

# Αντιμέτωποι με την ασθενή με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις

Α. Αθανασόπουλος – Α. Αποστολίδης



# Έντυπο δήλωσης συμφερόντων Αθανασόπουλος

- Υπήρξε ή είναι:
- Σύμβουλος, Ερευνητής ή Ομιλητής για τις φαρμακευτικές εταιρείες:
- Pfizer,
- Astellas,
- Lilly,
- UCB,
- Allergan,
- Galenica,
- Meditrina,
- Ranbaxy

# Έντυπο δήλωσης συμφερόντων Αποστολίδης

- Πολυκεντρικά ή αυτόνομα ερευνητικά πρωτόκολλα
- Συμβουλευτική
- Τιμητική αμοιβή για ομιλίες
- Κάλυψη συνεδριακών συμμετοχών
  - Allergan, Inc.
  - Astellas Pharma, Inc.,
  - Pfizer Inc,
  - GlaxoSmithKline,
  - Coloplast GR

# Το πρόβλημα

- Ασθενής 58 ετών – παραπομπή από γυναικολόγους
- Υποτροπιάζουσες κυστίτιδες – δύσσομα ούρα
- Ακράτεια επιτακτικού τύπου
- Συχνουρία ανά 2h, νυκτουρία Χ2-3
- ‘Ανεπαρκής’ ανταπόκριση σε αντιχολινεργικά (τολτεροδίνη 2mg, σολιφенаκίνη 5mg)
- 1-2 σερβιέτες / 24ωρο

# Ατομικό αναμνηστικό

- Πρόσθια κολπορραφία + TVT-O
- Δυσκοιλιότητα – Duspatalin
- Α/Υ – Tenormin 100mg ½ x1
- Ήπια κατάθλιψη – Zanicpram
  
- Κλινικά ευρήματα
  - Ορθοκήλη I – IIου βαθμού σε Valsalva
  - Κυστεοκήλη Iου βαθμού

Ερώτηση	Καθόλου	Λιγότερο από 1 στις 5	Λιγότερες από τις μισές φορές	Περίπου τις μισές φορές	Περισσότερες από τις μισές φορές	Σχεδόν πάντα
Αίσθημα ατελούς κένωσης	0	1	2	3	4	<b>5</b>
Συχνουρία <2ώρες	0	1	2	3	<b>4</b>	5
Διακεκομμένη ούρηση	<b>0</b>	1	2	3	4	5
Επιτακτικότητα	0	1	2	3	4	<b>5</b>
Ελαττωμένη ροή	0	1	2	<b>3</b>	4	5
Δυσχέρεια έναρξης	0	<b>1</b>	2	3	4	5
Νυκτουρία	0	1	2	<b>3</b>	4	5
	Πολύ ευχαριστημένος	Ικανοποιημένος	Μάλλον ικανοποιημένος	Ούτε ικανοποιημένος ούτε δυσαρεστημένος	Μάλλον δυσαρεστημένος	Δυστυχιισμένος
Ποιότητα ζωής	0	1	2	3	4	<b>5</b>

# Εργαστηριακός έλεγχος

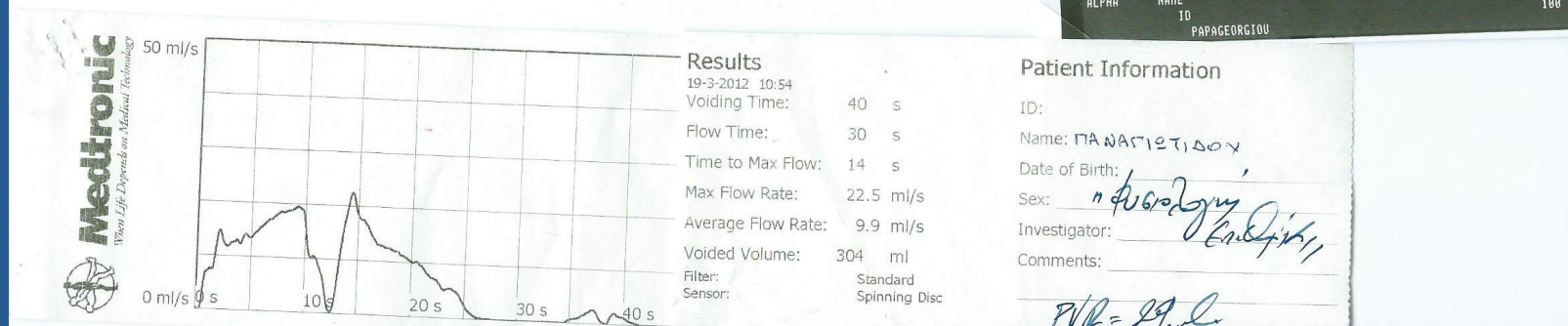
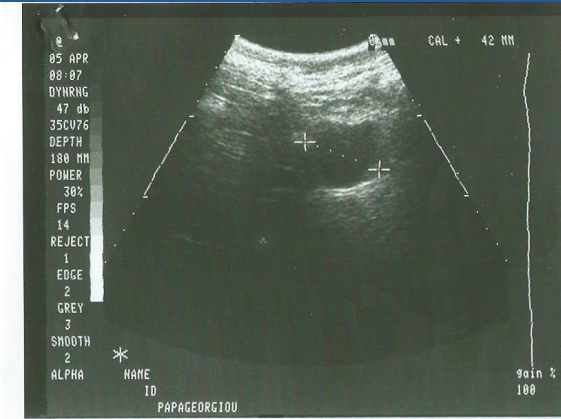
Ουροροομετρία

Όγκος ούρησης 304 ml

Qmax 22,5 ml/s

PVR 29 ml

Καλλιέργεια ούρων  
αρνητική



# Αντιμετώπιση 1

- Κυστεοσκόπηση
  - Καλλιέργειες κοιλιακού-τραχηλικού επιχρίσματος
  - Ημερολόγιο ούρησης
  - Αξονική τομογραφία Α.Κ.Ο.
  - Ουροδυναμικός έλεγχος
- 
- Χημειοπροφύλαξη
  - Συμπληρώματα – φυτικά εκχυλίσματα
  - Αντιχολινεργικά
  - β3-διεγέρτης

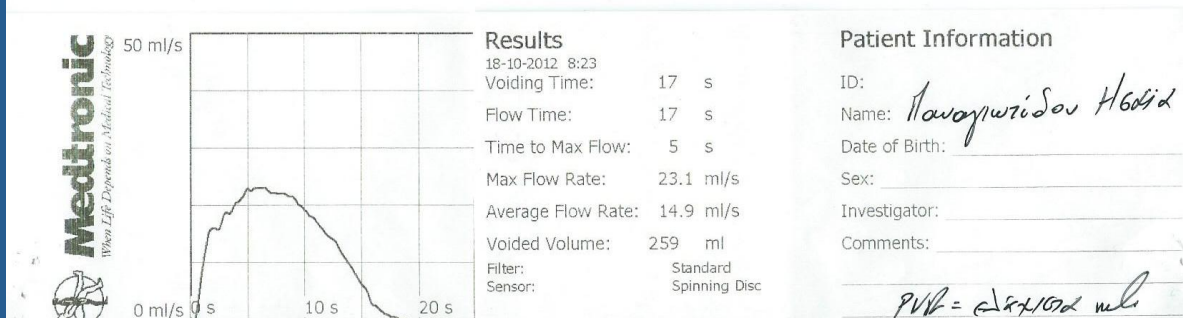


# Στην πράξη

- **Κυστεοσκόπηση:**
- Απουσία χωροκατακτητικής εξεργασίας
- Μακροσκοπική εικόνα 'τριγωνίτιδας'
- Φεσοτεροδίνη 4/8mg επί 6μηνο
- Απουσία ικανοποιητικής βελτίωσης
- Ενοχλητική ακράτεια κατά τη νυκτουρία Χ3
- 4-5 βοηθήματα ακράτειας / 24ωρο
- Ένα νέο επεισόδιο ουρολοίμωξης με E. Coli προ του τέλους της αγωγής – λήψη αντιβίωσης

# Έλεγχος

- Ουροροομετρία:
- Όγκος ούρησης 259 ml
- Qmax 23,1 ml/s
- PVR <10 ml
- Αλλαγή αγωγής σε τρόσπιο 20mg x 2
- Νέα καλλιέργεια ούρων: θετική για πρωτέα!



# Κλινικά σημαντική βακτηριουρία

- $> 10^3$  cfu/mL ουροπαθογόνων σε δείγμα από το μέσο ούρησης (MSU) σε οξείες μη επιπλεγμένες κυστίτιδες σε γυναίκες
- $> 10^4$  cfu/mL ουροπαθογόνων σε MSU σε οξείες μη επιπλεγμένες πυελονεφρίτιδες σε γυναίκες
- $> 10^5$  cfu/mL ουροπαθογόνων σε MSU σε γυναίκες, ή  $> 10^4$  cfu/mL ουροπαθογόνων σε MSU σε άνδρες, ή σε δείγμα ούρων από καθετήρα σε γυναίκες, σε επιπλεγμένη λοίμωξη

## Αντιμετώπιση 2

- Αντιβιοτική αγωγή ως επί οξείας κυστίτιδας
- Αντιβίωση + Χημειοπροφύλαξη
- Συμπληρώματα – φυτικά εκχυλίσματα
- Καλλιέργειες κολπικού-τραχηλικού επιχρίσματος
- Ημερολόγιο ούρησης
- Ουροδυναμικός έλεγχος
- Αξονική τομογραφία Α.Κ.Ο.

# Η συνέχεια

- Αξονική ΑΚΟ: χωρίς ευρήματα
- ΧΜΠ με κεφαλοσπορίνη β' γενιάς
- Προσέρχεται σε προγραμματισμένο επανέλεγχο μετά 2 μήνες με νέα συμπτωματική κυστίτιδα
- Καλλιέργεια (+) για E. Coli

# Προτεινόμενη ΧΜΠ σε μακροχρόνια βάση (3-6 μήνες καθημερινής ή εβδομαδιαίας χορήγησης)

Regimens	Expected UTIs per year
TMP-SMX* 40/200 mg once daily	0-0.2
TMP-SMX 40/200 mg thrice weekly	0.1
Trimethoprim 100 mg once daily	0-1.5**
Nitrofurantoin 50 mg once daily	0-0.6
Nitrofurantoin 100 mg once daily	0-0.7
Cefaclor 250 mg once daily	0.0
Cephalexin 125 mg once daily	0.1
Cephalexin 250 mg once daily	0.2
Norfloxacin 200 mg once daily	0.0
Ciprofloxacin 125 mg once daily	0.0
Fosfomycin 3 g every 10 days	0.14

# Προτεινόμενη ΧΜΠ μονοδόσης μετά από σεξ. επαφή

Regimens	Expected UTIs per year
TMP-SMX* 40/200 mg	0.30
TMP-SMX 80/400 mg	0.00
Nitrofurantoin 50 or 100 mg	0.10
Cephalexin 250 mg	0.03
Ciprofloxacin 125 mg	0.00
Norfloxacin 200 mg	0.00
Ofloxacin 100 mg	0.06

# Αντιμετώπιση 3

- Αντιβίωση + Τροποποίηση ΧΜΠ
- Καλλιέργειες κοιλικού-τραχηλικού επιχρίσματος
- Καλλιέργεια σπέρματος συζύγου
- Ημερολόγιο ούρησης
- Ουροδυναμικός έλεγχος
- Συμπληρώματα – φυτικά εκχυλίσματα



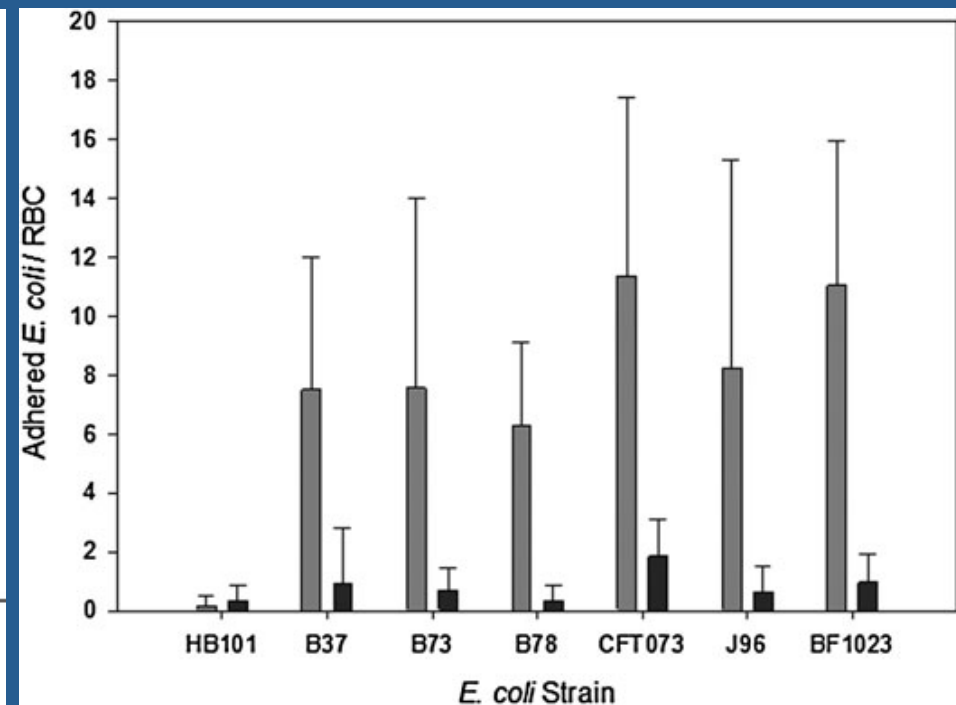
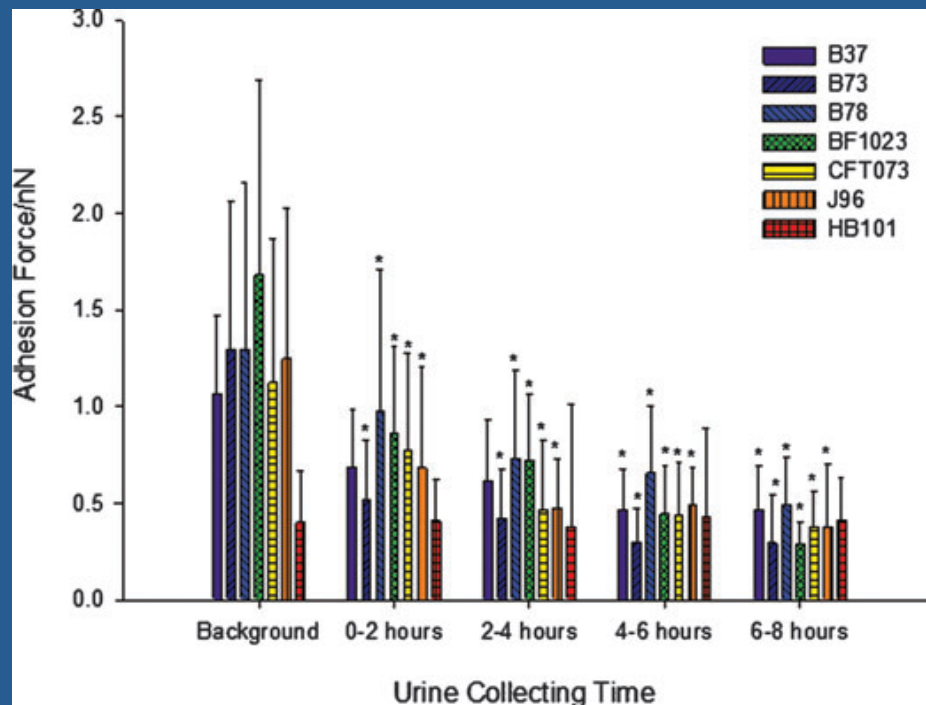
## Η συνέχεια 2

- Αντιβίωση + τροποποίηση ΧΜΠ: προσωρινή ανακούφιση συμπτωμάτων
- Λήψη σκευάσματος μύρτιλλου
- Διαδοχικές υποτροπές με (+) καλλιέργεια κάθε φορά
- Ημερολόγιο ούρησης;

# Μη αντιμικροβιακή προφύλαξη

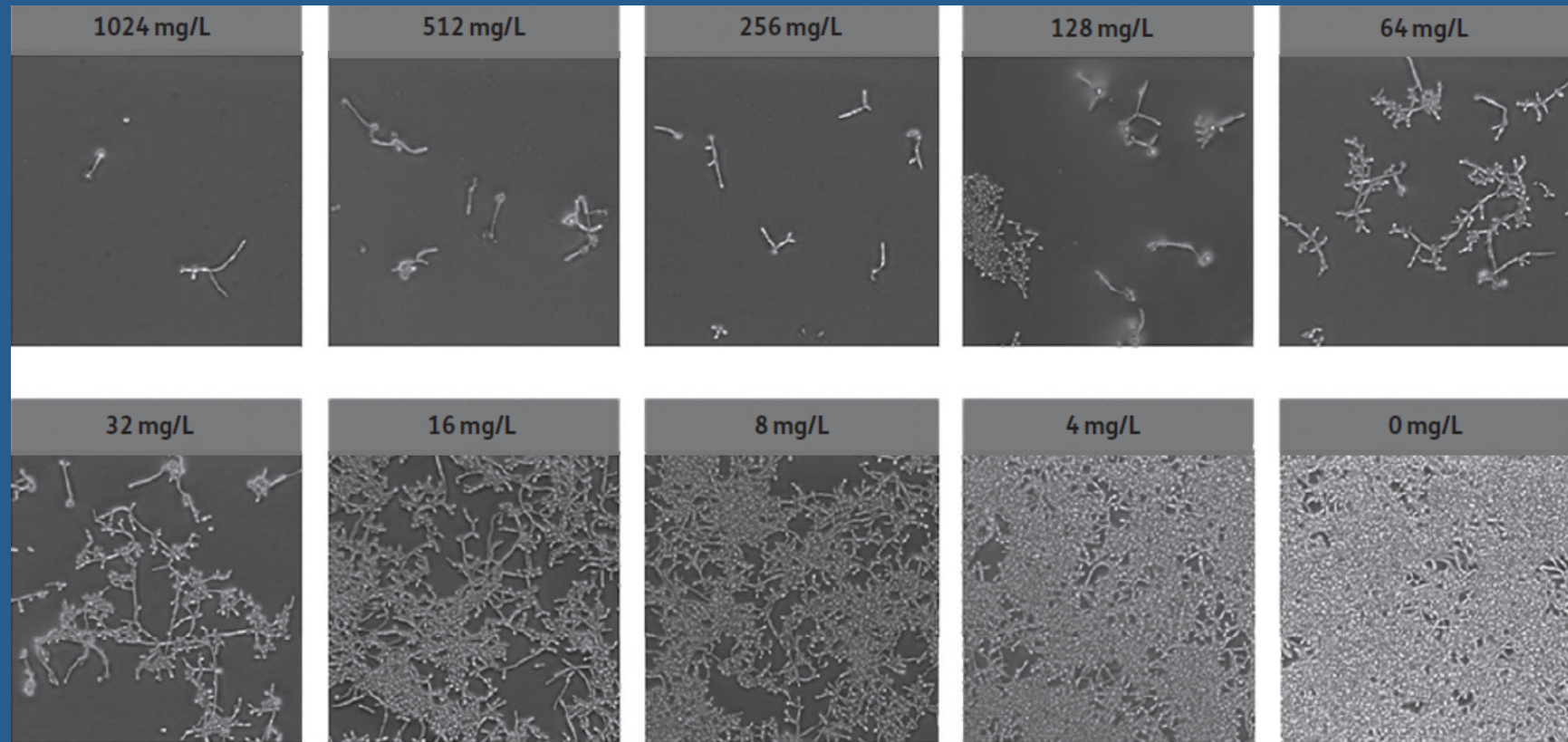
- Ανοσοδιεγερτικά
  - OM-89 (Uro-Vaxom<sup>®</sup>) (LE: 1a, GR: B)
  - StroVac<sup>®</sup> , Solco-Urovac<sup>®</sup> (LE: 1a, GR: C)
- Προβιοτικά (λακτοβάκιλλοι) – κοιλική χρήση
  - *Lactobacillus crispatus*: μία μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (LE: 1b, GR: B)
  - *L. rhamnosus* GR-1 / *L. reuteri* RC-14: (LE: 4, GR: C)
  - Per os λήψη – στελέχη GR-1 και RC-14 αποκαθιστά κοιλικούς λακτοβάκιλλους, ανταγωνίζεται ουροπαθογόνα και προλαμβάνει βακτηριακές κοιλίτιδες (LE: 1b, GR: C)

# Ο χυμός μύρτιλλου καταστέλλει την προσκόλληση κλινικά ουροπαθόνων στελεχών E. Coli σε μοριακό επίπεδο



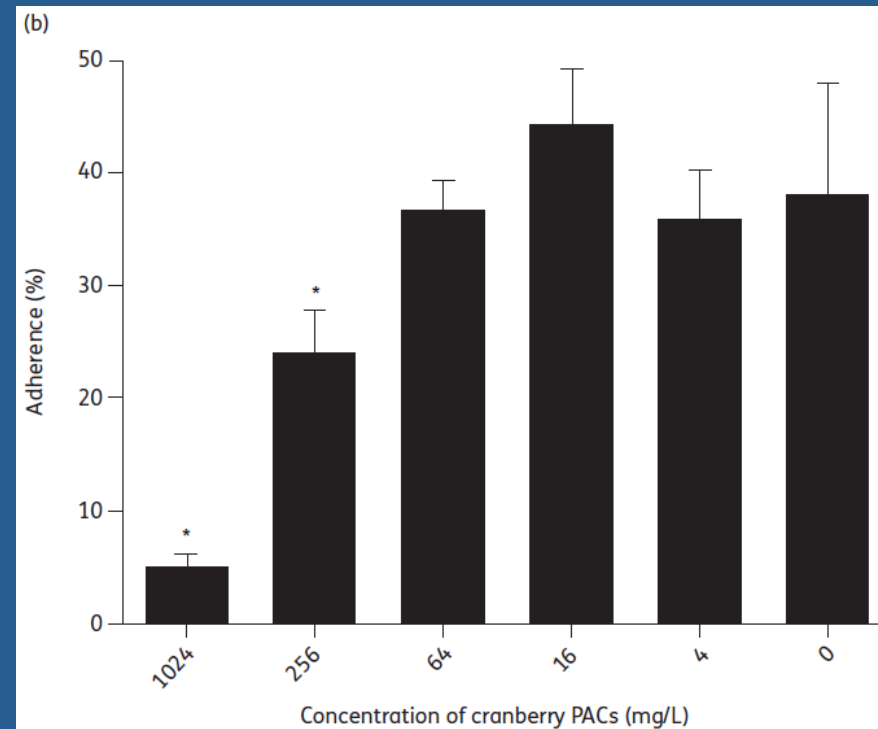
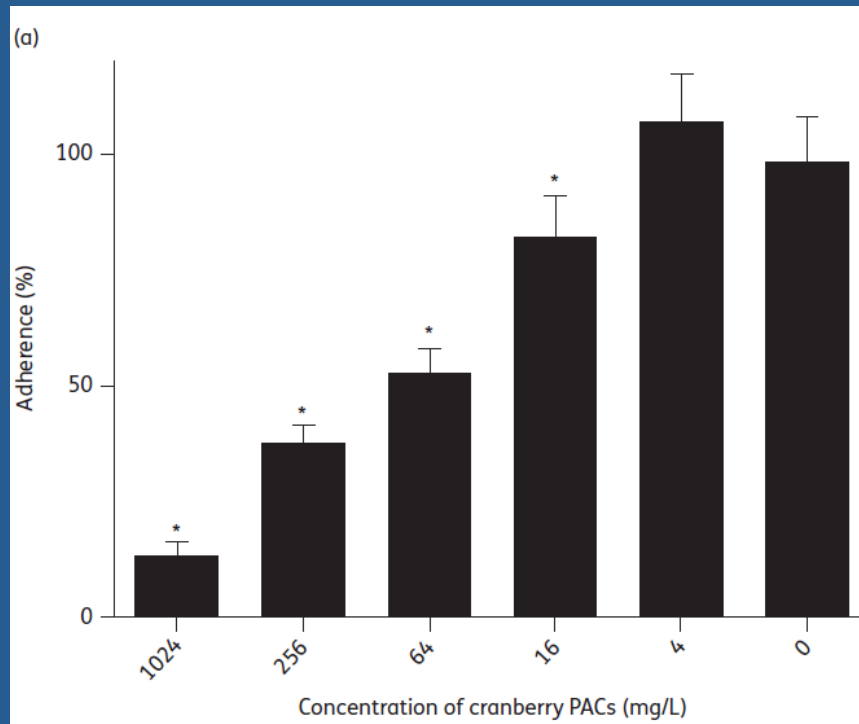
# Εκχυλίσματα/παράγωγα μύρτιλλου (cranberry - *Vaccinium macrocarpon*)

*Rane HS et al. J Antimicrob Chemother 2014; 69:428-36*



Οι προανθοκυανιδίνες του μύρτιλλου καταστέλλουν τον σχηματισμό βιομεμβρανών *Candida albicans* σε τεχνητά ούρα.

# Οι προανθοκυανιδίνες του μύρτιλλου καταστέλλουν τους μηχανισμούς προσκόλλησης της *Candida albicans* στα ούρα



*J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 428–436

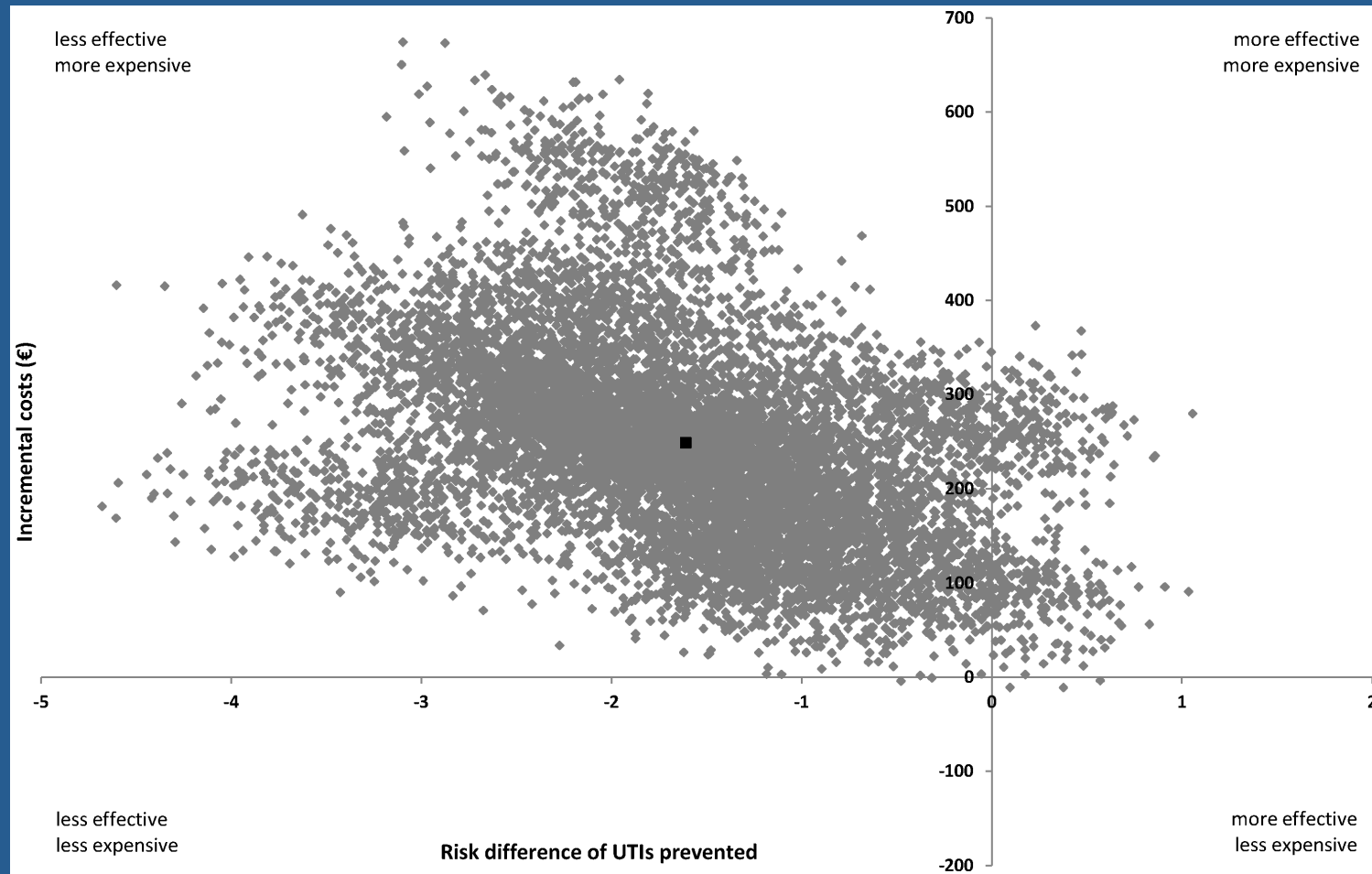
# Μύρτιλλο έναντι ΧΜΠ: προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

**Table 3.** Multiply imputed pooled effects and costs (€, 2009) after 12 months.

Outcome	Cranberry (n= 109)	TMP-SMX (n= 98)	Difference (95% CI)
UTIs	4.3 (0.84)	2.7 (0.50)	1.6 (−0.23 ; 3.5)
Satisfaction	59 (4)	68 (3)	−9 (−19 ; 1)
QALYs	0.76 (0.03)	0.80 (0.02)	−0.04 (−0.10 ; 0.03)
Direct healthcare costs	571 (97)	348 (39)	223 (−3 ; 450)
Intervention costs	302 (12)	188 (7)	114 (87 ; 141)
Direct non-healthcare costs	56 (30)	30 (13)	26 (−49 ; 100)
Total costs	627 (96)	378 (42)	249 (70 ; 516)

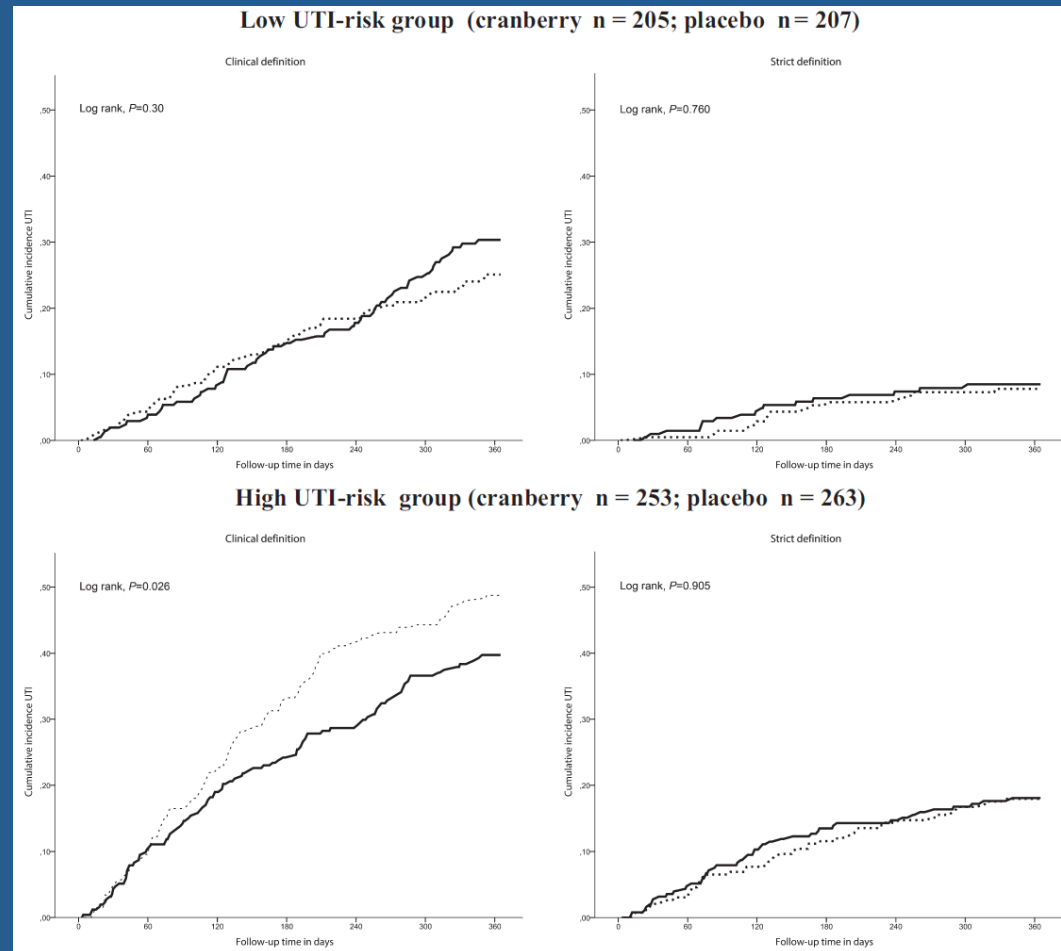
*Bosmans J, et al. PLOS ONE 2014; 9(4): e91939*

# Μύρτιλλο έναντι ΧΜΠ: προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες



*Bosmans J, et al. PLOS ONE 2014; 9(4): e91939*

# Σκευάσματα μύρτιλλου σε γυναίκες τρίτης ηλικίας



*Caljouw MAA et al. JAGS 2014*



# Ημερολόγιο ούρησης: Μη ικανοποιητική ρύθμιση ακράτειας

Ημέρα: Πέμπτη Ημερομηνία: 29/11/2019

Ωρα	ΠΕ, ΦΕ, ΔΕ, ΕΕ;	Ακράτεια +, ++, +++	Καινούργια πάνα/βεβίδια	Φάρμακο
7	ΔΕ, ΕΕ	++	βεβίδια	
11:30	ΠΕ			
3 Παρ	ΠΕ	+		
5				
9 Παρ	ΕΕ, ++		βεβίδια	
11	ΦΕ			
4	ΦΕ			
6	ΦΕ	+++	βεβίδια	
		1		

Σηκώθηκα από το κρεβάτι στις 7 πύρα  
 Πήγα για βραδινό ύπνο στις 11 ή ώρα  
 Άλλα σχόλια/παρατηρήσεις \_\_\_\_\_

Ημέρα: Παρασκευή Ημερομηνία: 30/11/20

Ωρα	ΠΕ, ΦΕ, ΔΕ, ΕΕ;	Ακράτεια +, ++, +++	Καινούργια πάνα	Φάρμακο
7:30	ΦΕ			
12	ΕΕ			
3	ΕΕ			
4	ΕΕ			
6	ΕΕ			
9:30	ΕΕ			
11:30	ΔΕ			
2 Παρ	ΕΕ			
5	ΕΕ			

Σηκώθηκα από το κρεβάτι στις 7:30  
 Πήγα για βραδινό ύπνο στις 11:30  
 Άλλα σχόλια/παρατηρήσεις \_\_\_\_\_

Ημέρα: Σάββατο Ημερομηνία: 31/11/2019

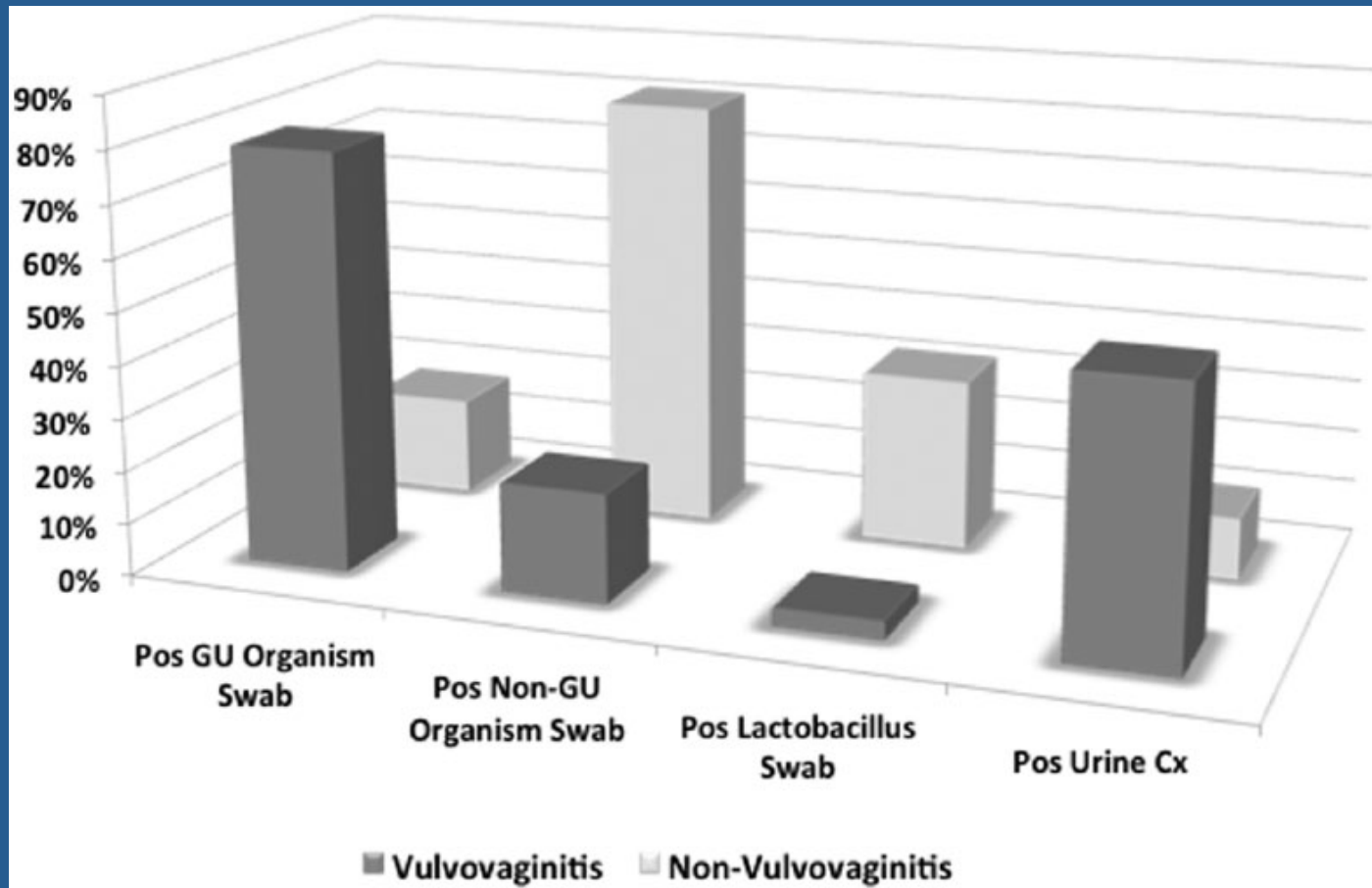
Ωρα	ΠΕ, ΦΕ, ΔΕ, ΕΕ;	Ακράτεια +, ++, +++	Καινούργια πάνα	Φάρμακο
7:30	ΕΕ			
1	ΔΕ	++	βεβίδια	
4-30		++	βεβίδια	
6	ΦΕ			
11				
2		+++	βεβίδια	
5		+		
7:30		++		

Σηκώθηκα από το κρεβάτι στις 7:30  
 Πήγα για βραδινό ύπνο στις 11  
 Άλλα σχόλια/παρατηρήσεις \_\_\_\_\_

# Αντιμετώπιση 4

- Αλλαγή ΧΜΠ
- Συνέχιση/αλλαγή στα συμπληρώματα – φυτικά εκχυλίσματα
- Καλλιέργειες κολπικού-τραχηλικού επιχρίσματος
- Καλλιέργεια ούρων-σπέρματος συζύγου
- Ουροδυναμικός έλεγχος
- Λοιμωξιολόγος

# Το περινεϊκό μικροβίωμα σχετίζεται με αιδοιοκολπίτιδες και ουρολοιμώξεις



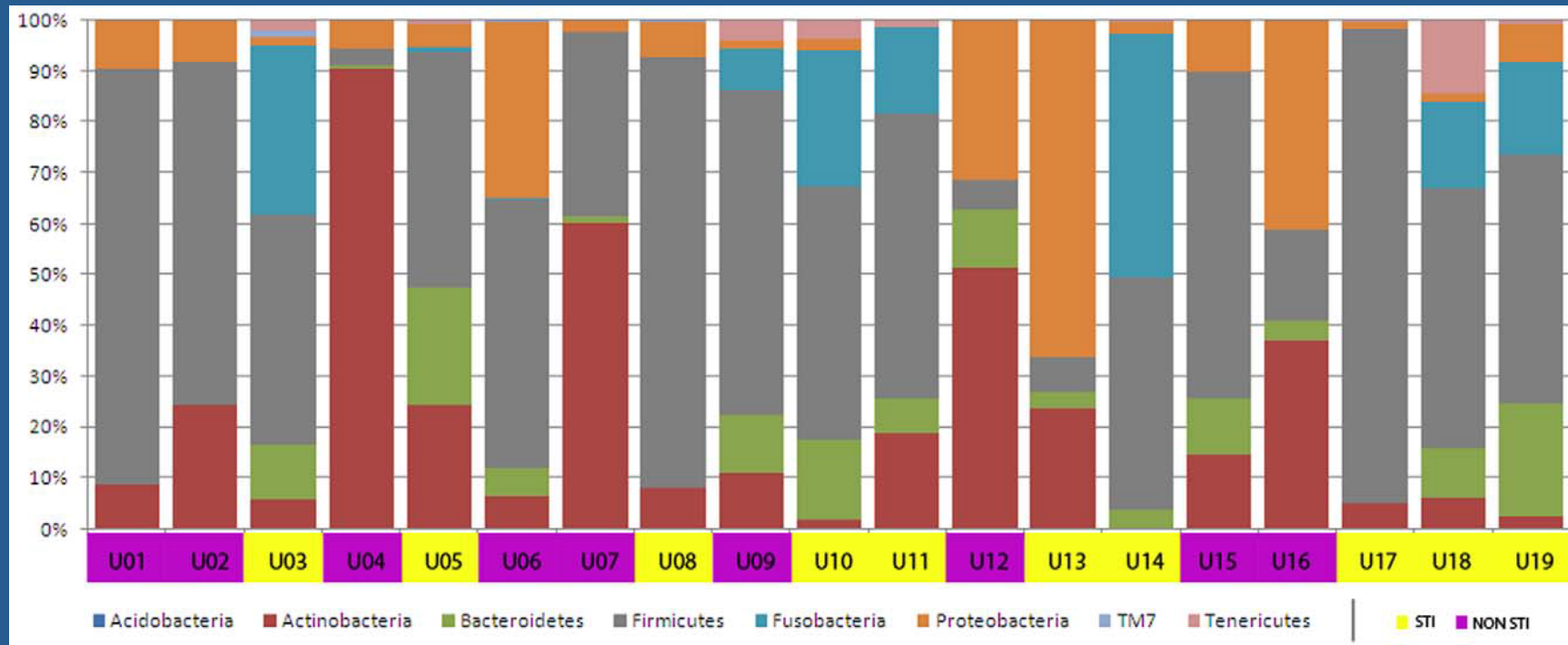
**Χ8 πιθανότητα ουρολοίμωξης σε κορίτσια με αιδοιοκολπίτιδα.**

I. Gorbachinsky et al. *Ther Adv Urol* 2014, Vol. 6(6) 224–229

# Το περινεϊκό μικροβίωμα σχετίζεται με αιδοιοκολπίτιδες και ουρολοιμώξεις

	Organism	Vulvovaginitis	Nonvulvovaginitis	p value
<b>Swab dominant culture</b>				
Uropathogen	<i>Enterococcus</i>	23	4	0.001
	<i>Escherichia coli</i>	20	4	< 0.01
	<i>Enterobacter</i>	2	-	NS
	<i>Pseudomonas</i>	1	-	NS
Total uropathogen		46	8	< 0.0001
Nonuropathogen				
	<i>Staphylococcus/ Streptococcus</i>	10	20	< 0.01
	<i>Lactobacillus</i>	2	14	< 0.001
	<i>Corynebacterium</i>	-	1	NS
Total nonuropathogen		12	35	< .00001
Total swab dominant culture		58	43	< 0.05
<b>Urine dominant culture</b>				
Uropathogen	<i>Enterococcus</i>	16	1	NS
	<i>Escherichia coli</i>	14	4	NS
Total urine dominant culture		30	5	< 0.0001

# Μικροβίωμα ανδρικού ουρογεννητικού συστήματος: συσχέτιση με ασυμπτωματικές σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις



Όλα τα δείγματα ούρων περιείχαν ευρύ φάσμα βακτηριακών γενών

# Μικροβίωμα ανδρικού ουρογεννητικού συστήματος

- Πολλά από τα δείγματα περιείχαν στελέχη που αποικίζουν το γυναικείο γεννητικό σύστημα
- Μη καλλιεργούμενα βακτήρια παθογόνα του γυναικείου γεννητικού συστήματος άφθονα στα ούρα ανδρών με STI

PLOS ONE 2010 | Volume 5 | Issue 11 | e14116

**Table 1.** Abundant urine taxa.

RDP II Identifier	%	NCBI taxa	Source
S001910616	12.6	<i>Lactobacillus iners</i>	Urine
S001088824	5.7	Uncultured <i>Sneathia</i> sp.	Amniotic fluid
S001546236	5.5	Uncultured <i>Gemella</i> sp.	Vagina
S001546274	5.2	Uncultured <i>Aerococcus</i> sp.	Vagina
S001550921	4.6	<i>Corynebacterium</i> sp.	Urethral swab
S000527990	4.5	<i>Streptococcus anginosus</i>	Unknown
S000404352	3.8	<i>Veillonella montpellierensis</i>	Blood culture
S001546281	3.7	Uncultured <i>Prevotella</i> sp.	Vagina
S001589410	2.8	<i>Anaerococcus tetradius</i>	Dental plaque
S001792989	2.0	<i>Propionibacterium acnes</i>	Skin
S000391613	1.8	<i>Atopobium vaginae</i>	Ovarian abscess
S000128467	1.8	<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	Unknown
S000412018	1.7	<i>Lactobacillus iners</i>	Bartholin gland
S000944666	1.7	Uncultured <i>Streptococcus</i> sp.	Subgingival plaque
S000944569	1.7	Uncultured <i>Streptococcus</i> sp.	Subgingival plaque
S001796262	1.6	<i>Corynebacterium</i> sp.	Synovial fluid
S000450504	1.6	<i>Leptotrichia amnionii</i>	Female genital tract
S001418339	1.4	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Unknown
S001088822	1.3	Uncultured <i>Sneathia</i> sp.	Amniotic fluid
S001744707	1.3	<i>Streptococcus mitis</i>	Unknown
S000750307	1.3	<i>Prevotella timonensis</i>	Breast abscess
S001744223	1.2	<i>Mycoplasma hominis</i>	Urogenital tract
S000965282	1.2	<i>Delftia acidovorans</i>	Sewage
S000366404	1.1	<i>Corynebacterium pseudogenitalium</i>	Urogenital tract
S001907903	1.0	<i>Clostridiales</i> oral taxon C16	Oral cavity

## Η συνέχεια 3

- Συνέχιση σκευάσματος μύρτιλλου
- Συνέχιση ΧΜΠ
- Καλλιέργειες γεννητικών επιχρισμάτων αρνητικές για μυκόπλασμα-ουρεάπλασμα
- Καλλιέργεια κολπικού: (+) για streptococcus Milleri
- Καλλιέργεια ούρων-σπέρματος συζύγου αρνητική
- Αντιβίωση για στρεπτόκοκκο;
- Αλλαγή αγωγής ακράτειας σε σολιφενακίνη 10mg

## Η συνέχεια 4

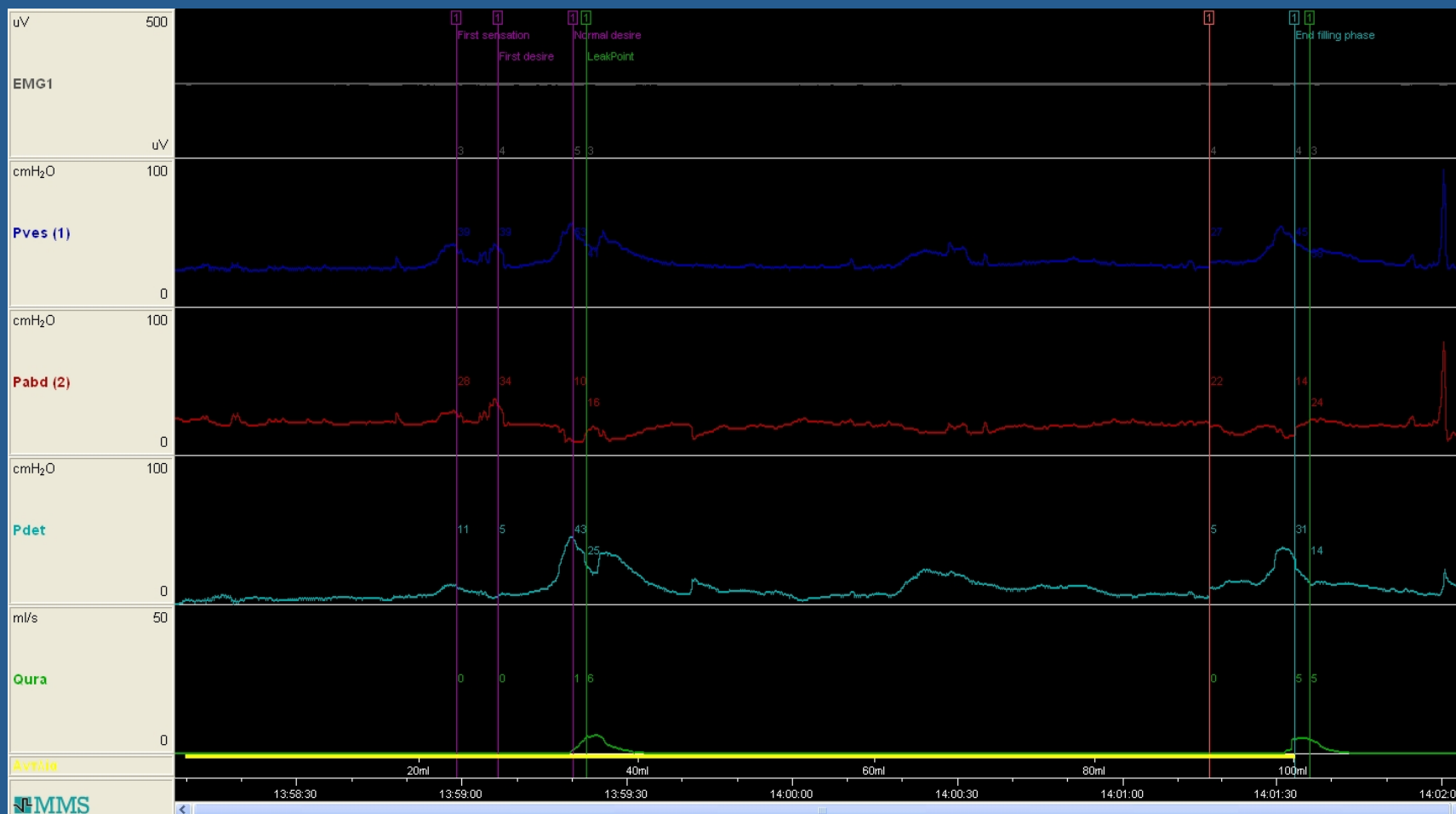
- Βελτίωση ακράτειας
- Ήπια κυστικά ενοχλήματα παρά τη νέα (+) καλλιέργεια
- Αποφασίζεται μη λήψη αντιβίωσης αλλά απλή αύξηση προσλαμβανόμενων υγρών
- Ελεύθερη ουρολοιμώξεων επί 3μηνο
- Νέα διαδοχικά επεισόδια κυστίτιδας στη συνέχεια και επιδείνωση ακράτειας



# Αντιμετώπιση 5

- ΧΜΠ εκ νέου
- Συνέχιση/αλλαγή στα συμπληρώματα – φυτικά εκχυλίσματα
- Ουροδυναμικός έλεγχος
- Λοιμωξιολόγος

# Ουροδυναμικός έλεγχος



# Αντιμετώπιση 6

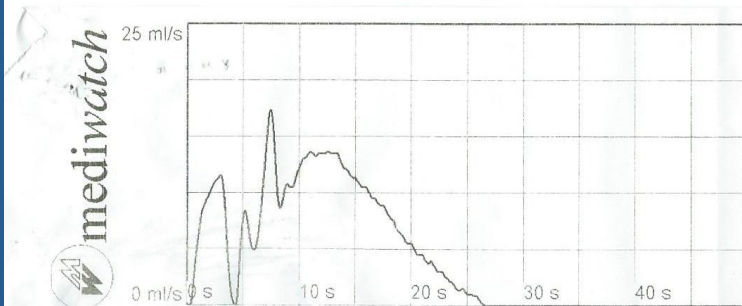
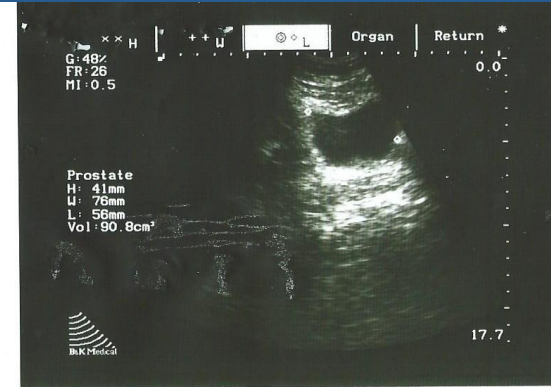
- Αλλαγή αγωγής ακράτειας
- Συνεχιζόμενη λήψη σκευασμάτων μύρτιλλου
- Διακοπή ΧΜΠ
- Επίσκεψη σε λοιμωξιολόγο

# Τελευταία επίσκεψη στα Ε.Ι.

- Βελτίωση ακράτειας με 'διπλή' αγωγή οξυβουτυνίνης παρατεταμένης και οξείας αποδέσμευσης
- 2 επεισόδια ακράτειας στις 10 ουρήσεις έναντι Χ7-8/10 με πρωθύστερη αγωγή
- Εμμένουσα βακτηριουρία και δύσοσμα ούρα παρά και την λήψη σκευασμάτων cranberry
- Νέα θετική καλλιέργεια άμεσα προ της επίσκεψης (E. Coli  $>10^6$ )

# Ουροροομετρία

Όγκος ούρησης 206 ml  
 Qmax 17,4 ml/s  
 PVR 91 ml



## Αποτελέσματα

18-7-2014 10:56  
 Χρόνος Κένωσης: 26 s  
 Χρόνος Ροής: 25 s  
 Χρόνος έως τη Μέγ. Ροή: 7 s  
 Μέγ. Παροχή: 17.4 ml/s  
 Μέση Παροχή: 8.0 ml/s  
 Κενωθείς Όγκος: 206 ml  
 Φίλτρο: \_\_\_\_\_  
 Αισθητήρα: \_\_\_\_\_

Όνομα: \_\_\_\_\_  
 Ημερομηνία Γεννήσεως: \_\_\_\_\_  
 Φύλο: \_\_\_\_\_  
 Ερευνητής: \_\_\_\_\_  
 Σχόλια: PVR = 91ml

# Πρόταση

- Ενέσιμη αντιβίωση και ΧΜΠ επί 3μηνο
- Ασθενής δεν επιθυμεί κάποια νέα παρέμβαση επί του παρόντος