

ΝΕΥΡΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

Α. Αθανασόπουλος

Καθηγητής Νευροουρολογίας & Ουροδυναμικής



-
- Ο Αναστάσιος Αθανασόπουλος υπήρξε ή είναι Σύμβουλος, Ερευνητής ή Ομιλητής κατά τα 4 τελευταία έτη για τις φαρμακευτικές εταιρείες: **Pfizer, Astellas, Lilly, UCB, Allergan, Galenica, Ranbaxy, Meditrina**

Ιστορικά στοιχεία

- Στα τέλη του 1870 έγιναν οι πρώτες προσπάθειες νευροτροποποίησης με απευθείας διέγερση της ουροδόχου κύστης.
- Στις αρχές του 1980 οι Tanagho και Schmidt άρχισαν την ανάπτυξη εμφυτεύσιμων ηλεκτροδίων στο ιερό πλέγμα που αποτέλεσε τη βάση για τη μέθοδο της ιερής νευροτροποποίησης (SNM) και του συστήματος InterStim (Medtronic).
- Περίπου το ίδιο χρονικό διάστημα ο McGuire χρησιμοποιώντας παραδοσιακές κινεζικές τεχνικές βελονισμού βρήκε ότι η διέγερση του κνημιαίου νεύρου μπορούσε να αναστείλει την υπερδραστηριότητα της ουροδόχου κύστης θέτοντας τα θεμέλια για τη μέθοδο PTNS.
- Τόσο η SNM όσο και η PTNS πήραν έγκριση από το FDA για χρήση στη μη νευρογενή υπερδραστήρια κύστη στα τέλη του 1990 ενώ η SNM πήρε αργότερα έγκριση και για τη μη αποφρακτική επίσχεση.

Τρόπος δράσης (φυσιολογία) ⁽¹⁾

- Κατά τη διάρκεια του αντανακλαστικού της ούρησης απαγωγές ίνες από την κύστη σηματοδοτούν την πληρότητα της στις προσαγωγές ίνες μέσω διανευρώσεων στο νωτιαίο μυελό, και αυτές με τη σειρά τους επηρεάζονται από υπεργεφυρική ανάδραση (είτε αρνητικά για αναστολή της ούρησης είτε θετικά για έναρξη της ούρησης).
- Στην υπερδραστήρια κύστη θεωρείται ότι υπάρχει απώλεια της υπεργεφυρικής ανάδρασης που ρυθμίζει το φυσιολογικό αντανακλαστικό της ούρησης.
- Η νευροτροποποίηση υποτίθεται πως δρα στην υπερδραστήρια κύστη ενεργοποιώντας περιφερικά σωματικά απαγωγά νεύρα (πχ. αιδιοϊκό ή οπίσθιο κνημιαίο) που με τη σειρά τους αναχαιτίζουν σήματα από τα απαγωγά νεύρα της κύστης στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού αποτρέποντας μη αποδεκτά αντανακλαστικά ούρησης .

Τρόπος δράσης (φυσιολογία)⁽¹⁾

- Η επίσχεση προάγεται από τα απαγωγά αντανακλαστικά του φρουρού και της κύστης.
- Η νευροτροποποίηση υποτίθεται πως λειτουργεί στα πλαίσια της επίσχεσης επαναφέροντας τα φυσιολογικά απαγωγά μηνύματα από την κύστη στον μεσεγκέφαλο καθώς επίσης ελαττώνοντας τη δραστηριότητα του φλοιού που διεγείρει το αντανακλαστικό του φρουρού.

1. Neuromodulation in neurogenic bladder. Sanford MT, Suskind AM. Transl Androl Urol. 2016 Feb;5(1):117-26. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.01

Διαδερμική διέγερση του κνημιαίου νεύρου (PTNS)

- Η γείωση τοποθετείται στον αστράγαλο εσωτερικά.
- Η βελόνα ηλεκτρόδιο (34g) εισάγεται λίγο επάνω και πίσω από τον ίδιο αστράγαλο .



PTNS



PTNS



PTNS (1,2,3)

- Εβδομαδιαίες συνεδρίες.
- Γίνεται στο ιατρείο διαρκεί λιγότερο από 1 h.
- Συνολικά 12 συνεδρίες.
- Διαρκεί 1 έτος.
- 50 % βελτίωση σε νυκτουρία, ακράτεια, επιτακτικότητα και ΟΑΒq.
- Βελτιώνει και την εντερική λειτουργία.

1. MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri A, et al *J Urol*. 2010;183:234-240

2. Percutaneous tibial nerve stimulation and sacral neuromodulation: an update. Gupta P, Ehlert MJ, Sirls LT, Peters KM. *Curr Urol Rep*. 2015 Feb;16(2):4. doi: 10.1007/s11934-014-0479-1.

3. The management of overactive bladder: percutaneous tibial nerve stimulation, sacral nerve stimulation, or botulinum toxin? Tubaro A, Puccini F, De Nunzio C. *Curr Opin Urol*. 2015 Jul;25(4):305-10. doi: 10.1097/MOU.000000000000180.

PTNS- Αποτελεσματικότητα

- Βελτίωση από 37%- 82% σε μη νευρογενή περιστατικά (1,2).
- Βελτίωση από 40% -100% σε νευρογενή περιστατικά (3,4).
- Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν ασθενείς με υπερδραστηριότητα ή μη αποφρακτική επίσχεση ούρων.
- Η αποτελεσματικότητα σε μη νευρογενή περιστατικά 60,6% ,ανάλογη με τα αντιμουςκαρινικά. Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών μικρός(5,6).

1. Effectiveness of Short Term Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Non-neurogenic Overactive Bladder Syndrome in Adults: A Meta-analysis. Wibisono E, Rahardjo HE. Acta Med Indones. 2015 Jul;47(3):188-200.
2. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V, Asimakopoulos A, Di Santo A, De Nunzio C, Finazzi-Agrò E. BMC Urol. 2013 Nov 25;13:61. doi: 10.1186/1471-2490-13-61.
3. Neuromodulation in neurogenic bladder. Sanford MT, Suskind AM. Transl Androl Urol. 2016 Feb;5(1):117-26. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.01
4. The management of overactive bladder: percutaneous tibial nerve stimulation, sacral nerve stimulation, or botulinum toxin? Tubaro A, Puccini F, De Nunzio C. Curr Opin Urol. 2015 Jul;25(4):305-10. doi: 10.1097/MOU.0000000000000180.
5. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation on adult patients with overactive bladder syndrome: a systematic review. Moosdorff-Steinhauser HF, Berghmans B. Neurourol Urodyn. 2013 Mar;32(3):206-14. doi: 10.1002/nau.22296. Epub 2012 Aug 20.
6. Effectiveness of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Burton C, Sajja A, Latthe PM. Neurourol Urodyn. 2012 Nov;31(8):1206-16. doi: 10.1002/nau.22251. Epub 2012 May 11.

PTNS- Επιπλοκές/ Αντενδείξεις

(1)

- Σπάνια αιμάτωμα στην περιοχή εισόδου της βελόνας.
- Αντενδείξεις: ύπαρξη βηματοδότη, απινιδωτή, διαταραχή πήξης, εγκυμοσύνη καθώς και σοβαρή απόφραξη , σοβαρή υπερδραστηριότητα εξωστήρα και κακή ψυχική υγεία.

1.Neuromodulation in neurogenic bladder. Sanford MT, Suskind AM. Transl Androl Urol. 2016 Feb;5(1):117-26. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.01

PTNS ^(1,2)

- Θεωρείται καλή επιλογή σε σύγκριση με SNM σε ασθενείς με MS λόγω της μη σταθερής εικόνας της νόσου και της ανάγκης αυτών των ασθενών για επαναλαμβανόμενες MRI.
- Επίσης μπορεί να είναι καλή επιλογή σε ασθενείς με σκελετικές ανωμαλίες.

1. Posterior tibial nerve stimulation in the management of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis. Zecca C, Panicari L, Disanto G, Maino P, Singh A, Digesu GA, Gobbi C. *Int Urogynecol J*. 2015 Aug 6.

2. Neuromodulation in neurogenic bladder. Sanford MT, Suskind AM. *Transl Androl Urol*. 2016 Feb;5(1):117-26. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.01

Νευροτροποποίηση (SNM)

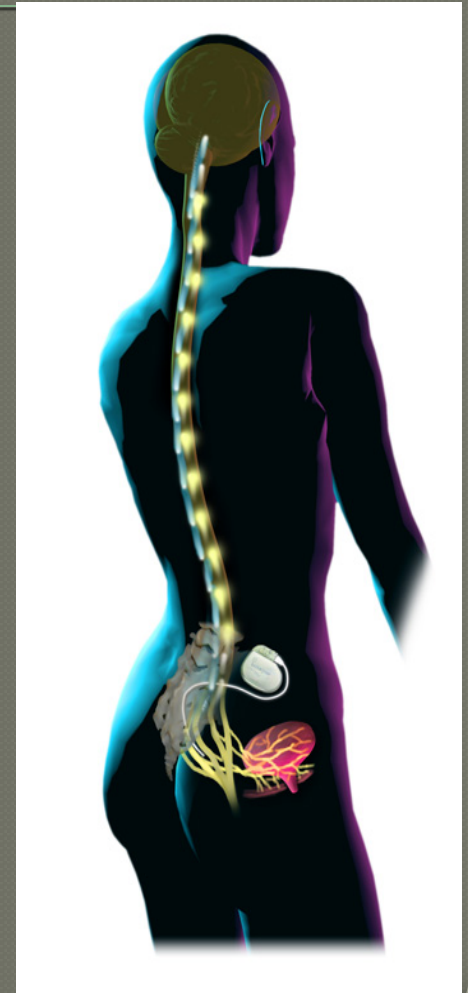
Ορισμός:

Ένα ηλεκτρόδιο διεγείρει τα ιερά νεύρα τροποποιώντας τα ιερά αντανακλαστικά που ελέγχουν κύστη ουρήθρα και πνευλικό έδαφος.

Ενδείξεις:

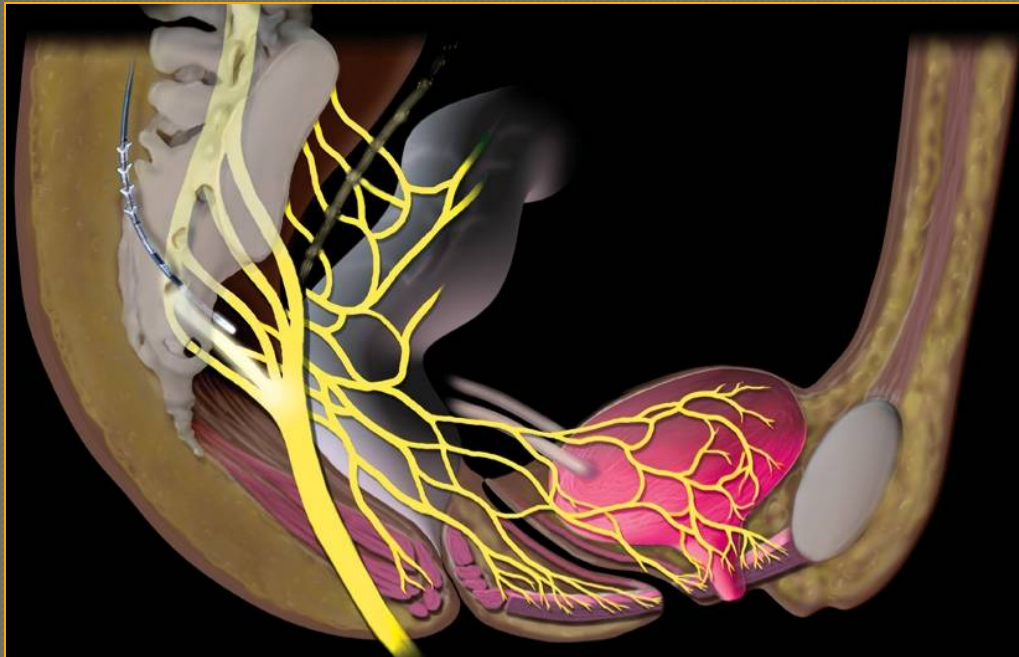
Συμπτώματα OAB, επιτακτικότητα και επιτακτική ακράτεια σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική θεραπεία καθώς και μη αποφρακτική επίσχεση.

- Καλά αποτελέσματα και στην σεξουαλική και εντερική λειτουργία καθώς και το πνευλικό άλγος.



SNM

Η SNM προκαλεί ήπιες ηλεκτρικές ώσεις για να διεγείρει τα νεύρα που σχετίζονται με την διαδικασία της ούρησης. Η SNM μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την λειτουργία της ούρησης.



- Η αποτελεσματικότητα της στην νευροπαθή κύστη αμφισβητείται, όμως,
- Ειδικά για τη ΣΚΠ τα αποτελέσματα της είναι ικανοποιητικά (1,2)



1.Sacral neuromodulation for the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction caused by **multiple sclerosis**: a single-centre prospective series. Engeler DS, Meyer D, Abt D, Müller S, Schmid HP. BMC Urol. 2015 Oct 23;15:105.

2.Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in **multiple sclerosis**. Puccini F, Bhide A, Eneil S, Digesu GA. Int Urogynecol J. 2015 Jul 9.

SNM (Νευρογενείς διαταραχές)

- Μέχρι το 2010 περιορισμένη βιβλιογραφία για νευρογενείς διαταραχές.
- Ανομοιογενείς ομάδες ασθενών και μετά το 2010 στις διάφορες μελέτες για ασθενείς με νευρογενείς διαταραχές.
- Επιτυχής δοκιμασία 1^{ης} φάσης 50-60% (4,5).
- Αποτελεσματικότητα μόνιμης εμφύτευσης 80% -92% ανάλογη με την αποτελεσματικότητα σε μη νευρογενείς διαταραχές (80%-90%) (1-5).

1. Neuromodulation in neurogenic bladder. Sanford MT, Suskind AM. *Transl Androl Urol*. 2016 Feb;5(1):117-26. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.01 Lay AH, Das AK.

2. The role of neuromodulation in patients with neurogenic overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2012;13:343-7.

3. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2010;58:865-74.

4. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol* 2006;175:835-41.

5. Peters KM, Kandagatla P, Killinger KA, et al. Clinical outcomes of sacral neuromodulation in patients with neurologic conditions. *Urology* 2013;81:738-43.

SNM – Αντενδείξεις ⁽¹⁾

- Ακράτεια από προσπάθεια και μικτή ακράτεια .
- Προχωρημένη ηλικία.
- Στην επιτακτική ακράτεια, ηλικία άνω των 55, μικρότερη αποτελεσματικότητα.
- Συνοσηρότητα > 3.
- Ανατομικές ανωμαλίες ΣΣ.
- Μη περιπατητικοί ασθενείς .
- Κύηση.
- Δεν μπορεί να γίνει MRI (1,5 Tesla μέγιστο).
- Μη ύπαρξη ακέραιου κινητικού νευρώνα.

SNM- ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Λοιμώξεις 5%-11% (1,2).
- Πόνος (1,2).
- Μετανάστευση (αύξηση βάρους) (2).
- Αιμάτωμα (3).
- Σύνολο επιπλοκών στην 1^η φάση 16%, στη μόνιμη εμφύτευση 30% (4).

1. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. Brazzelli M, Murray A, Fraser C. J Urol 2006;175:835-41.

2. Efficacy and adverse events of **sacral nerve stimulation** for overactive bladder: A systematic review. Siddiqui NY, Wu JM, Amundsen CL. Neurourol Urodyn. 2010;29 Suppl 1:S18-23.

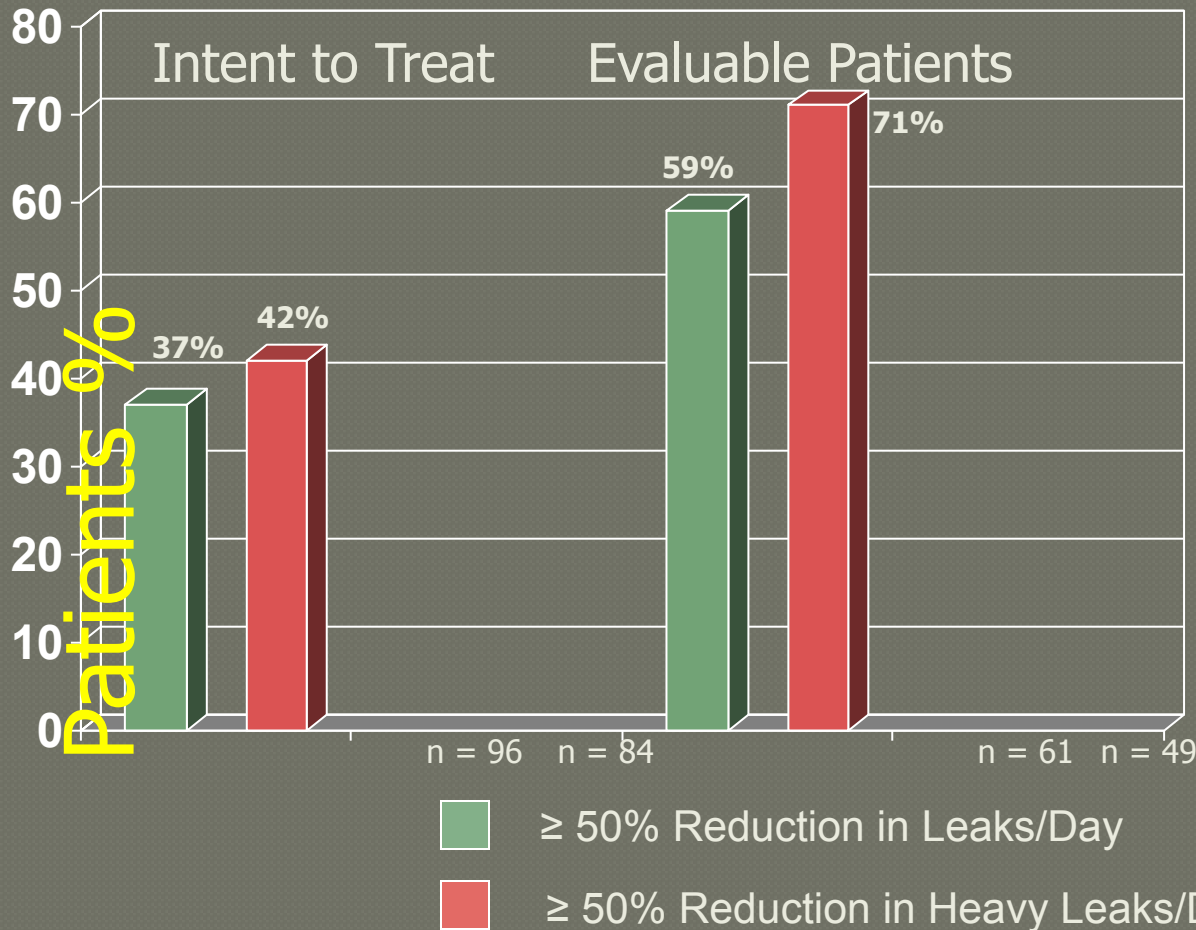
3. Extensive gluteal hematoma following **InterStim** implant: a case report. Kalyanaraman B, Mahdy A. Int Urogynecol J. 2012 Dec;23(12):1805-7. doi: 10.1007/s00192-012-1791-2.

4. Results of a prospective, multicenter study evaluating quality of life, safety, and efficacy of sacral neuromodulation at twelve months in subjects with symptoms of overactive bladder. Noblett K, Siegel S, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, Comiter C, Culkin D, Bennett J, Zylstra S, Kan F, Berg KC. Neurourol Urodyn. 2016 Feb;35(2):246-51.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Urge Incontinence – 60 month post-implant results

van Kerrebroeck PE, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. J Urol. 2007 Nov;178(5):2029-34. Epub 2007 Sep 17



Intent to Treat Patients –

defined as all implanted study subjects, including those who dropped out and were imputed as no change from baseline.

Evaluable Patients –

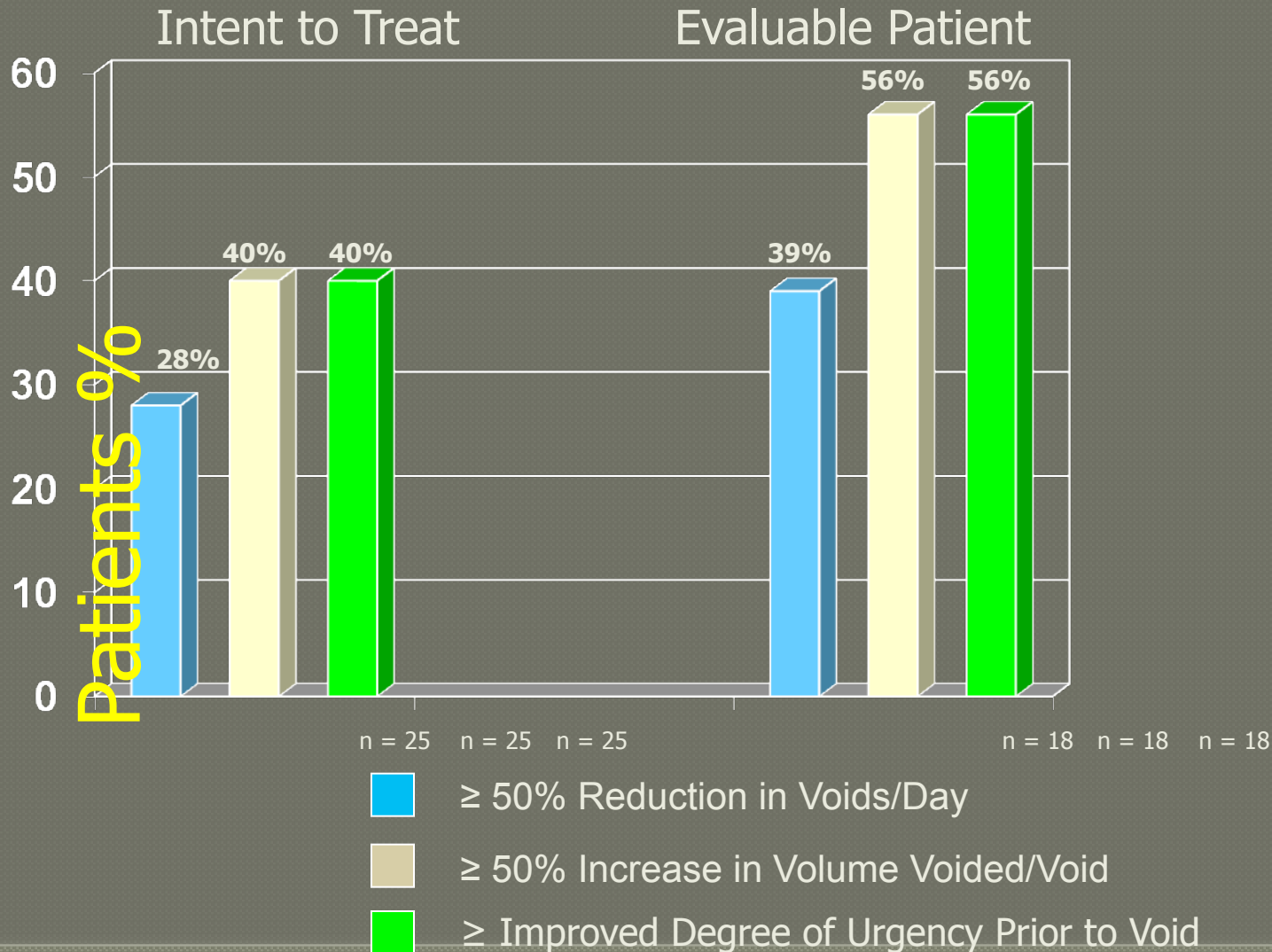
defined as the subset of subjects for whom both baseline and 5-year data were available.

¹ Excludes patients who reported no heavy leaks at baseline and at 60 months post-implant

Κλινική αποτελεσματικότητα

Urge Frequency – 60 month post-implant results

van Kerrebroeck PE, et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. J Urol. 2007 Nov;178(5):2029-34. Epub 2007 Sep 17



SNM-Αποτελεσματικότητα

- Πολύ ικανοποιητική περίπου 80% (1,2,3,4,5).
- Στην υπερδραστήρια κύστη 85% (6).
- Πλήρης θεραπεία στο 20%-58% ανάλογα με την ένδειξη. Καλλίτερο αποτέλεσμα στις μη αποφρακτικές επισχέσεις. Απώλεια αποτελεσματικότητας με την πάροδο του χρόνου (7).
- Η εμπειρία του χειρουργού έχει σημασία. Τα αποτελέσματα στις γυναίκες καλλίτερα (8).

1. Latest technologic and surgical developments in using **InterStim** Therapy for **sacral** neuromodulation: impact on treatment success and safety. Spinelli M, Sievert KD. *Eur Urol*. 2008 Dec;54(6):1287-96.
2. Sacral neuromodulation with **InterStim**™ system: Results from the French national register]. Chartier-Kastler E, Ballanger P, Belas M, Biserte J, Corbel L, Gamé X, Grise P, Karsenty G, Le Normand L, Mauroy B, Pasquale J, Ruffion A, Rousseau T, Saussine C, Suberville M, Tollon C; club de neuromodulation de l'Association française d'urologie. *Prog Urol*. 2011 Mar;21(3):209-17 1.
3. Neuromodulation in neurogenic bladder. Sanford MT, Suskind AM. *Transl Androl Urol*. 2016 Feb;5(1):117-26. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.12.01
4. Percutaneous tibial nerve stimulation and sacral neuromodulation: an update. Gupta P, Ehlert MJ, Sirls LT, Peters KM. *Curr Urol Rep*. 2015 Feb;16(2):4. doi: 10.1007/s11934-014-0479-1.
5. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with **InterStim** therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. Siegel S, Noblett K, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, Comiter C, Culkin D, Bennett J, Zylstra S, Berg KC, Kan F, Irwin CP. *Neurourol Urodyn*. 2015 Mar;34(3):224-30.
6. Results of a prospective, multicenter study evaluating quality of life, safety, and efficacy of sacral neuromodulation at twelve months in subjects with symptoms of overactive bladder. Noblett K, Siegel S, Mangel J, Griebing TL, Sutherland SE, Bird ET, Comiter C, Culkin D, Bennett J, Zylstra S, Kan F, Berg KC. *Neurourol Urodyn*. 2016 Feb;35(2):246-51.
7. Long-term follow-up of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. Peeters K, Sahai A, De Ridder D, Van Der Aa F. *BJU Int*. 2014 May;113(5):789-94
8. Predictors of implantable pulse generator placement after sacral neuromodulation: who does better? Anger JT, Cameron AP, Madison R, Saigal C, Clemens JQ; Urologic Diseases in America Project. *Neuromodulation*. 2014 Jun;17(4):381-4;



100000

80000

60000

40000

20000

0

Technique Change – 2002
Percutaneous Tined Lead Placement

1998

2000

2002

2004

2006

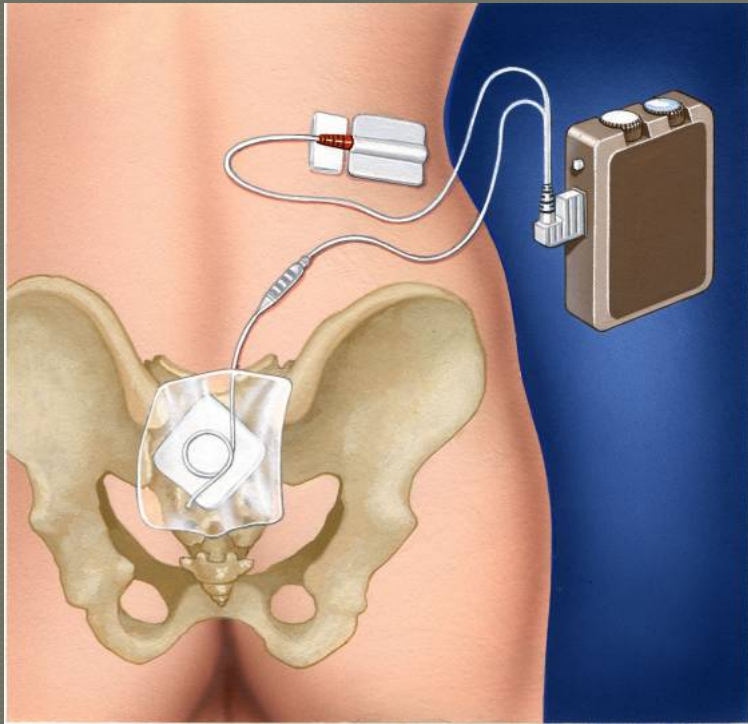
2008

2010

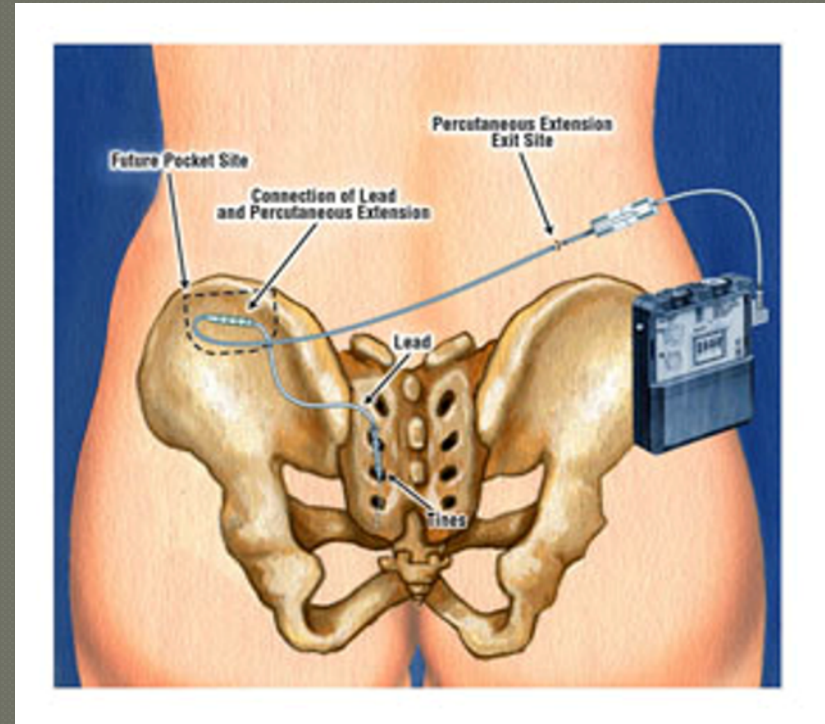
More than 85,000 patients have received InterStim Therapy

Δοκιμασία 1^η φάση

Πρέπει να υπάρξει βελτίωση
τουλάχιστον 50%

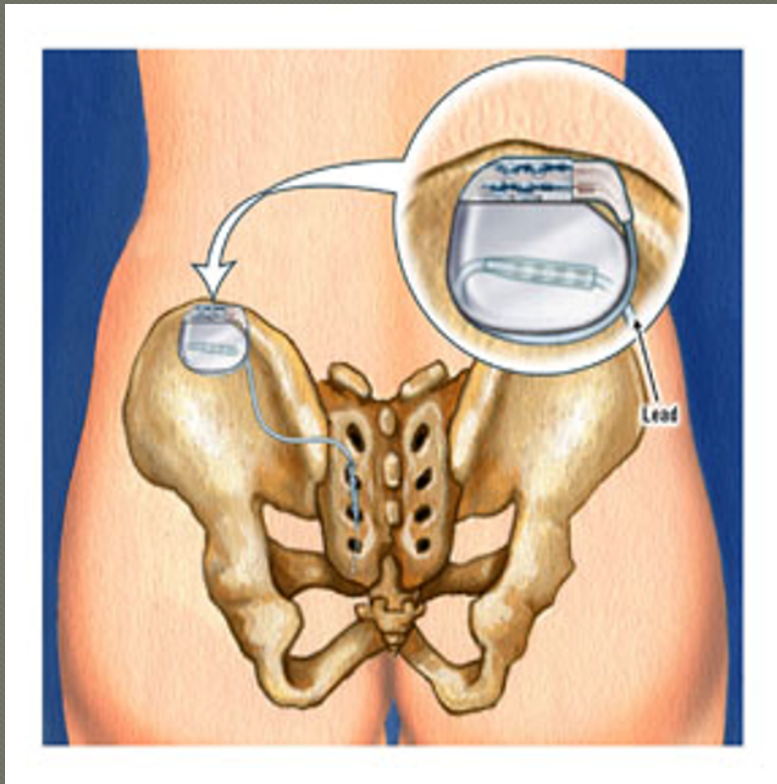


Temporary Lead



Chronic Lead

Μόνιμη εμφύτευση 2^η φάση



Προγραμματισμός?

- Ημέρα χειρουργείου- 1 εβδομάδα
- Αναθεώρηση προγραμματισμού:
 - Εμφάνιση συμπτωμάτων
 - Δυσανεξία
 - Απώλεια διέγερσης

Διέγερση αιδιοϊκού (PNS) ⁽¹⁾

- Χρόνια διέγερση του αιδιοϊκού μπορεί να γίνει.
- Χρειάζεται νευροφυσιολογική καθοδήγηση προκειμένου το ηλεκτρόδιο να τοποθετηθεί κοντά στο αιδιοϊκό με περινεϊκή ή οπίσθια προσπέλαση.
- Χρειάζονται και άλλες μελέτες.

1. Spinelli M, Malaguti S, Giardiello G, Lazzeri M, Tarantola J, Van Den Hombergh U. A new minimally invasive procedure for pudendal nerve stimulation to treat neurogenic bladder: description of the method and preliminary data. *Neurourol Urodyn.* 2005;24(4):305-9.

Νευροτροποποίηση Vs Botox

- Αποτελεσματικές όλες ως τρίτης γραμμής θεραπείες ^(1,2).
- Οικονομικά σε βάθος χρόνου μάλλον υπερτερεί η SNM ⁽³⁾.

1. Long term safety of **sacral nerve** modulation in medicare beneficiaries. Chughtai B, Sedrakyan A, Isaacs A, Lee R, Te A, Kaplan S. Neurourol Urodyn. 2015 Sep;34(7): 659-63. doi: 10.1002/nau.22618. Epub 2014 Jul 25.
2. The Refractory Overactive Bladder: Sacral NEuromodulation vs. BoTulinum Toxin Assessment: ROSETTA trial. Amundsen CL, Richter HE, Menefee S, Vasavada S, Rahn DD, Kenton K, Harvie HS, Wallace D, Meikle S. Contemp Clin Trials. 2014 Mar; 37(2):272-83 .
3. The management of overactive bladder: percutaneous tibial nerve stimulation, sacral nerve stimulation, or botulinum toxin? Tubaro A, Puccini F, De Nunzio C. Curr Opin Urol. 2015 Jul;25(4):305-10. doi: 10.1097/MOU.0000000000000180.

Νευροτροποποίηση Vs Botox

- ◉ Νευροτροποποίηση σε ιδιοπαθή περιστατικά.
- ◉ Botox σε περιστατικά νευρογενούς αιτιολογίας.



Βελτίωση της συμμόρφωσης και των αποτελεσμάτων που αναφέρονται από τους ασθενείς

!"#\$%&'()*+
-'.(/.0"1,*.2
#(3%,.45,(\$%*"06μ%
.7#3μ8%9:;\$.2+
(2μ-*+μ6*+,0#"*. ,
\$'8,. :,#'<)5*)5
#-.*%9%(μ#"08*)*#5

A#3.'"(μ85*+,
B%'#-%2*"01,
C*8\$+,(%
(2,%';#(&#μ%*. ,
#(3%,D0#"#,6-*2<)
μ5%*"0D5
-'. . -*"0D5;"#*. ,
#(3%,D

=0-#&/%2(
#(3%,.45(\$%*"06μ%
),#(3:,%#"0#""5
/"#3:("μ%5
3%'#-%2*"0:5
%- "9. ;:5

=,36''2,()*+
#(3%,1,;"#
*' . . . &)(
(2,)3%"1,/"#7&+()5
-.2-"3#,8, ,#
%-"/%",1,.2,*#
(2μ-*1μ#*#*)5>?@



Σας ευχαριστώ θερμά για την
προσοχή σας