



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA

TERAPIA PEDIATRICA E FARMACOLOGIA DELLO SVILUPPO

Ciclo XXVIII

**Ossibutinina ER versus ossibutinina nel trattamento  
conservativo della vescica neurogena nei bambini affetti da  
spina bifida**

Presentata da: Dott.ssa Valeria Manca  
Coordinatore Dottorato: Prof. Paolo Moi  
Tutor: Dott. Giuseppe Masnata

Esame finale anno accademico 2014 - 2015

<b>INDICE</b>	
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>7</b>
<b>NEUROFISIOFISIOPATOLOGIA DELLA MINZIONE</b>	<b>8</b>
<b>Riempimento vescicale</b>	<b>10</b>
<b>Svuotamento vescicale</b>	<b>10</b>
<b>DIAGNOSI</b>	<b>12</b>
<b>Esami diagnostici non invasivi</b>	<b>14</b>
<b>Ecografia reno-vescicale</b>	<b>14</b>
<b>Uroflussometria con EMG del piano perineale</b>	<b>15</b>
<b>Esami diagnostici invasivi</b>	<b>16</b>
<b>Cistouretrografia minzionale</b>	<b>16</b>
<b>Scintigrafia sequenziale renale</b>	<b>17</b>
<b>Cistomanometria</b>	<b>18</b>
<b>TRATTAMENTO</b>	<b>19</b>
<b>TERAPIA MEDICA</b>	<b>21</b>
<b>Cateterismo intermittente pulito</b>	<b>21</b>
<b>Terapia farmacologica</b>	<b>22</b>
<b>Effetti collaterali della terapia farmacologica</b>	<b>24</b>
<b>Gestione dell'intestino neurogeno</b>	<b>26</b>
<b>TERAPIA CHIRURGICA</b>	<b>28</b>
<b>COMPLICANZE</b>	<b>29</b>
<b>OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>	<b>31</b>

<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>32</b>
<b>Materiali</b>	<b>32</b>
<b>Metodi</b>	<b>36</b>
<b>RISULTATI</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>43</b>
<b>Allegati</b>	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>49</b>

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

The neurogenic bladder in children is caused primarily by neural tube defects, which include: myelomeningocele (MMC), meningocele, closed spina bifida, lipomeningoceles, caudal agenesis, tethered cord associated with imperforate anus, malformations of the cloaca. Other minor causes are: spinal cord injury, infectious diseases, cancer, malformations and vascular insults. The neurogenic bladder can be caused by injury affecting different levels of the nervous system, which can determine different clinical conditions: overactive bladder (OAB) with detrusor/sphincter dyssynergia (DSD), detrusor hyperactivity and ipereflexia or areflexia of urethral sphincter, loss of bladder contractility. The diagnosis of neurogenic bladder can be difficult especially in cases of closed spina bifida. In the very first months of the children there may be no clinical signs of disease indeed, but there could be only the presence of cutaneous markers on the lower back.

The neurogenic bladder diagnosis is made by clinical and instrumental exams. Video-urodynamics is the gold standard for diagnosis, but if this is not available, then a filling cystometry continuing into a pressure flow study should be performed. Approximately 50% of children with MMC and 25% of children with closed spina bifida, have overactive bladder and detrusor/sphincter dyssynergia (DSD) and thus a higher risk of having high intravesical pressures that cause progressive renal damage.

For this reason is necessary to start medical treatment (with clean intermittent catheterization and antimuscarinic drugs) and neurogenic bowel management as soon as possible to preserve renal function and to prevent other complications.

### **AIM OF THE STUDY**

The aim of the study is the therapeutic outcome of oxybutynin ER evaluation in a group of patients with spina bifida, already treated with clean intermittent catheterization (CIP) and oxybutynin immediate release, for neurogenic bladder.

#### MATERIALS AND METHODS

This study included 12 patients (5 male and 7 female), aged 6 to 17 years (mean age 9,8 years) with neurogenic bladder referred to our hospital.

All these patients are already performing clean intermittent catheterization (CIP) and had undergone medical treatment with oxybutynin immediate release since at least one year. All 12 pts have received a cystomanometry, has filled the frequency volume chart and the Child Behavior Checklist (CBLC/6-18). All 12 patients enrolled were subjected to treatment with oxybutynin ER with an initial dose of 5 mg/day. It has been necessary to raise the dose to 15 mg/day gradually for following 3 weeks for 7/12 pts. Patients evaluation started 4-6 weeks after giving of oxybutynin ER. Parameters used for patient assessment were: clinical improvement; improving urodynamic examination, occurrence of side effects, treatment compliance by patients and parents and changes in the score obtained with the CBLC/6-18. The clinical improvement was evaluated on the basis of the following parameters: number of episodes of urinary incontinence and/or the amount of urine lost involuntarily, urge incontinence and reduction of the frequency of urinary tract infections.

The compliance of the therapy was evaluated by filling out the drug intake form. All the parents of the 12 pts have to refill again the CBLC/6-18 to detect changes.

#### RESULTS

8/12 children (66%) had a reduction of incontinence.

The 2 pts (17%) who have had urge incontinence have slightly improved but not resolved the symptoms.

Only 3 of 12 pts (25%), 2 females and 1 male, have had febrile infections of the upper urinary tract infections (UTIs), which were treated with antibiotics administered orally for 7 days, with rapid defervescence of fever and negativity of urine test on the third day of therapy. However, the incidence of febrile UTIs has not changed with the administration of oxybutynin ER.

Only 7/12 pts had a urodynamic examination control. For 4/7 pts it was observed an improvement of urodynamic path relative to a better bladder compliance related to an improvement of the maximum cystometric capacity (MCC) and reduction of abdominal leak point pressure.

The administration of oxybutynin ER didn't show any new side effect and those already present has not got worse. Among children with dry mouth, 3/12 pts (25%) reported disappearance of the symptom, while 2/12 pts (17%) describe a slight improvement. The ophthalmic xerosis, described by 1 patient out of 12 (8%), has not improved with the new therapy. Within 7/12 pts (58%) with constipation, after the new therapy, 4/12 pts (33%) reported a slight improvement, while the remaining 3/12 pts (25%) not. Also they have not reported other side effects.

Only 17% (2/12 ptz) does not appear to have taken the therapy correctly; so the compliance of the therapy is good and results to be 95%.

Finally the analysis of the first and second CBCL/6-18 forms did not show significant differences.

## CONCLUSIONS

The results from this study agree with data reported in the literature. Especially if we refer both to the better adhesion of parents/patients to therapy with oxybutynin ER, both to the appearance of minor side effects (and/or milder side effects) compared to the use of oxybutynin IR.

In patients with neurogenic bladder it's important to preserve renal function and ensure early urinary continence, not only to get life expectancy, but also to improve life quality.

Increased patient adherence to therapy allows you to have better control on the lower urinary tract by reducing the risk of developing kidney damage.

## INTRODUZIONE

La vescica neurogena può essere causata da lesioni che coinvolgono il sistema nervoso a diversi livelli.

La causa più comune di vescica neurogena in età pediatrica (oltre il 90% dei casi) è il mielo-meningocele (MMC) e/o il meningocele lombosacrale. Altri difetti del tubo neurale includono: spina bifida occulta, lipomeningocele, agenesia del sacro, tethered cord associato ad ano imperforato, malformazioni della cloaca. (1)

L'incidenza della spina bifida in tutto il mondo varia dallo 0,3 al 4,5 per 1.000 nati. (2)

Le altre possibili cause sono rappresentate da:

- i traumi midollari, sempre più frequenti in pediatria come conseguenza di incidenti stradali o domestici;
- le malattie infettive, come le mieloradicoloneuriti;
- i tumori, come i teratomi sacro-coccigei;
- le malformazioni e gli accidenti vascolari.

L'incontinenza urinaria nel paziente neurologico rappresenta un ulteriore elemento di disagio che grava sulla disabilità di base, peggiorando la qualità di vita di questi pazienti e aumentando la mortalità.

## **NEUROFISIOFISIOPATOLOGIA DELLA MINZIONE**

Il meccanismo neurofisiologico alla base della minzione, è un meccanismo complesso in cui il sistema nervoso autonomo e quello somatico hanno un ruolo cruciale. La funzione del basso apparato urinario (vescica e sfinteri uretrali) è sotto il controllo del sistema nervoso involontario: il sistema simpatico e il sistema parasimpatico, che generalmente svolgono funzioni antagoniste. Il sistema nervoso volontario è in grado di interferire con il sistema autonomo modulandone l'attività.

Da un punto di vista funzionale, i meccanismi del controllo neurologico della minzione, possono essere schematizzati in 3 livelli.

Primo livello: costituito da due nuclei di motoneuroni che appartengono al sistema autonomo. Uno è il Centro Sacrale della Minzione (CSM), situato a livello del midollo sacrale (metameri S2-S4), l'altro si trova a livello del midollo toraco-lombare (T10-L2).

Il CSM, di pertinenza del parasimpatico, attiva la contrazione della muscolatura vescicale per favorire lo svuotamento del viscere.

Il nucleo toraco-lombare, appartenente al sistema simpatico, agisce in 2 modi:

1. facilita il rilassamento del detrusore per promuovere la fase di riempimento vescicale;
2. determina la contrazione della componente involontaria dello sfintere uretrale per migliorare la continenza.

I due nuclei midollari sono connessi al complesso vescico-sfinterico dai nervi periferici. Il plesso ipogastrico per il sistema simpatico e i nervi pelvici per il sistema parasimpatico partono dal midollo spinale e raggiungono la periferia. Il neurotrasmettitore rilasciato a livello pre-gangliare è l'acetilcolina (Ach), mentre a livello post-sinaptico la noradrenalina attiva i recettori nicotinici. Sono stati identificati 2 tipi di recettori, a loro volta ulteriormente

suddivisi in a1, a2, b1, b2, b3. Il recettore a1 regola il tono dell'uretra. I recettori a2 svolgono un'azione inibitoria, a livello vescicale riducono il rilascio di Ach con conseguente rilassamento del muscolo detrusore. Un'alterazione della funzione di questi recettori potrebbe determinare iperattività vescicale.

Un terzo nucleo, quello di Onuf, si trova in stretta vicinanza con il nucleo sacrale, ma appartiene al sistema nervoso volontario che innerva la componente volontaria dello sfintere uretrale tramite il nervo pudendo.

Secondo livello: è costituito da una serie di connessioni nervose che collegano i nuclei del primo livello con il Centro Pontino della Minzione (CPM). Tale centro, localizzato a livello del tronco encefalico, è di fondamentale importanza nel coordinare l'attività degli altri centri motori ottimizzando la continenza urinaria. Controlla le efferenze del detrusore e dello sfintere esterno attraverso due regioni, la regione mediale e quella laterale. Coordina il rilasciamento dello sfintere uretrale e la contrazione del detrusore per permettere lo svuotamento vescicale.

Terzo livello: costituito dalle connessioni tra le aree corticali del lobo frontale dell'encefalo e il CPM. Ciò rappresenta l'integrazione tra il controllo volontario (coscienza) e il sistema involontario. Vengono inviati segnali inibitori al muscolo detrusore per evitare la contrazione e quindi impedire lo svuotamento vescicale. Queste connessioni raggiungono la completa maturazione in età pediatrica verso i 5 anni, consentendoci di posticipare, entro certi limiti, il momento della minzione secondo le convenienze igieniche e sociali.

Il ciclo di riempimento/svuotamento vescicale si verifica in maniera riflessa nei neonati e nei bambini al di sotto del 3-4 anni di età. Una normale funzione urinaria prevede la capacità di iniziare e/o di porre fine alla minzione volontariamente, e di posticiparla. (3)

## **Riempimento vescicale**

Durante la fase di riempimento la vescica incrementa progressivamente il volume delle urine in essa contenute, mentre la pressione endovescicale rimane costante. Tale pressione infatti dev'essere inferiore a quella esercitata dallo sfintere uretrale, altrimenti si verificherebbe una perdita involontaria di urine. Si tratta principalmente di un processo passivo con inibizione del sistema parasimpatico e attivazione del simpatico.

Il sistema nervoso ortosimpatico attivato agisce:

- inibendo il parasimpatico in modo che non si inneschino contrazioni vescicali;
- rilassando il muscolo detrusore;
- chiudendo il collo vescicale tramite la contrazione dello sfintere uretrale striato interno;

Durante il riempimento vescicale viene stimolato il nervo pudendo, che stimola la contrazione dello sfintere uretrale striato esterno. L'azione sinergica dei due sfinteri mantiene la pressione uretrale superiore a quella endovescicale permettendo la continenza.

## **Svuotamento vescicale**

La minzione avviene grazie alla contrazione della parete muscolare della vescica (muscolo detrusore) ed al rilasciamento della componente sfinterica che rappresenta il meccanismo muscolare di chiusura uretrale. Questo garantisce una minzione rapida con un flusso urinario adeguato e una bassa pressione endovescicale.

La fase dello svuotamento può avvenire in maniera volontaria e/o riflessa. La minzione riflessa involontaria si verifica quando il volume urinario supera una certa soglia di riempimento. I meccanicettori della parete vescicale,

attraverso fibre mielinizzate A-delta e fibre C amieliniche, inviano il segnale al CSM, il quale stimola per via riflessa lo svuotamento.

Queste fibre appartengono al sistema NANC (componente sensoriale del sistema autonomo non adrenergica-non colinergica), importante perchè partecipa alla regolazione del riflesso minzionale.

Il nervo pudendo determina il rilassamento del pavimento pelvico e del muscolo elevatore dell'ano, e rilassa lo sfintere uretrale esterno. Il sistema parasimpatico attivato determina il rilassamento dello sfintere uretrale interno. Il detrusore si contrae per attivazione del sistema parasimpatico, la pressione endovescicale supera le resistenze uretrali, permettendo la minzione.

L'acetilcolina è considerato un neurotrasmettitore chiave per la funzione del detrusore, attivando i recettori muscarinici M2 e M3. Anche se la densità dei recettori M2 è superiore al recettore M3, si ritiene che il recettore muscarinico M3 sia il più importante per la contrazione detrusoriale; mentre sembra che l'attivazione del recettore M2 si opponga al rilasciamento del muscolo liscio indotto dal sistema simpatico. (4-5-6)

Diverse patologie possono colpire a vari livelli il sistema nervoso determinando un'alterazione di questo meccanismo complesso causando la comparsa di una disfunzione vescico-sfinterica.

Le lesioni che interessano il primo livello determinano un danno da denervazione che interessa la vescica e/o l'innervazione volontaria dello sfintere. La vescica a-reflessica perde la capacità di contrarsi e quindi di svuotarsi adeguatamente, mentre lo sfintere uretrale non potrà contrarsi con la conseguente perdita della capacità di trattenere le urine.

Le lesioni del secondo livello (sopra-sacrali) danneggiano il controllo volontario del riflesso minzionale (iperreflessia detrusoriale). In questi casi quando la vescica avrà raggiunto un certo grado di riempimento si attiverà autonomamente con la perdita involontaria delle urine.

Possono essere alterati anche gli sfinteri con un quadro di dissinergia detrusore/sfintere esterno (DESD) che clinicamente si manifesta con incontinenza urinaria e/o incontinenza da urgenza. Se la lesione è superiore a D10-L1 si può verificare anche un quadro di dissinergia detrusore/sfintere interno (DISD). Se alla iperreflessia del detrusore si associa anche la contrazione degli sfinteri, la pressione endovescicale aumenterà notevolmente determinando precocemente un danno della funzione renale. Nelle lesioni che interessano il terzo livello si assiste alla perdita di input inibitori al CPM, per cui lo svuotamento vescicale potrà essere anticipato o involontario ma non ci sarà dissinergia detrusore/sfintere nè il rischio di deterioramento della funzione renale. (7-8-9-10)

## **DIAGNOSI**

La diagnosi di vescica neurogena nei neonati affetti da meningocele e/o mielomeningocele è piuttosto ovvia, mentre si rende difficoltosa nei bambini con spina bifida occulta, in quanto la maggior parte di essi inizialmente può non presentare alcuna manifestazione clinica della malattia ad eccezione della presenza di markers cutanei della regione lombosacrale. (11-12) Tali lesioni spesso identificano sottostanti malformazioni ossee e/o del midollo spinale.

La sintomatologia caratterizzata da difficoltà di svuotamento della vescica, flusso urinario lento durante lo svuotamento, la frequenza e l'urgenza, che sono altamente suggestivi per vescica neurogena, spesso nei bambini più grandi possono essere assenti. Spesso lo sviluppo di incontinenza urinarie e fecale diventano più evidenti durante la pubertà poichè la crescita esercita una trazione sul midollo spinale. (12)

### **Approccio diagnostico nel neonato**

- ✓ Esame obiettivo con ispezione dello sfintere anale
- ✓ Esame neurologico;
- ✓ Valutazione della funzionalità renale;
- ✓ Ecografia reno-vescicale con valutazione del residuo post-minzionale;
- ✓ Four hour observation;
- ✓ Uroflussimetria con Elettromiografia (EMG) del piano perineale;
- ✓ Cistomanometria;
- ✓ Eventuali cistouretrografia minzionale e scintigrafia renale.

### **Approccio diagnostico nel bambino**

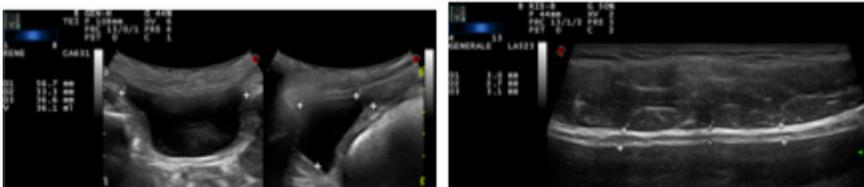
- ✓ Anamnesi dettagliata;
- ✓ Esame obiettivo e neurologico;

- ✓ Valutazione della funzionalità renale;
- ✓ Ecografia reno-vescicale con valutazione del residuo post-minzionale;
- ✓ Diario minzionale;
- ✓ Valutazione abitudini intestinali;
- ✓ Uroflussimetria con Elettromiografia (EMG) del piano perineale;
- ✓ Cistomanometria;
- ✓ Eventuali cistouretrografia minzionale e scintigrafia sequenziale renale.

### **Esami diagnostici non invasivi**

#### **Ecografia reno-vescicale**

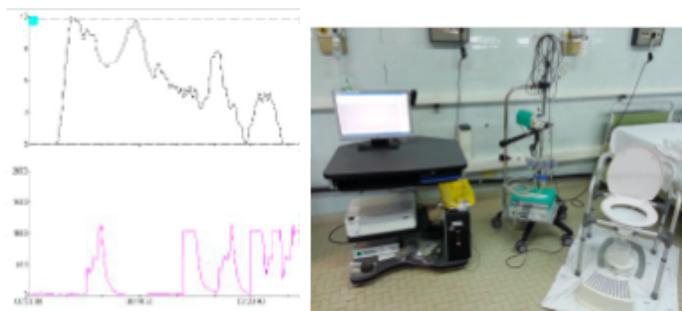
Questo esame ha il vantaggio di non essere invasivo, pertanto può essere ripetuto più volte. Eseguito da mani esperte ci consente di avere importanti informazioni su: sede, morfologia, dimensioni, spessore parenchimale, differenziazione cortico-midollare del parenchima renale, eventuali dilatazioni di pelvi, calici e ureteri con relative misurazioni, morfologia, volume, contenuto e spessore delle pareti vescicali. (Fig. 1 e2) Tramite l'ecografia è possibile valutare la presenza di "scars" ma è molto difficile identificare aree cicatriziali di dimensioni inferiori a 1 cm. Inoltre è possibile documentare un danno parenchimale grave cronico. In questi casi le dimensioni del rene saranno ridotte, i contorni irregolari, lo spessore parenchimale assottigliato, il parenchima può essere iperecogeno, si può verificare la perdita della normale differenziazione cortico-midollare e in alcuni casi si può documentare un'ipertrofia compensatoria del rene controlaterale.



(Fig.1-2)

### **Uroflussometria con EMG del piano perineale**

L'uroflussometria è una metodica che permette di studiare la fase di svuotamento vescicale, ottenendo una valutazione qualitativa e quantitativa della minzione mediante l'analisi di un tracciato che fornisce importanti informazioni sul tipo di minzione, sul flusso urinario e sul volume vescicale vuotato. L'applicazione di elettrodi di superficie posizionati sul pavimento pelvico permette di registrare e di valutare attraverso un grafico (Fig. 3) l'attività muscolare dei muscoli perineali. Si può così individuare l'eventuale presenza di dissinergia detrusore/sfintere che andrà indagata con esami invasivi. Se si dispone di un ecografo è possibile ottenere dei dati aggiuntivi importanti: studio della vescica con valutazione dello spessore della parete vescicale e la stima del volume vescicale prima della minzione. Dopo aver effettuato l'esame uroflussometrico è inoltre possibile stimare l'eventuale residuo post-minzionale qualora lo svuotamento vescicale sia stato incompleto.



(Fig. 3)

## Esami diagnostici invasivi

### Cistouretrografia minzionale

Questo esame permette di diagnosticare la presenza di RVU e di classificarlo secondo i parametri dell'International Study of Reflux in Children. Richiede l'introduzione in vescica attraverso l'uretra di un catetere di calibro ridotto (6-8 Ch tipo sondino naso-gastrico, non un catetere vescicale Foley), attraverso il quale la vescica viene riempita di una sostanza radio-opaca (Opacist). Per l'attendibilità dei risultati e per evitare falsi positivi è necessario prestare molta attenzione alla quantità della sostanza introdotta e alle modalità di riempimento. La CUM (Fig. 4) fornisce diverse informazioni:

- stima del volume di riempimento vescicale;
- tempo di comparsa del RVU;
- svuotamento vescicale;
- eventuali anomalie a carico di vescica e vie escretrici.

Anche se la procedura viene effettuata in maniera sterile, c'è la possibilità che si verifichino delle infezioni delle vie urinarie, limitate da una profilassi antibiotica somministrata nei giorni successivi. Generalmente, nei bambini che hanno avuto un episodio di IVU, si preferisce eseguire la CUM non prima di un mese dall'episodio infettivo.



(Fig. 4) CUM

### **Scintigrafia sequenziale renale**

È un esame che ci permette di studiare la funzionalità totale e relativa dei due reni e di identificare la presenza di eventuali “scars”. A seconda delle indicazioni cliniche, può essere indicata la scintigrafia statica o sequenziale. La scintigrafia renale statica utilizza come tracciante  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA (acido dimercaptosuccinico) che, iniettato per via endovenosa, viene fissato e captato a livello dei tubuli renali prossimali. Questo esame ci permette di valutare bene la presenza di eventuali cicatrici corticali, che possono presentarsi come assottigliamenti oppure come difetti ipoattivi a cuneo, solitamente associati ad una alterazione del profilo renale. Non tutti i difetti evidenziati con la scinti  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA possono essere equiparati alle “scars”, perché alcuni difetti associati a pielonefrite acuta possono giungere alla restitutio ad integrum nell’arco dei 6 mesi successivi. (13)

Il tracciante più usato per la scintigrafia renale dinamica è il  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG-3 (mercaptoacetiltriglicina). Si preferisce effettuare l’esame dopo il compimento del secondo mese di vita, quando i reni hanno acquisito una funzionalità glomerulare e tubulare sufficientemente stabile.

L’elaborazione standard dell’esame è costituita dalla curva renografica costituita da 3 fasi:

- il primo picco o picco vascolare è dovuto al passaggio arterioso del bolo ed è aguzzo e rapido;
- il secondo picco è dovuto all'estrazione da parte del rene della radioattività circolante ed è quindi espressione della funzione glomerulare o tubulare a seconda del radio-farmaco impiegato;
- la fase di discesa che rispecchia il deflusso dell'urina radioattiva.

Nei casi in cui la dismissione dopo i primi 20' non sia completa, è indicato valutare la curva dopo la somministrazione di diuretico (test al Lasix). Nelle

ostruzioni alte solitamente la curva mostra un ulteriore accumulo di tracciante. (13)

### **Cistomanometria**

L'esame gold standard per la diagnosi di vescica neurogena in pz affetti da spina bifida è la video-cistomanometria ma non è disponibile in tutti i centri. Solitamente l'esame non viene effettuato prima dei 2-3 mesi di vita, soprattutto se il paziente ha subito un intervento di chiusura del mielo-meningocele o meningocele dopo la nascita. In questi casi infatti, si possono ottenere dei risultati poco attendibili e talvolta si può assistere ad una completa modifica del comportamento del piano perineale che può passare da uno stato di paralisi all'iperattività. (2)

Con la cistomanometria si studia principalmente la fase del riempimento vescicale ed è possibile valutare:

- la funzione del detrusore;
- la massima capacità cistometrica - MCC (volume di riempimento vescicale a cui corrisponde un impellente desiderio minzionale);
- la compliance vescicale (capacità di adattarsi all'aumento di volume senza incrementare la pressione interna);
- l'eventuale presenza di contrazioni detrusoriali non volontariamente sopprimibili;
- la pressione addominale, intravesicale e il leak point pressure.

Nell'esecuzione la metodica in pazienti pediatrici è importante tenere presente la possibilità che si verifichino degli artefatti determinati dall'invasività dell'esame stesso. Per questo motivo è necessario ripetere la procedura almeno 2 volte.

Analizzando il tracciato cistomanometrico è possibile individuare diversi quadri di disfunzione vescico-sfinterica che sono stati riassunti nel 1998

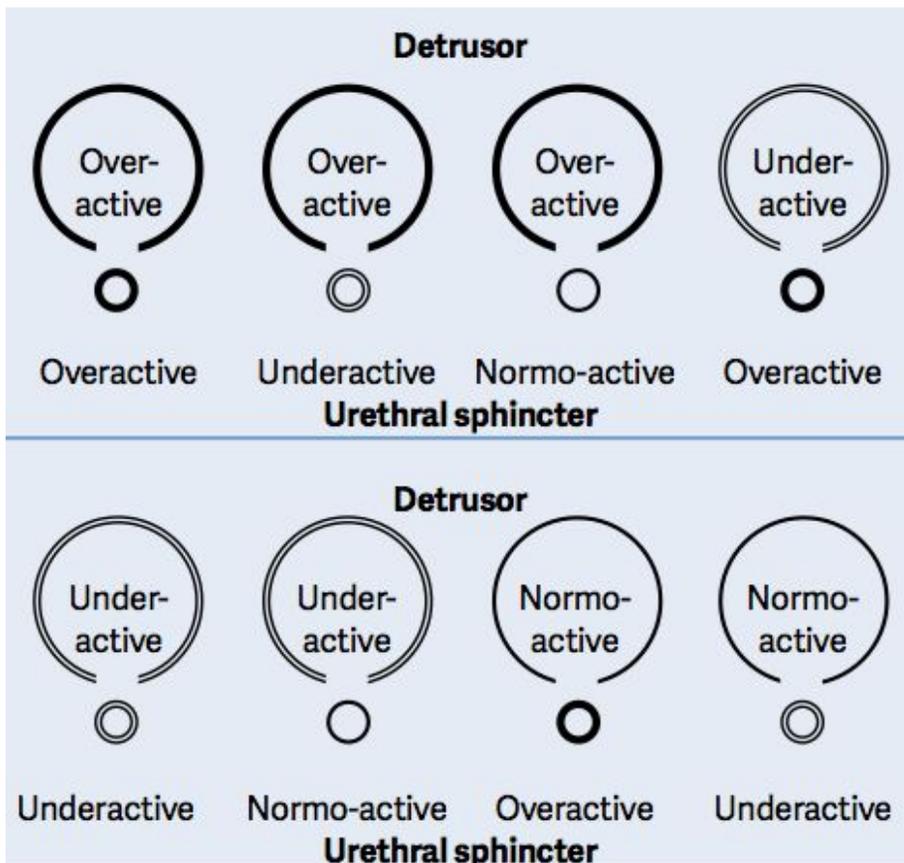
dalla ICI (International Consultation on Incontinence) in 4 diversi patterns urodinamici. (Fig. 5)

1) Iperattività detrusoriale associata ad iperattività sfinterica (Dissinergia vescico-sfinterica)	
2) Areflessia detrusoriale associata ad areflessia sfinteriale	
3) Areflessia detrusoriale associata ad iperattività sfinteriale	
4) Iperattività detrusoriale associata a ipo normoattività sfinteriale	

Fig. 5 – Patterns urodinamici delle disfunzioni vescica-sfinteriche neurogene.

- 1) Quadro urodinamico da lesione midollarei soprasacrale-sottopontina.
- 2) Quadro urodinamico da lesione sacrale e/o periferica
- 3) Quadro urodinamico da lesione sacrale e/o periferica
- 4) Quadro urodinamico de lesioni soprapontina

Tale classificazione è stata successivamente ripresa e ampliata da Madersbacher et al. di cui si riporta la rappresentazione schematica. (Fig. 6) (14)



(Fig. 6)

## TRATTAMENTO

Nel corso degli ultimi decenni sono stati fatti notevoli progressi nel trattamento medico dei bambini affetti da vescica neurogena, grazie soprattutto alla scoperta di nuove strategie terapeutiche, ad una migliore comprensione della fisiopatologia, e alla classificazione funzionale in gruppi a basso e ad alto rischio. (12-15-16-17-18)

L'approccio multidisciplinare ha permesso di migliorare l'outcome dei pazienti e la qualità di vita. La realizzazione di un team multidisciplinare prevede la collaborazione di diversi specialisti: nefro-urologo pediatra, ortopedico, fisiatra, fisioterapista, neuropsichiatra infantile, neurochirurgo, neuro-radiologo, chirurgo pediatra, psicologo.

L'équipe multi-specialistica ha degli obiettivi terapeutici comuni:

- Preservare la funzionalità delle alte vie urinarie;□
- Mantenere un'adeguata capacità vescicale;
- Promuovere una minzione a bassa pressione con uno svuotamento vescicale efficace;
- Garantire la continenza urinaria;
- Prevenire le complicanze;
- Migliorare la qualità di vita (QoV).

Alla nascita, la maggior parte dei neonati con spina bifida non presenta patologie e carico dei reni. Tuttavia, se questi pazienti non ricevono un adeguato trattamento possono andare incontro precocemente a deterioramento della funzione renale, per cui è importante intervenire fin dai primi mesi di vita. (17) La gestione precoce limita il danno vescicale e migliora la funzione del tratto urinario superiore riducendo così la necessità di successivi interventi chirurgici. (19)

## **TERAPIA MEDICA**

### **Cateterismo intermittente pulito**

Il Cateterismo vescicale Intermittente Pulito (CIP) si attua quando non è possibile ottenere una minzione volontaria, al fine di assicurare uno svuotamento regolare e completo della vescica.

Pensato ed utilizzato per la prima volta agli inizi degli anni 70 negli Stati Uniti, in Italia si è diffuso nei primi anni 80.

Il CIP dev'essere iniziato il più precocemente possibile.

Quando viene eseguito regolarmente per 4-5 volte al giorno:

- consente lo svuotamento regolare della vescica;
- contribuisce a prevenire le infezioni delle vie urinarie (IVU) eliminando il residuo post-minzionale;
- previene il deterioramento renale perché riduce la pressione all'interno della vescica;
- controlla l'incontinenza urinaria in associazione ai farmaci anticolinergici;
- permette di poter misurare la quantità di urina emessa ad ogni svuotamento per compilare un diario dei cateterismi (utile nella gestione clinica dei pazienti).

Il CIP è una procedura che viene generalmente ben accettata dai genitori e successivamente dai bambini soprattutto quando si inizia prima dell'anno di età. E' sufficiente un addestramento di poche ore affinché i genitori apprendano la metodica. La disponibilità di avere cateteri pre-lubrificati e pronti all'uso rende più facile e sicura la procedura. Si inizia generalmente con cateteri di dimensioni 6-8 Ch per poi aumentare il calibro a seconda dell'età.

Quando i pazienti raggiungono i 6-8 anni si insegna la metodica dell'auto-cateterismo, primo passo verso l'autonomia.

La manovra di auto-cateterismo è indubbiamente più facile nel maschio che nella femmina. Al bambino viene insegnato ad esporre il glande, a lavarlo con acqua e sapone, quindi a lavarsi le mani e ad afferrare saldamente il catetere prima di introdurlo attraverso il meato uretrale esterno fino in vescica. Ci si ferma appena si vede la fuoriuscita di urina. La manovra può essere espletata in posizione eretta o seduta.

Alle bambine viene insegnata la manovra in posizione seduta aiutandosi con uno specchietto. La pulizia dei genitali, dall'alto verso il basso, è una manovra importante nella prevenzione delle IVU. Una volta diventati abili, i ragazzi potranno eventualmente usare anche i cateteri con sacca di raccolta dell'urina integrata, per attività esterne al domicilio (a scuola, in palestra, in viaggio), e i cateteri "no-touch" ossia quelli che si introducono senza il diretto contatto con le mani.

La pratica del CIP ha ridotto la necessità di dover effettuare interventi chirurgici di ampliamento vescicale dal 90% a meno del 5%. (2)

### **Terapia farmacologica**

Il farmaco anticolinergico più comunemente usato nei neonati e nei bambini è l'ossibutinina cloridrato. (20-21-22) La posologia della somministrazione per via orale è di 0,3-0,6 mg/kg al giorno suddivisi in tre dosi.

Questo farmaco ha effetti anticolinergici, miorilassanti diretti sulla muscolatura liscia della vescica urinaria e anestetici locali, anche se per via sistemica agisce prevalentemente con azione antimuscarinica bloccando l'effetto dell'acetilcolina sui recettori M3. Viene metabolizzato nel fegato attraverso il sistema del citocromo P450 (CYP3A4) con la formazione di metaboliti multipli, di cui il principale è la N-desetilossibutinina. Molti degli effetti avversi sono dovuti proprio agli alti livelli circolanti di questo metabolita. La somministrazione concomitante di farmaci che influenzano l'attività del CYP3A4 può dare origine ad importanti interazioni

farmacologiche. Gli inibitori del CYP3A4 clinicamente rilevanti sono: ketoconazolo, itraconazolo, verapamil, ciclosporina, eritromicina, claritromicina e fluconazolo, tutti farmaci che non sono di uso comune in età pediatrica. (23.24.25) Con l'intento di migliorare la tollerabilità, pur mantenendo l'efficacia del farmaco, alla fine degli anni 90 è stata realizzata una formulazione di ossibutinina a lento rilascio (ossibutinina ER), somministrabile una volta al giorno, dotata di un innovativo sistema di erogazione osmotico (OROS®). La compressa è costituita da un nucleo bistrato: uno strato di farmaco e uno strato propulsivo che contiene componenti osmotiche. Lo strato esterno è composto da una membrana semipermeabile, con un foro creato con un laser di precisione, che permette al farmaco di essere rilasciato a velocità costante. Quando il farmaco viene ingerito, l'ambiente acquoso presente nel tratto gastrointestinale provoca l'ingresso dell'acqua nella compressa attraverso la membrana semipermeabile, rende liquido il farmaco, e attiva lo strato propulsivo che si gonfia osmoticamente. A questo punto, il farmaco in sospensione fuoriesce dal foro ad una velocità costante. Studi farmaco-cinetici mostrano che dopo la prima dose la concentrazione di farmaco nel plasma aumenta per 6 ore e quindi mantiene un dosaggio costante fino a 24 ore con concentrazioni plasmatiche allo steady state raggiunte dal terzo giorno di trattamento. (26) Il farmaco madre non è biologicamente disponibile prima che la compressa raggiunga l'intestino crasso. A questo punto, bypassando il metabolismo di primo passaggio, viene assorbito nel colon dove è meno probabile la formazione di N-desetilossibutinina. Infine i componenti biologicamente inerti e la compressa stessa, vengono eliminati con le feci. In questo modo l'efficacia del farmaco rimane la stessa, mentre si riducono gli effetti avversi. In letteratura ci sono pochissimi studi sull'utilizzo di ossibutinina ER in pazienti pediatriche con vescica neurogena. Nel 2005 è stato pubblicato uno

studio sulla somministrazione di tre diverse formulazioni di ossibutinina (IR = Immediate Release, ER e sciroppo) in bambini di età compresa tra 6 e 15 anni, in terapia con CIP per la vescica neurogena con iperattività del detrusore. L'efficacia e la tollerabilità sono state valutate a 24 settimane. È stato osservato in tutti i bracci di trattamento il miglioramento dei parametri urodinamici e della continenza. Tutte e tre le formulazioni farmaceutiche sono state ben tollerate e nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi correlati all'ossibutinina. A differenza di altri studi, la costipazione ha rappresentato l'evento avverso più frequente, mentre la secchezza delle fauci è stata riportata nel 5% dei casi. (27)

### **Effetti collaterali della terapia farmacologica**

I recettori muscarinici M3 su cui agisce il farmaco sono localizzati sulla muscolatura liscia della vescica, ma i sottotipi del recettore M3 sono presenti anche nelle ghiandole salivari e lacrimali, nella muscolatura liscia dell'apparato gastrointestinale, nello sfintere muscolare dell'iride e del corpo ciliare. Il blocco di questi recettori è responsabile dei principali effetti collaterali, quali: secchezza delle fauci, che può predisporre a infezioni del cavo orale e carie dentale, xerosi oftalmica, costipazione e visione offuscata. Gli effetti collaterali si manifestano soprattutto per dosaggi di ossibutinina superiori ai 10 mg/die.

L'ossibutinina è una ammina terziaria lipofila di basso peso molecolare, ed è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, per cui può essere responsabile di effetti avversi a carico del SNC. Questi si manifestano con cefalea, vertigini, sonnolenza, confusione, astenia, e nei casi più gravi, con deficit della memoria, insonnia, comportamento psicotico, allucinazioni e delirio. (28)

I recettori muscarinici che giocano un ruolo importante sulla memoria e sulle funzioni cognitive sono di tipo M1-M2. A differenza di altri farmaci

anticolinergici, l'ossibutinina ha una selettività moderata per il recettore M3 sul sottotipo M2, per cui la possibilità che si manifestino effetti avversi a carico del SNC è possibile ma non di frequente riscontro.

I recettori M2 sono presenti anche a livello cardiaco dove modulano l'attività pacemaker e la conduzione atrio-ventricolare. Il blocco di questi recettori determina un aumento della frequenza cardiaca.

I diversi modi di somministrazione del farmaco possono contribuire a ridurre gli effetti collaterali.

Negli anni si è cercato di ideare nuove formulazioni quali la somministrazione per via trans-dermica. Lo scopo è quello di evitare il metabolismo di primo passaggio a livello epatico e la riduzione della formazione del metabolita attivo con conseguente teorica riduzione degli effetti collaterali. Il cerotto dev'essere sostituito 2 volte alla settimana e si deve fare attenzione ad una eventuale rimozione accidentale. L'efficacia è paragonabile alla somministrazione per via orale, mentre i principali effetti indesiderati riguardano soprattutto le reazioni locali della sede di applicazione del cerotto (prurito ed eritema in circa 8-9% dei casi).

L'instillazione intravescicale di ossibutinina attraverso il cateterismo ha dimostrato di essere una terapia altamente efficace, affidabile e ben tollerata per quei bambini che hanno significativi effetti collaterali sistemici con la somministrazione per via orale. (29-30)

### **Gestione dell'intestino neurogeno**

Esiste una stretta correlazione tra l'apparato genito-urinario e l'intestino. Essi condividono l'origine embrionale, la posizione nella pelvi, l'innervazione e la relazione tra il pavimento pelvico e il muscolo elevatore dell'ano. L'alterazione su base neurologica della funzione vescicale si riflette necessariamente anche a livello intestinale con grosse difficoltà nell'evacuazione spontanea. Si possono verificare fenomeni di incontinenza come risultato della fuoriuscita di feci molli che passano lateralmente alle feci dure presenti nel retto. Questi fenomeni hanno un impatto negativo sulla qualità della vita (QoV) con una conseguente perdita di autostima, isolamento sociale e depressione. (31)

Esiste inoltre una stretta correlazione anche tra infezioni ricorrenti delle vie urinarie e stipsi cronica, in quanto la ritenzione del materiale fecale nell'intestino favorisce la proliferazione batterica e il passaggio, per contiguità, nella vescica.

Koff, in un lavoro pubblicato nel 1992, ha dimostrato che la dissinergia detrusore/sfintere e/o la stipsi cronica, sono correlati alla presenza di RVU, e ne influenzano la prognosi. (32)

Per i primi 2 anni di vita può essere adottato un atteggiamento di vigile attesa, con l'utilizzo di polietilenglicole e clismi evacuativi che facilitino l'espulsione del materiale fecale. All'età di 3 anni, la gestione intestinale può essere effettuata con successo nella maggior parte dei pazienti grazie alla tecnica dell'irrigazione trans-ale dell'intestino tramite appropriati presidi. Si tratta di una procedura relativamente sicura che viene effettuata in un primo momento dai genitori e successivamente dagli stessi pazienti. Come risultati si ottengono: la riduzione della stitichezza, il miglioramento della continenza anale e della qualità di vita.

La complicità più grave è il rischio di perforazione intestinale, che si verifica in 1 caso su 50.000 irrigazioni (0,002%), pertanto non è indicata nei pazienti con occlusione intestinale, malattia infiammatoria intestinale, diverticolite o nei casi di recente intervento chirurgico addomino-perineale. Inizialmente è necessario utilizzare il presidio quotidianamente per 7-10 giorni e successivamente a giorni alterni. Può essere utile raccogliere informazioni sul tipo di feci evacuate tramite la Bristol Stool Form Scale (BSFS), che rappresenta uno strumento pratico per la valutazione della risposta alla terapia (Fig.7).

### Bristol Stool Chart

Type 1		Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on the surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges
Type 6		Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7		Watery, no solid pieces. Entirely Liquid

(Fig.7)

E' necessario associare all'utilizzo dell'irrigatore trans- anale:

- un'alimentazione con dieta ricca di scorie;
- un'adeguata idratazione;

- la somministrazione di polietilenglicole per il disimpatto fecale (soprattutto nelle prime fasi).

Qualora il trattamento conservativo non dovesse essere efficace si può ricorrere a procedure chirurgiche come MACE (Malone Anterograde Contenance Enemas). (33)

### **TERAPIA CHIRURGICA**

Quando il solo trattamento medico non riesce a garantire gli obiettivi terapeutici, si deve prendere in considerazione la possibilità di effettuare delle procedure chirurgiche che permettano al paziente di raggiungere la continenza.

Possono essere effettuati diversi tipi di interventi chirurgici sulla vescica: iniezione di bulking agents o di altre sostanze a livello del collo vescicale; trattamento con tossina botulinica; sfinterotomia trans-uretrale; impianto di uno sfintere artificiale; ampliamento della vescica (ileocistoplastica). (34-35-36)

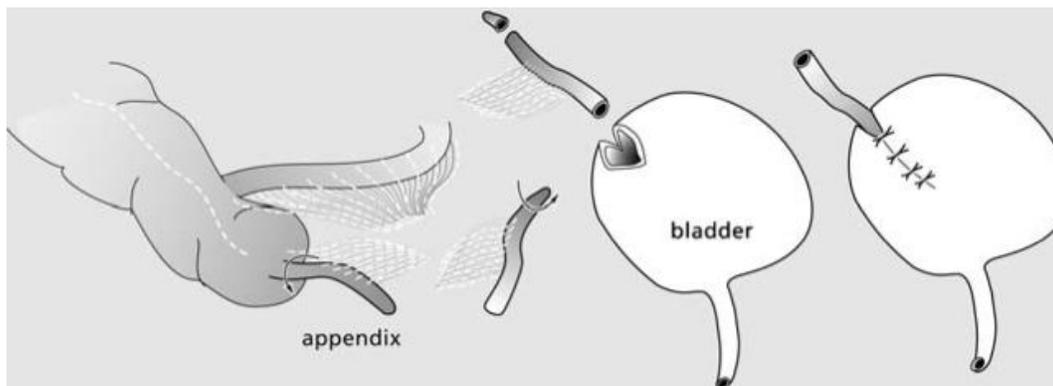
Le complicanze post-chirurgiche, tra cui la produzione di muco, le infezioni urinarie ricorrenti, la formazione di calcoli, e il rischio aumentato di insorgenza del cancro nell'ampliamento vescicale, ne limita l'applicazione a casi ben selezionati. (37)

I pazienti con iperattività del pavimento pelvico generalmente riescono a raggiungere la continenza con la terapia medica: ossibutinina e CIP.

Può essere attuato un atteggiamento di vigile attesa per quei pazienti che presentano una capacità vescicale nella norma per età con pressione detrusoriale di fine riempimento inferiore o uguale a 30 cm H<sub>2</sub>O. Nel caso in cui invece i valori pressori misurati siano elevati, si pone l'indicazione all'intervento chirurgico di ampliamento vescicale o di detrusorectomia. Entrambi gli interventi possono essere eseguiti a qualsiasi età e possono

essere effettuati in combinazione con altre procedure per ottenere una migliore continenza urinaria, per facilitare il CIP, e/o per ridurre l'incidenza di infezioni ricorrenti delle vie urinarie in caso di reflusso vescico-ureterale. (38) La terapia iniettiva ripetuta con l'utilizzo di tossina botulinica di tipo A (BTX-A) può essere un'alternativa alla terapia antimuscarinica oppure permette di ridurre il dosaggio. In questo modo le contrazioni del detrusore vengono efficacemente sopresse per un tempo variabile di 6-9 mesi. (39-40) I pazienti con paralisi del pavimento pelvico possono raggiungere la continenza con interventi chirurgici sul collo vescicale. Per tali procedure non vi è alcuna controindicazione relativa all'età.

Ci sono inoltre dei pazienti che hanno notevoli difficoltà nell'esecuzione del CIP per via trans-uretrale, soprattutto nel caso di pazienti in sedia a rotelle. In questi casi la terapia chirurgica permette di realizzare una stomia attraverso la quale il paziente può effettuare l'auto-cateterismo. Per quei pazienti che presentano una normale capacità vescicale può essere effettuata una appendicovescicostomia cutanea (Fig. 8).



(Fig.8)

Dopo l'intervento si possono presentare complicanze temporanee nel 50% dei casi: stenosi, perdita di urine dalla stomia, perdita della stomia (più frequente per quelle realizzate lungo la linea mediana). (30)

## COMPLICANZE

Negli ultimi decenni l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da spina bifida è notevolmente migliorata. Negli anni passati la morte dei bambini affetti da vescica neurogena nel primo anno di vita era determinata per il 20% dei casi dallo sviluppo di insufficienza renale. Nei pazienti con iperattività del pavimento pelvico (dissinergia detrusore/sfintere; DSD) non trattati in modo adeguato, l'incidenza del danno renale è elevatissima (quasi del 100%). In questi casi il danno a carico dell'apparato urinario inizia precocemente, entro i primi 6 mesi di vita. Per questo motivo si deve iniziare il trattamento subito dopo la nascita. A differenza di qualche decennio fa, possiamo garantire ai genitori dei bambini affetti da vescica neurogena la possibilità di preservare la funzione renale. (2)

Circa il 50% dei bambini con MMC e il 25% dei bambini con disrafismo spinale occulto presentano DSD e quindi un rischio maggiore di avere pressioni endovescicali elevate. Il danno renale progressivo è secondario proprio alle elevate pressioni del detrusore sia durante la fase di riempimento che di svuotamento vescicale. (11-12-17-41-42-43)

Molti bambini affetti da vescica neurogena sviluppano infezioni ricorrenti delle vie urinarie, che possono aumentare il rischio di insufficienza renale. Le "scars" renali rappresentano infatti la principale causa di morbilità a lungo termine determinando l'insorgenza di ipertensione arteriosa e malattia renale cronica.

Tutte le infezioni febbrili delle vie urinarie devono essere trattate tempestivamente con una terapia antibiotica adeguata. La batteriuria asintomatica che è molto frequente in questi pazienti (1) non necessita invece di alcun trattamento. Nel caso di infezioni ricorrenti delle vie urinarie in pazienti con diagnosi di RVU può essere indicato effettuare una profilassi

con farmaci antibiotici e/o fitoterapici come il cranberry, la cui efficacia è stata documentata negli ultimi anni da diversi studi. (44).

Oltre al danno diretto che le elevate pressioni vescicali possono causare all'apparato renale, bisogna ricordare che anche il RVU può essere responsabile della nefropatia che causa insufficienza renale cronica (IRC) con progressiva insufficienza renale terminale (ESRD), che necessita di trattamento dialitico e di trapianto renale. Secondo il registro italiano dell'insufficienza renale cronica in età pediatrica (ITALKID), la nefropatia da reflusso è responsabile del 25% dei casi di IRC e il rischio di sviluppare un'insufficienza renale terminale all'età di 20 anni è del 56%. (45)

La presenza di "scars" estese e bilaterali comporta il rischio di sviluppare IRC, sia in età evolutiva che in età adulta, e ipertensione arteriosa. La comparsa di proteinuria rappresenta un indice prognostico sfavorevole.

Lo sviluppo di ipertensione arteriosa (< 2% dei bambini) è legato all'attivazione del sistema renina-angiotensina. Questi bambini dovrebbero essere sottoposti a controlli periodici della pressione arteriosa e seguire abitudini alimentari corrette per evitare ulteriori fattori di rischio.

Altra temibile complicanza legata ad una gestione non ottimale dell'intestino neurogeno, è rappresentata dall'occlusione intestinale per cui si deve fare ricorso alla chirurgia d'urgenza.

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Lo scopo principale dello studio è la valutazione dell'outcome terapeutico dell'ossibutinina ER in un gruppo di pazienti affetti da spina bifida, già in trattamento per la vescica neurogena, con cateterismo intermittente pulito e ossibutinina a rilascio immediato.

## **MATERIALI E METODI**

### **Materiali**

Per questo studio sono stati presi in considerazione i 22 pazienti in età pediatrica affetti da spina bifida seguiti presso la S.S. di Urologia e Urodinamica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", che è di fatto il centro di riferimento regionale per tale patologia.

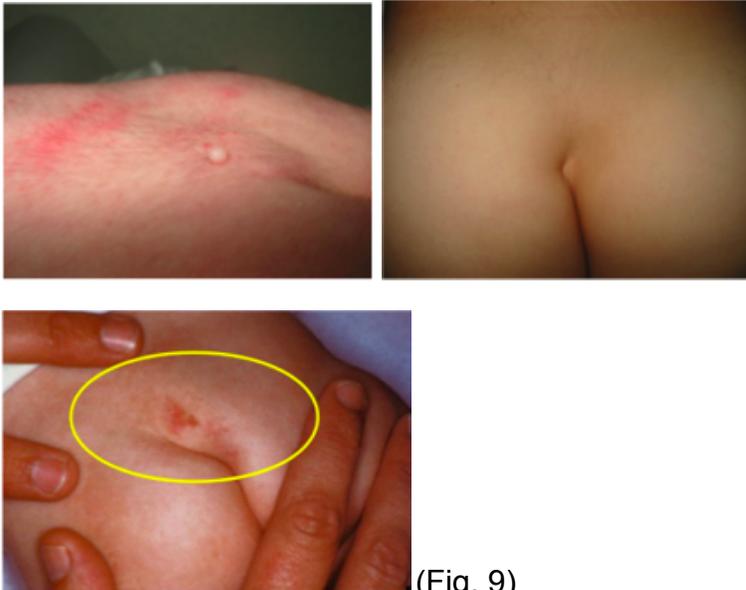
Durante la fase di arruolamento è stato possibile inserire nello studio 12 pazienti, 5 maschi (42%) e 7 femmine (58%), di età compresa tra 6 e 17 anni (età media 9,8 anni).

Dal punto di vista dell'inquadramento diagnostico è possibile distinguere questi pazienti in 3 sottogruppi (A, B e C).

- A. 4 pz. (3 maschi e 1 femmina) affetti da mielomeningocele lombosacrale operati dopo la nascita;
- B. 5 pz. (2 maschi e 3 femmine) con disrafismo spinale occulto diagnosticato nel periodo post-natale;
- C. 3 pz. (3 femmine) affetti da agenesia sacrale e sindrome da regressione caudale.

I pazienti arrivati alla nostra osservazione grazie alla diagnosi prenatale sono la minoranza e corrispondono al sottogruppo A, mentre per tutti gli altri pazienti (sottogruppi B e C), la diagnosi è stata effettuata nel periodo

post-natale nella maggior parte dei casi successivamente al riscontro di markers cutanei. (Fig. 9)



Tutti i pazienti arruolati nello studio stavano già effettuando il cateterismo intermittente pulito (CIP) ed erano stati sottoposti a terapia farmacologica con ossibutinina a rilascio immediato da almeno 1 anno.

Nei pazienti più piccoli che non hanno ancora raggiunto l'autonomia il CIP viene effettuato quotidianamente dai genitori con una frequenza media di 4 cateterismi giornalieri. Si utilizzano dei cateteri auto-lubrificanti di dimensioni che dipendono ovviamente dall'età del paziente, cercando però di utilizzare il calibro massimo possibile che possa garantire uno svuotamento ottimale della vescica.

Il dosaggio iniziale dell'ossibutinina IR somministrata corrisponde più o meno a 0,5 mg/kg di peso corporeo suddiviso in 3 somministrazioni nell'arco della giornata. Per 4 su 12 pazienti il raggiungimento della dose terapeutica è stato possibile con incrementi graduali del farmaco. Nei pazienti sopra i 13-14 anni si possono somministrare dosaggi massimi di 5 mg per 4 volte/die. Uno dei problemi maggiori con cui il clinico si deve

scontrare nella gestione della vescica neurogena con iperattività del detrusore è la sottile linea di demarcazione tra la dose efficace e la comparsa degli effetti collaterali.

L'arruolamento dei pazienti è stato effettuato tramite la valutazione di:

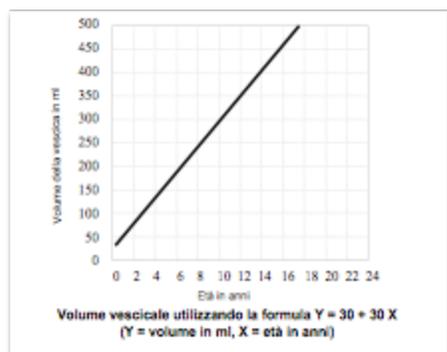
- studi urodinamici;
- diari minzionali;
- questionari sulla qualità di vita (Child Behavior Checklist).

### **Valutazione degli studi urodinamici.**

Tutti i 12 pazienti arruolati erano già stati sottoposti in precedenza ad esame urodinamico che ha documentato la presenza di iperattività del detrusore. Alcuni pazienti avevano effettuato l'esame video-urodinamico (gold standard) in altri centri italiani.

Durante l'esame urodinamico abbiamo prestato particolare attenzione alla pressione endovesicale (Pdet) di fine riempimento, alla massima capacità cistometrica (MCC), e alla presenza di contrazioni involontarie del muscolo detrusore durante la fase di riempimento, siano esse spontanee o provocate da stimoli (come la tosse). Il rapporto tra il volume di riempimento e l'aumento della Pdet ci permette di calcolare la compliance vescicale.

La MCC deve essere valutata confrontandola con la stima della capacità vescicale normale per età. (Fig. 10)



(Fig. 10)  
Koff SA: Estimating bladder capacity in children.  
*Urology* 21:248-251, 1983

### **Valutazione dei diari minzionali.**

Il diario minzionale (allegato 1) è uno strumento importantissimo per la valutazione dell'incontinenza e per il monitoraggio dell'efficacia del farmaco. E' stata richiesta la compilazione del diario minzionale per 3 giorni consecutivi. I genitori hanno segnalato il volume vuotato, sia tramite il cateterismo, sia con le eventuali minzioni spontanee. L'informazione sulla quantità delle urine perse spontaneamente è stata fornita tramite il peso del pannolino.

Poiché abbiamo a che fare con pazienti in età scolare la valutazione del numero degli episodi di incontinenza nell'arco della giornata è particolarmente importante. Una frequenza elevata può ostacolare il normale processo di socializzazione ed integrazione dei ragazzi interferendo con le normali attività quotidiane, scolastiche e ricreative.

Sono stati arruolati tutti i pazienti che nell'arco della giornata presentavano episodi di incontinenza urinaria con una frequenza maggiore o uguale a 4, soprattutto se le perdite di urina erano particolarmente abbondanti (> 100-150 gr).

### **Valutazione dei questionari sulla qualità di vita (QdV).**

L'American College of Physicians dichiara: *“La valutazione della funzionalità fisica, psicologica e sociale del paziente costituisce una parte essenziale della diagnosi clinica, un determinante cruciale delle scelte terapeutiche, una misura della loro efficacia e una guida per la pianificazione della cura a lungo termine”.*

Tutti i pazienti, o meglio i loro genitori, hanno compilato il questionario sulla qualità di vita. E' stato scelto un questionario generico, il Child Behavior Checklist CBCL/6-18(allegato 2), tradotto e validato in lingua Italiana e somministrabile a pazienti di età compresa tra i 6 e i 18 anni. Tale questionario permette di ottenere informazioni sulle competenze sociali

(attività, socialità e scuola) e sui problemi emotivo-comportamentali. La prima parte indaga le attività sportive, domestiche, scolastiche e la qualità delle relazioni con fratelli, genitori e coetanei. La seconda parte consiste di 118 item, valutati con una scala a 3 livelli: non vero = 0; qualche volta vero = 1, molto vero = 2, da cui si calcola il punteggio totale. Il punteggio totale delle scale e degli item discrimina i soggetti clinici da quelli non clinici, tra i quali viene individuata una fascia borderline.

## **Metodi**

Tutti i 12 pazienti arruolati sono stati sottoposti a trattamento con ossibutinina ER con un dosaggio iniziale di 5 mg al giorno, con incremento progressivo della dose a 15 mg/die nell'arco delle 3 settimane successive, per 7 dei 12 pazienti. La valutazione, per il confronto con la terapia con ossibutinina IR effettuata in precedenza, è stata intrapresa dopo un periodo di 4-6 settimane dall'inizio dell'assunzione dell'ossibutinina ER.

I parametri utilizzati per la valutazione dei pazienti sono i seguenti:

- miglioramento clinico;
- miglioramento dell'esame urodinamico;
- comparsa di effetti collaterali;
- compliance alla terapia da parte dei pazienti e dei genitori;
- variazioni del punteggio ottenuto con il questionario sulla qualità di vita (CBLC/6-18).

Il miglioramento clinico è stato valutato sulla base di 3 parametri principali:

1. numero degli episodi di incontinenza urinaria e/o la quantità delle urine perse involontariamente;
2. urgenza minzionale;
3. riduzione della frequenza delle infezioni delle vie urinarie.

I genitori dei pazienti hanno compilato il diario minzionale (allegato 1), identico a quello utilizzato nella fase di arruolamento, per 3 giorni consecutivi. Sono stati indicati i volumi vescicali espressi in ml ottenuti tramite i cateterismi, le perdite spontanee di urina (peso del pannolino) e gli eventuali episodi di urgenza minzionale. Inoltre sono stati invitati a segnalare ogni eventuale episodio di infezione delle vie urinarie.

Per la valutazione del miglioramento dell'esame urodinamico sono stati presi in considerazione principalmente 2 parametri: la Pdet (pressione endovescicale) di fine riempimento e la massima capacità cistometrica.

I genitori dei pazienti sono stati informati dell'importanza di riferire la comparsa di ogni eventuale sintomo ma in particolare sono stati invitati a compilare una scheda (allegato 3) in cui sono stati riportati gli effetti collaterali principali. In tali schede sono stati riportati i seguenti effetti avversi: xerostomia, xerosi oftalmica, nausea, stipsi, astenia, facilità di affaticamento, sonnolenza e sintomi cardiaci (tachicardia, aritmia).

Per ciascuna di queste voci sono stati segnalati: la comparsa del sintomo, tramite una barra nelle caselle SI/NO, e l'entità del miglioramento e/o del peggioramento se il sintomo era già presente con l'assunzione della precedente terapia. Questo è stato rappresentato tramite la seguente simbologia: L= LIEVE; M= MODERATO; G= GRAVE.

La compliance della terapia è stata valutata tramite la compilazione di una scheda, la scheda di assunzione del farmaco (allegato 4), in cui giornalmente è stato annotato l'orario di assunzione della terapia. In una prima fase i pazienti sono stati valutati durante l'assunzione dell'ossibutinina a rilascio immediato, successivamente all'arruolamento, la scheda è stata compilata dopo la sostituzione della terapia farmacologica con ossibutinina ER. Tutti i genitori dei 10 pazienti e in alcuni casi i pazienti stessi, hanno espresso da subito pareri positivi sulla monosomministrazione del farmaco.

A tutti i genitori dei 12 pazienti è stato somministrato per la seconda volta il questionario CBLC/6-18 per individuare eventuali variazioni sulla prima valutazione effettuata durante la fase di arruolamento.

## RISULTATI

Analizzando i diari minzionali compilati dai genitori dei pazienti, abbiamo osservato che in 8/12 bambini (66%) sottoposti a terapia con ossibutinina ER, si è verificata una riduzione delle perdite involontarie di urina, sia relativamente al numero di episodi giornalieri che all'entità delle perdite. Infatti la frequenza media giornaliera degli episodi di incontinenza si è ridotta da una media di 5,3 a 4,2 (vd. grafico 1).

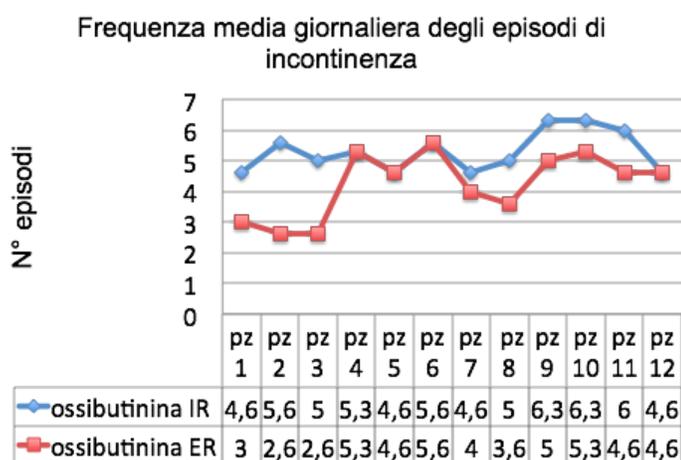


Grafico 1

E' stata inoltre riferita la minore necessità di sostituire il pannolino/mutandina assorbente nell'arco della giornata, in particolare si è ridotto il numero di cambi durante l'orario scolastico.

I 2 pazienti (17%), che all'arruolamento presentavano fenomeni di urgenza minzionale, hanno migliorato ma non risolto la sintomatologia.

Solo 3 pazienti su 12 (25%), 2 femmine e 1 maschio, hanno manifestato infezioni febbrili delle alte vie urinarie (IVU), che sono state trattate con terapia antibiotica per via orale per 7 giorni, con rapida defervescenza della febbre e negativizzazione dell'uro stick al terzo giorno di terapia. Tuttavia l'incidenza delle IVU febbrili nello stesso gruppo di pazienti in terapia con

ossibutinina a rilascio immediato era praticamente sovrapponibile ai dati ottenuti con la nuova terapia.

Solo 7/12 pazienti sono stati sottoposti ad esame urodinamico di controllo. I parametri principali presi in considerazione sono gli stessi della fase di arruolamento: Pdet e MCC, tramite i quali si può fare una stima della compliance vescicale. Ovviamente permangono le caratteristiche dell'iperattività detrusoriale: Pdet aumentata durante il riempimento e contrazioni del detrusore non inibite.

Per 4/7 pazienti si è osservato un miglioramento del tracciato urodinamico relativo ad una migliore compliance vescicale dovuta ad un miglioramento della massima capacità cistometrica e riduzione del leak point pressure addominale.

Con la somministrazione dell'ossibutinina ER non si è verificata l'insorgenza di nuovi effetti collaterali.

Nessuno dei 12 pazienti ha mostrato un peggioramento degli effetti collaterali già presenti con la precedente terapia.

Dei 5/12 bambini che avevano accusato secchezza delle fauci, 3/12 (25%) ha riferito scomparsa del sintomo; mentre 2/12 (17%) ne descrivono un lieve miglioramento. La xerosi oftalmica, descritta da 1 paziente su 12 (8%), non ha subito miglioramenti con la nuova terapia.

L'incidenza della stipsi invece, segnalata da 7/12 pazienti (58%) durante la fase di arruolamento, ha subito delle modifiche. E' stata riscontrata in 4/12 pazienti (33%) che hanno assunto ossibutinina ER, mentre i restanti 3/12 (25%) continuano a riferirla senza indicare peggioramenti.

Nessuno dei 12 pazienti invece ha indicato: nausea (precedentemente segnalata da 1/12 pz), sonnolenza, astenia e/o facile affaticamento e sintomi cardiaci. (Grafico 2-3)

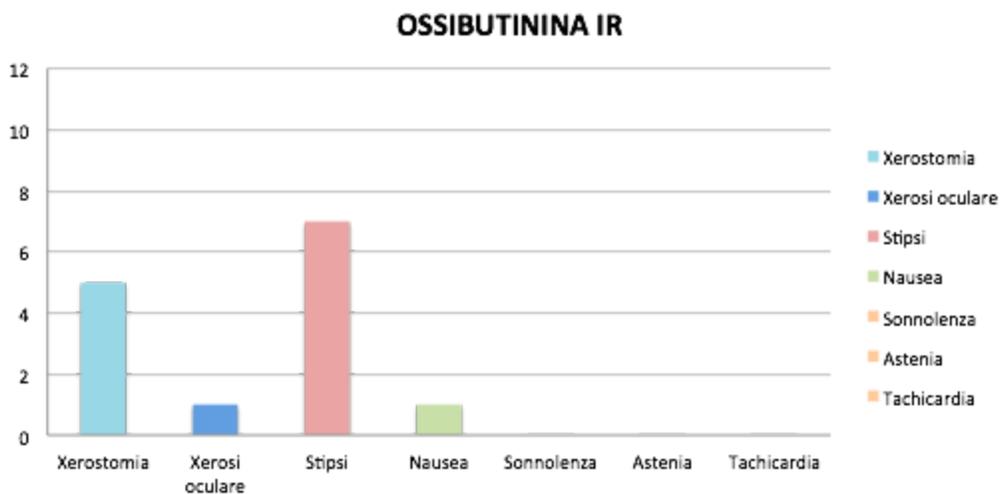


Grafico 2

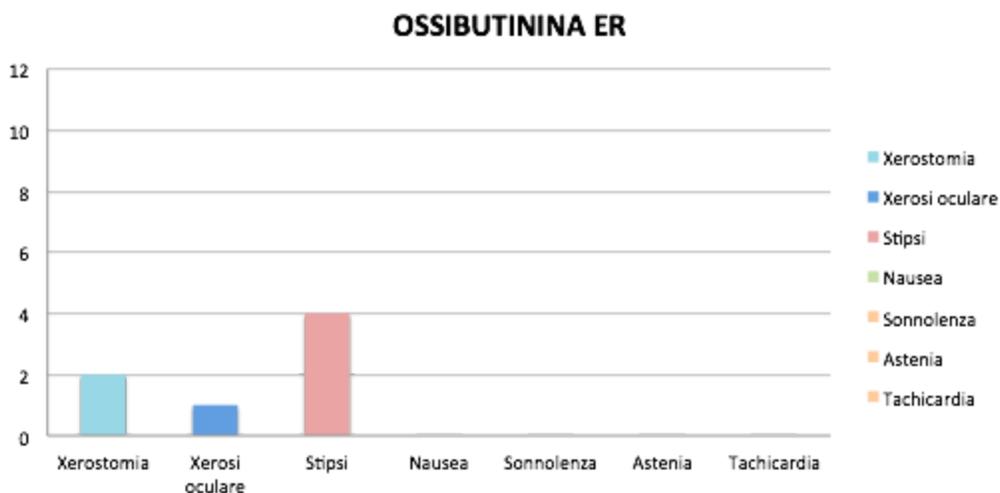


Grafico 3

La compliance dei pazienti alla terapia è stata valutata tramite l'analisi delle schede di assunzione del farmaco compilate dai genitori per un periodo di almeno 8 settimane (56 giorni). Tutte le schede sono state compilate correttamente. Solo il 17% (2/12 pz) non ha assunto la terapia in maniera corretta; ma complessivamente non si sono verificate dimenticanze e/o rifiuti per più di 3/56 giorni di terapia. La compliance calcolata è quindi buona e corrisponde al 95%. Senza dubbio il risultato è migliore rispetto alla

compliance della terapia con ossibutinina IR, per la quale il valore percentuale calcolato è stato del 78,5%. Il vantaggio della monosomministrazione è evidente anche relativamente al rispetto degli orari di assunzione della terapia. Infatti l'intervallo di 8 ore tra una somministrazione e l'altra del farmaco non viene rispettata in maniera precisa.

Analizzando i dati ottenuti dalla compilazione del primo questionario CBLC/6-18 nella fase di arruolamento, 10/12 pazienti (83%) sono stati identificati come soggetti non clinici, 2/12 pazienti (17%) risultano borderline.

Dopo la compilazione del secondo questionario, considerato il punteggio totale delle scale e degli item, 11/12 pz (92%) sono stati individuati come soggetti non clinici e 1/12 (8%) come soggetto borderline.

## CONCLUSIONI

I risultati principali ottenuti dallo studio sono in accordo con i dati della letteratura. Riguardo soprattutto alla migliore adesione dei genitori/pazienti alla terapia con ossibutinina ER in monosomministrazione, ed alla comparsa di minori effetti collaterali e/o effetti collaterali di minore entità, rispetto all'utilizzo dell'ossibutinina a rilascio immediato.

Nei pazienti affetti da spina bifida la conservazione della funzionalità renale e la continenza urinaria precoce, sono fattori importanti per aumentare l'aspettativa di vita e migliorarne la qualità.

Altro fattore importante è l'indipendenza del paziente riguardo soprattutto la gestione della vescica e dell'intestino neurogeni.

La gestione di questi pazienti, che da bambini diventeranno giovani adulti, prevede necessariamente un approccio multidisciplinare. Il ruolo principale è ricoperto dal nefro-urologo pediatra, che deve poter interagire con la famiglia, ed essere coadiuvato dagli altri specialisti, che insieme costituiscono un'équipe multidisciplinare a servizio del paziente.

Abbiamo individuato delle criticità nella gestione della terapia di questi pazienti dalla nascita all'adolescenza. Nell'età pediatrica propriamente detta, l'aderenza al piano terapeutico e al follow-up dipendono sostanzialmente dai genitori e dall'équipe sanitaria pediatrica. Successivamente nell'adolescenza, come per tutti i pazienti complessi, compaiono da una parte le problematiche di scarsa aderenza alla terapia, e dall'altra, la sostanziale assenza di transitional care, ossia la mancanza di una presa in carico da parte degli specialisti che si occupano dell'adulto, dei pazienti gestiti fin dalla nascita in centri pediatrici.

## Allegati

Allegato 1. DIARIO MINZIONALE utilizzato per la valutazione e il follow up dei pazienti

DIARIO MINZIONALE				
Cognome e Nome:				
DATA	CIP (Volume in ml)	MINZIONI SPONTANEE	PERDITE ACCIDENTALI Quantità S / M/ A * + peso	URGENZA MINZIONALE SI / NO
06-08				
08-10				
10-12				
12-14				
14-16				
16-18				
18-20				
20-22				
notte				
* S= scarse / M= medie / A= abbondanti				



## CHILD BEHAVIOR CHECKLIST FOR AGES 6-18 (QUESTIONARIO SUL COMPORTAMENTO DEL BAMBINO - Anni 6-18)

*Per favore compili. Si accerti di rispondere a tutte le domande.*

	= Non vero (per ciò che ne sa)	1 = In parte o qualche volta vero		2 = Molto vero o spesso vero	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	34.		56. Ha problemi fisici <b>senza cause mediche conosciute</b> :
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	35.		a. Dolori ( <b>non</b> includere mal di stomaco e mal di testa)
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	36.		b. Mal di testa
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	37.		c. Nausea, malessere
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	38.		d. Problemi agli occhi ( <b>non</b> includere se superati con lenti correttive) (descrivere): _____
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	39.		e. Eruzione cutanea o altri problemi di pelle
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	40.		f. Dolori di stomaco
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	41.		g. Vomito, conati
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	42.		h. Altro (descrivere): _____
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	43.		57. Assale fisicamente le persone
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	44.		58. Si mette le dita nel naso, si stuzzica la pelle o altre parti del corpo (descrivere): _____
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	45.		59. Gioca con le sue parti genitali in pubblico
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	46.		60. Gioca troppo con le sue parti genitali
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	47.		61. Ha uno scarso rendimento scolastico
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	48.		62. Non coordinato o impacciato nei movimenti
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	49.		63. Preferisce la compagnia dei più grandi
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	50.		64. Preferisce la compagnia dei più piccoli
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	51.		65. Si rifiuta di parlare
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	52.		66. Ripete certe azioni di continuo o compulsivamente (descrivere): _____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	53.		67. Scappa via da casa
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	54.		68. Strilla molto
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	55.		69. È riservato, tiene le cose per sé

**CHILD BEHAVIOR CHECKLIST FOR AGES 6-18**  
**(QUESTIONARIO SUL COMPORTAMENTO DEL BAMBINO - Anni 6-18)**

*Per favore compili. Si accerti di rispondere a tutte le domande.*

0 = Non vero (per ciò che ne sa)		1 = In parte o qualche volta vero		2 = Molto vero o spesso vero	
1	2	1	2	1	2
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			

**Allegato 3. Scheda effetti collaterali**

SCHEDA EFFETTI COLLATERALI																	
Cognome e Nome:																	
SECCHENZA FAUCI			SECCHENZA OCULARE			STIPSI	NAUSEA	SONNOLENZA	ASTENIA e/o FACILE AFFATICAMENTO	TACHICARDIA							
L	M	G	L	M	G	L	M	G	L	M	G	L	M	G	L	M	G
SI			SI			SI	SI	SI	SI	SI	SI			SI			
NO			NO			NO	NO	NO	NO	NO	NO			NO			
L= LIEVE / M= MODERATO / G= GRAVE																	

**Allegato 4. Scheda di assunzione del farmaco**

SCHEDA DI ASSUNZIONE DEL FARMACO (OSSIBUTININA ER)			
Cognome e nome:			
MESE:	ORARIO	ORARIO	ORARIO
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Faezeh Javadi Larijani, Mastaneh Moghtaderi, Nilofar Hajizadeh, and Farahnak Assadi. Preventing Kidney Injury in Children with Neurogenic Bladder Dysfunction. *Int J Prev Med*. 2013 Dec; 4(12): 1359–1364.
- (2) Tom P. V. M. de Jong & Rafal Chrzan & Aart J. Klijn & Pieter Dik. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol* (2008) 23:889–896.
- (3) Abrams P., Cardozo L., Khoury S. Incontinence, 3rd International Consultation on Incontinence, June 26/29, 2004; Edition 2005, Vol. 1-2.
- (4) Chess-Williamms R., Chappel C.R. et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro, *J. Auton. Pharmacol.*, 21 (5-6): 243, 2001.
- (5) Stevens L., Chess-Williamms R., Chappel C.R. et al. Muscarinic receptor function in the idiopathic overactive bladder, *J. Urol.*, 171 (Suppl): 140 (abstract 527), 2004a.
- (6) Stevens L., Chappel C.R. et al. A comparison of muscarinic receptor-mediated function in the normal and neurogenic overactive bladder, *J. Urol.* 171 (Suppl.): 143 (abstract 535), 2004b.
- (7) Bhatia, N.N., Bradley, W.E. Neuroanatomy and physiology: Innervation of the urinary tract. In Raz S. *Female Urology*. Philadelphia, WB Saunders, 12-32, 1983.
- (8) Tang, P.C., Ruch, T.C. Localization of brainstem and diencephalon areas controlling the micturition reflex. *J Comp Neurol* 106: 213, 1956.
- (9) Nathan, P.W. The central nervous connections of the bladder. In Williams DI and Chisholm GD: *Scientific Foundations of Urology* Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1976, vol. 2, 51.
- (10) Bradley, W.E., Scott, F.B. Physiology of the urinary bladder. In Walsh PC Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. *Campbell's Urology*, 6th ed: Philadelphia, WB Saunders, 1992, 87.
- (11) Bauer SB. Neurogenic bladder: Etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:541–51.
- (12) Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: Medical treatment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:717–25.
- (13) Jakobsson B, Svensson: Transient pyelonephritic changes on 99m Tc DMSA scan for at least 5 months after infection. *Acta Paediatr* 86: 803–807, 1997.
- (14) J. Pannek (co-chair), B. Blok (co-chair), D. Castro-Diaz, G. del Popolo, J. Groen, G. Karsenty, T.M. Kessler, G. Kramer, M. Stöhrer. GUIDELINES ON NEURO-UROLOGY. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):81-8 (Text update April 2014).

- (15) Holzbeierlein J, Pope JC IV, Adams MC, Bruner J, Tulipan N, Brock JW III (2000) The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation. *J Urol* 164 (4):1336–1339.
- (16) Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE, Hirasig RA, den Ouden AL (2000) Prevalence of neural tube defects in births before and after promotion of periconceptional folic acid supplementation. *Ned Tijdschr Geneeskd* 144(36):1732–1736.
- (17) Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S. (2001) Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology* 20(2):138–143.
- (18) Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, De Jong TP (2006) Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 49:908–913.
- (19) Glott T, Stanghelle JK, Rand-Hendriksen S, Thyberg M, Melhus M, Braband K, Fjeld JG, Bakke A (2001) Follow-up of urinary tract problems in adults with myelomeningocele. *Tidsskr Nor Laegeforen* 121(10):1247–1251.
- (20) Ab E, Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TP (2004) Detrusor overactivity in spina bifida: how long does it need to be treated? *Neurourol Urodyn* 23(7):685–688.
- (21) Lottmann H, Traxer O, Aigrain Y, Melin Y (1999) Posterior approach to the bladder for implantation of the 800 AMS artificial sphincter in children and adolescents: techniques and results in eight patients. *Ann Urol (Paris)* 33(5):357–363.
- (22) Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TP (2003) Transvaginal sling suspension of bladder neck in female patients with neurogenic sphincter incontinence. *J Urol* 170(2 Pt 1):580–581; discussion 581–582.
- (23) Bülent Çetinel, Bulent Onal. Rationale for the Use of Anticholinergic Agents in Overactive Bladder With Regard to Central Nervous System and Cardiovascular System Side Effects. *Korean J Urol* 2013;54:806-815.
- (24) Witte LP, Mulder WM, de la Rosette JJ, Michel MC. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? *Curr Opin Urol* 2009;19:13-9.
- (25) Andersson K.E., Chapple C.R., Oxybutinin and the overactive bladder, *Worl. J. Urol.*, 19(5): 319, 2001.
- (26) Goldenberg MM. An extended-release formulation of oxybutynin chloride for the treatment of overactive urinary bladder. *Clin Ther.* 1999; 21(4):634–642.
- (27) Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:167-74.

- (28) Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:167-74.
- (29) Snyder HM, Arap S, Bloom D, Fisch M, Gonzalez R, Mitchell M, Nijman R, Woodhouse C (1999) Bladder outlet reconstruction in children for continence and dryness. In: Abrams P, Khoury S, Wein AJ (eds). *Incontinence*, Health Publication, Plymouth, pp 566–571.
- (30) Lemelle JL, Simo AK, Schmitt M (2004) Comparative study of the Yang-Monti channel and appendix for continent diversion in the Mitrofanoff and Malone principles. *J Urol* 172(5 Pt 1):1907–1910.
- (31) Abi-Hanna A, Lake AM. Constipation and encopresis in childhood. *Pediatrics in Review*. 1998. Vol. 19, no. 1, pp. 23–31.
- (32) Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol*. 1992 Nov;148(5 Pt 2):1703-5.
- (33) Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58:258.
- (34) Guys JM, Breaud J, Hery G, Camerlo A, Le Hors H, De Lagausie P. Endoscopic injection with polydimethylsiloxane for the treatment of pediatric urinary incontinence in the neurogenic bladder: Long-term results. *J Urol*. 2006;175:1106.
- (35) Lottmann HB, Margaryan M, Bernuy M, Grosz A, Aigrain Y, Lortat-Jacob S, et al. Long-term effects of dextranomer endoscopic injections for treatment of urinary incontinence: An update of a prospective study of 31 patients. *J Urol*. 2006;175:1485.
- (36) Snodgrass W, Barber T. Comparison of bladder outlet procedures without augmentation in children with neurogenic incontinence. *J Urol*. 2010;184:1775.
- (37) Metcalfe PD, Rink RC. Bladder augmentation: Complications in the pediatric population. *Curr Urol Rep*. 2007;8:152–6.
- (38) Dik P, Tsachouridis GD, Klijn AJ, Uiterwaal CSPM, de Jong TPVM (2003) Detrusorectomy for neuropathic bladder in patients with spinal dysraphism. *J Urol* 170:1351–1354.
- (39) Ab E, Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TP (2004) Detrusor overactivity in spina bifida: how long does it need to be treated? *Neurourol Urodyn* 23(7):685–688.
- (40) Riccabona M, Koen M, Schindler M, Beckers G, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB (2004) Botulinum-A toxin injection into the Answers: detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 171(2 Pt 1): 1.a 845–848.
- (41) Kari JA. Neuropathic bladder as a cause of chronic renal failure in children in developing countries. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:517–20.

- (42) Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:817–27.
- (43) Lehnert T, Weisser M, Till H, Rolle U. The effects of long-term medical treatment combined with clean intermittent catheterization in children with neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:335–41.
- (44) Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, Kontiokari T. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012 Feb 1;54(3):340-6. Epub 2011 Nov 18.
- (45) Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* (2003) 111:e382–e387.