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity: The Double-Face of the Neurotoxin. *Toxins* 2019, 11, 614; doi:10.3390/toxins11110614
3. Mark Sanford. BotulinumtoxinA (Botox): A Review of its Use in the Treatment of Urinary Incontinence in Patients with Multiple Sclerosis or Subcervical Spinal Cord Injury. *Drugs* DOI 10.1007/s40265-014-0271-z ,2017
Lorenz Leitner, Matthias Walter, Patrick Freund, Ulrich Mehnert, Lars Michels,
4. Spyros Kollias and Thomas M Kessler Protocol for a prospective magnetic resonance imaging study on supraspinal lower urinary tract control in healthy subjects and spinal cord injury patients undergoing intradetrusor onabotulinumtoxin A injections for treating neurogenic detrusor overactivity. *BMC Urology* 2014, 14:68
5. An-Sofie OM Goessaert* and Karel CMM Everaert. Botulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury or multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.* 12(7), 763–775 (2012)
6. Sheng-Fu Chen, Chia-Hwei Chang, and Hann-Chorng Kuo. Clinical Efficacy and Changes of Urothelial Dysfunction after Repeated Detrusor Botulinum Toxin A Injections in Chronic Spinal Cord-Injured Bladder 2016 Jun; 8(6): 164 PMID: 27249005
7. S. H. Alloussi · Ch. Lang · R. Eichel · A. Al-Kaabneh ·J. Seibold · C. Schwentner S. Alloussi. Videourodynamic changes of botulinum toxin A in patients with neurogenic bladder dysfunction (NBD) and idiopathic detrusor overactivity (IDO) refractory to drug treatment. *World J Urol* (2012) 30:367–373
8. Susan A. Hall, Teresa M. Curto, Ahunna Onyenwenyi, Gary E. Lemack, Sharon L. Tennstedt, Carol L. Link, and John B. McKinlay. Characteristics of Persons With Overactive Bladder of Presumed Neurologic Origin: Results From the Boston

Area Community Health (BACH) Survey 2012 Wiley Periodicals, Inc.
Neurourology and Urodynamics

9. Roxana Geoffrion. Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE No. 283, November 2012
10. Douglas G. Tincello , Sara Kenyon , Keith R. Abrams , Christopher Mayne ,Philip Tooze-Hobson, David Taylor a Mark Slack. Botulinum Toxin A Versus Placebo for Refractory Detrusor Overactivity in Women: A Randomised Blinded Placebo-Controlled Trial of 240 Women (the RELAX Study). EUROPEAN UROLOGY 6 2 (2 0 1 2) 5 0 7 – 5 1 4
11. Swati Mehta, Denise Hill, Amanda McIntyre, Norine Foley, Jane Hsieh, Karen Ethans, Robert W. Teasell, Eldon Loh, Blayne Welk, Dalton Wolfe. Meta-Analysis of Botulinum Toxin A Detrusor Injections in the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity After Spinal Cord Injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2013;94:1473-81
12. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome (Review) The Cochrane Library 2011, Issue 12
13. Irina Soljanik Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Review. Drugs (2013) 73:1055–1066 DOI 10.1007/s40265-013-0068-5
14. Teruhiko Yokoyama, Michael B Chancellor, Keiji Oguma, Yumiko Yamamoto, Tomonori Suzuki, Hiromi Kumon , Atsushi Nagai. Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders. International Journal of Urology (2012) 19, 202–215
15. Dae Kyung Kim, Catherine A. Thomas, Christopher Smith, Michael B. Chancellor. The Case for Bladder Botulinum Toxin Application. Urol Clin N Am 33 (2006) 503–510
16. Michael Kennelly, Roger Dmochowski, Heinrich Schulte-Baukloh, Karen, Ethans, Giulio Del Popolo, Courtenay Moore, Brenda Jenkins, Steven Guard, Yan NZheng, and Gilles Karsenty. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA Therapy are Sustained Over 4 Years of Treatment in Patients With Neurogenic

- Detrusor Overactivity: Final Results of a Long-Term Extension Study. *Neurourology and Urodynamics* 2015 Wiley Periodicals, Inc. *rol Clin N Am* 33 (2006) 503–510
17. Apostolos Apostolidis. Treatment of Overactive Bladder with Botulinum Toxin: Are There More Challenges to Deal With? *EUROPEAN UROLOGY* 62 (2012) 515–517
 18. Sofia Mouttalib, Shahid Khan, Evelyne Castel-Lacanal, Julien Guillotreau, Xavier De Boissezon, Bernard Malavaud, Philippe Marque, Pascal Rischmann and Xavier Gamé. Risk of urinary tract infection after detrusor botulinum toxin A injections for refractory neurogenic detrusor overactivity in patients with no antibiotic treatment. *2010 BJU INTERNATIONAL* | 106, 1677–1681 doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09435.x
 19. Michael K. Flynn, Cindy L. Amundsen, MaryAnn Perevich, Fan Liu and George D. Webster. Outcome of a Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Botulinum A Toxin for Refractory Overactive Bladder. *THE JOURNAL OF UROLOGY* Vol. 181, 2608-2615, June 2009
 20. Eric Rovner. Chapter 6: Practical Aspects of Administration of botulinum toxin A *Neurourology and Urodynamics* 33:S32–S37 (2014)
 21. Prasad S. Patki, Rizwan Hamid, Kirupakar Arumugam, P. Julian R. Shah, Mike Craggs. Botulinum toxin-type A in the treatment of drug-resistant neurogenic detrusor overactivity secondary to traumatic spinal cord injury. *2006 BJU INTERNATIONAL* | 98, 77–82
 22. Jürgen Pannek, Konrad Göcking and Ulf Bersch Long-term effects of repeated intradetrusor botulinum neurotoxin A injections on detrusor function in patients with neurogenic bladder dysfunction. *2009 BJU INTERNATIONAL* | 104, 1246–1251
 23. David Eldred-Evans and Prokar Dasgupta. Use of botulinum toxin for voiding dysfunction 2017 Apr; 6(2): 234–251. PMID: 28540231
 24. Arun Sahai, Mohammad S Khan, Norman Gregson, Kenneth Smith and Prokar Dasgupta on behalf of the GKT Botulinum Study Group. Botulinum toxin for detrusor overactivity and symptoms of overactive bladder: where we are now and where we are going *UROLOGY* 379 JULY 2007 VOL 4 NO 7

25. Guang -Ping Li, Xiao-Yan Wang, and Yong Zhang. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients With Neurogenic Detrusor Overactivity Caused by Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int Neurourol J*. 2018 Dec; 22(4): 275–286. 1.
26. David Ginsberg, Angelo Gousse, Veronique Keppenne, Karl-Dietrich Sievert, Catherine Thompson, Wayne Lam, Mitchell F. Brin, Brenda Jenkins and Cornelia Haag-Molkenteller. Phase 3 Efficacy and Tolerability Study of Onabotulinumtoxin A for Urinary Incontinence From Neurogenic Detrusor Overactivity. *THE JOURNAL OF UROLOGY* Vol. 187, 2131-2139, June 2012
27. Atsushi Sengoku, Kikuo Okamura, Yasusuke Kimoto, Takatoshi Ogawa, Takashige Namima, Tomonori Yamanishi, Teruhiko Yokoyama, Hironobu Akino and Yoshiko Maeda. Botulinum toxin A injection for the treatment of neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury: Multi-institutional experience in Japan. *International Journal of Urology* (2014) doi: 10.1111/iju.12668
28. David Ginsberg, Francisco Cruz, Sender Herschorn, Angelo Gousse, Veronique Keppenne Philip Aliotta Karl-Dietrich Sievert, Mitchell F. Brin, Brenda Jenkins, Catherine Thompson, Wayne Lam, John Heesakkers, Cornelia Haag-Molkenteller Botulinumtoxin A is effective in Patients with Urinary Incontinence due to Neurogenic Detrusor Activity Regardless of Concomitant Anticholinergic Use or Neurologic Etiology. *Adv Ther* (2013) 30:819–833 DOI 10.1007/s12325-013-0054-z
29. Michael Kennelly, Roger Dmochowski, Karen Ethans, Gilles Karsenty, Heiner Schulte-Baukloh, Brenda Jenkins, Catherine Thompson, Daniel Li, and Cornelia Haag-Molkenteller. Long-term Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients With Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity: An Interim Analysis. *UROLOGY* 81: 491e497, 2013
30. Eric Rovner Roger Dmochowski, Christopher Chapple, Catherine Thompson, Wayne Lam and Cornelia Haag-Molkenteller. BotulinumtoxinA Improves Urodynamic Outcomes in Patients With Neurogenic Detrusor Overactivity. *Neurourology and Urodynamics* 32:1109–1115 (2013)

31. Guoqing Chen, Limin Liao. Injections of Botulinum Toxin A into the detrusor to treat neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *Int Urol Nephrol* (2011) 43:655–662
32. Marc C. Smaldone, Benjamin T. Ristau, Wendy W. Leng. Botulinum Toxin Therapy for Neurogenic Detrusor Overactivity. *Urol Clin N Am* 37 (2010) 567–580
33. Antonella Giannantoni, Ettore Mearini, Michele Del Zingaro, Massimo Porena. Six-Year Follow-Up of Botulinum Toxin A Intradetrusorial Injections in Patients with Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: Clinical and Urodynamic Results. *European urology* 55 (2 0 0 9) 705–712
34. Adela M Tow 1, Khai-Lee Toh, Siew-Pang Chan, David Consigliere Botulinum Toxin Type A for Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity in Spinal Cord Injured Patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2007 PMID: 17285181
35. Xavier Game, Evelyne Castel-Lacanal, Youssef Bentaleb, Isabelle Thiry Escudie, Xavier De Boissezon, Bernard Malavaud, Philippe Marque, Pascal Rischmann. Botulinum Toxin A Detrusor Injections in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Significantly Decrease the Incidence of Symptomatic Urinary Tract Infection. *European urology* 53 (2 0 0 8) 613–619
36. Andre Reitz, Pierre Denys, Christophe Fermanian, Brigitte Schurch, Eva Comperat, Emmanuel Chartier-Kastle. Do Repeat Intradetrusor Botulinum Toxin Type A Injections Yield Valuable Results? Clinical and Urodynamic Results after Five Injections in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity. *European urology* 52 (2 0 0 7) 1729–1735
37. Hejia Yuan, Yuanshan Cui¹, Jitao Wu, Peng Peng, Xujie Sun, Zhenli Gao. Efficacy and Adverse Events Associated With Use of Overactivity: A Meta-Analysis On Botulinumtoxin A for Treatment of Neurogenic Detrusor. *Int Neurourol J* 2017;21:53-61
38. Francisco Cruz and Victor Nitti Chapter 5: Clinical Data in Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO) and Overactive Bladder (OAB). *Neurourology and Urodynamics* 33:S26–S31 (2014)
39. André Santos-Silva, Carlos Martins da Silva and Francisco Cruz. Botulinum toxin treatment for bladder dysfunction. *International Journal of Urology* (2013) 20, 956–962

40. Aaron Kaviani, MD, Rose Khavari. Disease-Specific Outcomes of Botulinum Toxin Injections for Neurogenic Detrusor Overactivity. *Urol Clin N Am* 44 (2017) 463–474
41. Young Sam Cho, Khae Hawn Kim. Botulinum toxin in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity. *J ExercRehabil*> Volume 12(6);2016
42. Sheng-Mou Hsiao, Ho-Hsiung Lin, Hann-Chorng Kuo. Factors Associated with Therapeutic Efficacy of Intravesical OnabotulinumtoxinA Injection for Overactive Bladder Syndrome. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0147137 January 29, 2016
43. Jianshu Ni, Xiaohu Wang, Nailong Cao, Jiemin Si, Baojun Gu. Is repeat Botulinum Toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity—A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics*. 2017;1–12.
44. C Jia, L-M Liao, G Chen¹ and Y Sui. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* (2013) 51, 487–490
45. X.-T. Ge, Y.-F. Li, Q. Wang, J.-N. Zhao. Effect of Intravesical Botulinum Neurotoxin-A Injection on Detrusor Hyperreflexia in Spinal Cord Injured Patients *Drug Res* 2015; 65: 327–331
46. JM Soler, JG Previnaire and N Hadiji. Predictors of outcome for urethral injection of botulinum toxin to treat detrusor sphincter dyssynergia in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* (2016) 54, 452–456
47. David C. Moore,* Joshua A. Cohn, and Roger R. Dmochowski ,Hann-Chorng Kuo. Use of Botulinum Toxin A in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders: A Review of the Literature 2016 Apr; 8(4): 88. PMID: 27023601
48. Jeremy B. Myers, Sara M. Lenherr, John T. Stoffel, Sean P. Elliott, Angela P. Presson, Chong,Zhang, Jeffery Rosenbluth, Amitabh Jha, Darshan P Patel, Blayne Well. The effects of augmentation cystoplasty and botulinum toxin injection on patient-reported bladder function and quality of life among individuals with spinal cord injury performing clean intermittent catheterization *Neurourology and Urodynamics*. 2018;1–10
49. Sheng-Fu Chen, Chia-Hwei Chang, and Hann-ChorngKuo. Clinical Efficacy and Changes of Urothelial Dysfunction after Repeated Detrusor Botulinum Toxin A

- Injections in Chronic Spinal Cord-Injured Bladder 2016 Jun; 8(6): 164 PMID: 27249005
50. Yih-Chou Chen, and Hann-ChorngKuo, The Therapeutic Effects of Repeated Detrusor Injections Between 200 or 300 Units of OnabotulinumtoxinA in Chronic Spinal Cord Injured Patients. *Neurourology and Urodynamics* 33:129–134 (2014)
 51. Tao Cheng,Wei-bing Shuang, Dong-dong Jia, Min Zhang, Xu-nan Tong, Weidong Yang, Xu-ming Jia, and Shuo Li. Efficacy and Safety of Botulinumtoxin A in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. 2016; 11(7): e0159307 PMID: 27463810
 52. Rui Zhang ,Yongteng Xu ,Shengping Yang , Hui Liang , Yunxin Zhang , Yali Liu. Botulinumtoxin A for neurogenic detrusor overactivity and dose differences: a systematic review. *REVIEW ARTICLE* Vol. 41 (2): 207-219, March - April, 2015
 53. Apostolos Apostolidis , Catherine Thompson , Xiaohong Yan , Sherif Mourad. An exploratory, placebo-controlled, dose–response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *World J Ur* DOI 10.1007/s00345-012-0984-0 2012
 54. Apostolos Apostolidis, Prokar Dasgupta , Clare J. Fowler. Proposed Mechanism for the Efficacy of Injected Botulinum Toxin in the Treatment of Human Detrusor Overactivity. *European urology* 49 (2 0 0 6) 644–650
 55. C-Y Chen¹, C-H Liao² and H-C Kuo Therapeutic effects of detrusor botulinum toxin A injection on neurogenic detrusor overactivity in patients with different levels of spinal cord injury and types of detrusor sphincter dyssynergia. *Spinal Cord* (2011) 49, 659–664
 56. Hui-Yun Gu, Ju-KunSong,Wen-Jun Zhang, JinXie, Qi-Sheng Yao, Wen-Jing Zeng, Chao Zhang, Yu-Ming Niu. A systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety of therapy for overactive bladder using botulinum toxin A at different dosages. 2017 Oct 27; 8(52): 90338–90350 PMID: 29163833
 57. Michael B. Chancellor, Vaishali Patel, Wendy W. Leng, Patrick J. Shenot, Wayne Lam, Denise R. Globe, Alex L. Loeb. Christopher R. Chapple, Botulinumtoxin A

- improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. 2013
American Academy of Neurology
58. David Sussman, Vaishali Patel, Giulio Del Popolo, Lam, Denise Globe, and Peter Pommerville. Treatment Satisfaction and Improvement in Health-Related Quality of Life With Onabotulinumtoxin A in Patients With Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity. *Neurourology and Urodynamics* 2012 DOI 10.1002/nau
 59. Guoqing Chen, Limin Liao, and Fei. Academy of Neurology Efficacy and safety of botulinum toxin a injection into urethral sphincter for underactive bladder 2019; 19: 60. PMID: 31277635 1.
 60. Jung Ki Jo, Kyu Nam Kim , Dong Won Kim , Yong Tae Kim , Ji Yoon Kim , Ji Yeon Kim. The effect of botulinumtoxinA according to site of injection in patients with overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* DOI 10.1007/s00345-017-2121-6 , 2017
 61. J Krhut, V Samal, D Nemec and P Zvara. Intradetrusor versus suburothelial onabotulinumtoxin A injections for neurogenic detrusor overactivity: a pilot study. *Spinal Cord* (2012) 50, 904–907
 62. Hui Chen, Keji Xie & Chonghe Jiang. A single-blind randomized control trial of trigonal versus nontrigonal Botulinum toxin-A injections for patients with urinary incontinence and poor bladder compliance secondary to spinal cord injury. The Academy of Spinal Cord Injury Professionals, Inc. 2020 DOI 10.1080/10790268.2020.1712892 *The Journal of Spinal Cord Medicine* 2020
 63. Blayne Welk, Marc P. Schneider, Jeffrey Thavaseelan, Luca R. Traini. Early urological care of patients with spinal cord injury. *World Journal of Urology* (2018) 36: 1537–1544 1

