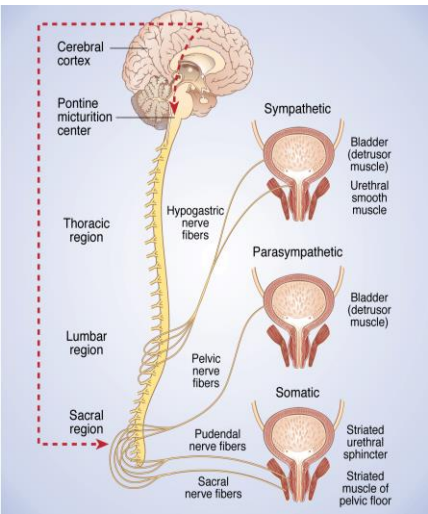


Νευρογενής δυσλειτουργία κατώτερου ουροποιητικού: Αντιμετώπιση

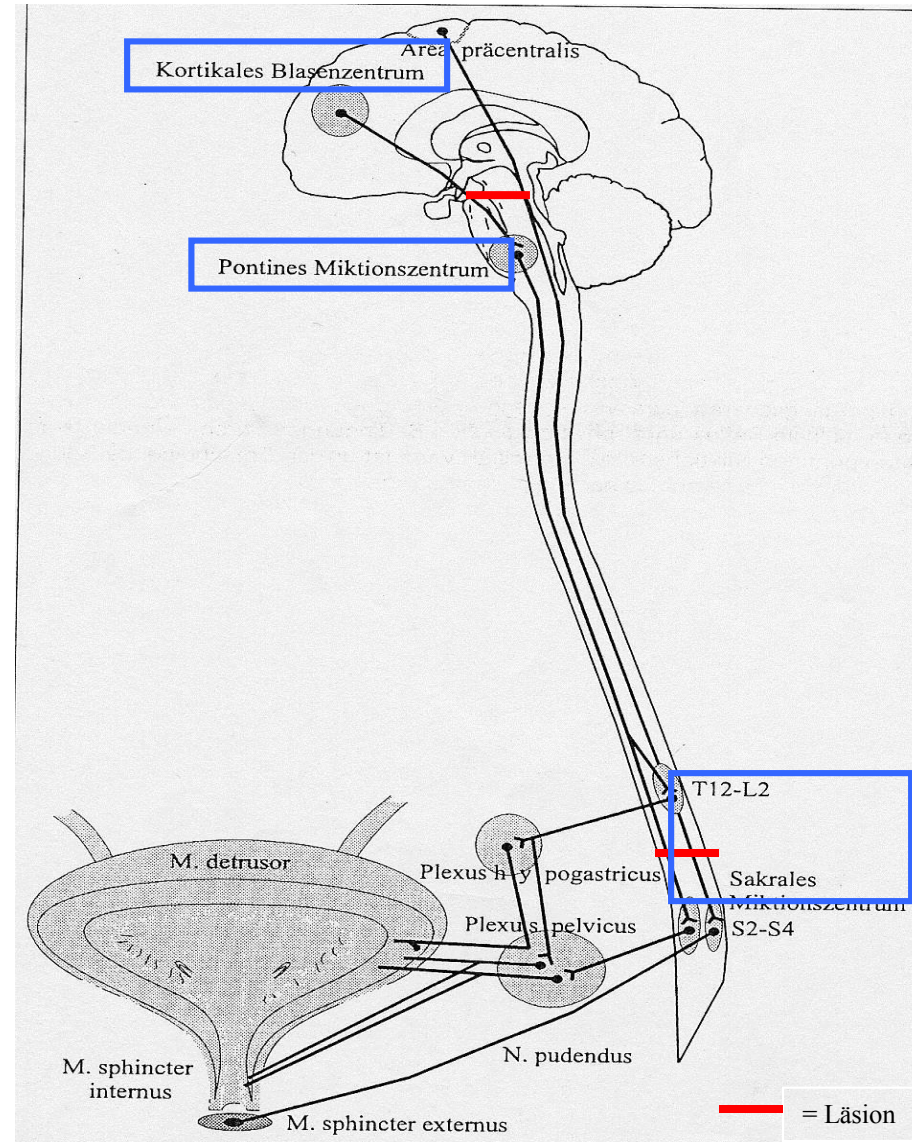


Αθανάσιος Οικονόμου
Ουρολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας



Τοπογραφία νευρολογικής βλάβης

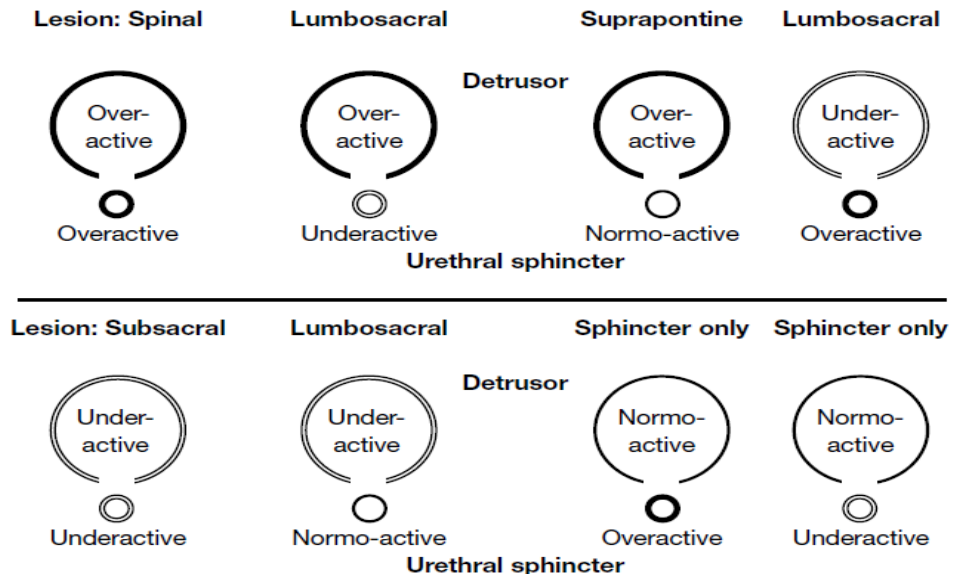
- **Υπεργεφυρικές βλάβες**
 - Βλάβες φλοιού
 - Βλάβες εγκεφαλικού στελέχους
- **Βλάβες Νωτιαίου Μυελού**
 - Υπεριερές βλάβες
- **Ιερές-Υποϊερές βλάβες**
 - Βλάβες Μυελικού Κώνου, Ιππουρίδας
 - Βλάβη περιφερικών νεύρων



Τοπογραφία βλάβης και συμπτωματολογία

- **Υπεργεφυρικές βλάβες**

- Απώλεια εκούσιου ελέγχου
- Νευρογενής υπερλειτουργία εξωστήρα (NYE)
- Επιτακτικότητα, συχνουρία, νυκτουρία, ακράτεια ούρων



Τοπογραφία βλάβης και συμπτωματολογία

- **Υπεριερές βλάβες**

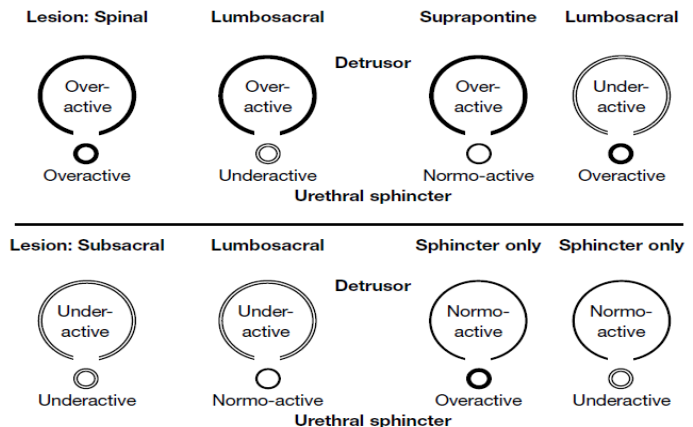
- Υπερλειτουργία εξωστήρα

- Δυσσυνέργεια εξωστήρα-έξω σφιγκτήρα (DESD)

- Αδυναμία έναρξης συστολής

- Αδυναμία διατήρησης (σε χρόνο και ένταση)

συστολής



Τοπογραφία βλάβης και συμπτωματολογία

- **Υποϊερές βλάβες**

Βλάβη παρασυμπαθητικού

- Υποσυστολία ή ασυστολία εξωστήρα-επίσχεση ούρων

Βλάβη συμπαθητικού

- Απώλεια λειτουργίας έσω σφιγκτήρα-ακράτεια ούρων

Βλάβη σωματικού (αιδοιϊκού)

- Απώλεια αισθητικότητας
- Απώλεια ελέγχου έξω σφιγκτήρα και σφιγκτήρα ορθού-ακράτεια ούρων αλλά και κοπράνων

Αντιμετώπιση - Στόχοι

1. Προστασία Ανώτερου Ουροποιητικού
2. Εγκράτεια ή Αντιμετώπιση (διαχείριση) της ακράτειας
3. Αποκατάσταση (τμήματος) λειτουργίας κατώτερου ουροποιητικού
4. Βελτίωση ποιότητας ζωής ασθενών

Διάγνωση

Υπεργεφυρική
εγκεφαλική (γεφυρική)

Νωτιαία υπεριορρή

Νωτιαία ιερή

Υφιορρή

CE/ περιφερική

σταθερή ή προϊούσα

Αρχική εκτίμηση

- Ιστορικό
- Γενική εκτίμηση, καθώς και της φροντίδας
- Ημερολόγιο ούρησης και βαθμολόγηση συμπτωμάτων
- Λειτουργικό επίπεδο, γνωστική κατάσταση, ποιότητα ζωής, επιθυμία για θεραπεία
- Φυσική εξέταση: οσφυοϊερά δερμοτόμια, ακούσιος/εκούσιος τόνος σφιγκτήρα, βολβοσηραγγώδες αντανακλασικό, δεξιότητα χεριών
- Γενική ούρων, καλλιέργεια επί ένδειξης
- Απεικονιστικός έλεγχος και νεφρική λειτουργία
- Ουροροομετρία-Υπολειπόμενο μετά ούρηση

Αποτυχία

επανεκτίμηση / εξειδικευμένη αντιμετώπιση

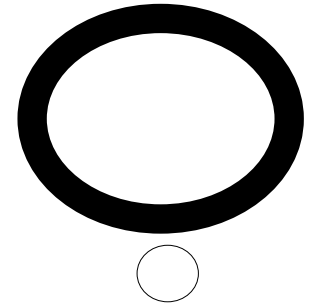
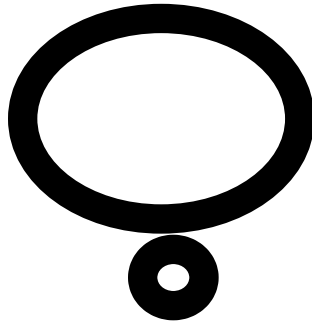
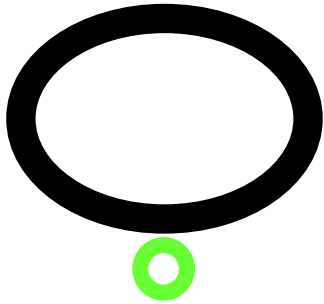
Παρεμβατική ουροδυναμική: ενδείκνυται η βιντεοουροδυναμική
Δυναμική απεικονιστική μελέτη κατώτερου ουροποιητικού

Αρχική αντιμετώπιση

- Πλήρης-συνεχής κένωση ουροδόχου κύστης
- Αποφυγή υπερδιάτασης της κύστης
- Τοποθέτηση μόνιμου καθετήρα
- Υπερηχογραφικός έλεγχος
- Τμηματική διούρηση-αποφυγή νυκτουρίας
- Έναρξη διαλειπόντων καθετηριασμών

Del Popolo, EAU Milan 2013

Αντιμετώπιση νευρογενούς υπερλειτουργίας εξωστήρα (NYE)



Αλλαγή τρόπου ζωής

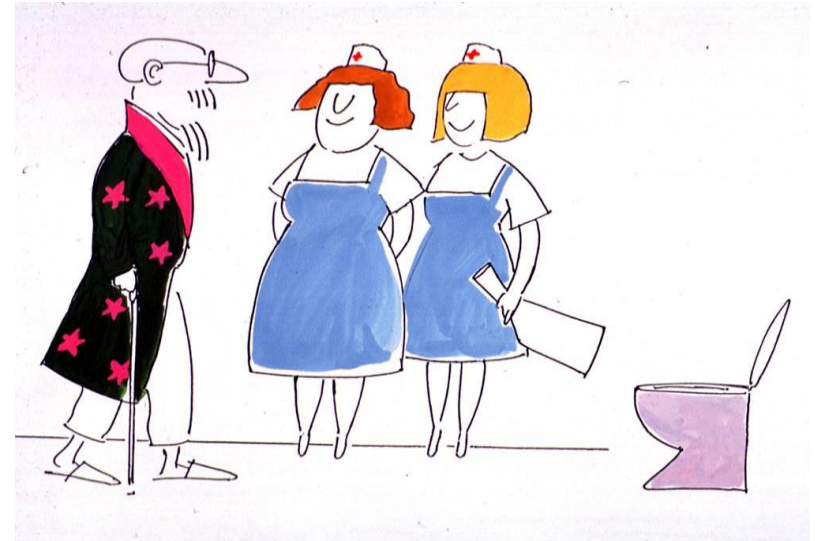
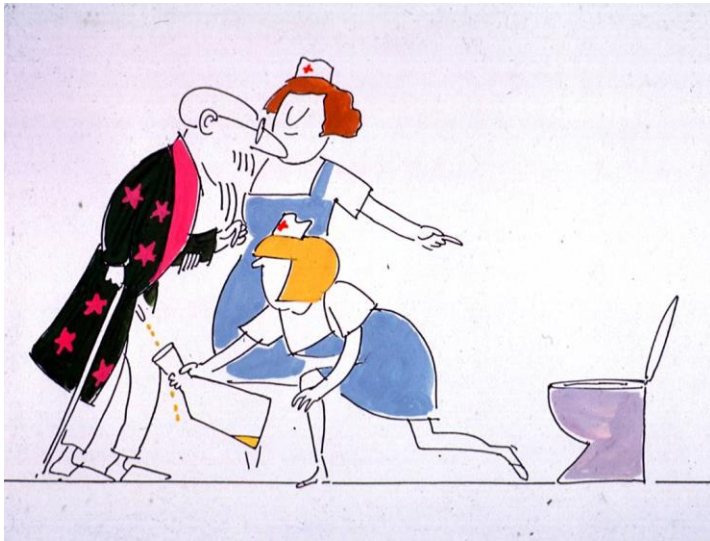
- Ημερήσια πρόσληψη υγρών $\leq 2.5\text{lt}$ ή 30 ml/kg/day
- Αποφυγή κατανάλωσης ουσιών που διεγείρουν τη κύστη (ανθρακούχα ποτά, τεχνητά γλυκαντικά, πικάντικα φαγητά, αλκοόλ, όξινα φρούτα και χυμοί)
- Περιορισμός καφεΐνης $<400\text{mg/day}$ (καφές, τσάι, σοκολάτα)
- Αντιμετώπιση χρόνιας δυσκοιλιότητας
- Απώλεια βάρους

Αλλαγή τρόπου ζωής

- Αντιμετώπιση νυκτουρίας
 - αποφυγή πρόσληψης υγρών 2-3 ώρες προ κατάκλισης
 - ούρηση πριν τη νυκτερινή κατάκλιση
 - αντιμετώπιση περιφερικών οιδημάτων
 - κατάκλιση-ανάρροπη θέση κάτω άκρων κατά τη διάρκεια της ημέρας
 - λήψη διουρητικών νωρίς το απόγευμα

Εκπαίδευση (επανεκπαίδευση) κύστης

- Συμπεριφορική θεραπεία που στοχεύει στην επιτακτικότητα και την επιτακτικού τύπου ακράτεια
- Προγραμματισμένη ούρηση (timed or prompted voiding)



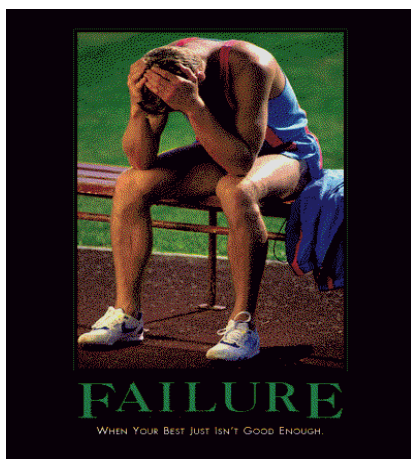
Φαρμακοθεραπεία της ΝΥΕ: τα δεδομένα

| Συστάσεις | LE | G R |
|--|----|--------|
| Για τη ΝΥΕ, η αντιμουςκαρινική αγωγή είναι η προτεινόμενη πρώτη γραμμής φαρμακευτική θεραπεία | 1a | A |
| Εναλλακτικές οδοί χορήγησης (π.χ. διαδερμικά ή ενδοκυστικά) μπορούν να χρησιμοποιηθούν | 2 | A |
| Ο συνδυασμός αντιμουςκαρινικών παραγόντων μπορεί να μεγιστοποιήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της ΝΥΕ | 3 | B |

β3-αγωνιστές και νευρογενής κύστη

- mirabegron ιδιοπαθή υπερλειτουργία εξωστήρα
- Υπό εξέλιξη μελέτες σε ασθενείς με νευρογενή υπερλειτουργία εξωστήρα
 - Wöllner, J., *et al.* Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2016.
 - Welk, B., Urodynamic and Clinical Efficacy of Mirabegron for Neurogenic Bladder Patients, Ongoing study: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02044510.

Όταν αποτυγχάνει η θεραπεία α' γραμμής

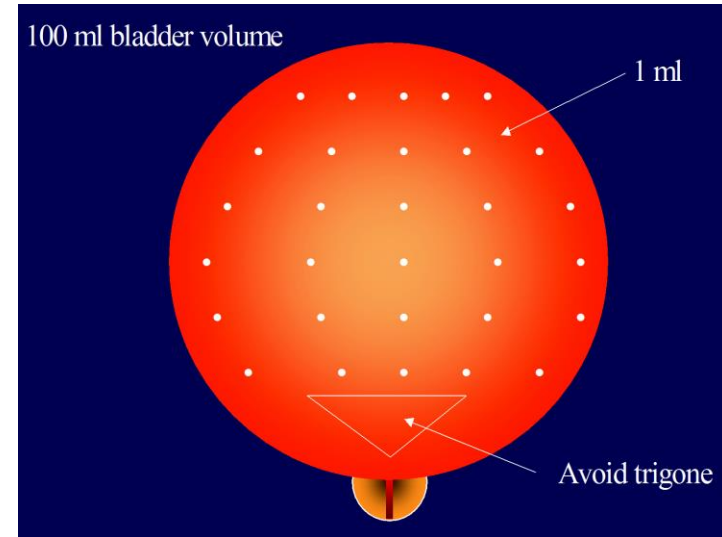
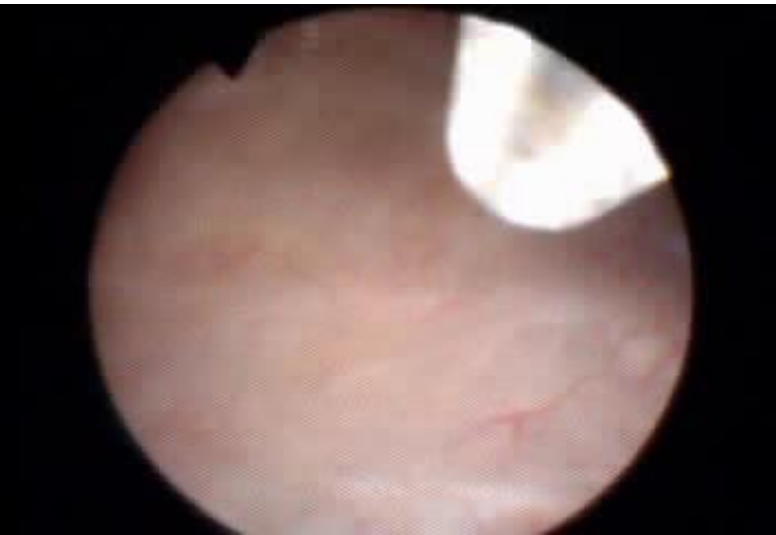


| Συστάσεις | LE | GR |
|---|----|----|
| Η ενδοεξωστηριακή εφαρμογή της Αλλαντικής Τοξίνης Α στον εξωστήρα αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία ελάχιστης επεμβατικότητας που στοχεύει στην μείωση της ΝΥΕ στην ΠΣ ή στις ΚΝΜ. | 1a | A |

DIGNITY Study

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης

- Προτεινόμενη δόση 200 U BoNT A
- 30 ml σε 30 θέσεις
- Εκτός τριγώνου



Ασφάλεια

- Κυρίως αφορούν ασθενείς που δεν έκαναν διαλείποντες καθετηριασμούς προ της χορήγησης ΒοNT Α
 - Μεγαλύτερο ποσοστό UTI και επίσχεσης ούρων σε σύγκριση με το placebo
 - Αυξημένο PVR και μεγαλύτερη ανάγκη για πραγματοποίηση CIC σε σύγκριση με το placebo
 - 300 U > 200 U ΒοNT Α

Αποτελεσματικότητα επαναληπτικών κύκλων BOTOX®

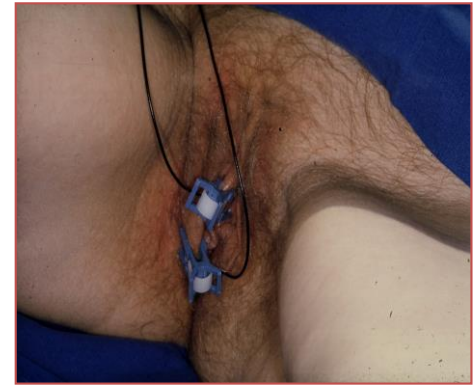
| | BOTOX® cycle 1 | | BOTOX® cycle 2 | | BOTOX® cycle 3 | |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | 200 U (N=318) | 300 U (N=298) | 200 U (N=172) | 300 U (N=147) | 200 U (N=38) | 300 U (N=35) |
| Change from baseline in UI | -22.5 | -22.6 | -19.6 | -23.1 | -31.9 | -36.8 |
| UI responders | | | | | | |
| ↓50% | 79.1 % | 78.8 % | 74.5 % | 83.1 % | 84.6 % | 92.9 % |
| ↓100% | 37.7 % | 41.7 % | 34.9 % | 42.3 % | 50.0 % | 46.4 % |
| MCC (mL) | +153.6 | +163.1 | +141.2 | +162.4 | NA | NA |
| MDP (cm/H ₂ O) | -32.4 | -30.1 | -35.6 | -38.8 | NA | NA |
| IQOL total score | +27.65 | +29.17 | +27.42 | +30.28 | +38.01 | +30.65 |
| IQOL responders | | | | | | |
| ↑8 point | 70.9 % | 76.2 % | 76.0 % | 70.7 % | 92.6 % | 70.4 % |
| ↑11 point | 65.7 % | 74.0 % | 74.0 % | 69.1 % | 88.9 % | 66.7 % |

Προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας της Αλλαντικής Τοξίνης Α

- Μέγιστη πίεση εξωστήρα (MDP) >110 cm H₂O
- Χωρητικότητα ουροδόχου κύστης <100 ml
- Διατασιμότητα <10 ml/cm H₂O
- Υπερτροφία τοιχώματος κύστης λόγω χρόνιας απόφραξης

Ηλεκτρική νευροτροποποίηση

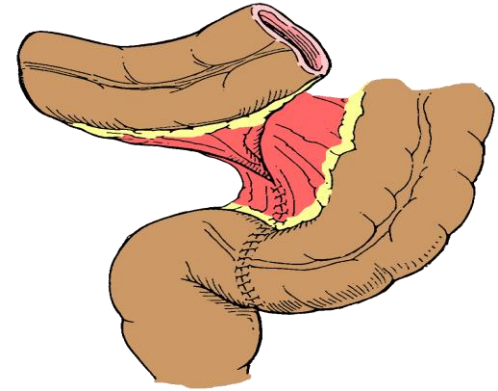
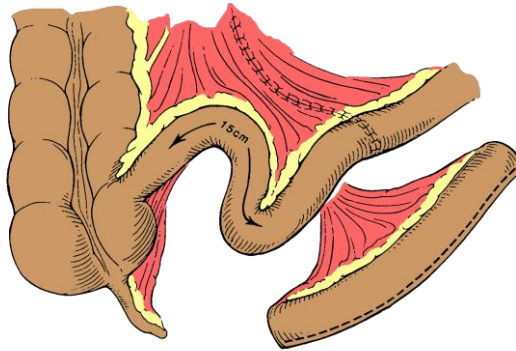
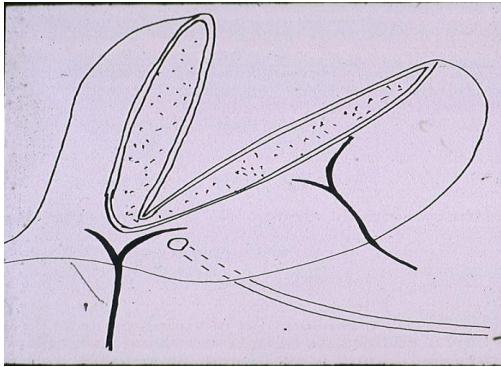
- Μη-επεμβατική
- Επεμβατική



- Ασθενείς με ΣΚΠ-ατελείς κακώσεις NM

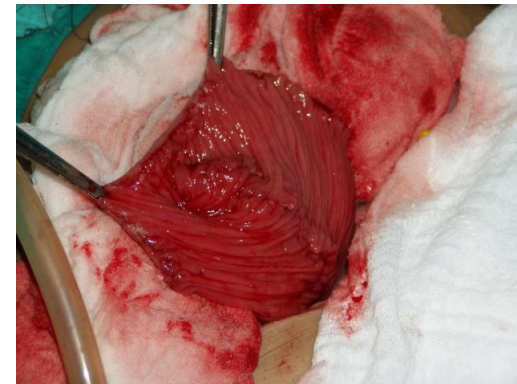
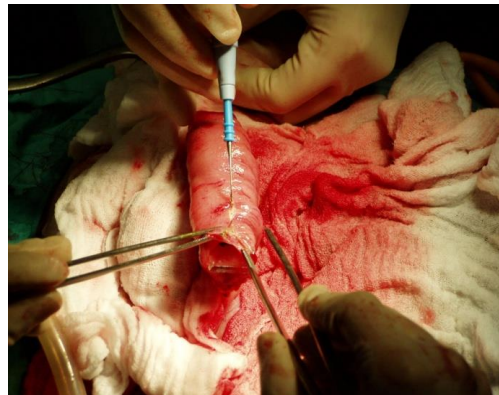
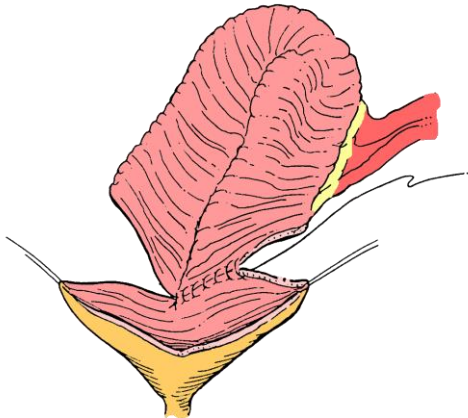


Μεγεθυντική κυστεοπλαστική



70% εγκράτεια

| Συστάσεις | LE | GR |
|---|----|----|
| Η μεγεθυντική κυστεοπλαστική συστήνεται για τη θεραπεία της ανθεκτικής ΝΥΕ. Η εκτομή του εξωστήρα μυ είναι μια αποδεκτή εναλλακτική επιλογή σε προσεκτικά επιλεγμένες περιπτώσεις | 3 | A |



Μεγεθυντική κυστεοπλαστική

Δυσλειτουργική ούρηση

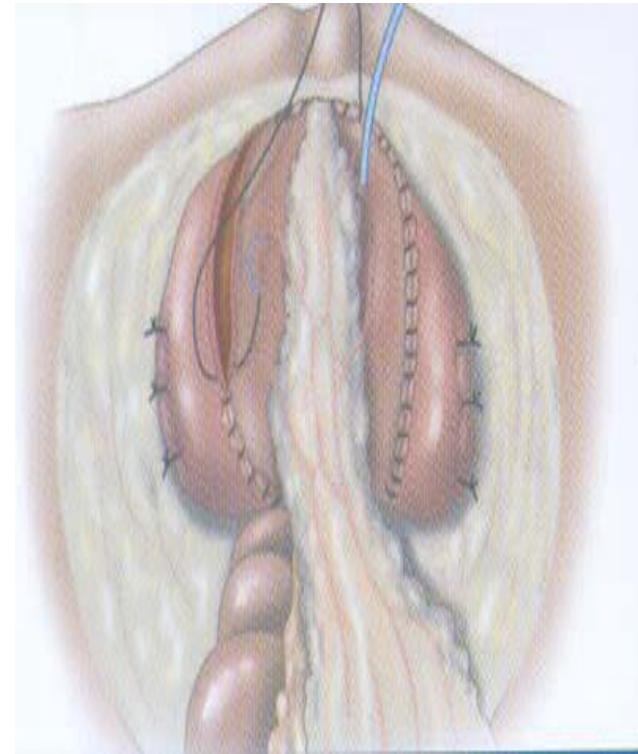
Ανάγκη για CISC (15% - 85%)

Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις (30%)

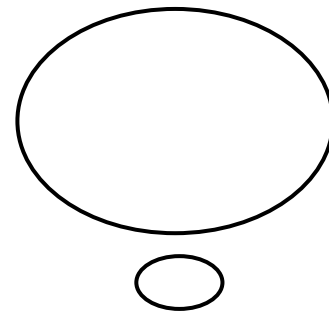
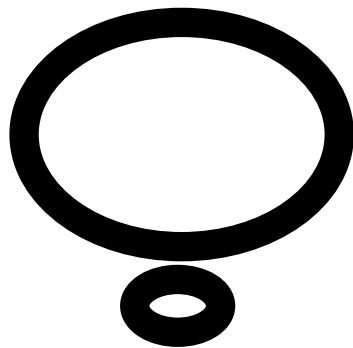
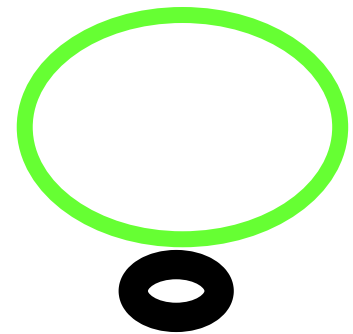
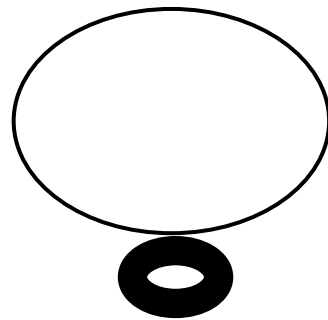
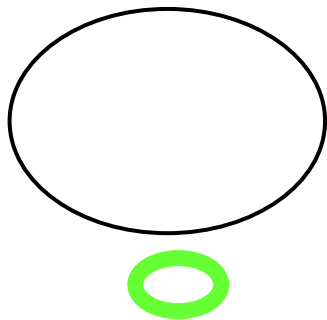
Παραγωγή βλέννας

Μεταβολικές διαταραχές

Δια βίου παρακολούθηση



Αντιμετώπιση διαταραχών κένωσης



Συντηρητική Θεραπεία

- Υποβοηθούμενη ούρηση
 - Πρόκληση αντανακλαστικής ούρησης
 - Συμπύεση κοιλιακών τοιχωμάτων
 - Ούρηση με κοιλιακή σύσπαση
- **Δεν συστήνονται!**
 - Χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις
 - Καλή εκπαίδευση-συστηματική στενή παρακολούθηση-UDS έλεγχος

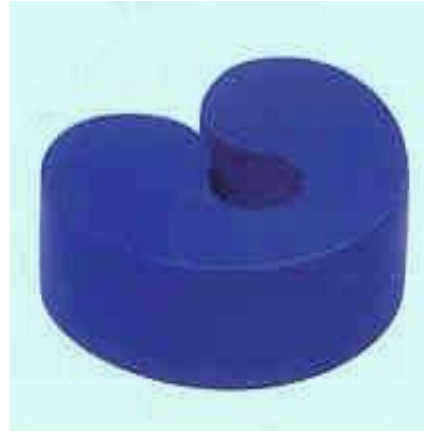
Φαρμακοθεραπεία: τα δεδομένα

| Συστάσεις | LE | GR |
|--|----|----|
| Για να μειωθούν οι περιφερικές αντιστάσεις μπορεί να χορηγηθούν α-αδρενεργικοί αποκλειστές | 1b | A |
| Για τον υποσυστολικό εξωστήρα, τα παρασυμπαθητικομιμητικά δεν πρέπει να χορηγούνται. | 1a | A |

Διαλείποντες καθετηριασμοί



Διαλείποντες καθετηριασμοί σε ασθενείς με τετραπληγία



Περί καθετηριασμών: οδηγίες

| Συστάσεις | LE | GR |
|---|----|----|
| Ο διαλείπων καθετηριασμός - αν είναι εφικτό άσηπτη τεχνική – πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέθοδος εκλογής για ασθενείς που αδυνατούν να αδειάσουν την κύστη τους. | 3 | A |
| Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται αναφορικά με την τεχνική και τους κινδύνους των διαλειπόντων καθετηριασμών. | 3 | A |
| Το μέγεθος του καθετήρα πρέπει να είναι 12-16Fr. | 4 | B |
| Όταν είναι εφικτό ο μόνιμος διουρηθρικός και υπερηβικός καθετηριασμός θα πρέπει να αποφεύγονται. | 3 | A |

- Η ιδανική συχνότητα είναι 4-6 ημερησίως (Gr B)
- Ο όγκος πλήρωσης της κύστης ανά καθετηριασμό δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 400-500ml (Gr B)
- Ο μόνιμος ουρηθρικός ή υπερηβικός καθετήρας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και να αλλάζονται συχνά. (Gr A)
- Προτιμούνται οι καθετήρες σιλικόνης (αλλαγή κάθε 2-4εβδ)

Ασυμπτωματική βακτηριουρία

| Συστάσεις | LE | GR |
|--|----|----|
| Η ασυμπτωματική βακτηριουρία σε ασθενείς με νευροουρολογικές διαταραχές δεν θα πρέπει να αποτελεί αντικείμενο ελέγχου ή θεραπείας. | 4 | A |

EAU Guidelines 2016

Treatment of asymptomatic bacteriuria results in significantly more resistant bacterial strains without improving the outcome

Goetz LL, et al. Spinal Cord, 2013

Ασυμπτωματική μικροβιουρία

- μία μόνο εξαίρεση: σε ασθενείς με ΣΚΠ που ίσως χρειαστεί να λάβουν **αγωγή με ανοσοκατασταλτικά**
- αντιβιοτική αγωγή μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα με τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή

Κλινική διάγνωση ουρολοίμωξης σε ασθενείς με νευρογενή κύστη

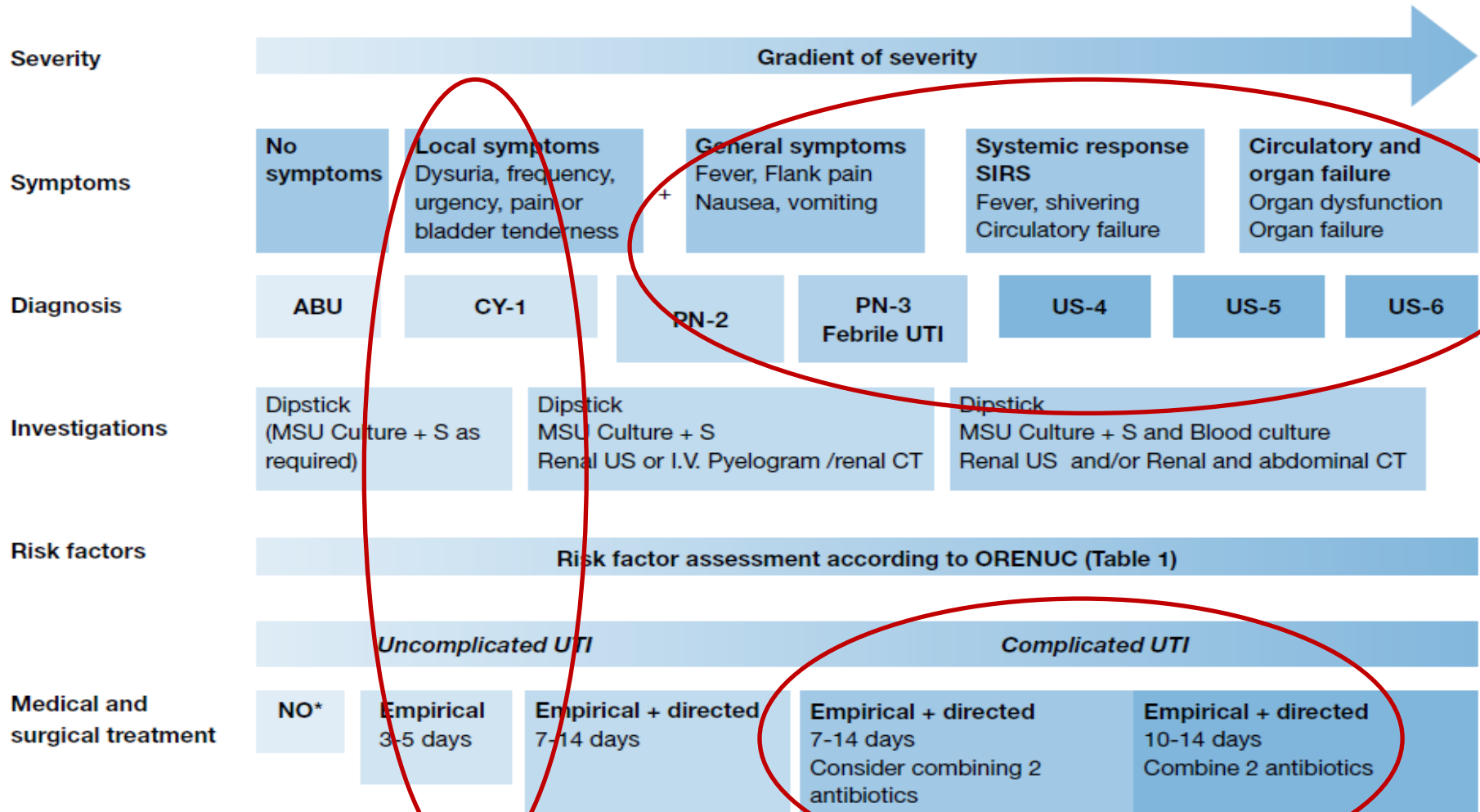
- Ενδεικτικά σημεία και συμπτώματα:
 - Πυρετός
 - δυσφορία ή άλγος στην υπερηβική ή νεφρική χώρα
 - ακράτεια ούρων ή επιδείνωση αυτής
 - θολά ούρα με κακοσμία
 - αυξημένη σπαστικότητα
 - αυτόνομη υπεραντανακλαστικότητα
 - καχεξία και ληθαργική κατάσταση

Θεραπεία ουρολοιμώξεων

- Οι ουρολοιμώξεις σε ασθενείς με νευροουρολογικές διαταραχές είναι εξ ορισμού επιπλεγμένες
- Πρέπει να λαμβάνεται κ/α ούρων πριν την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής
- Αντιβιοτική αγωγή με βάση το αποτέλεσμα της κ/α ούρων και του αντιβιογράμματος
- single-dose θεραπεία δεν ενδείκνυται
- Δεν υπάρχει συμφωνία στη βιβλιογραφία για τη διάρκεια της αντιβιοτικής αγωγής, που εξαρτάται
 - από τη σοβαρότητα της ουρολοίμωξης
 - αν εμπλέκονται οι νεφροί και ο προστάτης

Θεραπεία ουρολοιμώξεων

Figure 1: Synoptic view of the classification of UTI as proposed by the EAU Section of Infection in Urology (ESIU) [23] and including the basic principles of diagnosis and treatment



Θεραπεία ουρολοιμώξεων

Table 7: Antimicrobial treatment options for empirical therapy

| |
|---|
| Antibiotics recommended for initial empirical treatment, if local resistance pattern is still < 20% |
| Fluoroquinolone |
| Aminopenicillin plus a BLI |
| Cephalosporin (Groups 3a) |
| Aminoglycoside |
| Antibiotics recommended for empirical treatment in case of initial failure, or for severe cases |
| Fluoroquinolone (if not used for initial therapy) |
| Piperacillin plus BLI |
| Cephalosporin (Group 3b) |
| Carbapenem |
| Antibiotics not recommended for empirical treatment |
| Aminopenicillins, e.g. amoxicillin, ampicillin |
| Trimethoprim-sulphamethoxazole (only if susceptibility of pathogen is known) |
| Fosfomicin trometamol |

BLI = β -lactam inhibitor

Η επιλογή της αντιβιοτικής θεραπείας πρέπει να βασίζεται στο αποτέλεσμα του αντιβιογράμματος

Θεραπεία UTI σε ασθενείς με νευρογενή κύστη-Χημειοπροφύλαξη σε νευρογενή κύστη

| Συστάσεις | LE | GR |
|---|----|----|
| Η μακροχρόνια χρήση αντιβιοτικών για υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις θα πρέπει να αποφεύγεται. | 2a | B |
| Η θεραπεία των νευρο-ουρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις θα πρέπει να είναι η βέλτιστη και τα ξένα σώματα (π.χ. λίθοι, μόνιμοι καθετήρες) θα πρέπει να αφαιρούνται από την ουροφόρο οδό. | 3 | A |
| Σε ασθενείς με νευροουρολογικές διαταραχές, η προφύλαξη των ουρολοιμώξεων θα πρέπει να εξατομικεύεται μιας και δεν υπάρχει κάποιο βέλτιστο προφυλακτικό μέτρο. | 4 | C |

Prevention of urinary tract infection in spinal cord-injured patients: safety and efficacy of a weekly oral cyclic antibiotic (WOCA) programme with a 2 year follow-up—an observational prospective study

Jérôme Salomon¹, Pierre Denys², Corinne Merle¹, Emmanuel Chartier-Kastler², Christian Perronne¹, Jean-Louis Gaillard³ and Louis Bernard^{1*}



Antibiotic cycling choice

According to allergy and antimicrobial susceptibility
 2 antibiotics (A, B): a heavy dose once weekly
 Week A: antibiotic A
 Week B: antibiotic B
 Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP) 320–1600 mg or
 Cefixime (CFX) 400 mg or
 Fosfomycin trometamol (FSF) 6000 mg or
 Nitrofurantoin (NIT) 300 mg or
 Amoxicillin (AMX) 3000 mg
 Gram-negative bacteria: TMP or CFX or NIT or FSF
 Gram-positive bacteria: FSF or AMX

Table 1. Evolution of UTI, antibiotic consumption and bacteriological results under the WOCA programme

| Variables | Before WOCA | Under WOCA | <i>P</i> |
|--|-------------|------------|----------|
| Urinary tract infection | | | |
| symptomatic UTI/patient-year | 9.4 | 1.8 | 0.0002 |
| including: | | | |
| febrile UTI/patient-year: | 0.74 | 0.31 | 0.04 |
| orchitis | 7 | 0 | |
| pyelonephritis | 150 | 13 | |
| prostatitis | 40 | 6 | |
| Hospitalization and antibiotic consumption | | | |
| hospitalizations/patient-year | 0.23 | 0.09 | 0.0012 |
| total hospital days/patient-year | 3.97 | 1.18 | <0.0001 |
| total days of curative antibiotic/patient-year | 111 | 14 | <0.0001 |
| total duration of antibiotic (including preventive and curative therapy) | 111 | 68 | 0.04 |
| broad-spectrum antibiotic | 77.7% | 12.1% | <0.0001 |
| Bacterial evolution | | | |
| percentage of positive urine sample cultures ^a | 98.4% | 31.8% | <0.0001 |
| MDR colonized patients ^b | 6/38 | 2/38 | NS |

Νευρογενής ανεπάρκεια σφιγκτήρα

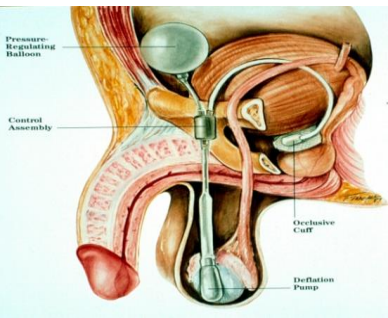
- α- και β-αδρενεργικοί αγωνιστές, Οιστρογόνα, Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, Δουλοξετίνη
- Λίγες, μη καλά σχεδιασμένες μελέτες
- *Βελτίωση σε επιλεγμένα περιστατικά με ήπια-μέτρια ακράτεια*

| Συστάσεις | LE | GR |
|---|----|----|
| Σε νευρογενή ακράτεια προσπάθειας δεν πρέπει να χορηγείται φαρμακευτική αγωγή | 4 | A |

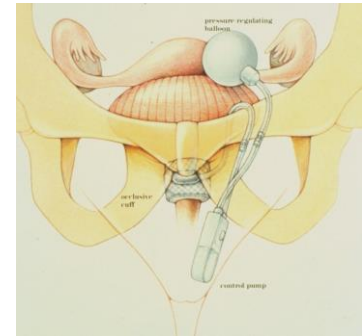
Νευρογενής ανεπάρκεια σφιγκτήρα

- Διογκωτικά υλικά
- Υποαυχενικό sling / σύγκλειση αυχένα
- Υποουρηθρική ταινία
- Τεχνητός σφιγκτήρας

| Συστάσεις | LE | GR |
|---|----|----|
| Σε γυναίκες ασθενείς με νευρογενή ακράτεια κατά τη προσπάθεια που είναι ικανές να αυτοκαθετηριαστούν, συστήνεται η τοποθέτηση ενός αυτόλογου ουρηθρικού sling | 4 | B |
| Σε άνδρες ασθενείς με νευρογενή ακράτεια κατά τη προσπάθεια, συστήνεται η τοποθέτηση τεχνητού σφιγκτήρα | 3 | A |



EAU Guidelines 2016



Συμπεράσματα

- Η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες και δυνατότητες των ασθενών
- Διαλείποντες καθετηριασμοί
- Αυξανόμενα δεδομένα για τα αντιμουςκαρινικά αλλά ο αριθμός των ελεγχόμενων μελετών κυρίως με τα νεώτερα φάρμακα υστερεί
- Η αλλαντική τοξίνη είναι επίσημα πλέον η θεραπεία β' γραμμής
- Μεγεθυντική κυστεοπλαστική ως τελική λύση
- Τεχνητός σφιγκτήρας θεραπεία εκλογής