

# Η λοίμωξη είναι το αίτιο υπερδραστήριας κύστης

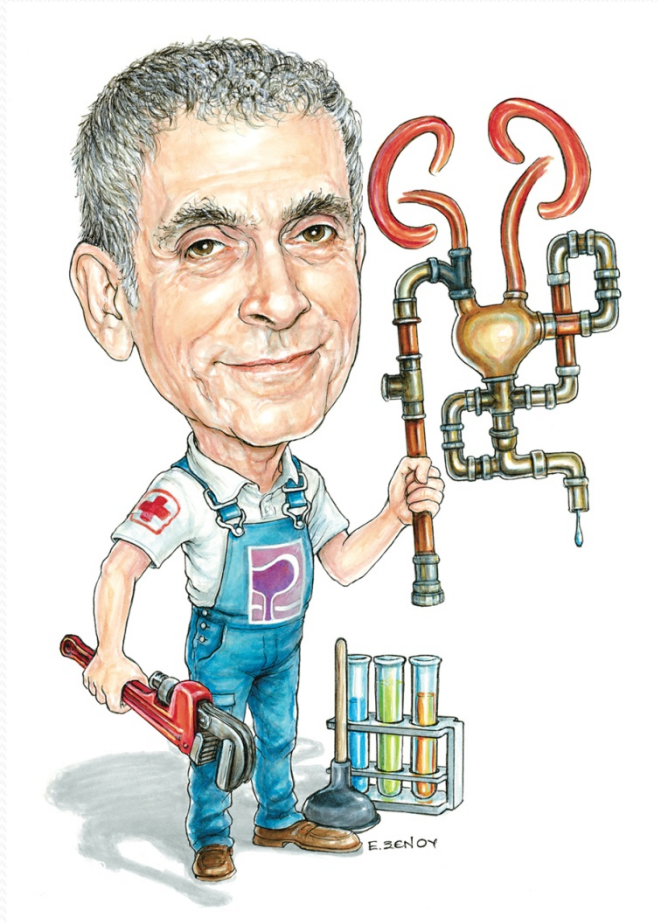
Απόστολος Αποστολίδης

Επικ. Καθηγητής Ουρολογίας-Νευροουρολογίας ΑΠΘ

Β' Ουρολογική Κλινική, Γ. Ν. Παπαγεωργίου



# Έντυπο δήλωσης συμφερόντων



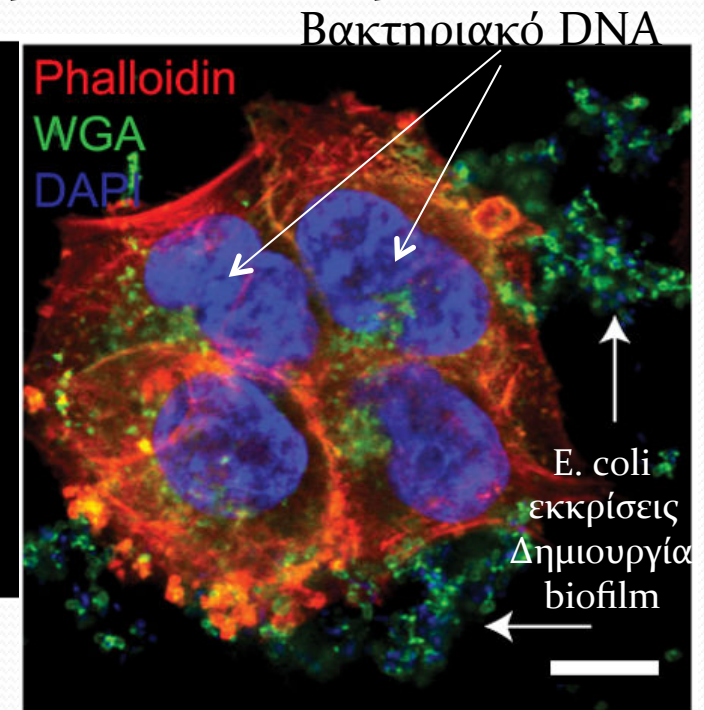
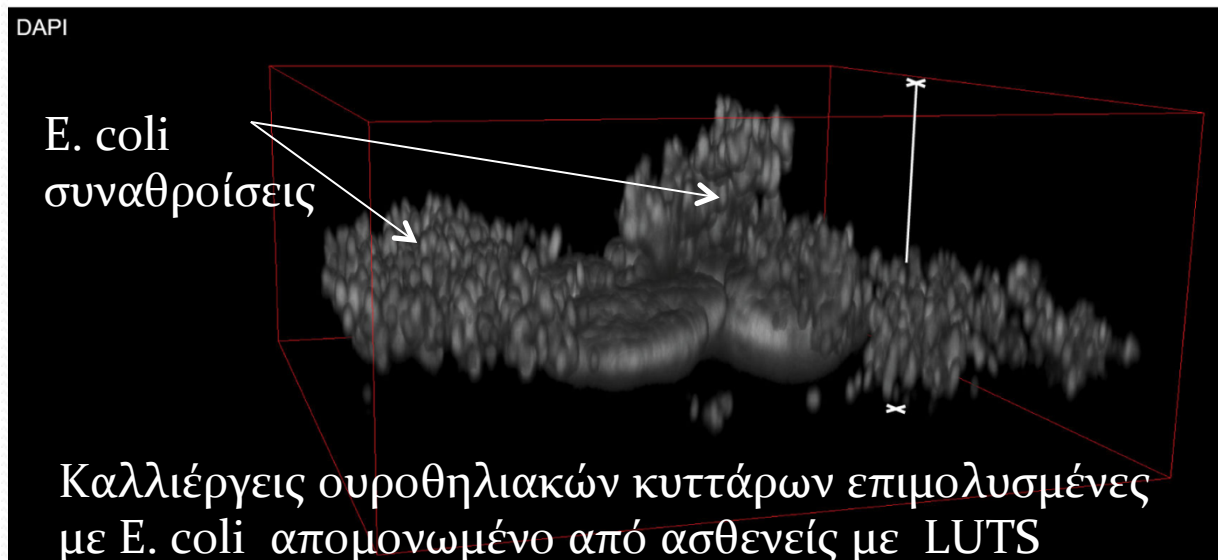
- Πολυκεντρικά ή αυτόνομα ερευνητικά πρωτόκολλα
- Συμβουλευτική
- Τιμητική αμοιβή για ομιλίες
- Κάλυψη συνεδριακών συμμετοχών
  - Allergan, Inc.
  - Astellas Pharma, Inc.,
  - Pfizer Inc,
  - GlaxoSmithKline,
  - Coloplast GR

# Ακράτεια ούρων και ουρολοιμώξεις: συσχετισμοί

- 913 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- 60% ανέφεραν ακράτεια, μ.ο. 4.7 επεισόδια/μήνα
- **Μ.ό. απωλειών 2.64 / μήνα σε γυναίκες χωρίς UTI έναντι 4.60 φορές / μήνα σε γυναίκες με UTI (P=0.04).**
- Στις γυναίκες που ανέπτυξαν UTI (n=78), οι απώλειες ούρων τις 3 πρώτες μέρες μετά την έναρξη της λοίμωξης ήταν 1.5 φορά μεγαλύτερες/συχνότερες συγκριτικά

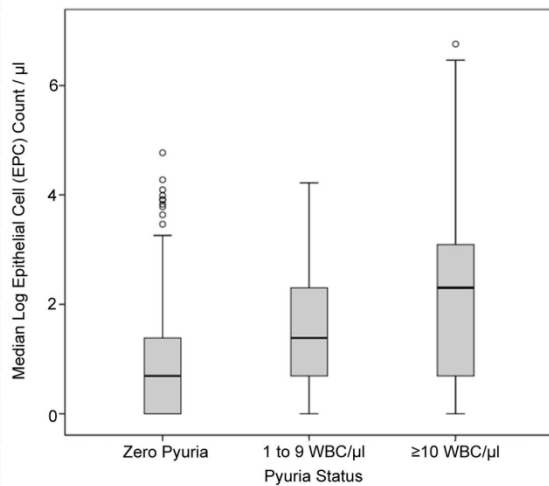
# Επιστημονικό υπόβαθρο

- Μελέτες σε ασθενείς με οξείες λοιμώξεις κατέδειξαν 'διείσδυση' του E. coli στο κυτταρόπλασμα των ουροθηλιακών κυττάρων, καθώς και μακροχρόνια παραμονή βακτηριακών ρεζερβουάρ ενδοκυττάρια



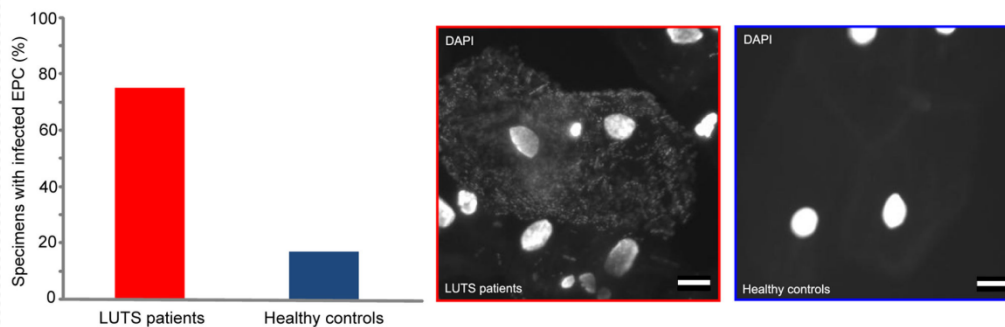
# Βακτηριακός εποικισμός ουροθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με LUTS

A

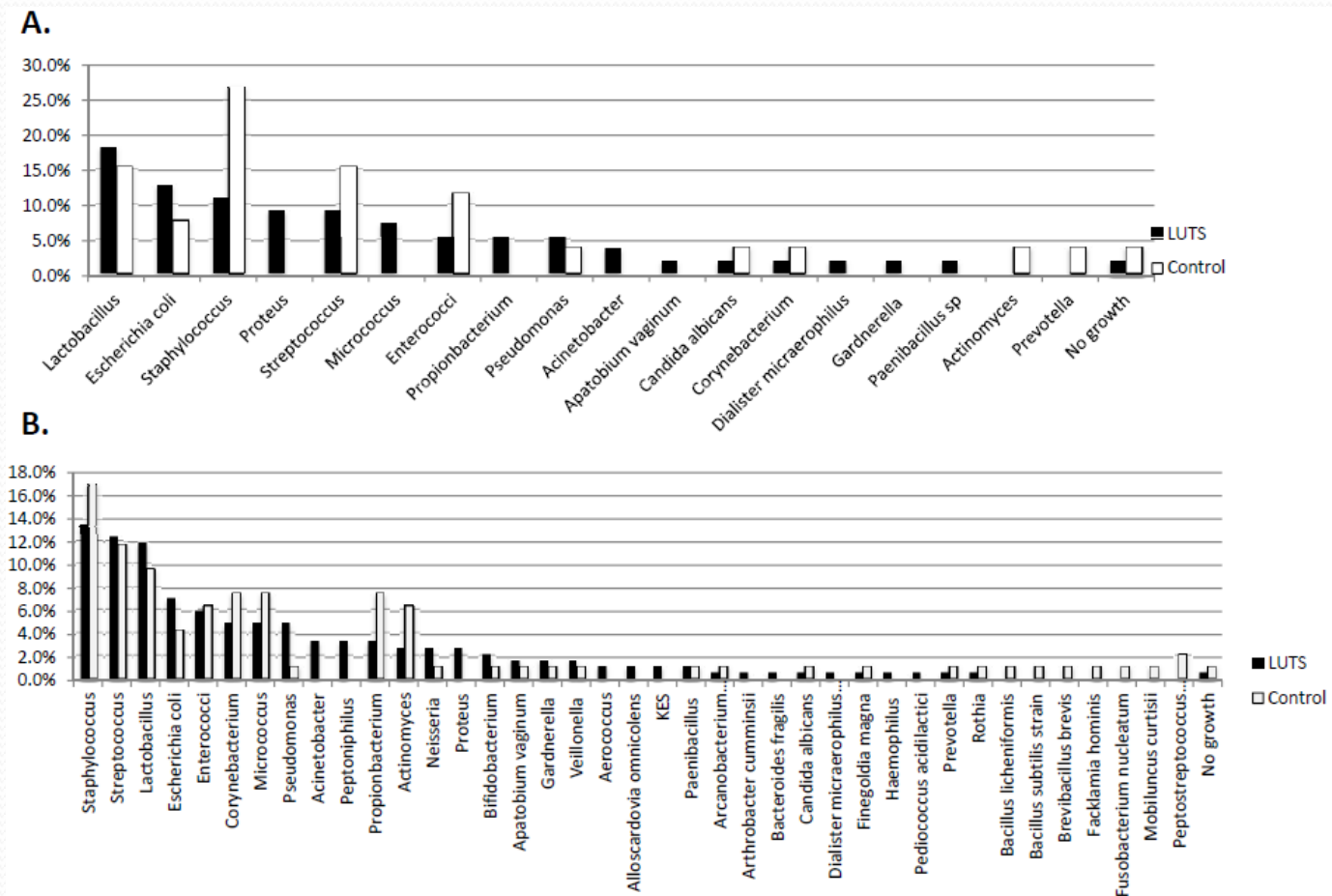


(A) Αυξημένη απόπτωση ουροθηλιακών κυττάρων σε αύξηση πυουρίας  
(B) Αυξημένη συχνότητα εποικισμού ουροθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με LUTS

B



# Εποικισμός ουροθηλιακών κυττάρων από βακτήρια σε ασθενείς με χρόνια LUTS

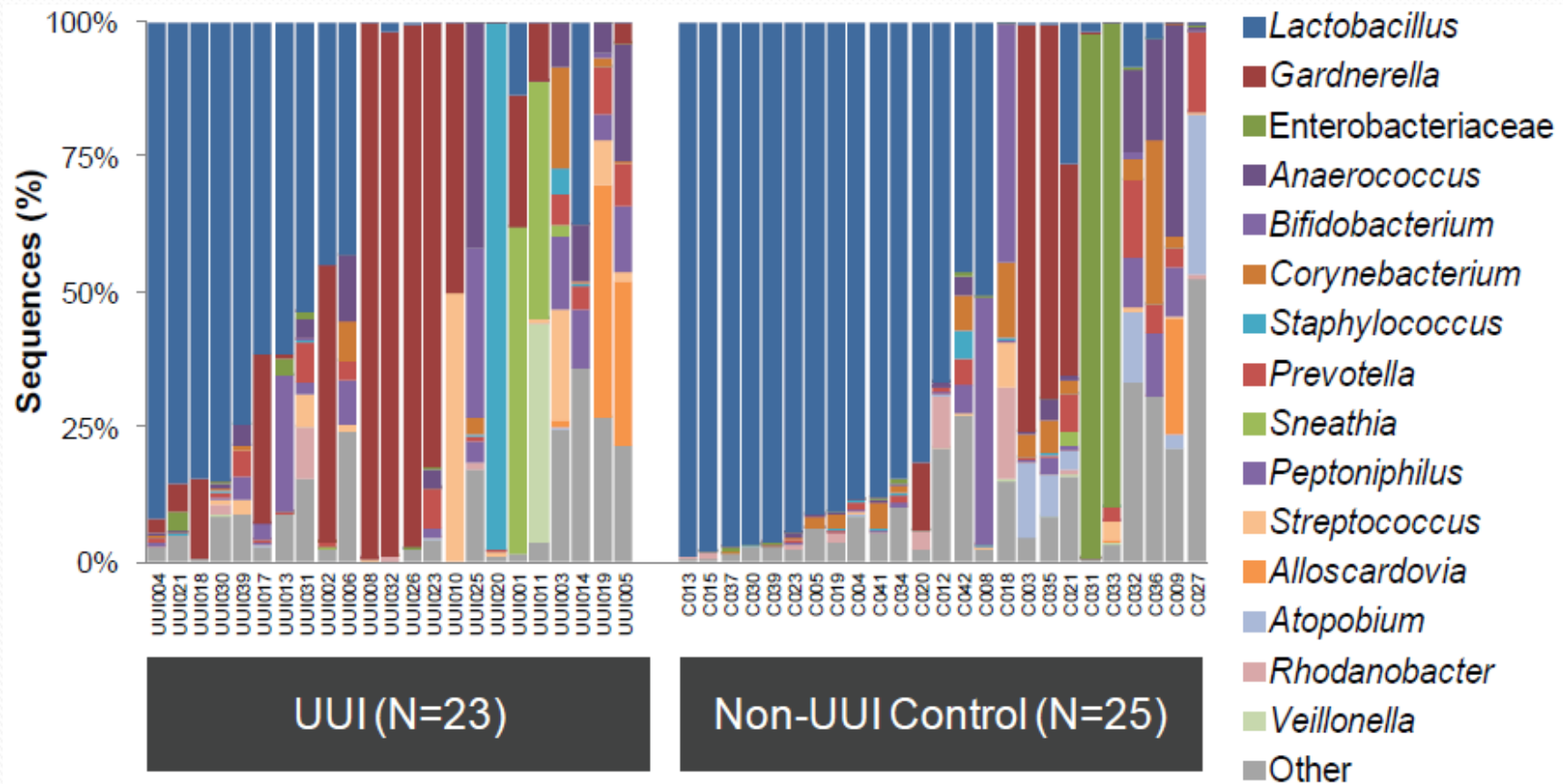


*Khasriya R et al. J Clin Microbiol. 2013;51(7):2054-62*

# Ο ρόλος του μικροβιώματος στα ούρα γυναικών με ακράτεια από έπειξη

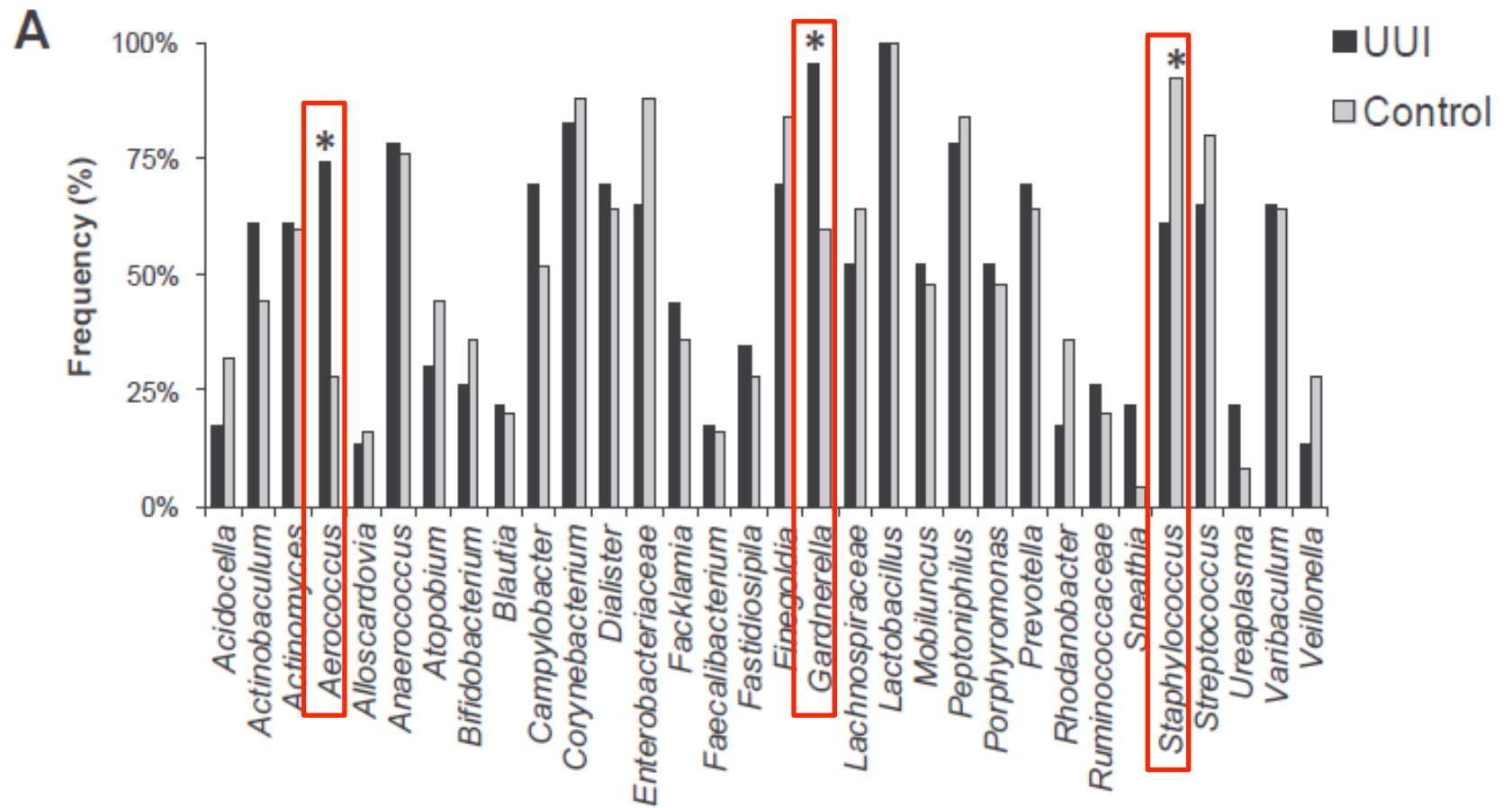
- Το μικροβίωμα γυναικών με επιτακτικού τύπου ακράτεια σαφώς διακριτό από αυτό των γυναικών με ακράτεια προσπαθείας.
- Δύο διακριτές ομάδες μικροβιώματος σε ασθενείς με ακράτεια από έπειξη.
- Ασθενείς με ακράτεια προσπαθείας είχαν σημαντικά πιο περιορισμένο φάσμα μικροβιώματος σε σχέση με αυτές που πάσχουν από ακράτεια από έπειξη.
- **Η παρουσία βακτηριακού DNA στα ούρα σχετιζόταν με αυξημένη συχνότητα επεισοδίων επιτακτικής ακράτειας**
- Όχι όμως με την πιθανότητα ανάπτυξης λοίμωξης μετά από ουρηθροκυστικούς χειρισμούς!

# Ο ρόλος του μικροβιώματος στα ούρα γυναικών με ακράτεια από έπειξη

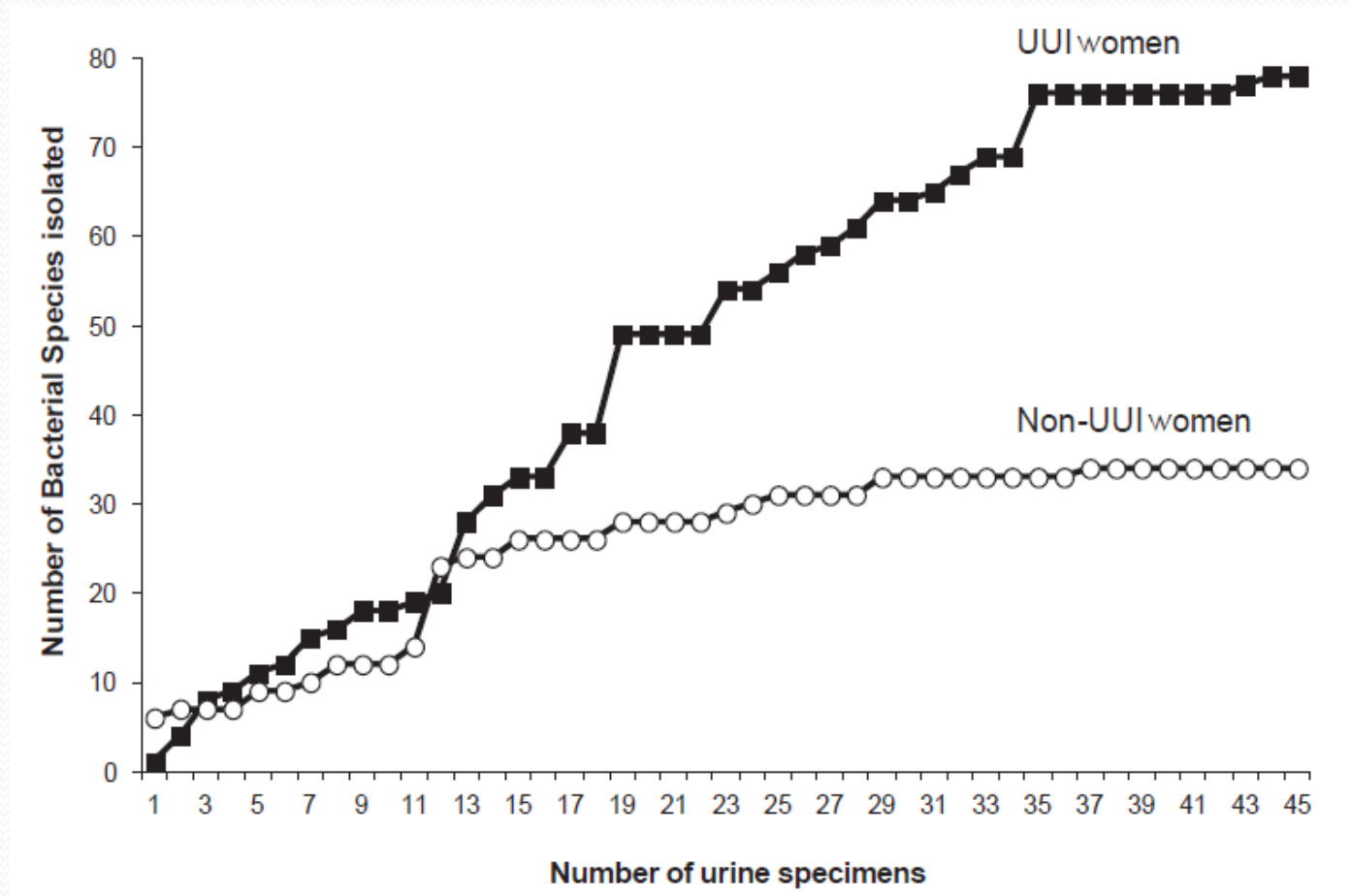




# Ο ρόλος του μικροβιώματος στα ούρα γυναικών με ακράτεια από έπειξη

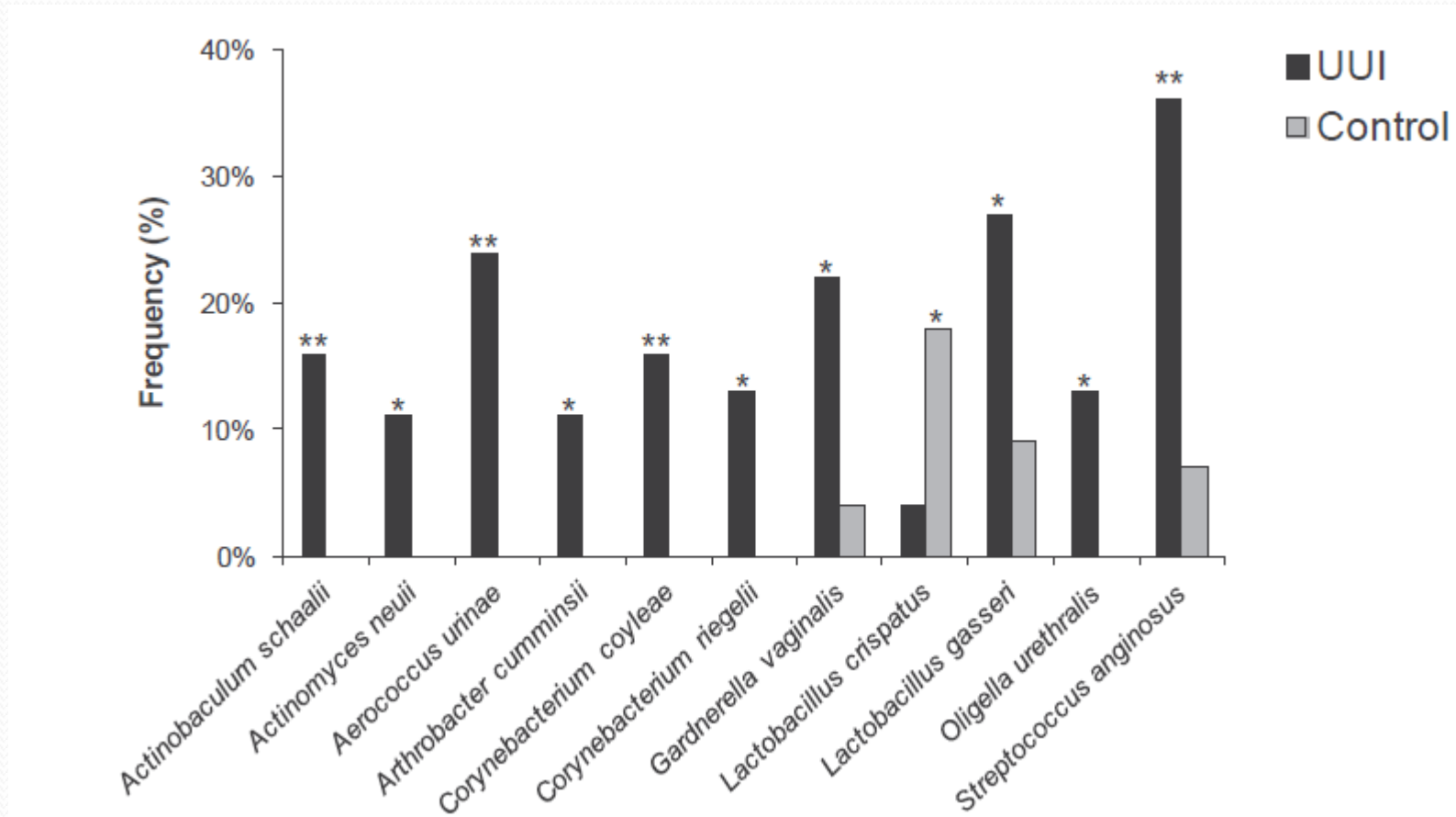


# Ο ρόλος του μικροβιώματος στα ούρα γυναικών με ακράτεια από έπειξη

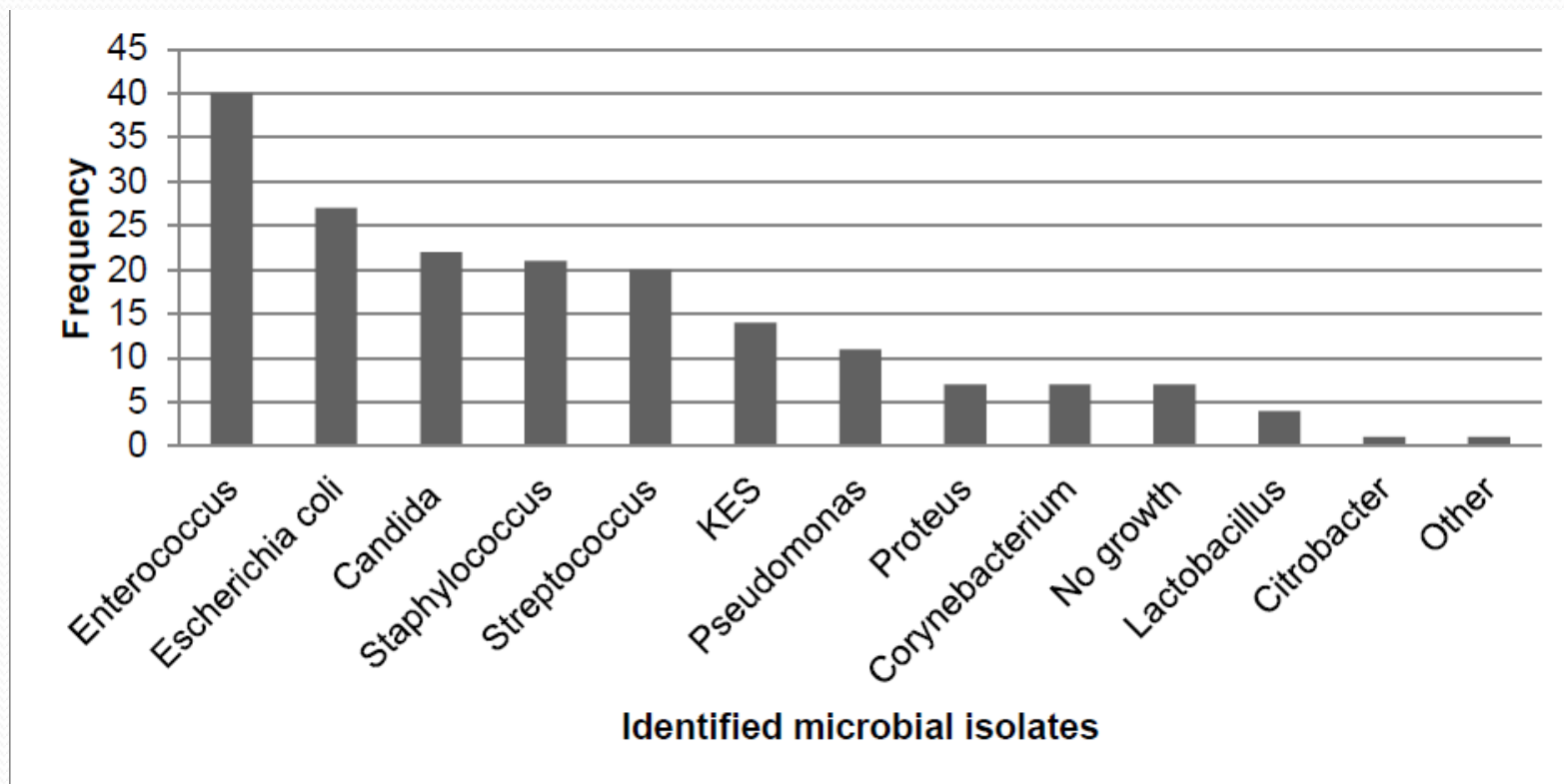


*M.M. Pearce et al. mbio.asm.org 2014 Volume 5 Issue 4 e01283-14*

# Αυξημένα δυνητικά ουροπαθογόνα και λιγότεροι προστατευτικοί λακτοβάκιλλοι στα ούρα γυναικών με ΟΑΒ-ακράτεια



# Πολυμικροβιακή κυστική λοίμωξη σε γυναίκες με επίμονα LUTS;



Ανάπτυξη πολυμικροβιακών καλλιεργειών με νέες μεθόδους στο 69% των περιπτώσεων. Που πρωθύστερα θεωρούνταν αρνητικές με την κλασική τεχνική

*Sathiananthamoorthy, S., et al. Neurourology and Urodynamics 31:736-737*

# Συσχετισμοί μεταξύ μικροβιώματος, κινδύνου ουρολοιμώξεων, αντιμικροβιακών πεπτιδίων στα ούρα και συμπτωμάτων από το πυελικό έδαφος

Clinical Factors	Cohort			p-value
	Positive DOS culture (POS) N=13	Negative DOS culture, positive post-operative culture (Postl-UTI) N=4	Negative DOS culture (NEG) N=37	
Type of Surgery	POP only = 11 (85%) UI only = 0 POP/UI = 2 (15%)	POP only = 1 (25%) UI only = 1 (25%) POP/UI = 2 (50%)	POP only = 16 (43%) UI only = 11 (30%) POP/UI = 10 (27%)	0.06
Pre-operative Urinary Distress (UDI) Score	121	109	109	0.83
Pre-operative Prolapse Distress (POPDI) Score	184	111	108	0.005
Pre-operative Colorectal Anal Distress (CRADI) Score	134	63	92	0.20
% Reported (yes vs. no) Post-operative Urinary Symptoms	8 (62%)	2 (50%)	8 (22%)	0.024

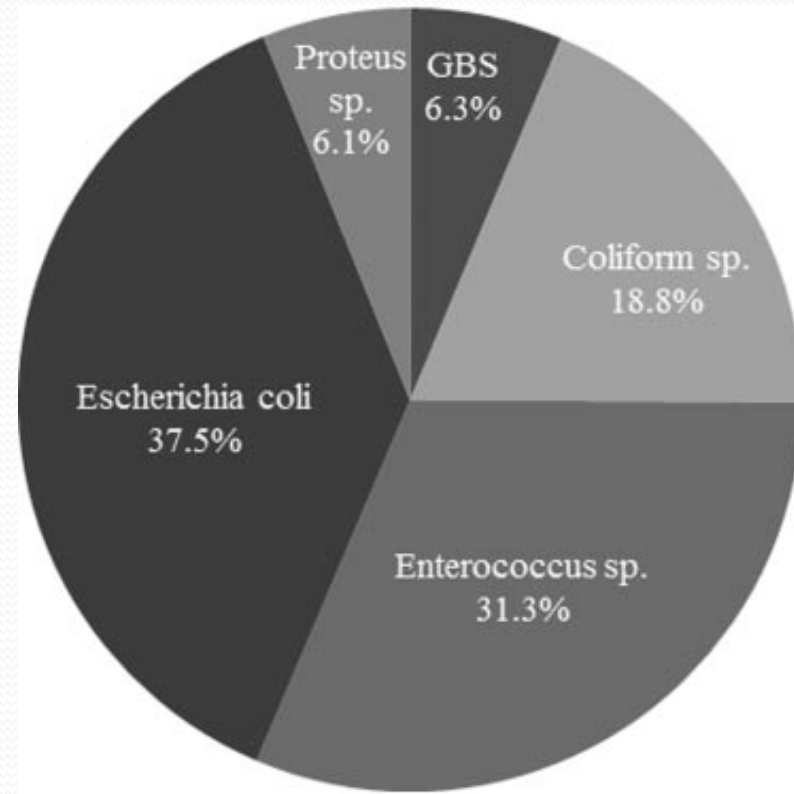
## Επιπολασμός “χαμηλής” βακτηριουρίας σε γυναίκες με ακράτεια

- 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
- Πολυπαραγοντική ανάλυση: μόνο κυστεοκήλη  $\geq$  βαθμού II σχετιζόταν με βακτηριουρία (p = 0.025).
- Με βάση την διάγνωση, συσχετισμός με υπεραισθησία της κύστης (OR 13.8; p = 0.0017).

*Walsh CA et al. Int Urogynecol J.2011 Oct;22(10):1267-72*

# Συσχετισμοί μεταξύ γυναικείων LUTS και 'ασυμπτωματικής' βακτηριουρίας

- N=142, μέση ηλικία 49 (εύρος 22-82) και μέση τεκνοποίηση 2 (εύρος 0-5).
- 7.7% σημαντική βακτηριουρία (>10<sup>4</sup> CFU/ml)
- Γυναίκες με βακτηριουρία ήταν κατά μ.ό. 5 χρόνια νεώτερες (44 vs 49, p=0.29) χωρίς διαφορές στην τεκνοποίηση (1.7 vs 1.4, p=0.61).



# Συσχετισμοί 'ασυμπτωματικής' βακτηριουρίας με OAB και κυστικό άλγος

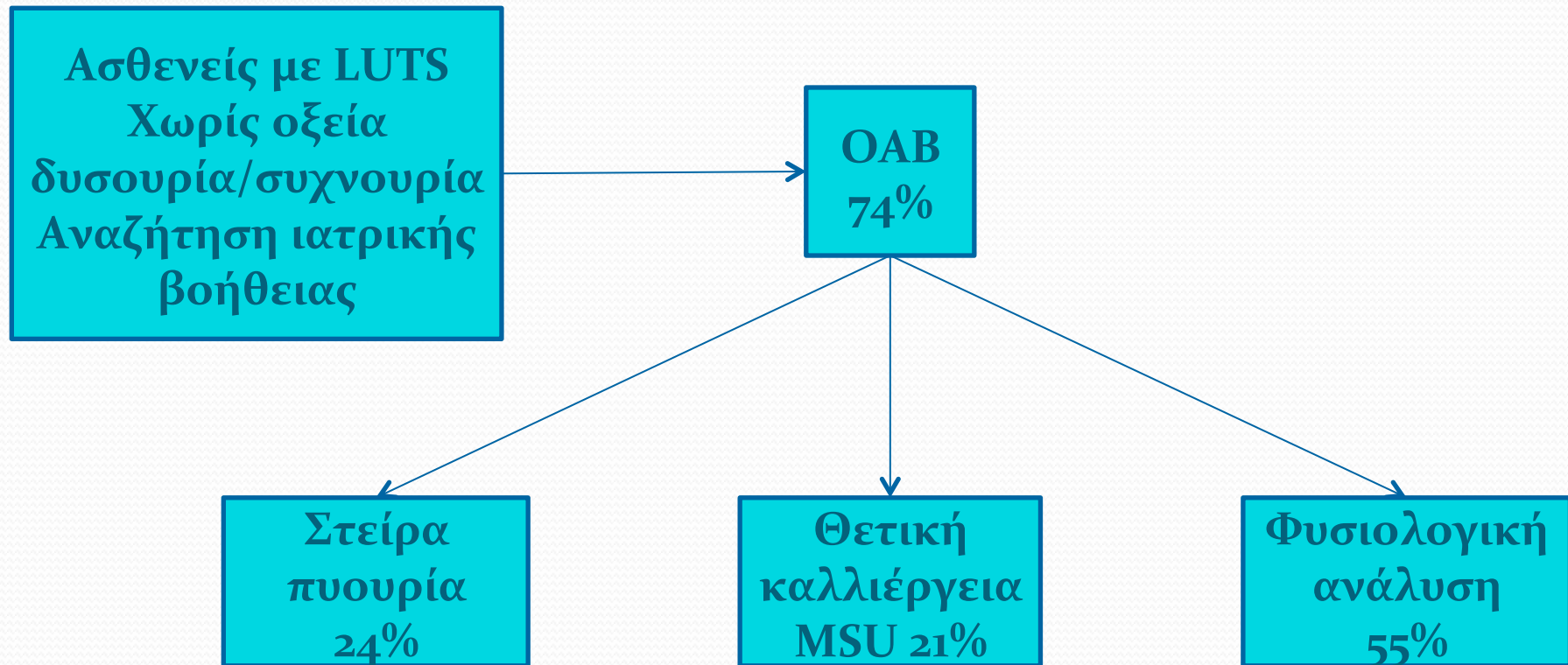
		Bacteriuria	No Bacteriuria	
ICIQ-FLUTS Symptom Item		Mean (SE)	Mean (SE)	P value
<b>2a</b>	<b>Nocturia</b>	<b>2.50 (0.48)</b>	<b>1.46 (0.12)</b>	<b>0.01</b>
<b>3a</b>	<b>Urinary Urgency</b>	<b>2.44 (0.31)</b>	<b>1.67 (0.12)</b>	<b>0.03</b>
<b>4a</b>	<b>Bladder Pain</b>	<b>2.33 (0.50)</b>	<b>0.83 (0.11)</b>	<b>0.05</b>
5a	Daytime Frequency	1.50 (0.58)	0.96 (0.12)	0.15
6a	Hesitancy	1.00 (0.47)	0.78 (0.11)	0.25
7a	Straining	1.00 (0.44)	0.51 (0.09)	0.87
8a	Intermittency	1.11 (0.35)	0.95 (0.11)	0.86
<b>9a</b>	<b>Urgency Incontinence</b>	<b>1.94 (0.42)</b>	<b>1.12 (0.12)</b>	<b>0.02</b>
<b>10a</b>	<b>Incontinence Episode Frequency</b>	<b>2.44 (0.42)</b>	<b>1.48 (0.11)</b>	<b>0.02</b>
<b>11a</b>	<b>Stress Incontinence</b>	<b>1.56 (0.58)</b>	<b>1.39 (0.15)</b>	<b>0.06</b>
12a	Unconscious Incontinence	0.88 (0.33)	0.54 (0.10)	0.22
<b>13a</b>	<b>Nocturnal Enuresis</b>	<b>0.78 (0.40)</b>	<b>0.33 (0.08)</b>	<b>0.06</b>



# Συσχετισμοί 'ασυμπτωματικής' βακτηριουρίας με ΟΑΒ και κυστικό άλγος

	Univariable logistic regression			Multivariable logistic regression <sup>a</sup>		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Νυκτουρία	3.56	1.19–10.60	0.02	3.21	1.02–10.14	0.046
Επιτακτικότητα	6.66	1.47–30.06	0.01	7.02	1.49–33.05	0.01
Κυστικό άλγος	2.82	1.00–7.92	0.049	3.28	1.13–9.54	0.03
	1.82	0.65–5.11	0.26	1.85	0.65–5.31	0.25
	0.74	0.20–2.70	0.65	0.93	0.25–3.51	0.92
	1.05	0.28–3.90	0.94	1.17	0.31–4.50	0.81
	0.99	0.33–2.97	0.98	1.08	0.34–3.41	0.89
Επιτακτική ακράτεια	2.92	1.02–8.36	0.046	2.29	0.72–7.36	0.16
	2.32	0.81–6.63	0.12	1.61	0.48–5.48	0.44
	2.03	0.73–5.68	0.18	1.73	0.56–5.37	0.34
	2.14	0.70–6.55	0.18	1.69	0.52–5.49	0.38
Νυκτερινή ενούρηση	4.21	1.32–13.41	0.01	5.04	1.42–17.89	0.01

# Μη ανιχνεύσιμη βακτηριουρία / ουρολοιμώξεις σε OAB ασθενείς



*Khasriya R, et al. J Urol. 183, 1843-1847, 2010*

# Μικροσκοπική πυουρία και εστεράση των λευκοκυττάρων: επαρκή υποκατάστατα για διάγνωση λοίμωξης σε LUTS/OAB;

Symptom complex	Description	Frequency, %
Storage	Urinary urgency	64.8
	Urinary urgency incontinence	40.3
	Urinary frequency*	81.9
	Nocturia <sup>†</sup>	36.8
	Stress urinary incontinence	23.8
	Passive incontinence	6.1
Voiding	Hesitancy	15.2
	Reduced stream	16.1
	Intermittency	12.5
	Straining	4.1
	Terminal dribbling	11.7
Postmicturition	Incomplete emptying	13.7
	Post micturition dribbling	6.0
Pain	Pain or discomfort on bladder filling	9.9
	Pain or discomfort in the pubic area	2.9
	Burning or pain when passing urine	11.2
	Urethral pain	3.3
	Iliac fossa pain	2.1
	Loin pain	13.4
	Genital pain	2.6
	Pain radiating into the legs	12.2

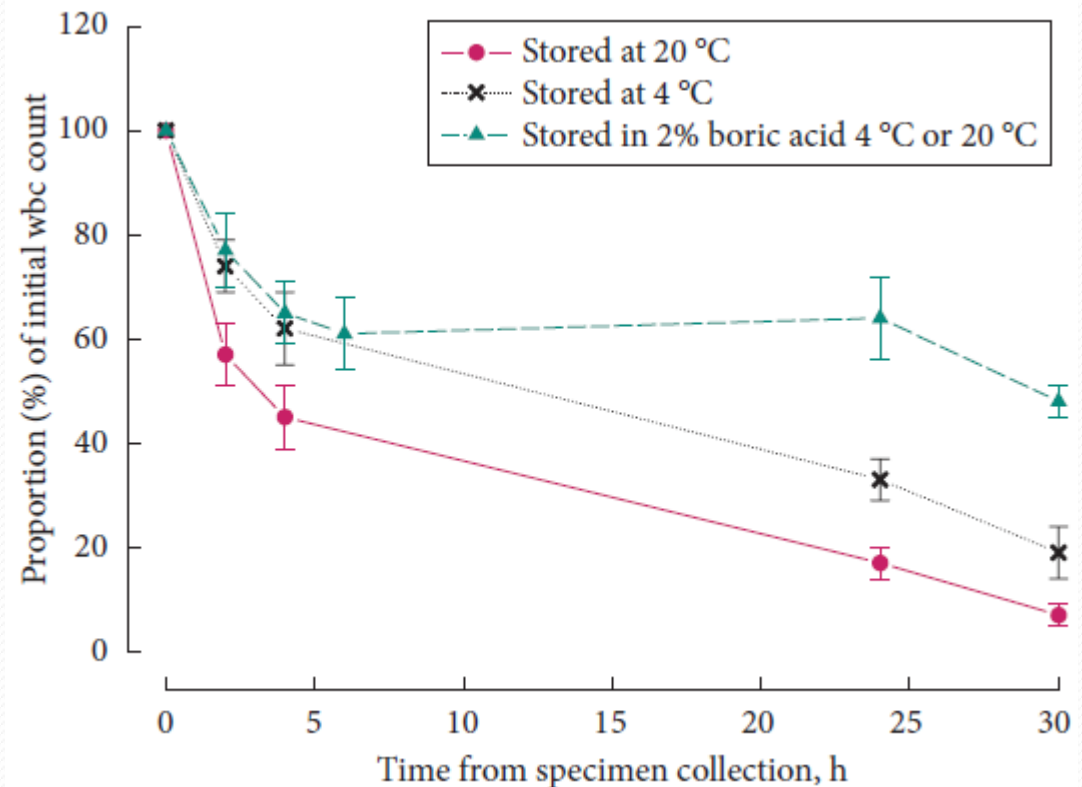
\*Urinary frequency defined as  $\geq 8$  episodes/24 h; <sup>†</sup>Nocturia defined as  $\geq 2$  episodes.

## Μικροσκοπική πυουρία και εστεράση των λευκοκυττάρων: ανεπαρκή υποκατάστατα για διάγνωση λοίμωξης σε LUTS/OAB

- 1223 ασθενείς (120 άντρες – 1103 γυναίκες, μέση ηλικία 54 έτη)
- Η θετική (PPV) και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) της παρουσίας πυοσφαιρίων ως δείκτη ουρολοίμωξης ήταν 0.40 (95% confidence interval [CI] 0.37–0.43) και 0.75 (95% CI 0.73–0.76), αντίστοιχα.
- Το stick ούρων ήταν ανεπαρκές στην ανίχνευση σημαντικής μικροσκοπικά πυουρίας ( $\geq 10$  wbc/ $\mu$ L) στο 60% των δειγμάτων
- Η μικροσκοπική παρουσία πυοσφαιρίων σχετίζεται ανεπαρκώς με διάγνωση ουρολοίμωξης μέσω καλλιέργειας

# Η μικροσκοπική πυουρία και η εστεράση των λευκοκυττάρων είναι ανεπαρκή διαγνωστικά υποκατάστατα για διάγνωση λοίμωξης σε LUTS/OAB

- Αν και οι μέθοδοι συντήρησης και διατήρησης στο ψυγείο καθυστέρησαν την απώλεια λευκοκυττάρων, 40% αυτών είχαν χαθεί στις 4 h
- Η φυγοκέντριση δεν είχε προβλέψιμο αποτέλεσμα στην διάσωση των κυττάρων (σταθερά ποικιλίας 5750%) ενώ η εφαρμογή χρώσης για την βελτίωση της ανίχνευσης λευκοκυττάρων αποδείχτηκε ανεπαρκής

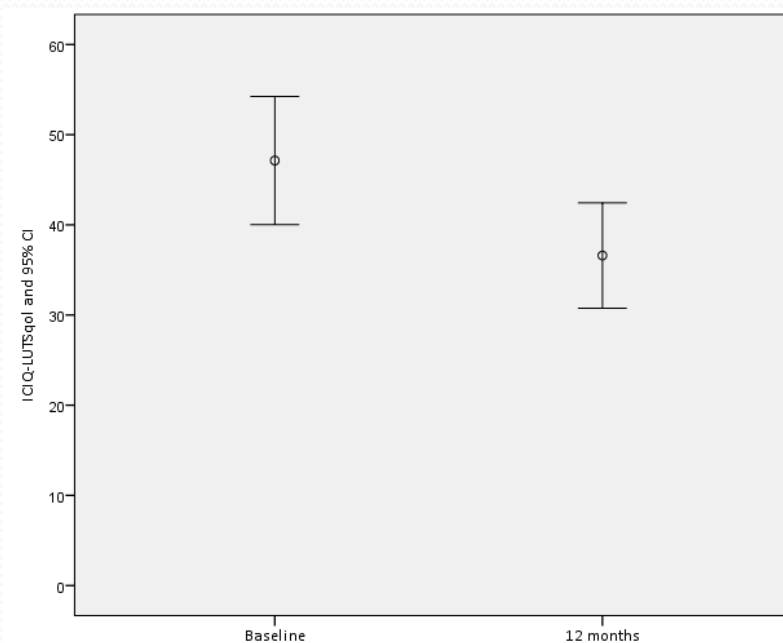
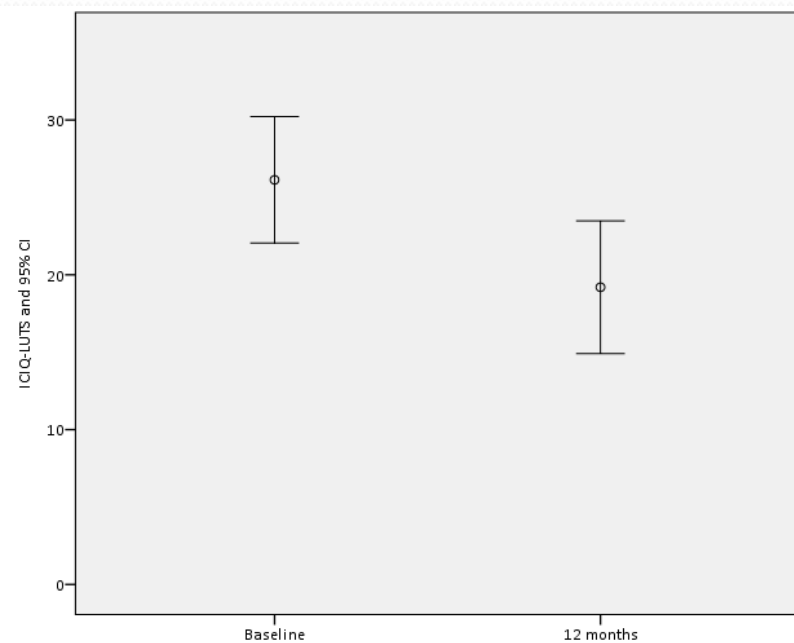


## Ευρήματα χρόνιας φλεγμονής συχνά σε ασθενείς με ΟΑΒ



- 65% των ασθενών με νευρογενή ΥΚ και 50% των ασθενών με ιδιοπαθή ΥΚ/ΟΑΒ παρουσίαζαν ευρήματα χρόνιας φλεγμονής σε βιοψίες κύστης
- Χαμηλός βαθμός βαρύτητας φλεγμονής (score 0-3) (ΟΑΒ  $0.67 \pm 0.2$  vs ΝΥΚ  $0.77 \pm 0.1$ ,  $p = 0.59$ )
- Ηωσινοφιλική διήθηση: 5.3% στις ΟΑΒ κύστες vs 13.8% στις νευρογενείς ΥΚ ( $p=0.12$ )
- Εντόπιση φλεγμονωδών κυττάρων:
  - βασική στιβάδα/χόριο στο 98.4% των περιπτώσεων
  - Ουροθήλιο στο 17.6% των περιπτώσεων

# Συσχετισμοί μεταξύ βακτηριουρίας και νευρογενούς ΟΑΒ



- 15 MS ασθενείς - 15 ασυμπτωματικοί
- Σε διάστημα 12 μηνών, η αντιβιοτική αγωγή οδήγησε σε μείωση της βακτηριδιακής ανάπτυξης ( $Wilcoxon Z=-3.464; p<0.001$ ) και της μικροσκοπικής πυουρίας ( $Wilcoxon Z=-3.43; p<0.001$ )
- Μέση διάρκεια αντιβιοτικής αγωγής 4.6 μήνες

*Abstract 116. Kupelian A, et al. University College London. ICS 2013*

# Συμπεράσματα

- Τα ούρα δεν είναι στείρα!
- Η χρήση νέων ενισχυμένων τεχνικών καλλιέργειας επιτρέπει την ανίχνευση βακτηριακής χλωρίδας στην ανθρώπινη κύστη
- Τόσο η χρόνια φλεγμονή όσο και η βακτηριουρία/ουρολοίμωξη είναι συνήθεις σε κύστες γυναικών με OAB
- Σαφείς επιδημιολογικοί συσχετισμοί ανάμεσα στην παρουσία ασυμπτωματικής ή μη ανιχνεύσιμης βακτηριουρίας / ουρολοίμωξης και LUTS/OAB σε γυναίκες
- Λίγα δεδομένα για το ρόλο της θεραπείας της βακτηριουρίας / μη ανιχνεύσιμων λοιμώξεων στην βελτίωση των LUTS/OAB
- Αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον για το ρόλο του μικροβιώματος των ούρων στην ανάπτυξη και θεραπεία των LUTS/OAB
- Ο ορισμός και οι διαγνωστικές τεχνικές των κλινικά σημαντικών ουρολοιμώξεων / βακτηριουρίας χρειάζονται αναθεώρηση;