



20-23/3/2014

Πορταριά, Πήλιο

Τελικά οι Λίθοι Διαλύονται

Ανδρέας Σκολαρίκος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Ουρολογίας
ΕΚΠΑ

ΚΑΜΙΑ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

The physicians...can defend themselves when unfortunate, but if we lithotomists have a mishap, we must run for our lives"

Pierre Franco, 16th century itinerant lithotomist

Τελικά Διαλύονται οι Λίθοι;

Πριν

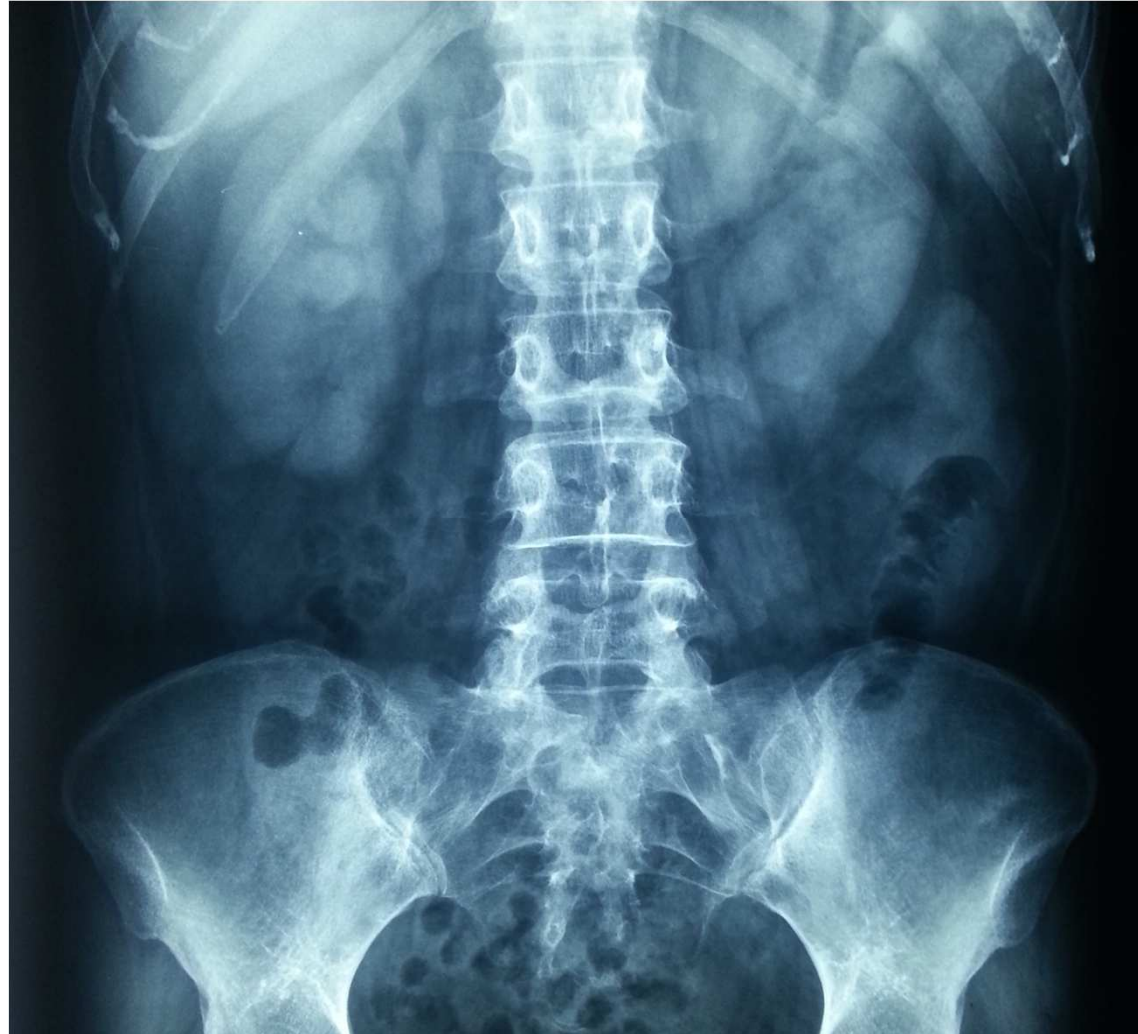
1 χρόνο !!!!! αλκαλοποίηση



Τελικά οι Λίθοι Διαλύονται?

ΛΙΘΟΣ

Ιουνιος 13



Χατζηδημητρίου

Τελικά οι Λίθοι Διαλύονται?

Νοεμβρίος 13

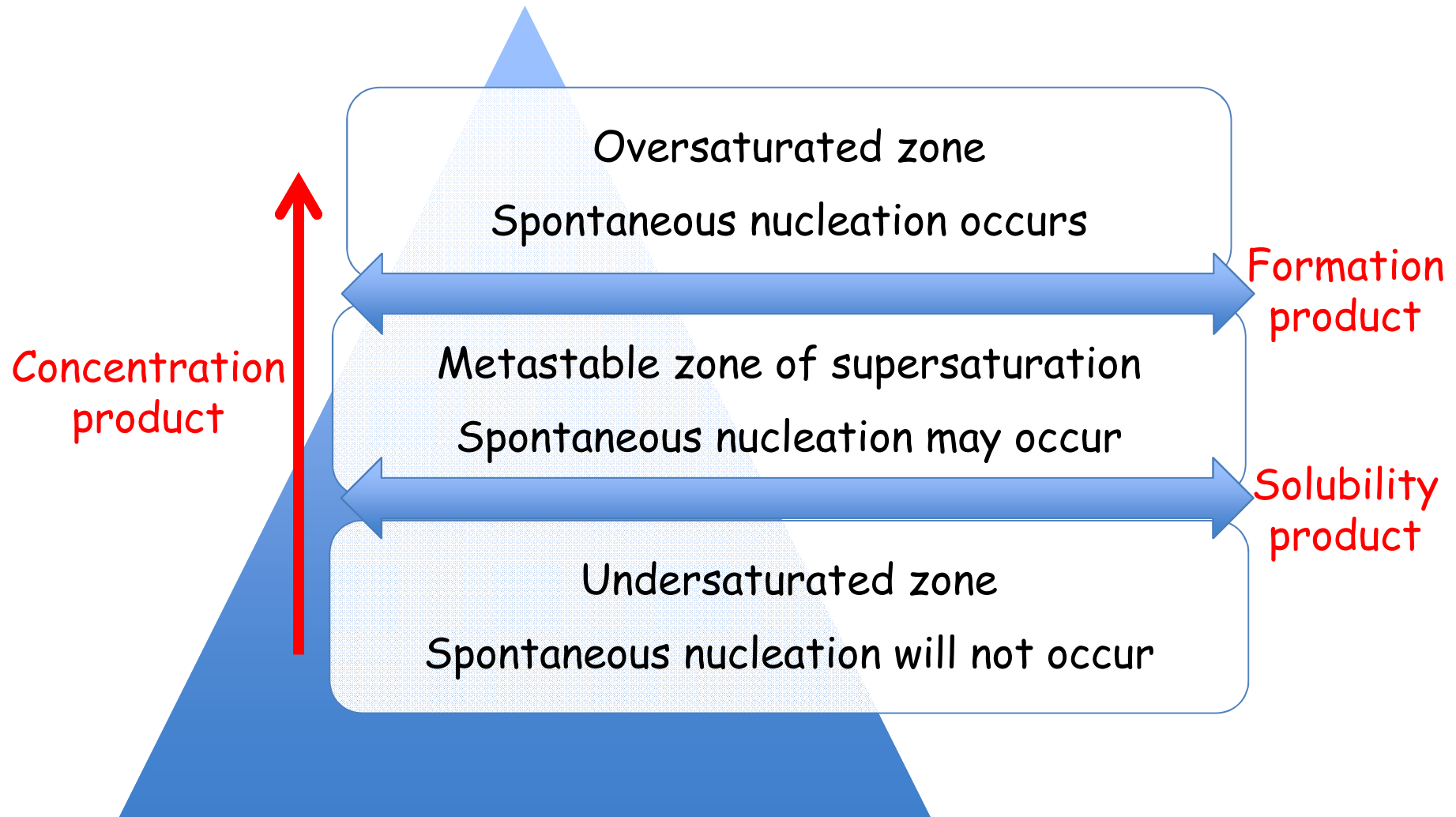


Φεβρουάριος 2014



Χατζηδημητρίου

States of Saturation



Παράγοντες που καθορίζουν εάν
ένας λίθος θα διαλυθεί ή όχι

Χημική σύσταση και Μοριακή δομή του λίθου

Στρουβίτης

↑ Άμορφα Άλατα



Οξαλικό Ασβέστιο

↑ Κρυσταλικά στοιχεία



Επιφάνεια Εκθροσης του Λίθου στον Χημολυτικό παράγοντα

↑ Συμπαγής Λίθος



Κατακερματισμένος λίθος



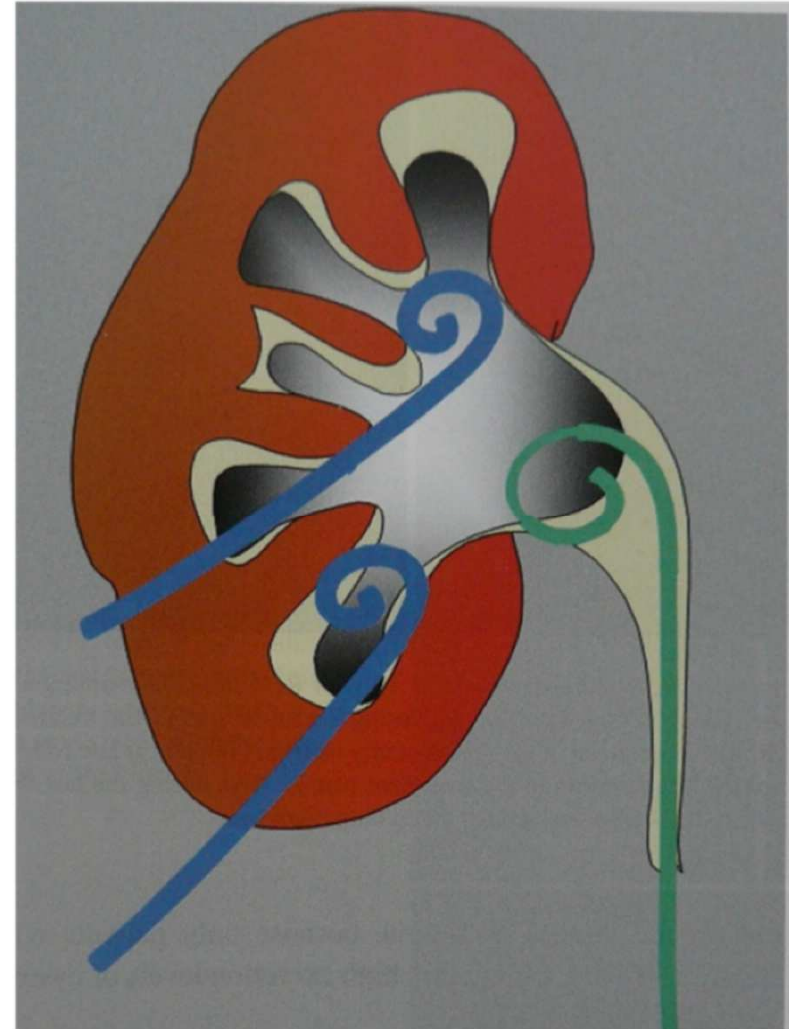
Χημόλυση - Πως;

- Μετατροπής του pH των ούρων
- Χορήγησης δεσμευτικών (chelation)
- Διαταραχής των δισουλφιδικών δεσμών
- Από του στόματος ή δια εκπλύσεως
(διουρητηρικά ή διαδερμικά), ενδοφλεβίως;

Tisselius Eur Urol 2001
Kallistratos Ther Woche 1997
Oosterlinck Act Urol Belg 1994

Ιδανικό Διάλυμα

1. Να είναι συμβατό με τους βιολογικούς ιστούς
2. Να μην προκαλεί κατακρήμνιση άλλων αλάτων
3. Να διαλύει τους λίθους σε εύλογο χρόνο
4. Να μην απορροφάται συστηματικά για να μην γίνει τοξικό





ΛΙΘΟΙ ΟΞΑΛΙΚΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

ΔΙΑΛΥΟΝΤΑΙ;

Λίθοι Οξαλικού Ασβεστίου

- ΔΕΝ ενδείκνυται η από του στόματος διάλυση τους
- Χρειάζονται ακραίες μεταβολές του pH (μεταξύ 1 και 2)
- EDTA διαλύει τους λίθους σε ποσοστό 30-66% (από ουρητηρικούς καθετήρες ή νεφροστομίες)
- Διαλύει το ουροθήλιο

Burns J Urol 1987

Heap Med J Aus 1976

Timmermann A Kallistratos J Urol 1966

Λίθοι Οξαλικού Ασβεστίου

- Παρόλα αυτά η βιβλιογραφία στηρίζει την διάλυση και τον καθαρισμό των συγκριμάτων μετά από SWL και τη μείωση των υποτροπών με τη χορήγηση κιτρικού καλίου

Fine J Urol 1995

Cicerello J Urol 1994

Soygour J Endourol 2002

Tekin J Urol 2002

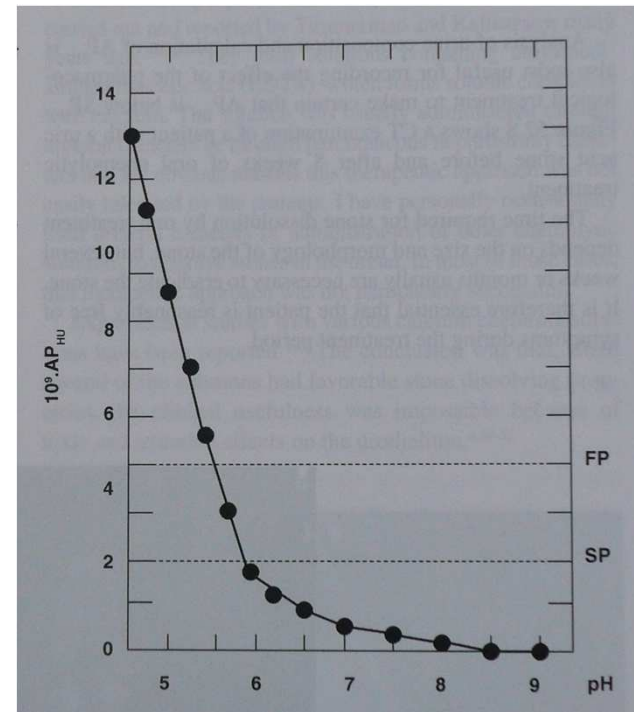


ΛΙΘΟΙ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

ΘΕΡΑΠΕΪΑ ΑΠΌ ΤΟΥ ΣΤΌΜΑΤΟΣ

Γιατί;

pH	Solubility
5.0	6-8 mg / 100 ml
5.0-6.5	80-90 mg / 100 ml
7	158 mg / 100 ml



Πώς;

Ουσία	Δοσολογία
Διττανθρακικό Νάτριο	600-100mg tid/qid 2-4gr/tid
Κιτρικό κάλιο	15-30meq/tid,qid/d 6-10mmol/tid
Αλλοπουρινόλη	300mg

Διττανθρακικό Νάτριο ή Κιτρικό κάλιο ?

- $\uparrow \text{Na} \rightarrow \uparrow \text{Ca}$ στα ούρα $\rightarrow \uparrow$ Λίθοι Οξαλικού Ασβεστίου
- ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΜΕΛΕΤΗ!!!
- Το κιτρικό κάλιο \downarrow τον υπερκορεσμό του $\text{Ca}_{\text{ούρων}}$ σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο με το Ca το οποίο είναι πιο διαλυτό από το οξαλικό ασβέστιο



Meyer Invest Urol 1975

Tiselius Urol Res 1993

Potassium citrate preparations

Drug	Trade name
Potassium citrate/sodium citrate	Citrolith Tablets
Potassium citrate/citric acid	K Liquid
Potassium citrate/citric acid	Cytra Polycitra K liquid
Potassium citrate/citric acid/ sodium citrate	Polycitra LC Liquid
Potassium citrate/citric acid/ sodium citrate	Polycitra syrup
Potassium citrate/citric acid/ sodium citrate	Cytra 3 syrup
Potassium citrate	Polycitra crystals
Potassium citrate	Urocit-K (wax matrix tablet)
Sodium citrate/citric acid	Bicitra

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΓΟΡΑ

Potassium citrate	Citrolithin (Sodium citrate, citric acid, potassium citrate)	CHEMIPHARMA
Tripotassium citrate + Trimagnesium citrate	LITHOS	NESTLE Meditrina
Potassium citrate monohydrate Potassium bicarbonate	EXERET (1080+2000 mg/tab)	INTERMED ABEE
Trometamol	THAM-KOHLER 3m 7,268 G/ 20ml	IΦET AE
Penicillamine	Penicillamine/IΦET (250mg/cap)	IΦET AE
Alpha-mercaptopropionylglycine (tiopronin)	Thiola (100mg/tab) Thiola (250mg/tab)	IΦET AE
Allopurinol	100mg/tab	ELPEN AE KOTTEP AE
	300MG/tab	KOTTEP AE
Potassium chloride	10%	DEMO FRESENIUS KABI HELLAS

Πότε;

- Πρωτογενώς, 80% SFR
(1 εκατοστό ανά μήνα)

Lee Urol Int 1993

Rodman 1996

Moran Urology 2002

Norlen Scan J Urol Nephrol 1995

Chutai J Pakistan Med Assoc 1992

Rodman J Urol 1984

Sharma J Urol 1992

Tung Ann Acad Med Singapore 1984

Funahashi Hinyokika 2006

- Μετά από SWL 80-100%
SFR (RCTs)

Cicerello J Urol 1994

Soygur J Endourol 2002

- Μετά από PNL

Kang J Urol 2007

300mg Αλλοπουρινόλης και 7 mpoι x 3 κιτρικού καλίου

Αρχικά



Μετά από 8 εβδομάδες





ΛΙΘΟΙ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΉ ΘΕΡΑΠΕΪΑ

Πότε;

- Όταν η per os αγωγή δεν είναι ανεκτή
- Πρωτογενώς διαδερμικά, 100% SFR (4-18 ημέρες)
- Μετά από SWL με διαδερμική νεφροστομία

Lee Eur Urol 2001

Nummi Scand J Urol Nephrol 1973

Vandeursen Urol Int 1991

Breuel Z Urol Nephrol 1988

Πώς;

Ουσία	Δοσολογία
Διάλυμα Lactate	1/6M ενδοφλέβια
Διττανθρακικό νάτριο (pH 7.0-9.0)	Διαδερμικά
Tromethamine (THAM and THAM -E) (pH 8.6/10.5)	0.3-0.6 mol/L Διαδερμικά
Tromethamine + Chlorexidine	0.1mol/L + 0.02% Διαδερμικά

Vandeursen Urol Int 1991
Breuel Z Urol Nephrol 1988
Lee Eur Urol 2001

Bernando UCNA 2000
Lewis J Urol 1981
Lee Urol Int 1993

Παρασκευή του THAM για διάλυση λίθων ουρικού οξέος και κυστίνης

	THAM 0.3 mol/L	THAM 0.6 mol/L
Sterile water (ml)	800	800
Trometamol 3.3 mol/L (ml)	90	180
Sodium Chloride (mmol)	30	30
Potassium Chloride (mmol)	30	5

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΓΟΡΑ

Potassium citrate	Citrolithin (Sodium citrate, citric acid, potassium citrate)	CHEMIPHARMA
Tripotassium citrate + Trimagnesium citrate	LITHOS	NESTLE Meditrina
Potassium citrate monohydrate Potassium bicarbonate	EXERET (1080+2000 mg/tab)	INTERMED ABEE
Trometamol	THAM-KOHLER 3m 7,268 G/ 20ml	IΦET AE
Penicillamine	Penicillamine/IΦET (250mg/cap)	IΦET AE
Alpha-mercaptopyrionylglycine (tiopronin)	Thiola (100mg/tab) Thiola (250mg/tab)	IΦET AE
Allopurinol	100mg/tab	ELPEN AE KOTTEP AE
	300MG/tab	KOTTEP AE
Potassium chloride	10%	DEMO FRESENIUS KABI HELLAS



ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΛΙΘΟΙ

ΘΕΡΑΠΕΪΑ ΑΠΌ ΤΟΥ ΣΤΌΜΑΤΟΣ



MAP;struvite

10-15% των Λίθων

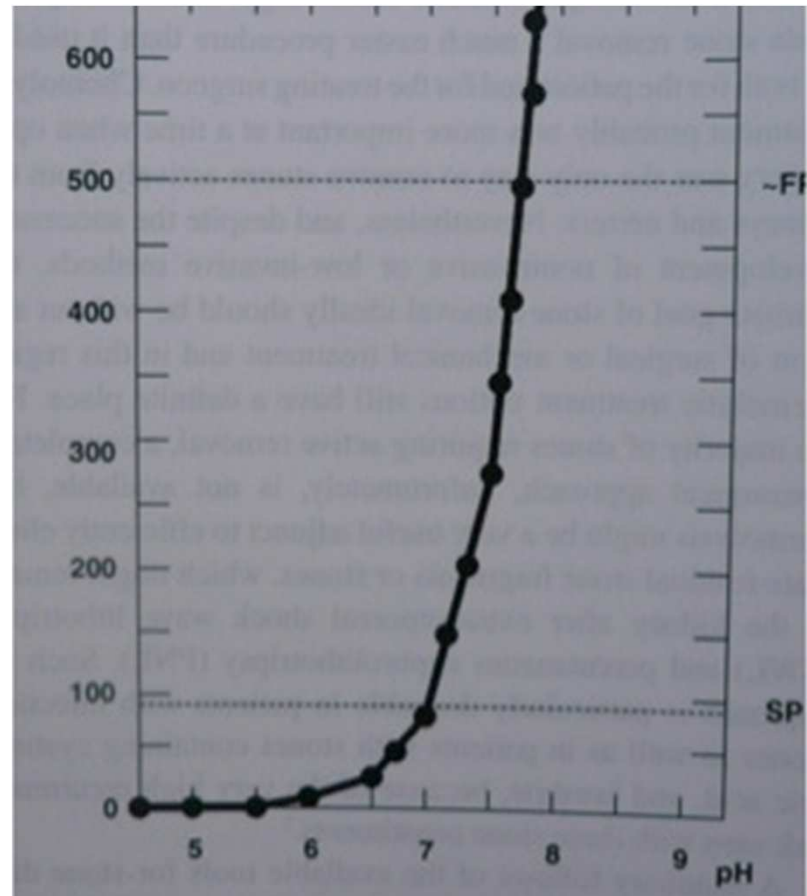


CarbAp

HAP



Γιατί;



Οι λιθοι στρουβίτη διαλύονται σε όξινο pH

Πώς;

Ουσία	Μειονεκτήματα
Αναστολείς Ουρεάσης (ΑΗΑ) 250mg bid (3-4 w) → 250mg tid	Δεν διαλύουν τελείως το λίθο Ανεπιθύμητες ενέργειες Αντένδειξη σε ΧΝΑ και εγκυμοσύνη
Χλωριούχο αμμώνιο	Μακροπρόθεσμα μη αποτελεσματικό
Θειώδες αμμώνιο	Καθαρτική δράση
Νιτρώδες Αμμώνιο	Δυνητικά εκρηκτικό

Griffith Eur Urol 1991

Traxer J Urol 2001
Rector J Clin Invest 1955
Pizzarelli Nephron 1987



ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΛΙΘΟΙ

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΉ ΘΕΡΑΠΕΪΑ

Πώς;

Ουσία	Δοσολογία
Διάλυμα Suby G (4% κιτρικό οξύ, οξειδίο του μαγνησίου και διττανδρακικό νάτριο) pH:4	100ml διαλυμένο σε 500ml 0.9% NaCl
Διάλυμα Hemiacidrin (Renacidin™) (κιτρικά, μαλονικά και γλυκονικά οξέα καθώς και υδροκαρβονικό μαγνήσιο) pH:4	10% Renacidin 120ml/h
Κιτρικό οξύ (Διάλυμμα R)	

Cato J Urol 1974
Fostvedt J Urol 1963
Mulvaney J Urol 1962

Gonzalez J Endourol 2012
Suby G, Albright F NEJM 1943

Dretler J Urol 1984
Joshi Eur Urol 2001

Σκευάσματα



Πότε;

- **Πρωτογενώς Σπάνια**

Dretler J Urol 1984

- **46 ασθενείς**

52% SFR στον ουρητήρα

50% SFR στην κύστη

Mulvaney J Urol 1960

- **119 ασθενείς με SCI**

43% SFR

22% partial SFR

70 ημέρες

Υποτροπή 23% στα 2 χρόνια

Comarr Proc Vet Adm SCIConf 1971

Palmer J Urol 1987

- **Μετά από SWL με
διαδερμική χορήγηση**

- **150 ασθενείς**

77%-90% SFR

32 ημέρες θεραπείας

Υποτροπή 11-20%

Tisselius Scand J Urol Nephrol 1999

Sheldon UCNA 1982

Spirnak J Urol 1988

- **Μετά από PNL**

Kachrilas Urolithiasis 2013

Χημόλυση φλεγμονωδών λίθων μετά από PNL

- **Medline 58 μελέτες**

(43 σειρές -15 ανασκοπήσεις)

- **2001-2011: 29 ασθενείς**

(17 θήλειες), με φλεγμονώδη κοραλλιοειδή (πλήρη 10, μερική 14) λιθίαση ή με λίθους >15 χιλ (4 ασθενείς)

- **Οι ασθενείς κρίθηκαν αυξημένου κινδύνου για επιπλέον θεραπεία στο μέλλον**

Kachrilas Urolithiasis 2013

SFR

- 55.1% πλήρη
- 27.5% μερική (1/2 <4mm)

Ακολούθησε SWL

Follow-up: 5.2 years (1-11)

Υποτροπή:

- 1 SF pt (6%)
- 3/8 (37.5%) RFr

Επιπλοκές

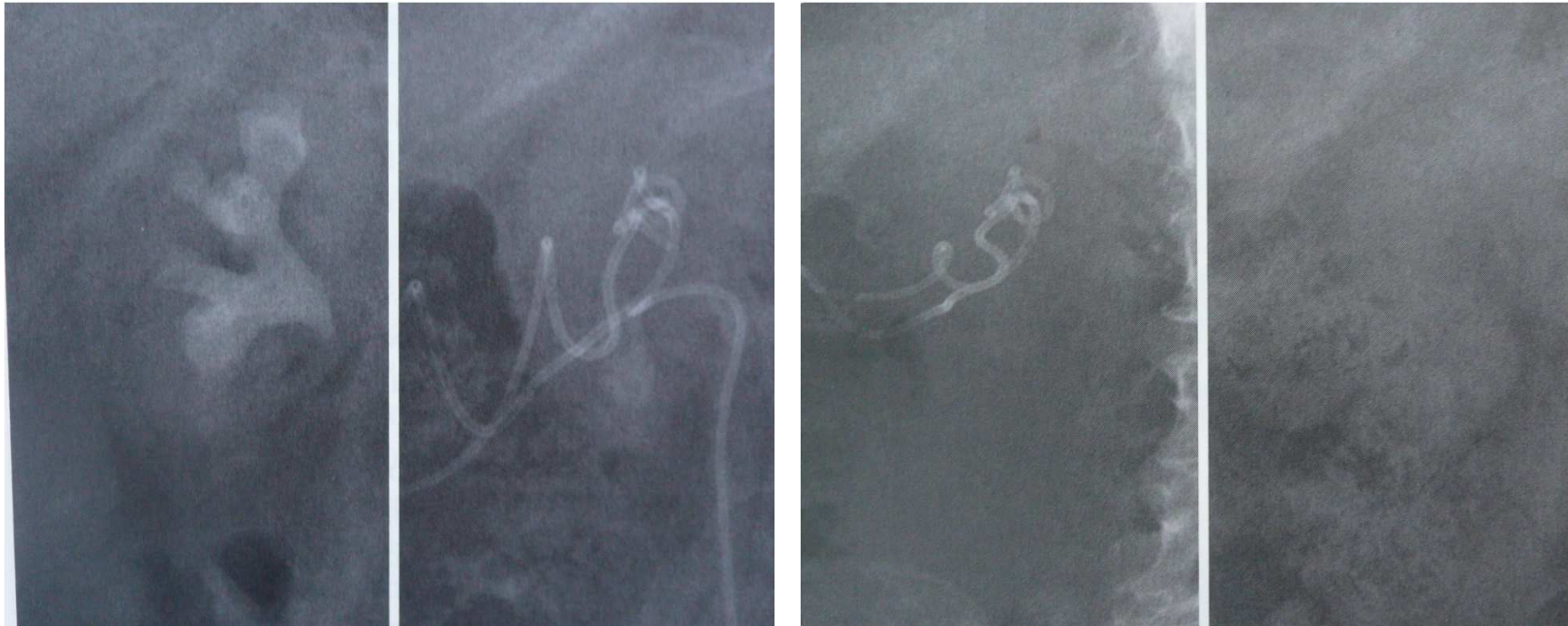
- 3pts Πυρετό
- 2 pts Χημική κυστίτιδα και διακοπή

Kachrilas Urolithiasis 2013

76-χρονη γυναίκα 2175mm² 10800SWs 4SWL 13L Renacidin 21
days of Tx 7 as an outpatient

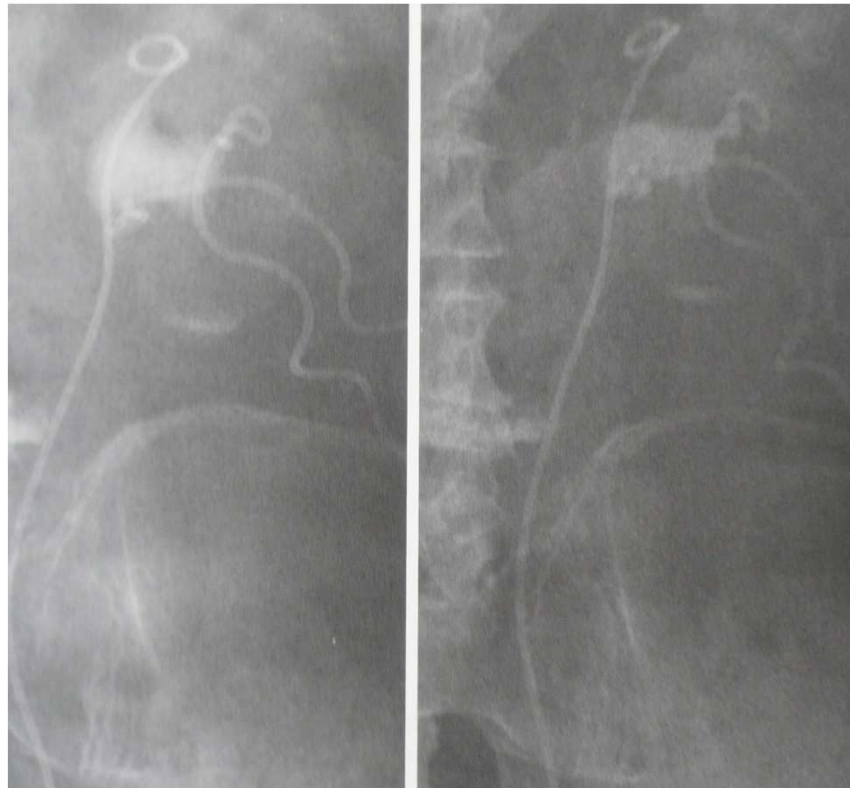
Before Tx and Initial Part

**Before removal of Tube and
During Follow-up**

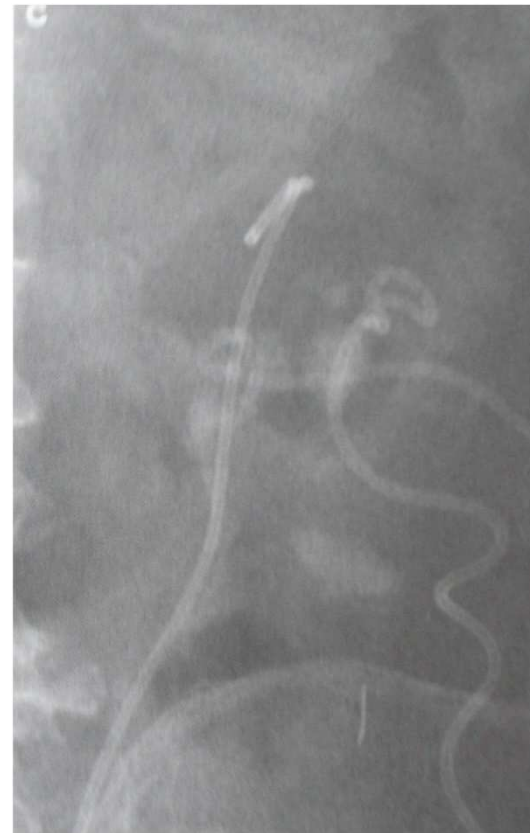


69-years old with CP-lesion NOT suitable for PNL
3022mm² 6 weeks 4 SWLs 10900 SWs 25L Renacidin

Before 1st ESWL and after 5 days

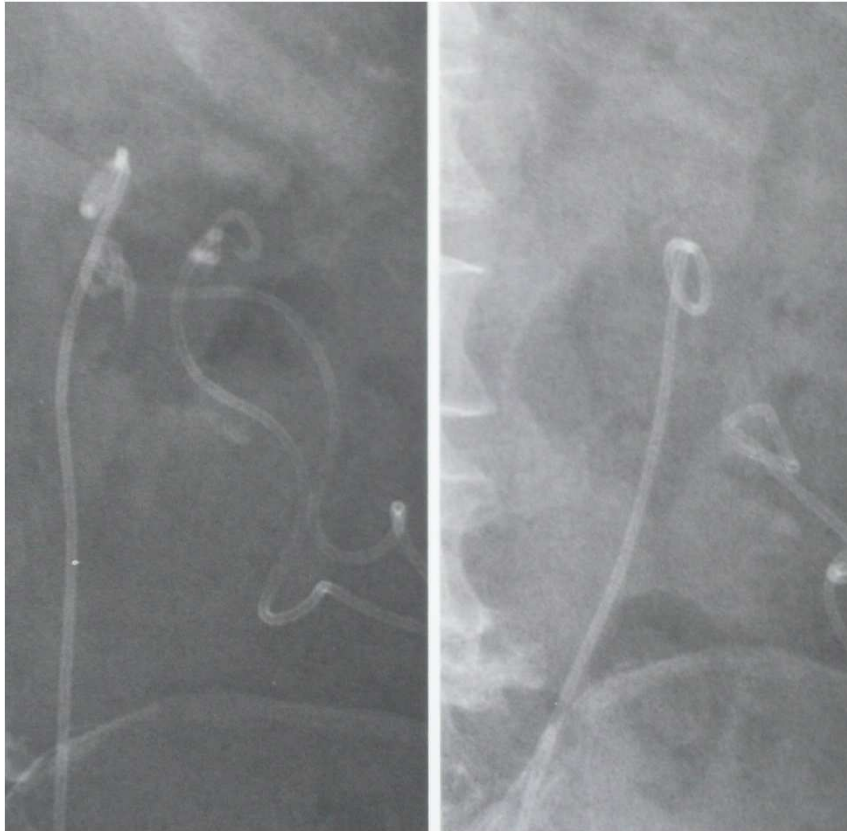


8 days



69-years old with CP-lesion NOT suitable for PNL
3022mm² 6 weeks 4 SWLs 10900 SWs 25L Renacidin

19 days and end of Tx



2 months Follow-up



ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

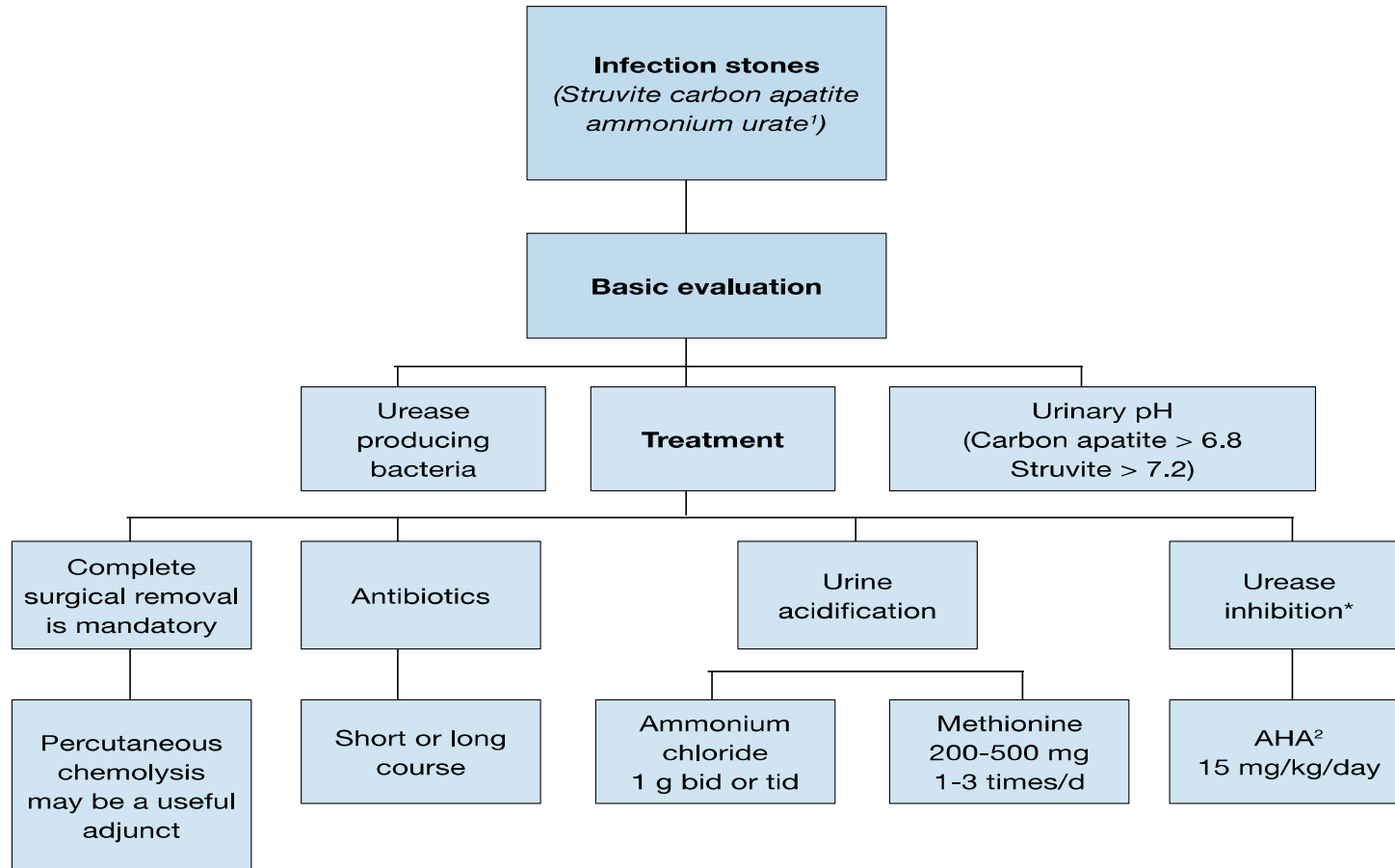
- Renacidin
- 6 Θάνατοι 1960
- Το FDA την απαγορεύει
- Αποδείχτηκε ότι οφειλόταν σε «βουλωμένους καθετήρες» και πιέσεις >80εκ H₂O
- Το FDA το ενέκρινε για την πρόληψη το σχηματισμού και της διάλυσης ασβεστώσεων σε καθετήρες στην ουροδόχο κύστη
- Τελικά 27 χρόνια αργότερα το ενέκρινε και για τους φλεγμονώδεις λίθους του νεφρού ή της κύστης.

Fostvedt J Urol 1963
Mulvaney J Urol 1962

Gonzalez J Endourol 2012

Παρακολούθηση

Figure 7: Diagnostic and therapeutic algorithm for infection stones



¹ Discussed with uric acid stones, 4 acetohydroxamic acid

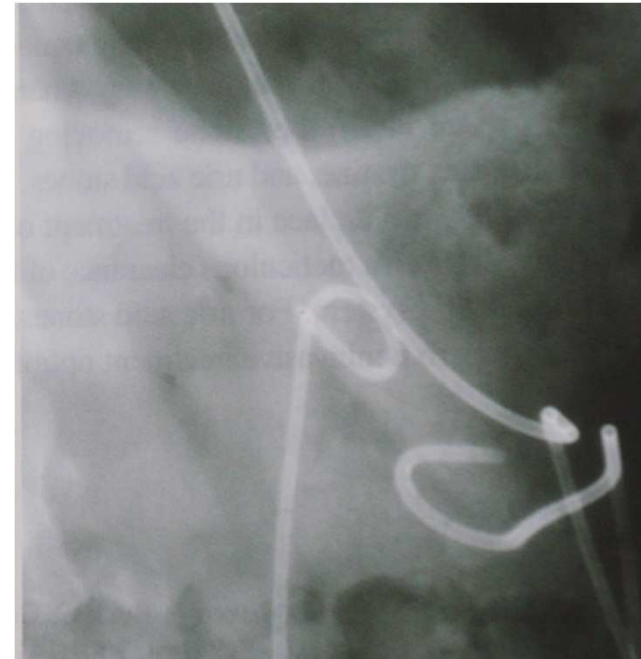
* When nationally available.

Λίθος βρουσίτη (calcium hydrogen phosphate) ΥΠΟ SWLs και Renacidin

Πριν



Μετά



Η στρόγγυλη επιφάνεια τους δεν βοηθά στη διάλυση αλλά η χημόλυση
είναι εξαιρετικά χρήσιμη στα συγκρίματα βρουσίτη

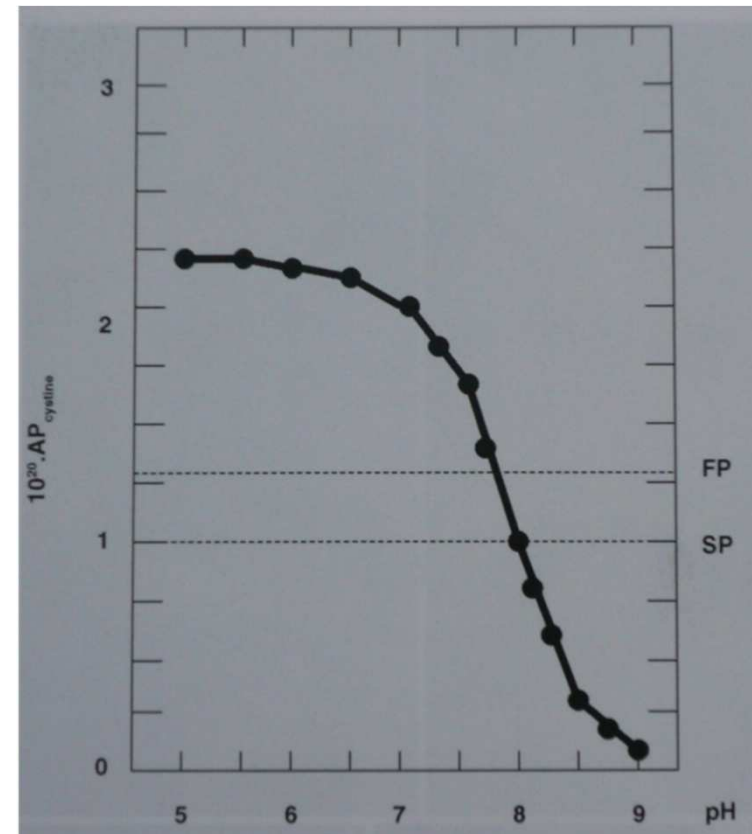


ΛΙΘΟΙ ΚΥΣΤΙΝΗΣ

ΘΕΡΑΠΕΪΑ ΑΠΌ ΤΟΥ ΣΤΌΜΑΤΟΣ

Γιατί;

pH	Solubility
8	1000mg/L



Gupta Urology 1995

Πώς;

Medical Management of Cystine Calculi

<i>Dietary</i>	Moderate protein intake
	Low salt intake (<2g/d)
	Hydration (SG <1.010)
<i>Urine Alkalinization</i>	pH 6.5-7
	Sodium bicarbonate (650-1950 mg PO q4h)
	Potassium Citrate (60-80 mEq/d)
<i>Thiol derivatives</i>	D-Penicillamine (250-500 mg QID) (σε συνδυασμό με βιταμίνη Β6 50mg/d)
	Alpha mercaptopropionylglycine (400mg/d divided and then 800-1200mg)
	Bucillamine
<i>ACE Inhibitors</i>	Captopril

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΓΟΡΑ

Potassium citrate	Citrolithin (Sodium citrate, citric acid, potassium citrate)	CHEMIPHARMA
Tripotassium citrate + Trimagnesium citrate	LITHOS	NESTLE Meditrina
Potassium citrate monohydrate Potassium bicarbonate	EXERET (1080+2000 mg/tab)	INTERMED ABEE
Trometamol	THAM-KOHLER 3m 7,268 G/ 20ml	IΦET AE
Penicillamine	Penicillamine/IΦET (250mg/cap)	IΦET AE
Alpha-mercaptopropionylglycine (tiopronin)	Thiola (100mg/tab) Thiola (250mg/tab)	IΦET AE
Allopurinol	100mg/tab	ELPEN AE KOTTEP AE
	300MG/tab	KOTTEP AE
Potassium chloride	10%	DEMO FRESENIUS KABI HELLAS



ΛΙΘΟΙ ΚΥΣΤΙΝΗΣ

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΉ ΘΕΡΑΠΕΪΑ

Πώς;

Irrigation Solution of Cystine Calculi

Trihydroxymethyl aminomethane (THAM) pH: 8.5-9.0	0.3-0.6mol/L
N-acetylcysteine	200mg/L
N-acetylcysteine in THAM	0.3M

Παρασκευή του THAM για διάλυση λίθων ουρικού οξέος και κυστίνης

	THAM 0.3 mol/L	THAM 0.6 mol/L
Sterile water (ml)	800	800
Trometamol 3.3 mol/L (ml)	90	180
Sodium Chloride (mmol)	30	30
Potassium Chloride (mmol)	30	5

Παρασκευή της ακετυλοκυστεΐνης για διάλυση λίθων κυστίνης

Acetylcysteine (200mg/ml)	100ml
Tribonate ^a	500ml
Sterile water	400ml
^a The composition of tribonate is as follows: trometamol 36g/L, sodium bicarbonate 13g/L, acetic acid 2.8g/L	

ΠΟΙΟΥΣ;

Smooth type cystine -S



Rough type cystine-R
(SWL + Chemolysis)



Hayase J Urol 1980
Stark J Urol 1980
Tseng J Urol 1982

Πότε;

- Πρωτογενώς Σπάνια
- 11 ασθενείς εναλλακτικά του χειρουργείου
- Tromethamine-E
- 6-42 ημέρες
- 7 πλήρη διάλυση
- 3 αποτυχίες

Dretler J Urol 1984

- 9 ημέρες διάλυσης χρειάζονται για την διάλυση ενός εκατοστού του λίθου
- 6 μήνες μπορεί να χρειαστούν για την πλήρη διάλυση

- Μετά από SWL με διαδερμική χορήγηση
- Η SWL αύξησε την επιφάνεια της πέτρας και μείωσε τον χρόνο έως τον κατακερματισμό στο 50%

Schmeller J Urol 1984

- Μετά από PNL

- Ο συνδυασμός PNL ή SWL με χημόλυση για νεφρικούς λίθους κυστίνης >1.5cm αύξησε τα SFR και ελλάτωσε τις υποτροπές

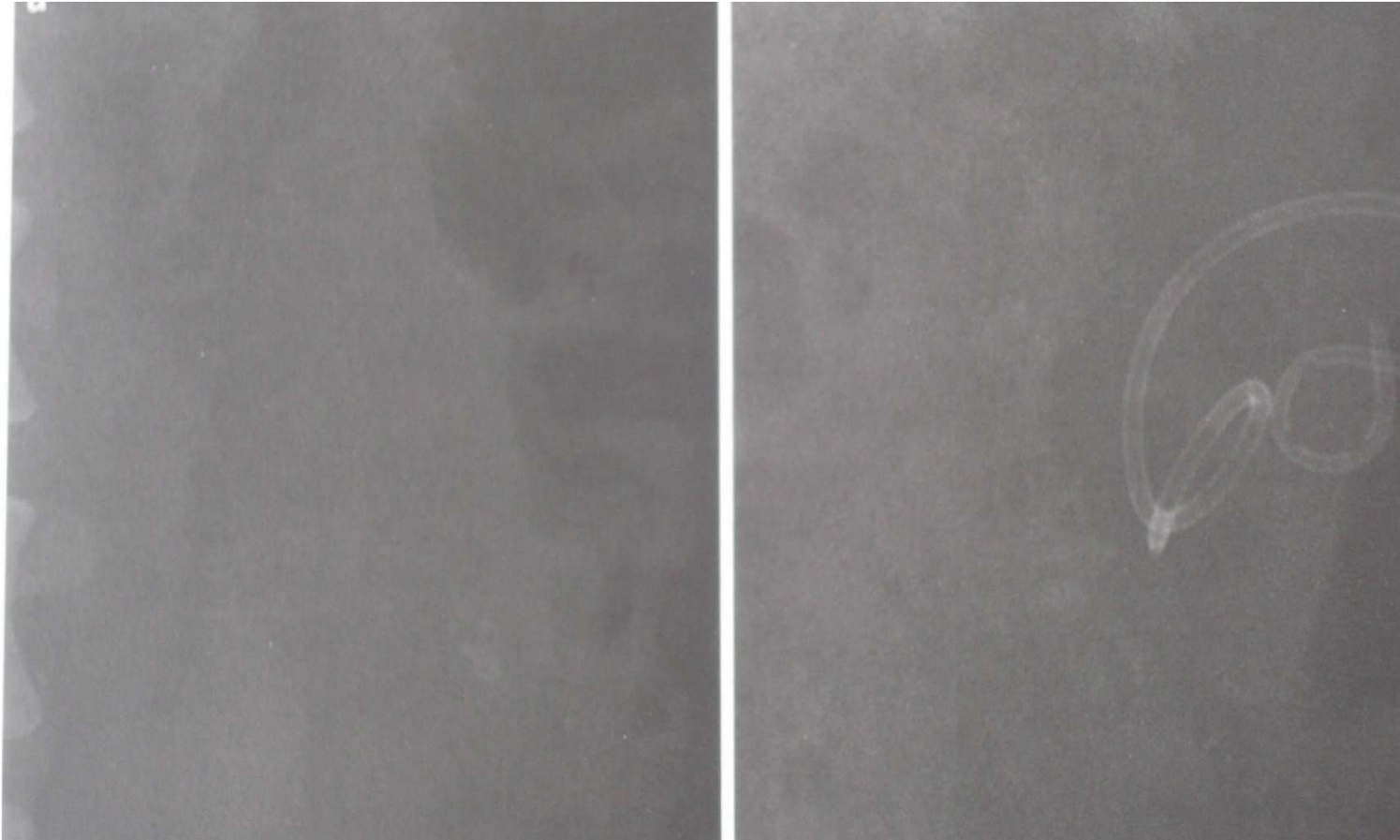
Hayase J Urol 1980

Stark J Urol 1980

Tseng J Urol 1982

Schmeller J Urol 1984

**SWL and chemolysis of multiple cystine stones in a patient
without any compliance to any other treatment**



**5 SWLs 17500SWs outpatient daytime chemolysis with 24 L
of acetylcystein and 23 L THAM solutions (in total 34
irrigation sessions) Stone free**

5.4.2 Oral chemolysis

Oral chemolitholysis is efficient only for uric acid calculi, and is based on alkalinisation of urine by application of alkaline citrate or sodium bicarbonate (3-6).

When chemolitholysis is planned, the pH should be adjusted to 6.5-7.2. Within this range chemolysis is more effective at a higher pH, which, however, might lead to calcium phosphate stone formation.

In case of uric acid obstruction of the collecting system, oral chemolysis in combination with urinary drainage is indicated (7). A combination of alkalinisation with tamsulosin seems to achieve the highest SFRs for distal ureteral stones (8).

Table 11: Methods of percutaneous irrigation chemolysis

Stone composition	Refs.	Irrigation solution	Comments
Struvite Carbon apatite	1-6	10% hemiacidrin, pH 3.5-4, Suby's G	Combination with SWL for staghorn stones. Risk of cardiac arrest due to hypermagnesaemia.
Brushite	7	Hemiacidrin Suby's G	Can be considered for residual fragments.
Cystine	8-13	Trihydroxymethyl aminomethane (THAM; 0.3 or 0.6 mol/L), pH 8.5-9.0, N-acetylcysteine (200 mg/L)	Takes significantly longer time than for uric acid stones. Used for elimination of residual fragments.
Uric acid	10,14-18	THAM (0.3 or 0.6 mol/L), pH 8.5-9.0	Oral chemolysis is the preferred option.

Irrigation chemolysis appears to the panel to be used rarely, probably because of the complexity of the technique and the possible side effects.



20-23/3/2014

Πορταριά, Πήλιο

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ