



Εικονικός ασθενής 5: Ακράτεια ούρων

Απόστολος Αποστολίδης
Αναπλ. Καθηγητής Ουρολογίας – Νευροουρολογίας Α.Π.Θ.
Β' Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ



Έντυπο δήλωσης συμφερόντων



- Πολυκεντρικά ή αυτόνομα ερευνητικά πρωτόκολλα
- Συμβουλευτική
- Τιμητική αμοιβή για ομιλίες
- Κάλυψη συνεδριακών συμμετοχών

Astellas Pharma, Inc.

Pfizer Inc.

Μαυρογένης Ελλάς

Galenica

Pierre Fabre medicament

Sieger-Pharma

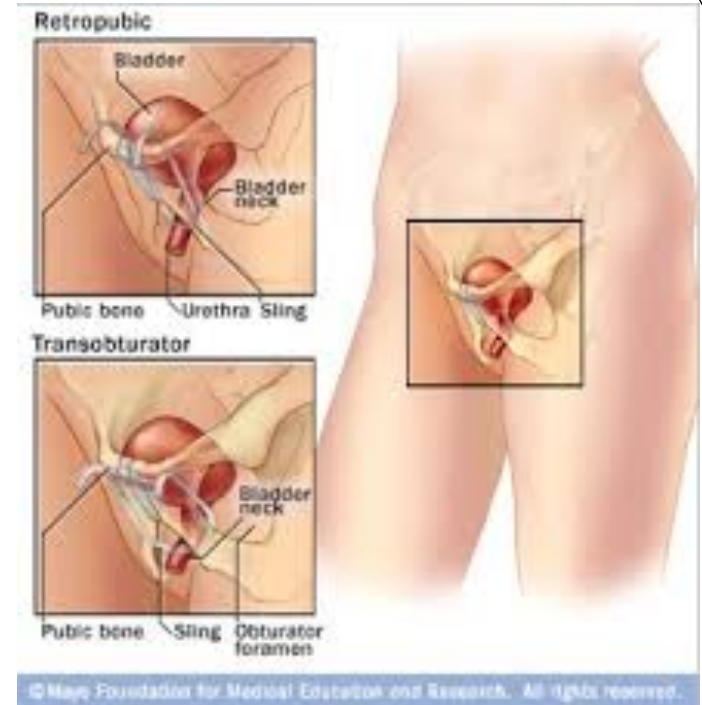
Ουρολογικό ιστορικό

- Γυναίκα 58 ετών
- Ακράτεια ούρων – 3 σερβιέτες την ημέρα
- Ημέρα:
 - Συχνουρία (ανά ½-1 ώρα) – επιτακτική ούρηση ± ακράτεια
 - Ακράτεια μετά από βήχα, γέλιο (λίγες σταγόνες), και σε οικοκυρικές εργασίες, κυρίως όταν ‘είναι ανοικτή η βρύση’
 - Χωρίς καύσος ουρήσεως ή επώδυνη κύστη κατά την πλήρωση
 - Σπάνια επεισόδια ουρολοιμώξεων – χωρίς εξέταση ούρων την τελευταία 2ετία
- Νυκτουρία (×2-3) – απώλεια ούρων κατά την έγερση από το κρεβάτι και πορεία για την τουαλέτα
- Απώλεια ούρων και κατά την σεξουαλική επαφή
- Διάρκεια συμπτωμάτων: 5ετία τουλάχιστον – επιδείνωση το τελευταίο έτος



Ιατρικό ιστορικό

- Γυναικο-ουρολογική εκτίμηση:
 - 2 φυσιολογικοί τοκετοί
 - Υπερκινητικότητα της ουρήθρας (-)
 - Ισχύς μυών πυελικού εδάφους: 3/5
 - Κυστεοκήλη 1^{ου} – 2^{ου} βαθμού σε Valsalva
 - Στρες τεστ: ήπια (+) σε όρθια θέση, κύστη «γεμάτη», μετά από 3-4 επαναλήψεις βήχα
- Σ/Δ από 3ετίας (ρυθμίζεται με φαρμακοθεραπεία)
- Αρτ. υπέρταση υπό αγωγή από 3ετίας
- Κήλες μεσοσπονδύλιων δίσκων (O₃-O₄, O₄-O₅)
- Ιστορικό νυκτερινής ενούρησης ως 9 ετών
- Ύψος: 164 cm, Βάρος 71 kg



Κοινωνικό ιστορικό

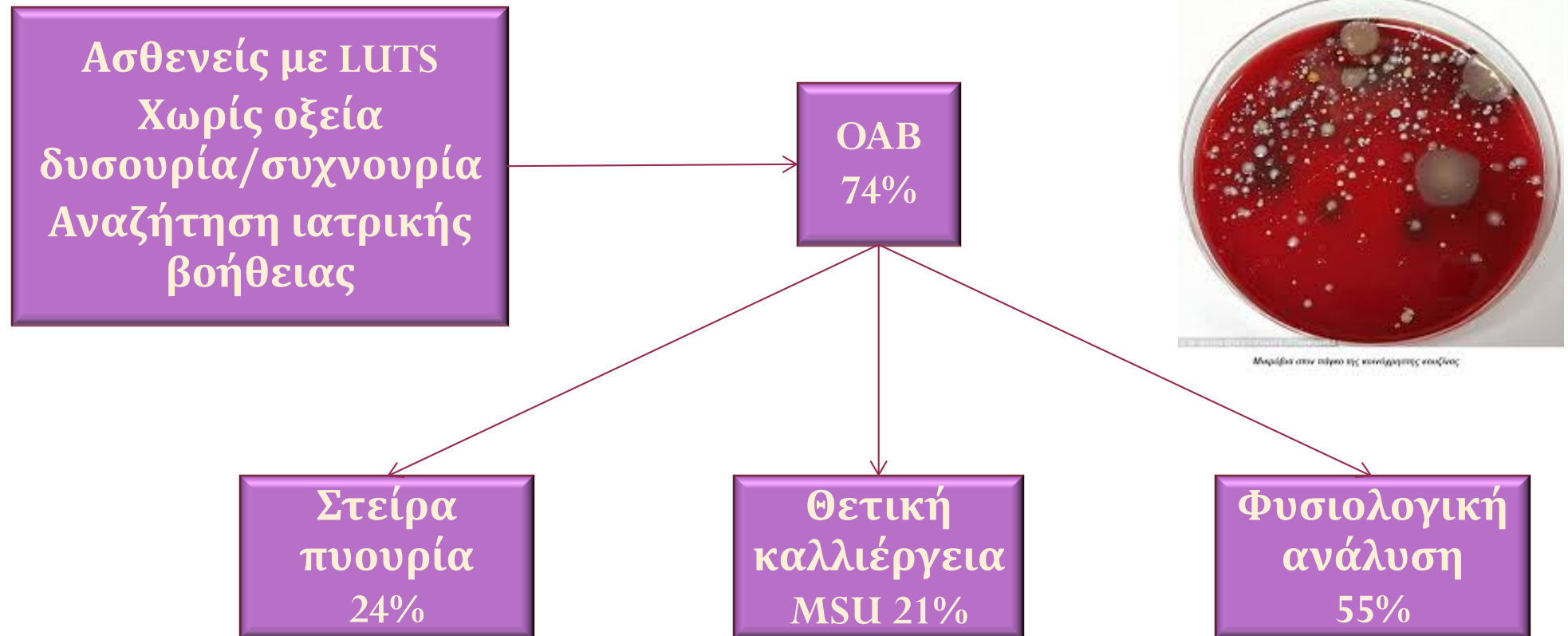
- Απόφοιτος ΤΕΙ
- Δημοτική υπάλληλος
- 30 χρόνια γάμου
- 2 εγγόνια
- Κοινωνικά δραστήρια
- Πίνει 3 καφέδες την ημέρα και της αρέσει το νερό
- 'Δεν μπορώ να πάω πουθενά αν δεν γνωρίζω από πριν πού έχει τουαλέτες, στη δουλειά αισθάνομαι τρομερή αμηχανία για το πρόβλημά μου, δεν μπορώ να κρατήσω τα εγγόνια μου, δεν μπορώ να πάω εκδρομές με τις φίλες ή το σύζυγό μου, αισθάνομαι συνέχεια ότι μπορεί να μυρίζω και ότι θα γίνω απωθητική και για το σύζυγό μου'

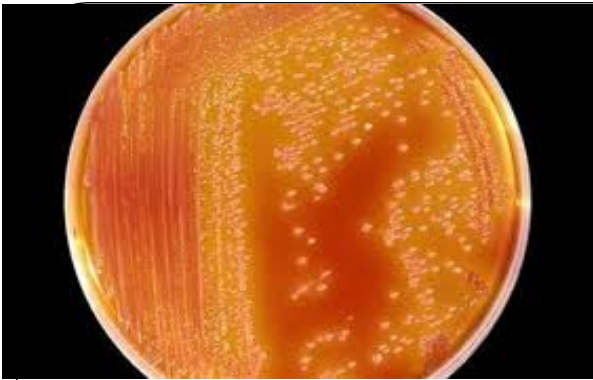


Διαγνωστική προσέγγιση

- Γενική – καλλιέργεια ούρων
- Ημερολόγιο ούρησης (διάγραμμα συχνότητας/όγκων ουρήσεων, ημερολόγιο κύστης)
- Υπερηχογράφημα νεφρών – κύστεως
- Ουροροομετρία + Υπολειπόμενο μετά ούρηση
- Κυστεοσκόπηση
- Πλήρης ουροδυναμικός έλεγχος
- Νευρολογική εξέταση

Μη ανιχνεύσιμη βακτηριουρία / ουρολοιμώξεις σε OAB ασθενείς





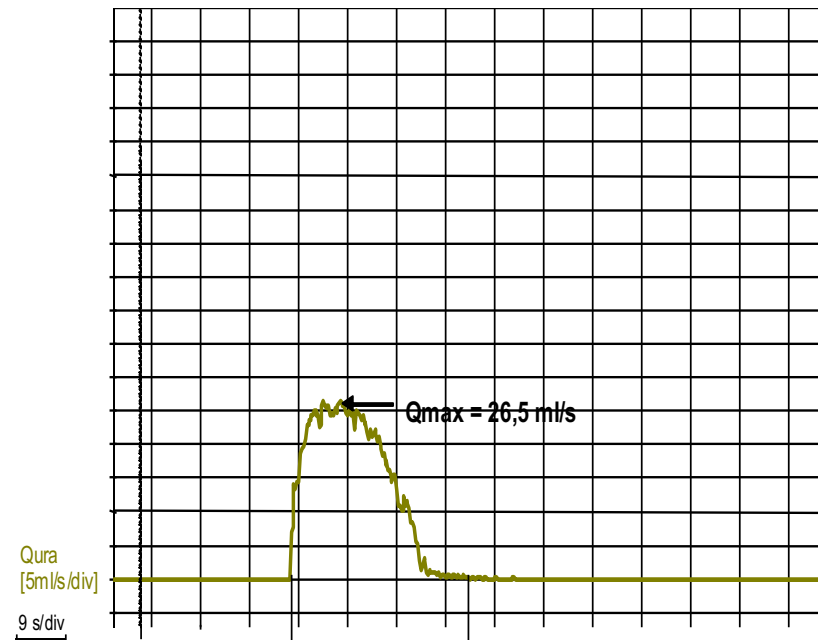
Επιπολασμός “χαμηλής” βακτηριουρίας σε γυναίκες με ακράτεια

- Προοπτική, διασταυρούμενη μελέτη συχνότητας βακτηριουρίας $\geq 10^3$ CFU/ml σε δείγματα καθετηριασμού
- N=213
- **Τετραπλάσια πιθανότητα βακτηριουρίας σε γυναίκες με ακράτεια έναντι εγκρατών (OR 4.06; p = 0.036)**
- Χαμηλή βακτηριουρία στα 2/3 των δειγμάτων
- Με βάση την διάγνωση, συσχετισμός με υπεραισθησία της κύστης (OR 13.8; p = 0.0017).

Ευρήματα

- Γενική + Καλλιέργεια ούρων: (-)
- ΕCHO: χωρίς ευρήματα από νεφρούς – κύστη
- Ουροροομετρία:
 - Q_{\max} 26,5ml/s – ουρούμενος όγκος 180 ml
 - Υπόλοιπο μετά ούρηση: (-)

Αδρή νευρολογική
(διαβητολόγος):
κ.φ. ευρήματα



Ημερολόγιο ούρησης

- Προτείνεται σαν χρόνος του ημερολογίου οι τρεις (3) ημέρες, ώστε να παρέχει αρκετές πληροφορίες, αλλά και να εξασφαλίζει ρεαλιστικά τη συμμόρφωση του ασθενή
- ICI 2013 – Επίπεδο τεκμηρίωσης 3 / Βαθμός σύστασης C
- EAU κατευθυντήριες οδηγίες - Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b / Βαθμός σύστασης B

Επίθετο: Όνομα: Ημερομηνία:

Ημέρα	Πρόσληψη Υγρών	Στη διάρκεια της ημέρας	Στη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου
1η			
2η			
3η			

Για κάθε σφραγή σημειώστε ένα κλάσμα που ο αριθμητής είναι η ώρα και παρονομαστής η ποσότητα των σφρών, π.χ.: $\frac{\text{ώρα}}{\text{ποσότητα}}$

Πρόταση ομάδας ομοφωνίας στο βιβλίο 'Συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό - Τυποποίηση διαγνωστικών εξετάσεων' – Εκδόσεις ΑΠΘ/ΙΜΟΠ

Αντιμετώπιση

- Συμπεριφορική
 - Ρύθμιση πρόσληψης υγρών
 - Απώλεια βάρους
 - Προγραμματισμός ουρήσεων
 - Καθυστέρηση ούρησης
- Φυσικοθεραπεία μυών πυελικού εδάφους
- Αντιχολινεργικό
- β_3 -διεγέρτης
- Τοποθέτηση ταινίας ελεύθερης τάσης
- Χειρουργική διόρθωση κυστεοκήλης



Αντιμετώπιση 1

- Περιορισμός καφεΐνης/νυκτερινής λήψης υγρών
- Φυσικοθεραπεία μυών ΠΕ
- Σύστημα διαδερμικής χορήγησης οξυβουτυνίνης



- 2 μήνες αργότερα
 - Διακοπή οξυβουτυνίνης TTS λόγω μη ανεκτής δερματίτιδας μετά από 3 εβδομάδες
 - Μέτρια βελτίωση ακράτειας κατά την εφαρμογή

Αντιμετώπιση 2



- Συνέχιση φυσικοθεραπείας ΠΕ
- Αλλαγή αντιχολινεργικής αγωγής
- $\beta 3$ -διεγέρτης
- Χειρουργική αντιμετώπιση
 - Τοποθέτηση ταινίας ελεύθερης τάσης
 - Χειρουργική διόρθωση κυστεοκήλης
 - Εμφύτευση νευροδιεγέρτη ιερών ριζών
 - Ενδοκυστική ένεση αλλαντικής τοξίνης

2 μήνες μετά



- Συνέχιση φυσικοθεραπείας συντήρησης
- Χρήση τολτεροδίνης 4mg για 2 μήνες – μικρή βελτίωση συμπτωμάτων + ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αντιμετώπιση 3

- Δοκιμή άλλου αντιχολινεργικού
- β3-διεγέρτης
- Συνδυασμός αντιχολινεργικού+β3-διεγέρτη
- Χειρουργική αντιμετώπιση
 - Τοποθέτηση ταινίας ελεύθερης τάσης
 - Εμφύτευση νευροδιεγέρτη ιερών ριζών
 - Χειρουργική διόρθωση κυστεοκήλης
 - Ενδοκυστική ένεση αλλαντικής τοξίνης

Current guidelines on oral pharmacotherapy

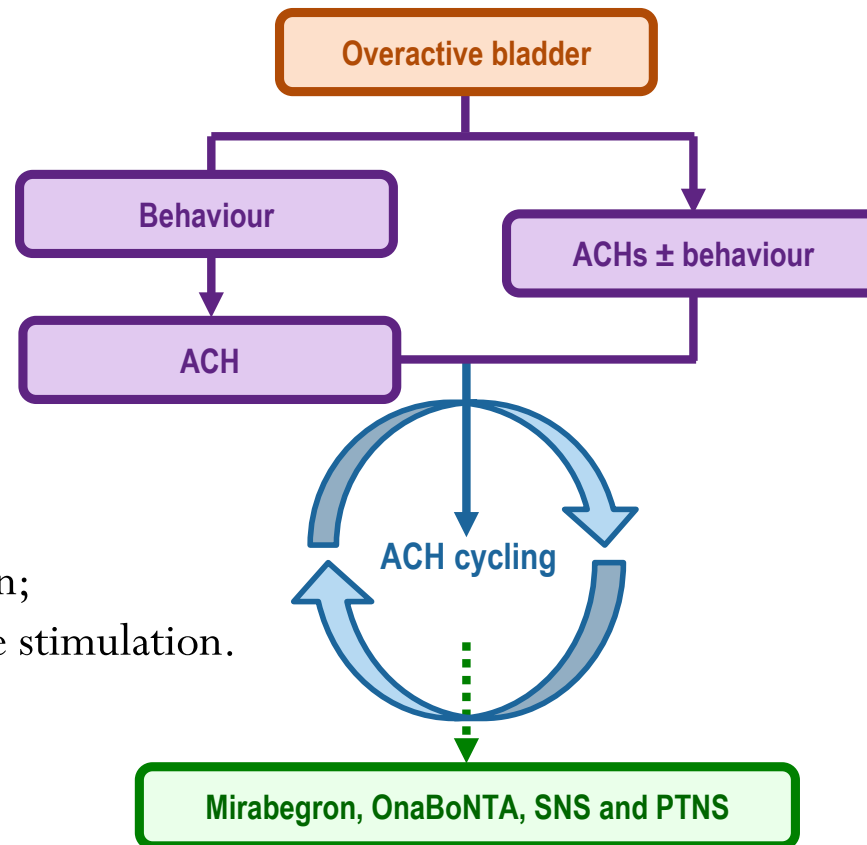
	EAU – 2015	AUA /SUFU– 2014	NICE – 2013
AMs	<ol style="list-style-type: none"> 1. Either IR or ER preparations may be used initially 2. ER preparations should be used if initial trials of IR fail 3. Consider using transdermal OXY if oral AMs cannot be tolerated due to dry mouth. 4. Early review (of efficacy and side effects) 	ER formulations should be preferred over IR, because of the lower rates of dry mouth	<p>Oxy IR, tolterodine IR, or darifenacin should be used as 1st line drugs</p> <p>All other preparations to be used as 2nd -line, the choice to be guided by local acquisition costs</p>
Mirabegron	<p>Use in patients with UUI</p> <p>Patients should be warned there is uncertainty about the long-term side effects</p>	<p>2nd line treatment alternative to AMs</p> <p>Also, if a patient experiences inadequate symptom control and/or unacceptable AEs with one AM medication</p>	<p>3rd line option</p> <p>in patients who have failed a trial of at least two AMs</p>
Combination of AMs or AM + MIR	?	?	?

EAU Guidelines 2017

Recommendation	Grade
In patients with urgency urinary incontinence and an inadequate response to conservative treatments offer mirabegron, unless they have uncontrolled hypertension.	A
Consider the use of mirabegron in elderly patients if additional antimuscarinic load is to be avoided.	C

F.C. Burkhard (Chair), J.L.H.R. Bosch, F. Cruz, et al.

Η σύγχρονη στρατηγική αντιμετώπισης της ΟΑΒ συχνά καταλήγει σε ανακύκλωση των αντιμουσκαρινικών



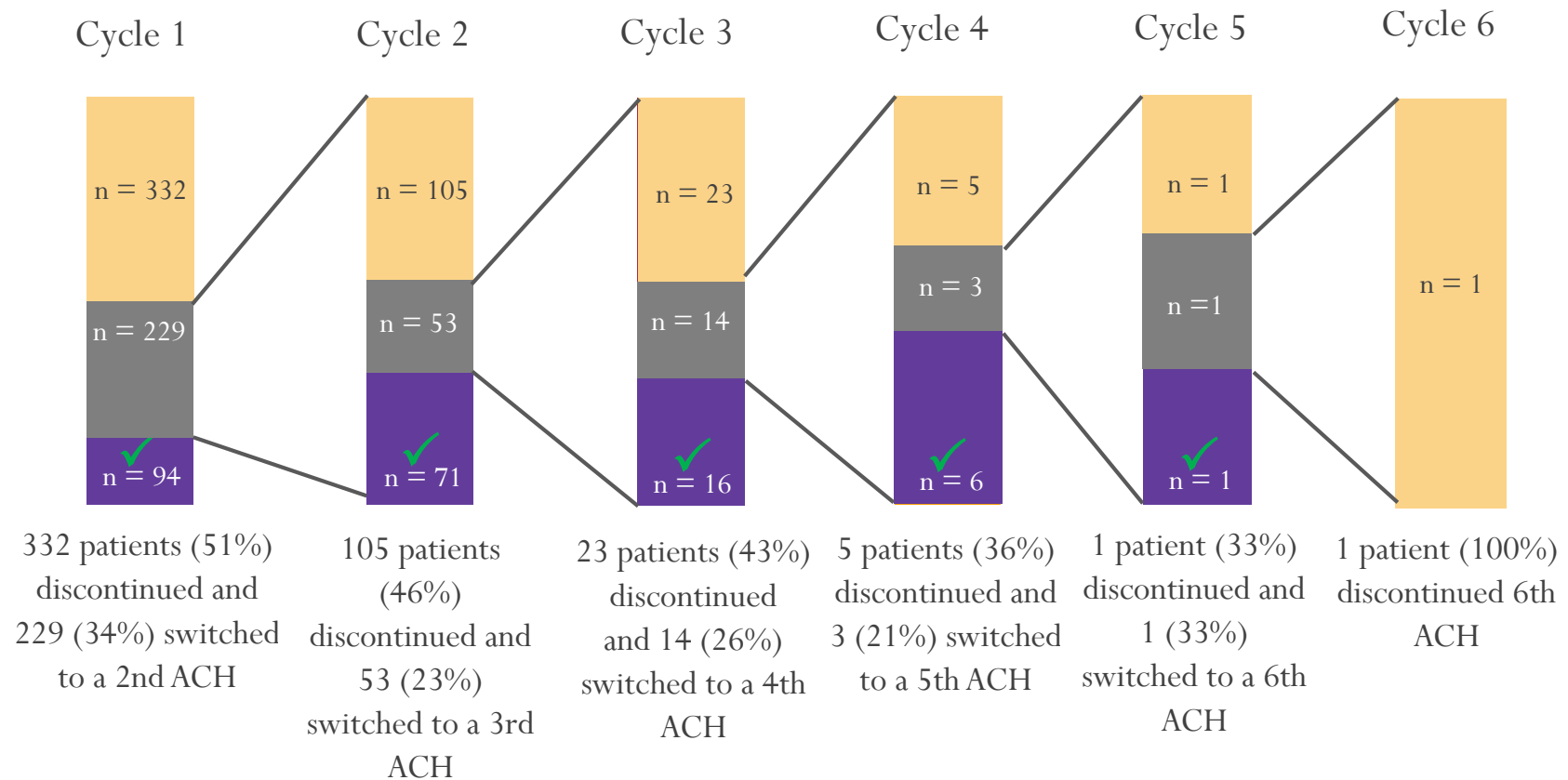
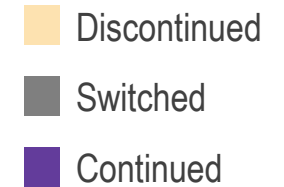
ACH, anticholinergic;
SNM, sacral neuromodulation;
PTNS, peripheral tibial nerve stimulation.

Adapted from Chancellor et al. 2014.

Η ανακύκλωση των αντιμουςκαρινικών σχετίζεται με υψηλά ποσοστά διακοπής θεραπείας

Following ACH failure, further cycling yields diminishing returns

- The patient pool becomes smaller with each subsequent treatment, but the proportion of patients with symptoms remains constant, regardless of whether they continue or discontinue



4 μήνες αργότερα

- Φεσοτεροδίνη 8 mg (1 μήνας): βελτίωση αλλά διακοπή λόγω ΑΕ (έντονη ξηροστομία)
- Σολιφενακίνη 10mg (3 μήνες):
 - Συχνουρία (×8-10) – νυκτουρία (×1)
 - ↓βαρύτητας ακράτειας
 - 1-2 σερβιέτες / ημέρα
 - μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Ασθενής απαιτεί:
 - Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της θεραπείας
 - Αποκατάσταση των κοινωνικών δραστηριοτήτων
 - Ίαση της απώλειας ούρων στη διάρκεια σεξ. επαφής – ‘ο σύζυγος είναι μερακλής’!
 - Αμεσότερη δυνατόν αποκατάσταση – φίλες της βρήκαν άμεση λύση με ένα ‘απλό χειρουργείο με ταινία’



Αντιμετώπιση 4

- Περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος
 - Κυστεοσκόπηση
 - Πλήρης ουροδυναμικός έλεγχος
- Αλλαγή αγωγής:
 - β3-διεγέρτης
 - Αντιχολινεργικό+ β3-διεγέρτης
 - Συνδυασμός αντιχολινεργικών
- Χειρουργική αντιμετώπιση
 - Τοποθέτηση ταινίας ελεύθερης τάσης
 - Χειρουργική διόρθωση κυστεοκήλης
 - Εμφύτευση νευροδιεγέρτη ιερών ριζών
 - Ενδοκυστική ένεση αλλαντικής τοξίνης
 - Μεγεθυντική κυστεοπλαστική



ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΥΣΤΕΟΜΑΝΟΜΕΤΡΗΣΗΣ

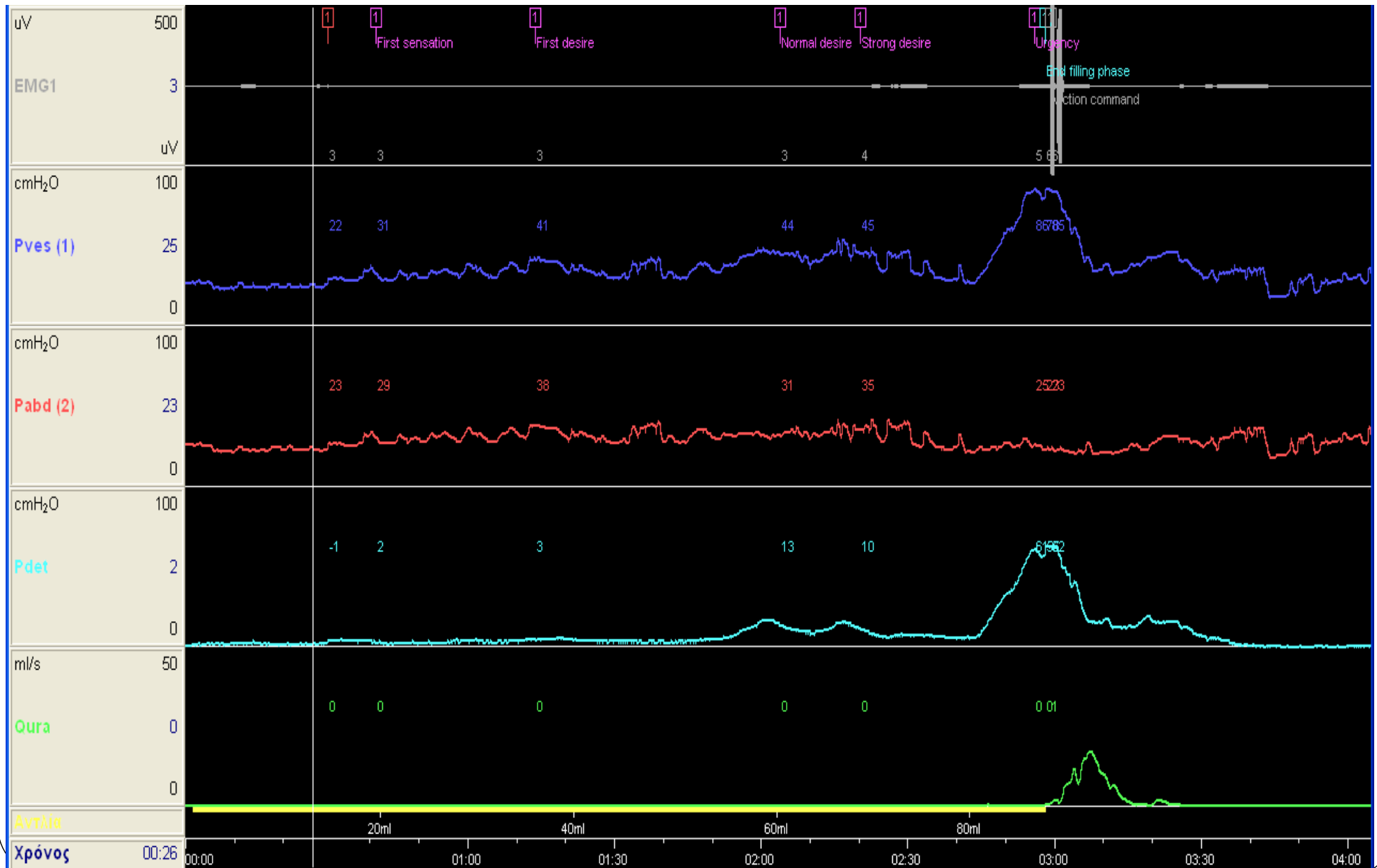
1) Διερεύνηση της ακράτειας των ούρων σε άνδρες και γυναίκες, ιδιαίτερα σε αποτυχία της συντηρητικής αγωγής και πριν από χειρουργική παρέμβαση.

2) Διερεύνηση της συμπτωματολογίας της υπερλειτουργικής κύστεως (επιτακτικότητα, συχνουρία, νυχτουρία) σε άνδρες και γυναίκες, ιδιαίτερα όταν η αρχική φαρμακευτική θεραπεία είναι αναποτελεσματική.

3) Σε ασθενείς με νευρογενή κύστη που εμφανίζουν συμπτωματολογία αποθήκευσης των ούρων (επιτακτικότητα, συχνουρία, νυχτουρία) ή/και ακράτεια των ούρων.

Πρόταση ομάδας ομοφωνίας στο βιβλίο
‘Συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό -
Τυποποίηση διαγνωστικών εξετάσεων’
Εκδόσεις ΑΠΘ/ΙΜΟΠ

Πλήρης ουροδυναμικός έλεγχος



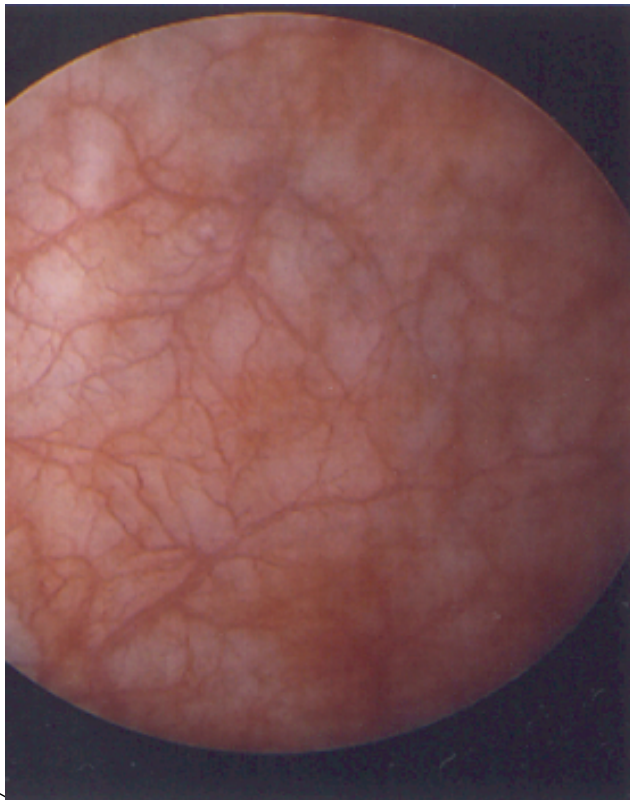
Πλήρης ουροδυναμικός έλεγχος



- Διακοπή αντιχολινεργικού για 10 ημέρες
- Κυστεομανομετρία πλήρωσης:
 - Έντονα ελαττωμένη χωρητικότητα 130 ml
 - Έντονη υπεραισθησία – Α' επιθυμία στα ~40ml
 - Υπερλειτουργία εξωστήρα φασικού + τελικού τύπου
 - Ακράτεια ούρων από έπειξη στην τελική συστολή του εξωστήρα
- Μελέτη πίεσης – ροής:
 - Υψηλές πιέσεις εξωστήρα στην έναρξη ούρησης
 - Φυσιολογικές πιέσεις εξωστήρα στο Q_{max}
 - Αύξηση ΗΜΓ καταγραφής στην έναρξη ούρησης
 - Πλήρης κένωση

Κυστεοσκόπηση

- Είσοδος: ευχερής
- Κύστη: πλήρωση μέχρι τα 200ml
 - διακοπή λόγω έντονης έπειξης
- Αυχένιας: απουσία υπερτροφίας
- Στόμια, βλεννογόνος κύστης: κ.φ.



‘Συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό - Τυποποίηση διαγνωστικών εξετάσεων’ - Εκδόσεις ΑΠΘ/ΙΜΟΠ

Γυναίκες. Η ουρηθροκυστεοσκόπηση δεν ενδείκνυται σε γυναίκες με πρωτοπαθή ακράτεια ούρων, εφόσον δεν υπάρχει υποψία για άλλη παθολογία (LoE 3, Grade of Recommendation - GoR C). Σύμφωνα με τη Διεθνή Συμβουλευτική για την Ακράτεια (ICI 2013) [2], η κυστεοσκόπηση μπορεί να πραγματοποιηθεί

- Σε επιτακτικού τύπου ακράτεια ούρων, προκειμένου να αποκλείσουμε άλλες παθολογικές καταστάσεις, και ιδιαίτερα σε περίπτωση μακροσκοπικής αιματουρίας (TCC κύστης, διάμεση κυστίτιδα, κτλ) (LoE 3, GoR C).

- Σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσών ή ιατρογενών καταστάσεων όπου ενδείκνυται και σχεδιάζεται χειρουργική αποκατάσταση (LoE 3, GoR C).

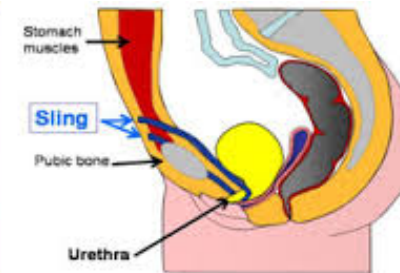
- Στη διερεύνηση κυστεοκολπικού συριγγίου και εξω-ουρηθρικής ακράτειας ούρων (LoE 3, GoR C).

- Διεγχειρητικά σε χειρουργεία για την αντιμετώπιση ακράτειας ούρων, προκειμένου να διαγνωσθεί πιθανή κάκωση της κύστης ή των ουρητήρων (LoE 3, GoR C).

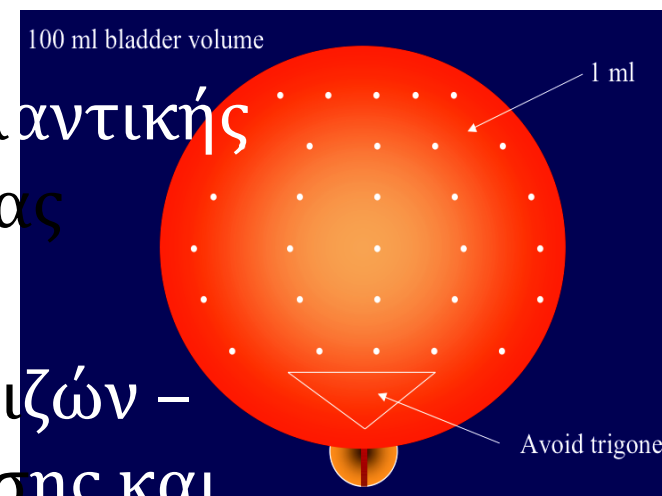
- Για την εκτίμηση του σφιγκτηριακού μηχανισμού σε γυναίκες (αυχένιας κύστης, έξω σφιγκτήρας), καθώς και της ουροδόχου κύστης [δοκίδωση (εικ. 1), μικροεκκολπώματα] (LoE3, GoR C).

- Για την αξιολόγηση του σφιγκτηριακού μηχανισμού σε άνδρες με ακράτεια ούρων (μετά από ριζική, διουρηθρική ή διακυστική προστατεκτομή) που πρόκειται να υποβληθούν σε τοποθέτηση ανδρικής υποουρηθρικής ταινίας (LoE 3, GoR C).

Αντιμετώπιση 5



- Ενημέρωση για αδυναμία αποκατάστασης με ταινία ελεύθερης τάσης
- Ενημέρωση για ενδοκυστική ένεση αλλαντικής τοξίνης – άρνηση αποδοχής πιθανότητας διαλειπόντων καθετηριασμών
- Ενημέρωση για νευροδιέγερση ιερών ριζών – δυσφορία στην ανάγκη διπλής επέμβασης και εσωτερικής μπαταρίας με πεπερασμένο χρόνο ζωής
- Συνέχεια με συνδυασμό σολιφενακίνης 10mg + μιραμπεγρόνη 50mg



Σολιφενακίνη + Μιραμπεγρόνη στην ΟΑΒ: η μελέτη SYMPHONY

Abrams P et al. Eur Urol. 2015;67(3):577-88.

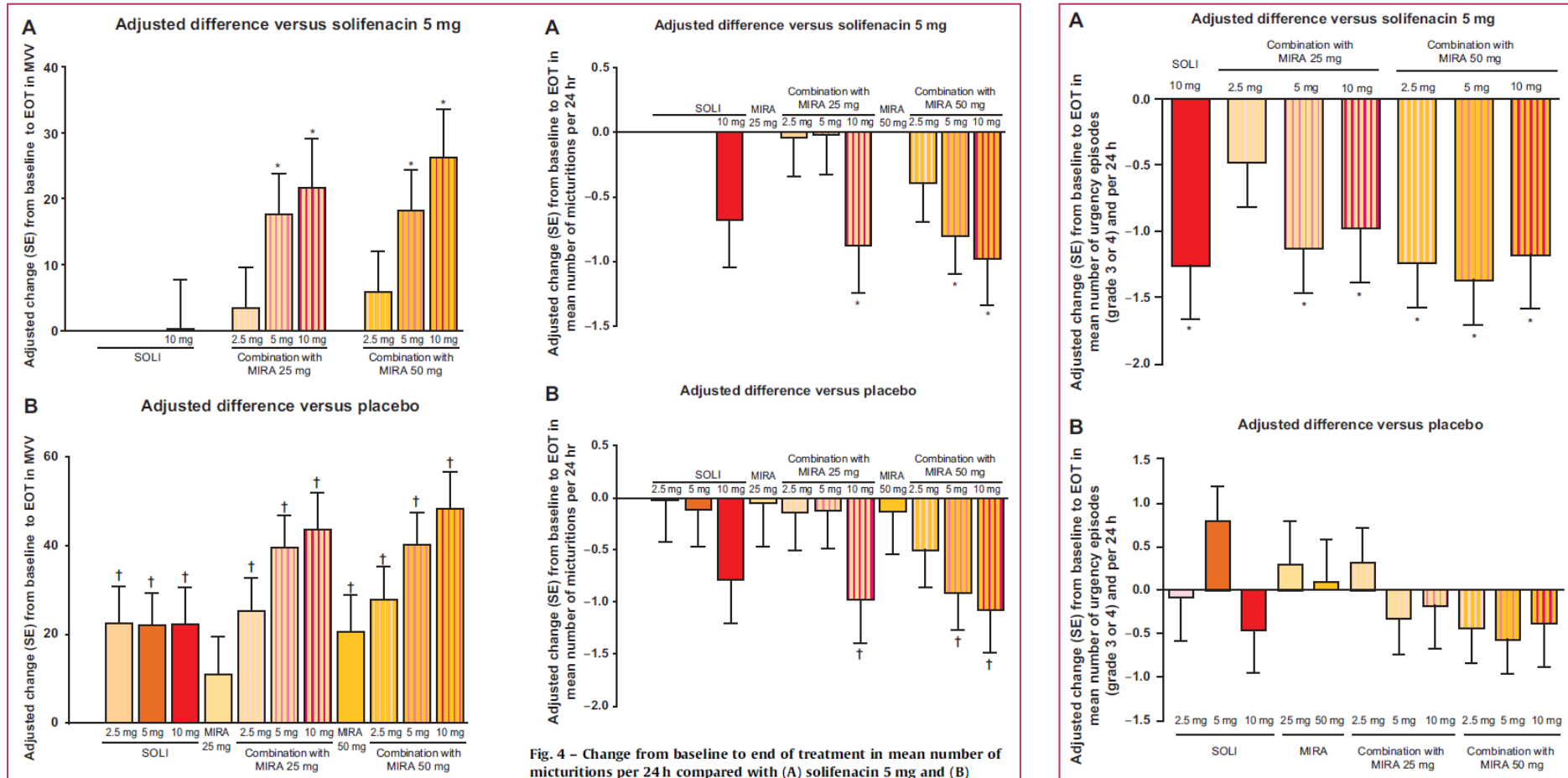
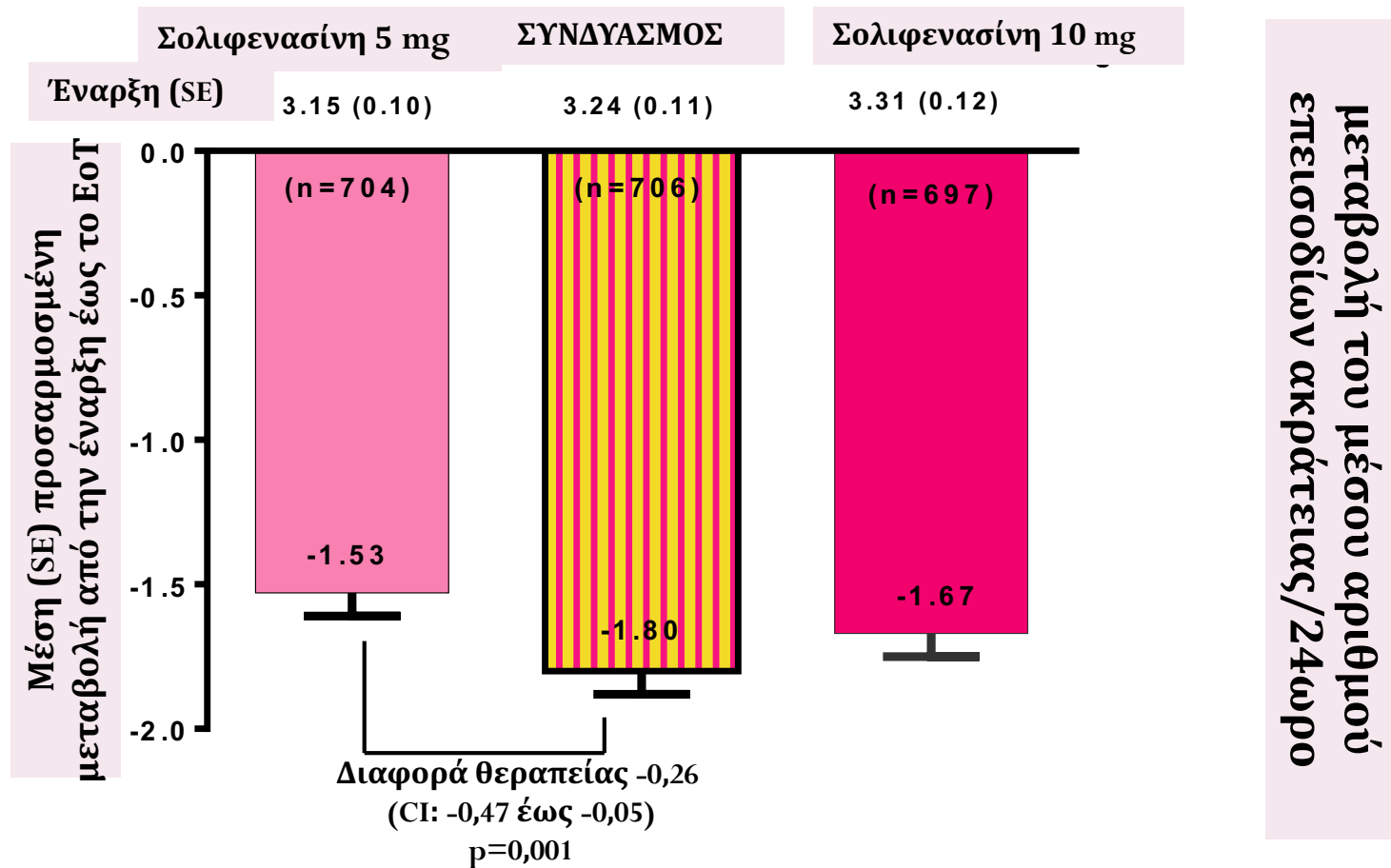


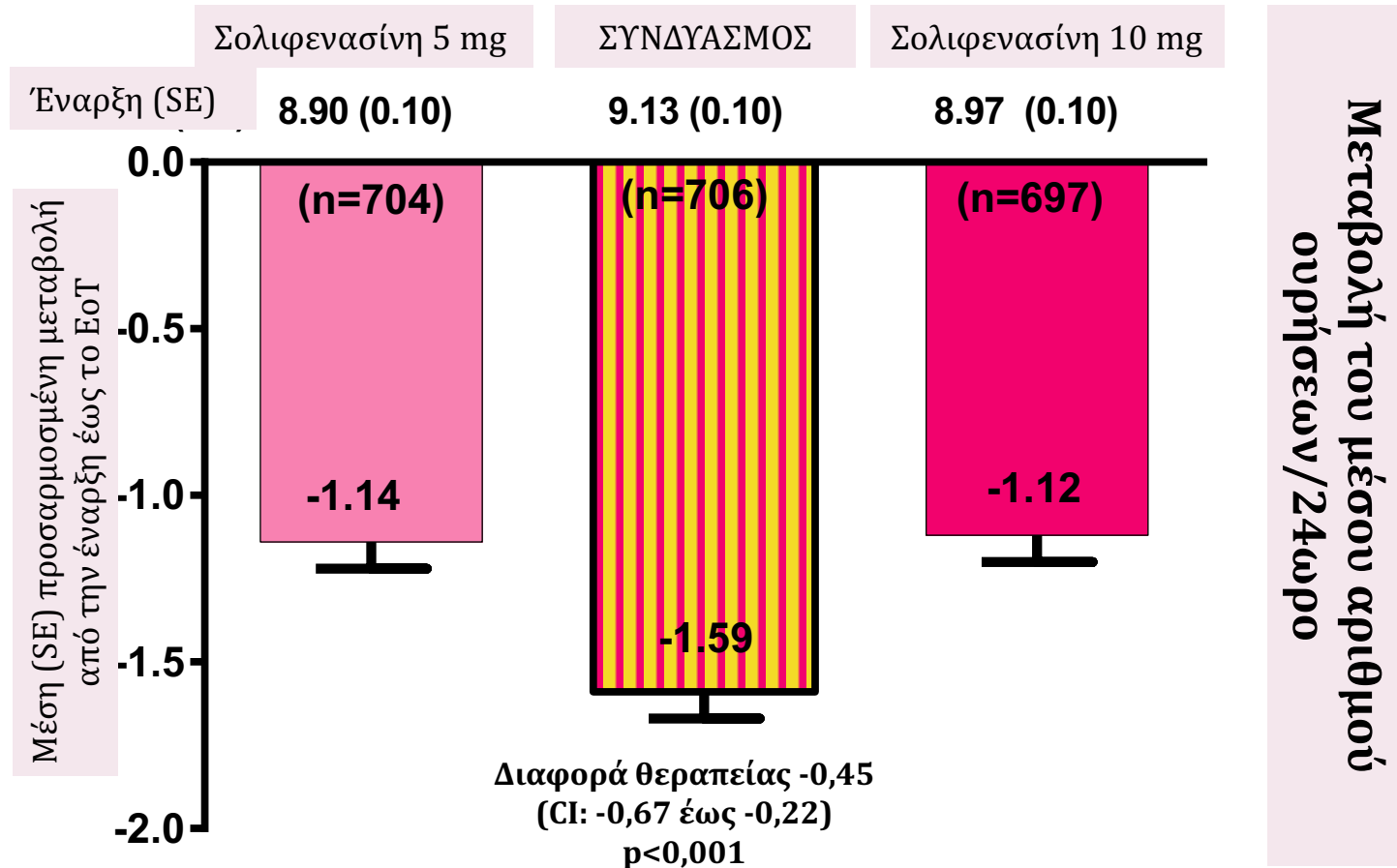
Fig. 4 - Change from baseline to end of treatment in mean number of micturitions per 24h compared with (A) solifenacin 5 mg and (B)

Σημαντική βελτίωση στους όγκους ούρησης, συχνουρία και επιτακτικότητα έναντι μονοθεραπείας με σολιφενακίνη 5mg κυρίως με συνδυασμούς 5+50mg, 10+25mg, 10+50mg

Σολιφενασίνη + Μιραμπεγρόνη στην ΟΑΒ: η μελέτη BESIDE

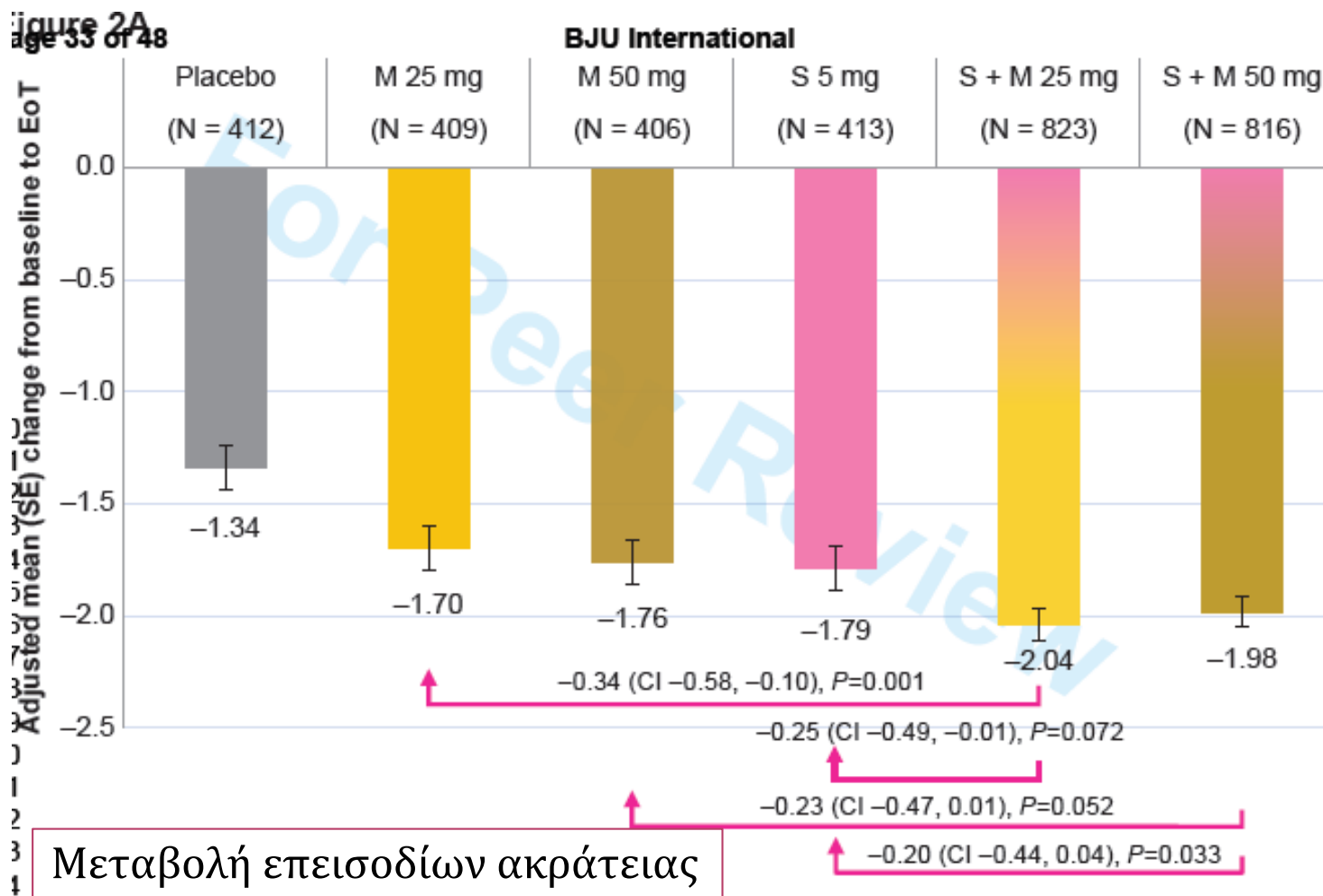


Σολιφенаκίνη + Μιραμπερόνη στην ΟΑΒ: η μελέτη BESIDE

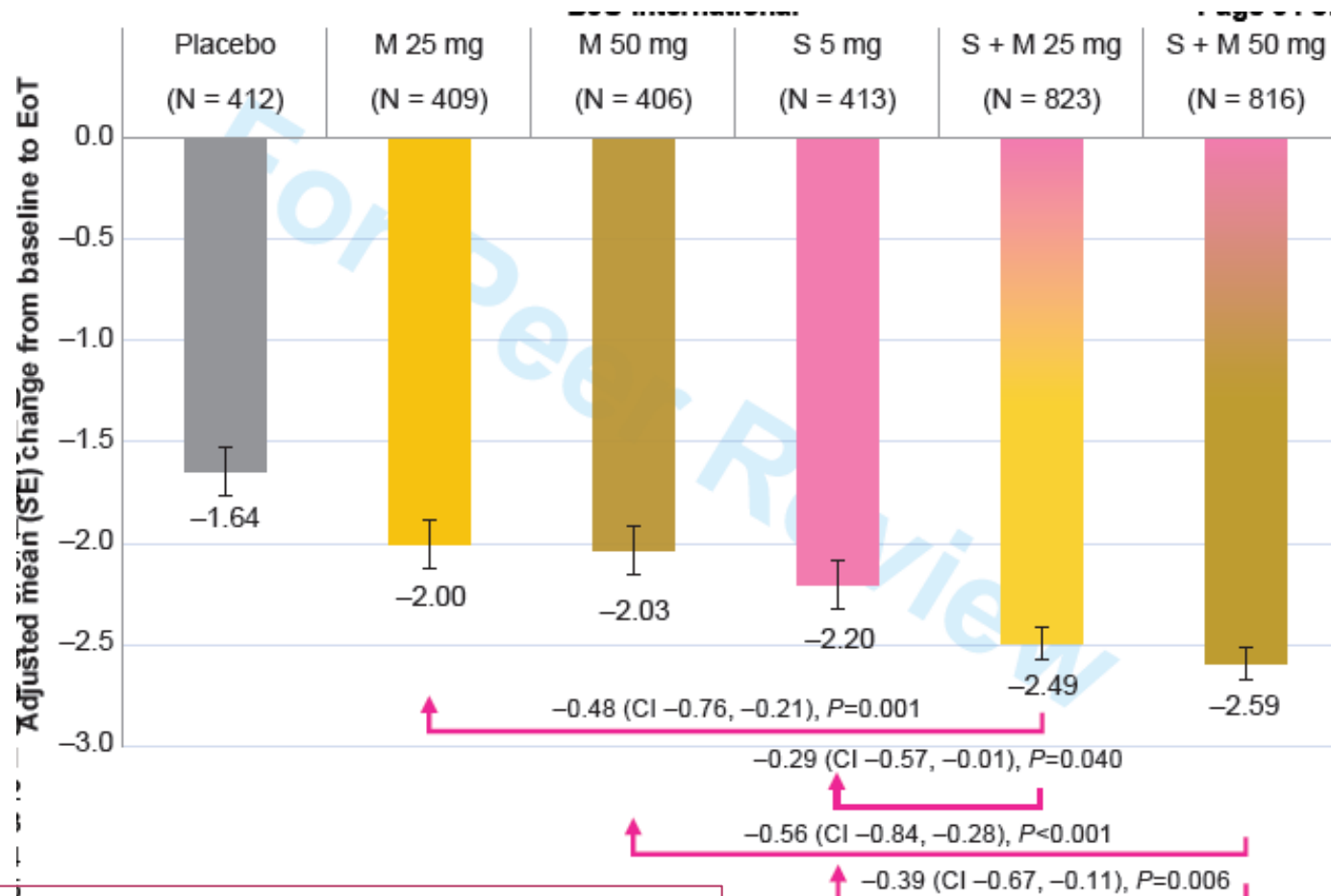


Drake MJ et al. Eur Urol. 2016 Jul;70(1):136-145.

SYNERGY I: συνδυασμοί σολιφенаκίνης + Μιραμπεγρόνης έναντι μονοθεραπειών

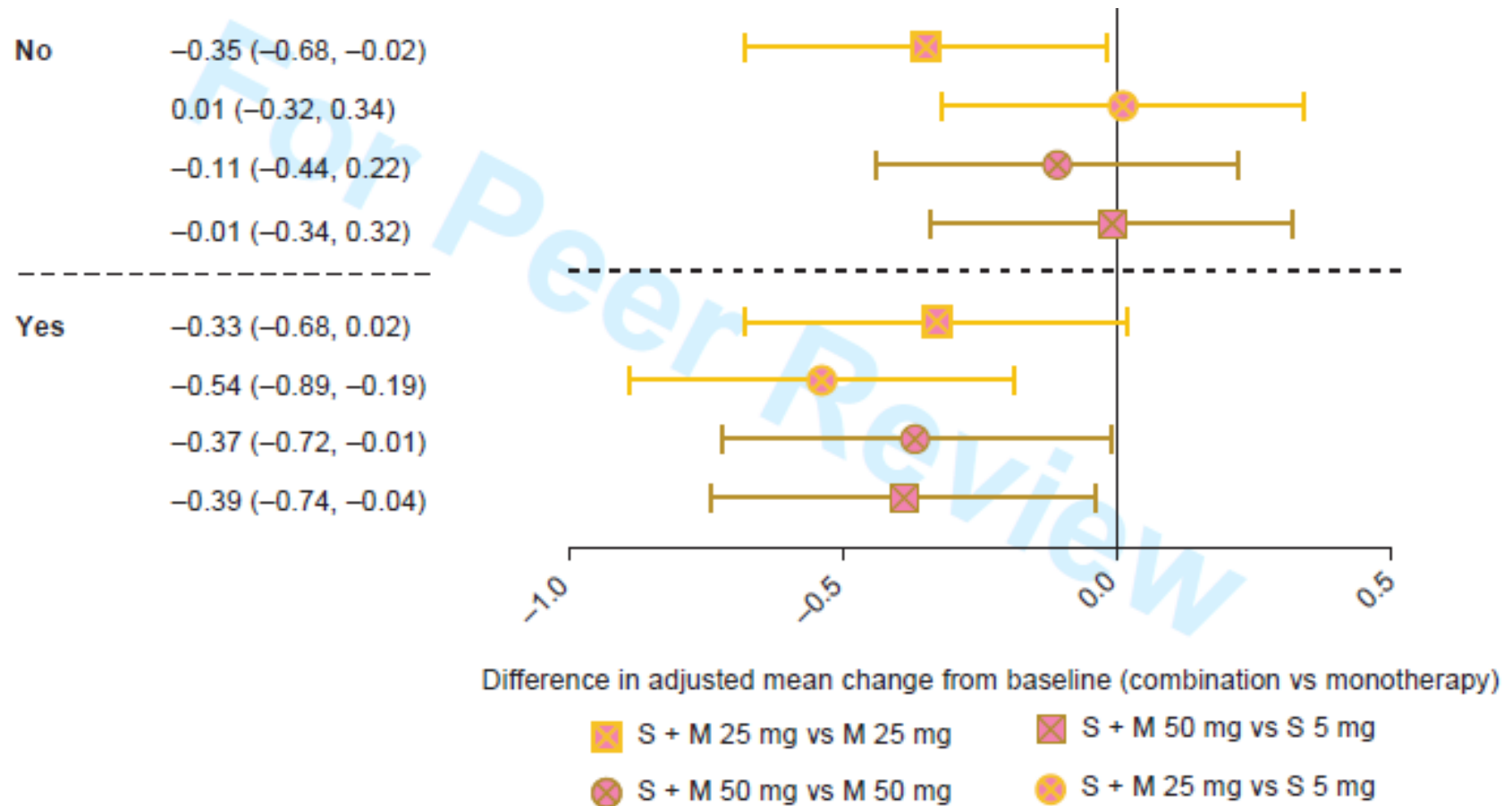


SYNERGY I: συνδυασμοί σολιφенаκίνης + Μιραμπεγρόνης έναντι μονοθεραπειών

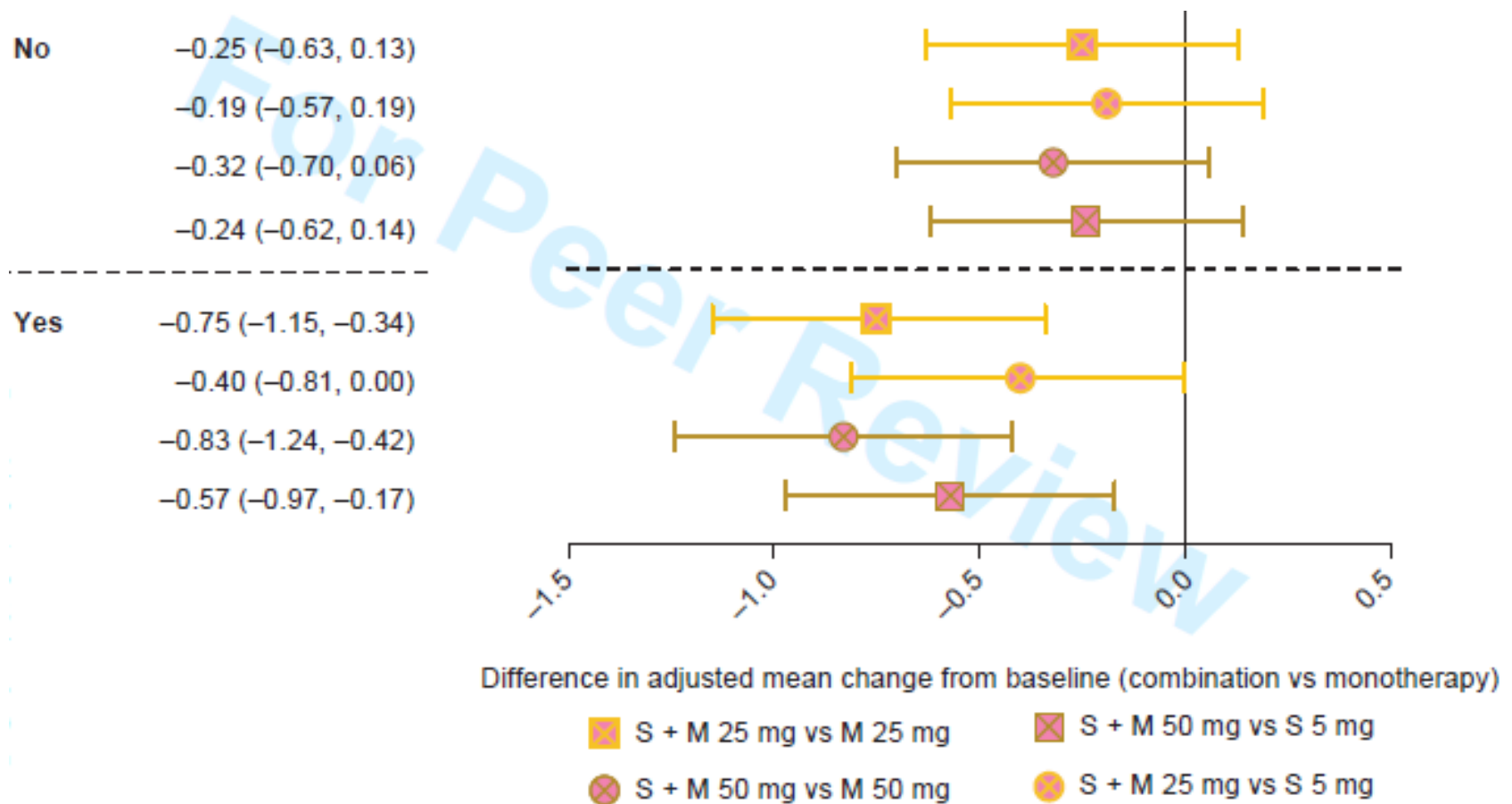


Μεταβολή συχνότητας ουρήσεων

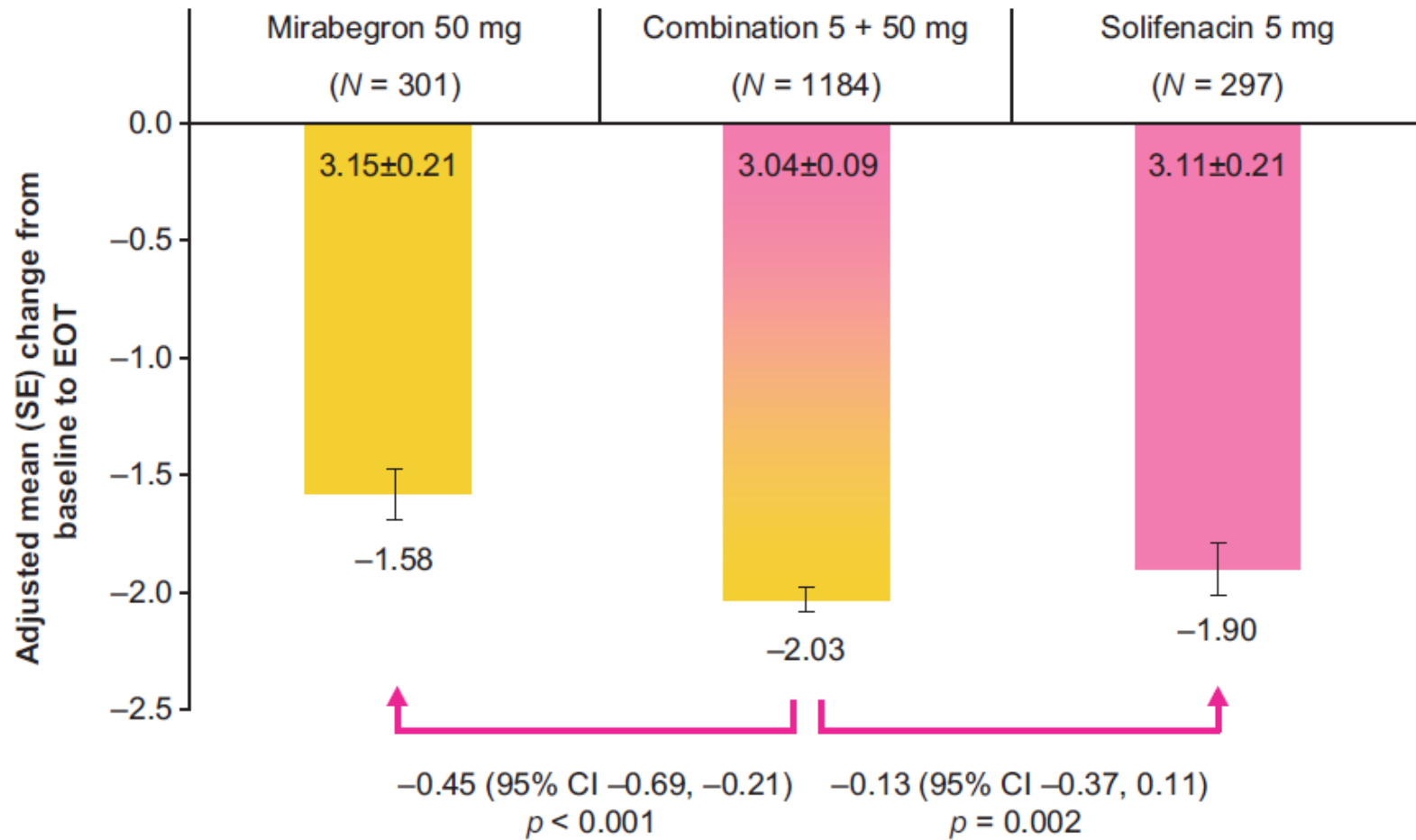
SYNERGY: ο ρόλος της προηγούμενης λήψης αγωγής – Επεισόδια ακράτειας/24ωρο



SYNERGY: ο ρόλος της προηγούμενης λήψης αγωγής – συχνότητα ουρήσεων



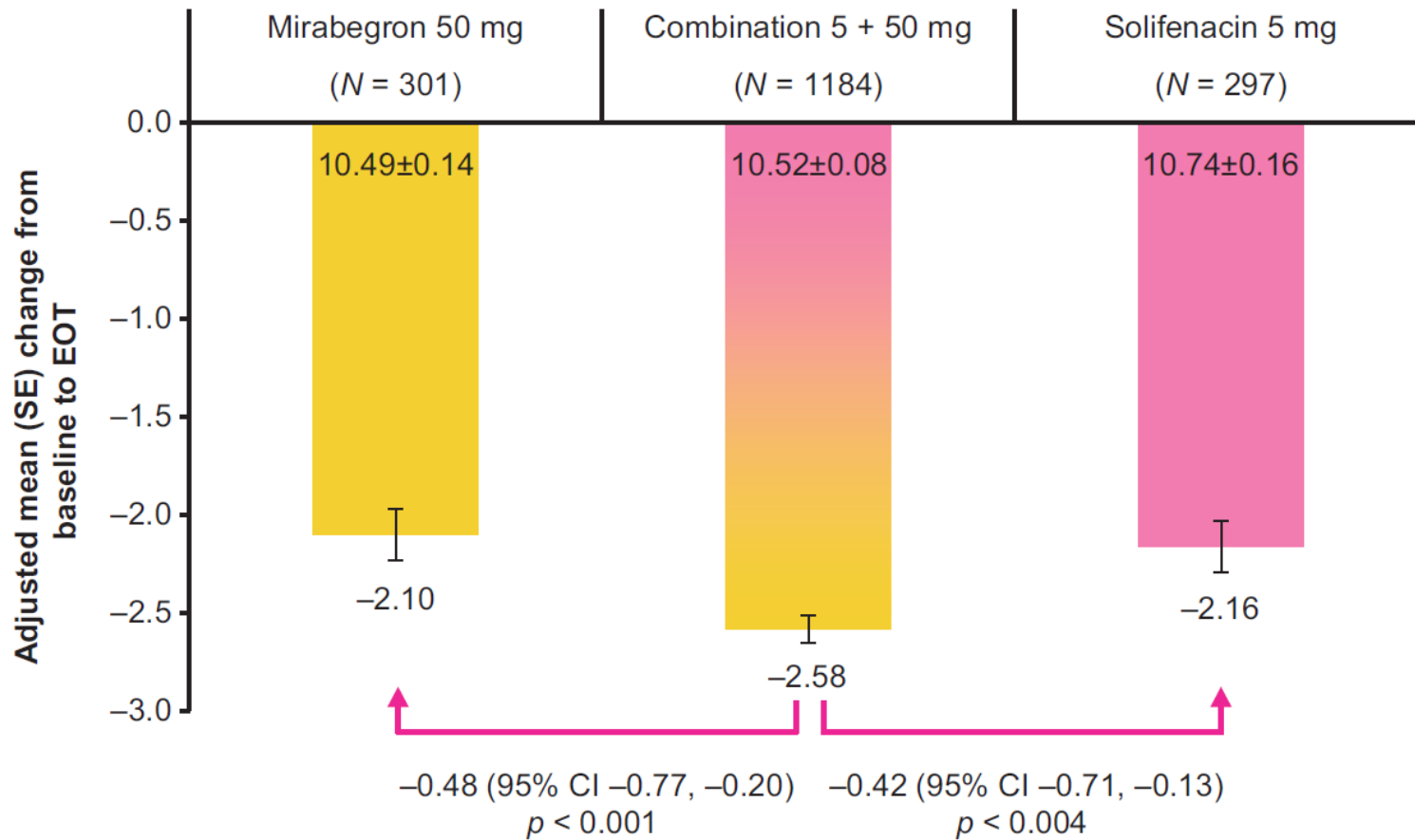
SYNERGY II: συνδυασμός μιραμπεγρόνης-σολιφενακίνης έναντι μονοθεραπείας – 1 έτος



Επεισόδια ακράτειας/24ωρο

SYNERGY II: συνδυασμός μιραβεγρόνης-σολιφενακίνης έναντι μονοθεραπείας – 1 έτος

B



Συχνότητα ουρήσεων/24ωρο

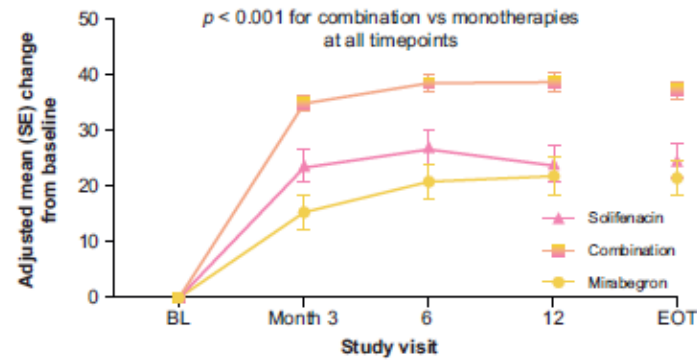
Gratzke C. et al. Eur Urol 2018, In Press

SYNERGY II: συνδυασμός μιραβεγρόνης-σολιφενακίνης έναντι μονοθεραπείας – 1 έτος

Gratzke C. et al. Eur Urol 2018, In Press

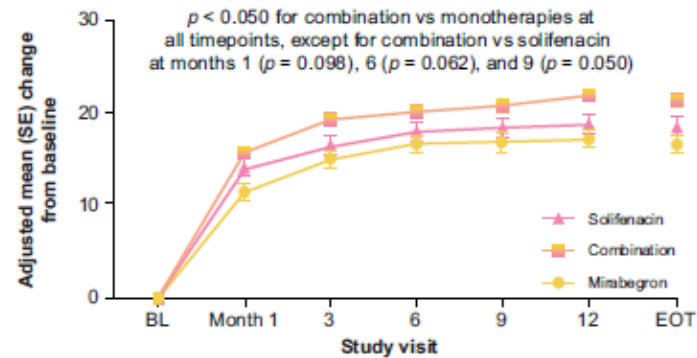
Figure 4

Μέσος όγκος ούρησης



No. of patients at each visit	BL	Month 3	Month 6	Month 12	EOT
Mirabegron 50 mg	289	274	265	248	289
Combination 5 + 50 mg	1162	1125	1102	1028	1162
Solifenacin 5 mg	293	280	268	254	293

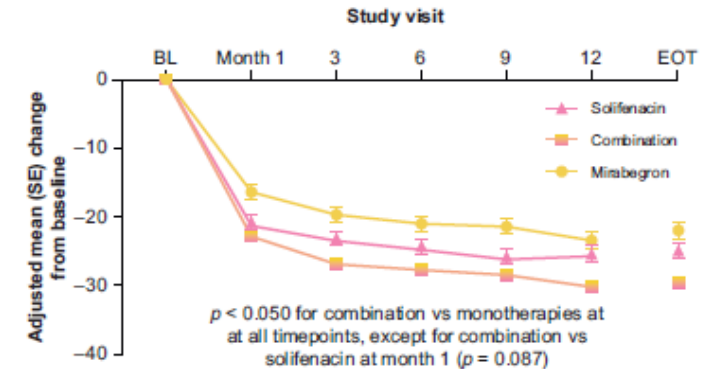
HRQOL score / OABq



No. of patients at each visit	BL	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	EOT
Mirabegron 50 mg	290	281	278	260	261	250	290
Combination 5 + 50 mg	1163	1132	1137	1108	1077	1049	1163
Solifenacin 5 mg	294	286	286	272	264	255	294

c

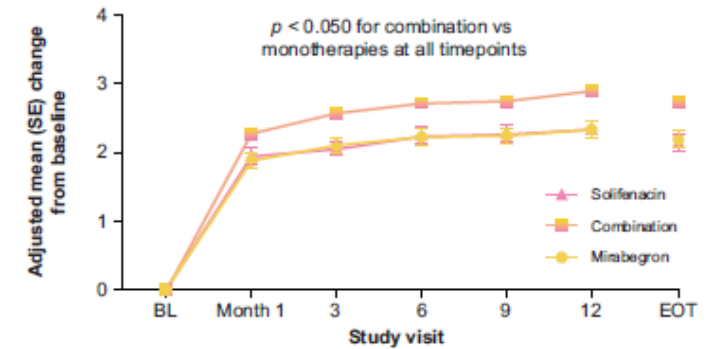
OABq – bother score



No. of patients at each visit	BL	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	EOT
Mirabegron 50 mg	290	281	278	260	261	250	290
Combination 5 + 50 mg	1163	1132	1137	1108	1077	1049	1163
Solifenacin 5 mg	294	286	286	272	264	255	294

D

TS – VAS score



No. of patients at each visit	BL	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	EOT
Mirabegron 50 mg	289	280	277	260	261	250	289
Combination 5 + 50 mg	1163	1131	1136	1108	1076	1049	1163
Solifenacin 5 mg	294	286	286	272	263	255	294

Η συνέχεια



- 2 μήνες αργότερα: περαιτέρω βελτίωση
 - Χρήση μίας σερβιέτας ασφαλείας
 - Σπάνια επεισόδια ακράτειας σε καθυστέρηση ούρησης
 - 'ίωση' ακράτειας στη σεξουαλική επαφή
- Παραμονή οριακής συχνουρίας X7-8 με περιστασιακή επιδείνωση σε αύξηση προσλαμβανόμενων υγρών
- Υποκειμενική βελτίωση: 80%
 - 'Για πόσο καιρό πρέπει να παίρνω δύο χάπια καθημερινά';
 - 'Μήπως μπορώ να ελαττώσω τώρα που είμαι καλύτερα';
 - 'Δεν υπάρχει οριστική λύση γιατρέ;'

BOTOX / SNM / PTNS

Το BOTOX είναι αποτελεσματικό ανεξάρτητα του αριθμού των προηγηθέντων AM και του αιτίου της αποτυχίας

Ο PTNS έχει αποτελεσματικότητα διαρκείας σε σύγκριση με την οξυβουτυνίνη μόνο

Η SNM είναι αποτελεσματικότερη της κλασικής φαρμακοθεραπείας

Ο συνδυασμός SNM με AM είναι αποτελεσματικότερος της μονοθεραπείας με AM

	EAU	AUA	NICE
PTNS	Yes Women with UUI Not curative	Yes Carefully selected populations	No Only if patient declines Botox and SNM Review by MDT needed
SNM	3 rd line option Before considering bladder augmentation or urinary diversion (Gr. A)	3 rd line option Carefully selected patient populations with severe refractory OAB who are not candidates for 2nd-line therapy and are willing to undergo a surgical Procedure (Gr. C)	3 rd line option Similar to that of the AUA
BOTOX	3 rd line option Starting at a dose of 100U Botox (Gr A). Caution that patients must be willing and able to perform CIC and be warned of other risks, including UTI	3 rd line option In carefully selected and thoroughly counselled patients who are refractory to both first and second-line therapies (Gr C).	Only in patients with proven DO, after MDT review, and if they are willing, capable and have been taught the technique of CIC. Recommended dose is 200U Botox. 100U to be considered only if the patient wants to reduce the chance of needing CISC, while accepting the possibility of reduced efficacy

Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB) syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think tank (ICI-RS 2015)

**Apostolos Apostolidis¹ | Marcio Augusto Averbeck² | Arun Sahai³ |
Mohammad Sajjad Rahmana'i⁴ | Ralf Anding⁵ | Dudley Robinson⁶ |
Stavros Gravas⁷ | Roger Dmochowski⁸**

