VOLUME 29 | ISSUE 2

ARPIL
MAY
JUNE

2017

ISSN 2241 - 9136

Hellenic Urology

Quarterly Publication by the Hellenic Urological Association

REVIEWS

ORIGINAL ARTICLE

CASE REPORTS

Official Journal
of the Hellenic Urological Association

Official Journal
of the Mediterranean & Gulf Urological Forum

Είμαι
Σύζυγος
Πεζοπόρος
Πατέρας
Άνδρας

LEUPROFELIN SANDOZ


ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΤΗΣ
ΥΠΕΡΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΥΣΤΗΣ
Betmiga

SANOFI GENZYME

JEVTANA
(cabazitaxel)

Urology Pharma Division

Lutrak® 50mg

Bicalutamide

Tamsulosin Ariti 0,4 mg

Υδροχλωρική Ταμσουλοζίνη

Δικαίωμα να γίνουν τα φάρμακα εσείς αφαιρέστε και διαφέρετε ΟΛΕΣ τις αναπληρωτές ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΑΡΤΕΛΑ»

ARITI A.E.
ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Τατοΐου 52, 13677 Αχαρνές
Τηλ.: 210 8002650 - Fax: 210 6207503
www.ariti.gr - info@ariti.gr

ariti® Δίπλα στον άνθρωπο

Toldesor PR

Tolterodine L-tartrate

"Θεραπεύοντας αξία"

ΠΑΠΑΦΙΛΙΝ Α.Ε.Β.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Κορίνθου 12, 151 21, Ν. Ψυχικό Αθήνα, Τηλ.: 210 677 8000 - 1 - Fax: 210 6776012 - e-mail: info@papafilin.gr
www.papafilin.gr

Hellenic
Urology
Quarterly Publication by
the Hellenic Urological Association

Distributed at no charge to all members of the Hellenic Urological Association
Indexed in Iatrotek and the National Documentation Centre
ISSN 2241 - 9136

HELLENIC UROLOGY OFFICIAL JOURNAL OF THE H.U.A.
Address: 23, Ravine St., 115 21 Athens, Greece
Tel.: +30 210 7223 126, Tel. - Fax: +30 210 7245 959, E - mail: hua@huanet.gr, www.huanet.gr

Published by
ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A., 1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O. BOX 155, 190 02,
Tel.: +30 211 1001 777, Fax: +30 211 1001779, E - mail: info@zita - management.com

Translator: ΤΣΕΡΤΣΙΔΗΣ ΕΛΕΥΘ. & ΣΙΑ Ο.Ε.

Η ΖΩΗ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΛΛΑΞΕΙ ΟΤΑΝ Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΑΛΛΑΖΕΙ

Contents

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi
enzalutamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Xtandi 40 mg καψάκια, μαλακά **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 40 mg enzalutamide. Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 52,4 mg σορβιτόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Καψάκιο, μαλακό. Λευκά έως υπόλευκα, επιμήκη μαλακά καψάκια (περίπου 20 mm x 9 mm), με τυπωμένο το "ENZ" με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες. Βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων: Αποτελεί προσοχή κατά τη χορήγηση του Xtandi σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή άλλων παραγόντων προδιάθεσης συμπεριλαμβανομένων, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτούς, της υποκείμενης εγκεφαλικής κάκωσης, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου ή μεταστάσεων στον εγκέφαλο, ή του αλκοολισμού. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων. Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES): Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλέπε παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES. Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με βαρφαρίνη και αντιεπιληπτικά συνιδάζιπα με κουμαρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχορηγείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασενοκουμαρόλη), πρέπει να διεξάγεται επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR) (βλ. παράγραφο 4.5). Νεφρική δυσλειτουργία: Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου έχει παρατηρηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Συνεπώς, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτάσουν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενδιαμέσης επαγωγής (βλ. παράγραφο 4.5) μπορεί επίσης να αυξηθούν. Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος: Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή αστηθή στηθάγχη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) ≥ 45%, βραδυκαρδία ή ανεξέλεγκτη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT: Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5), οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας δικύρτ ρετιδίου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi. Χρήση με χημειοθεραπεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχορήγηση της enzalutamide δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας docetaxel (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας εξαιτίας από τη docetaxel. Έκδοχα: Το Xtandi περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους και οίδημα φάρυγγα, έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην έκθεση στην enzalutamide. Αναστολείς του CYP2C8: Το CYP2C8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποβολή της enzalutamide και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της. Μετά από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP2C8, της γεμφιβροζίνης (600 mg δύο φορές ημερησίως) σε υγιές άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 326%, ενώ η C_{max} της enzalutamide μειώθηκε κατά 18%. Για το συνολο της οδείμευτης enzalutamide με τον οδείμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 77%, ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 19%. Ισχυροί αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) του CYP2C8 πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την enzalutamide. Εάν στους ασθενείς πρέπει να συγχορηγείται ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2C8, η δόση της enzalutamide πρέπει να μειωθεί σε 80 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Αναστολείς του CYP3A4: Το CYP3A4 διαδραματίζει μικρό ρόλο στο μεταβολισμό της enzalutamide. Μετά από την από του στόματος χορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, της itraconazole (200 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide αυξήθηκε κατά 41% ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Για το σύνολο της οδείμευτης enzalutamide με τον οδείμευτο ενεργό μεταβολίτη, η AUC αυξήθηκε κατά 27% ενώ η C_{max} παρέμεινε ξανά αμετάβλητη. Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχορηγείται με αναστολείς του CYP3A4. Επαγωγείς των CYP2C8 και CYP3A4: Μετά την από του στόματος χορήγηση του μέτριου επαγωγέα CYP2C8 και του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4, της ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) σε υγιείς άνδρες, η AUC της enzalutamide μειώθηκε κατά 37%, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Xtandi συγχορηγείται με επαγωγείς των CYP2C8 ή CYP3A4. Δυνητική επίδραση της enzalutamide στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Επαγωγή ενζύμων: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και αυξάνει τη σύνθεση πολλών ενζύμων και μεταφορέων. Συνεπώς, αναμένεται αλληλεπίδραση με πολλά ευρείας χρήσης φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ή μεταφορείς των ενζύμων. Η μείωση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να είναι σημαντική, και να οδηγήσει σε απώλεια ή μείωση του κλινικού αποτελέσματος. Επίσης υπάρχει ένας κίνδυνος για αυξημένη σύνθεση ενεργών μεταβολιτών. Τα ένζυμα που μπορεί να επαγθούν περιλαμβάνουν το CYP3A στο ήπαρ και το έντερο, τα CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και την ουριδινο 5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGTs -συζευγμένα γλυκουρονίδια). Η πρωτεΐνη μεταφοράς P-gp μπορεί επίσης να επαγθεί, αλλά πιθανώς και άλλοι μεταφορείς, όπως π.χ. η πολυφαρμακευτική ανθίσταση που σχετίζεται με πρωτεΐνη 2 (MRP2), η πρωτεΐνη ανθίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1). *In vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και ένας μέτριος επαγωγέας των CYP2C9 και CYP2C19. Συγχορήγηση enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) με εφάπαξ από του στόματος δόσεις των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη οδήγησε σε μία μείωση 86% στην AUC της μιδαζολάμης (υπόστρωμα του CYP3A4), μία μείωση 56% στην AUC της S βαρφαρίνης (υπόστρωμα του CYP2C9), και μία μείωση 70% στην AUC της ομεπραζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19). Η UGT1A1 μπορεί επίσης να επάγεται. Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη (CRPC), το Xtandi (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας χορηγούμενης docetaxel (75 mg/m2 με έγχυση κάθε 3 εβδομάδες). Η AUC της docetaxel μειώθηκε κατά 12% (γεωμετρικός μέσος λόγος (GMR) =0,882 (90% CI: 0,767, 1,02)) ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 4% (GMR = 0,963 (90% CI: 0,834, 1,111)). Αναμενόταν αλληλεπιδράσεις με συγκεριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω μεταβολισμού ή μέσω ενεργού μεταφοράς. Εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλης σημασίας για τον ασθενή, και οι προσαρμογές της δόσης δεν είναι εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, τότε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει υποψία ότι ο κίνδυνος για ηπατική βλάβη μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με επαγωγείς ενζύμων. Οι ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε: • Αναλγητικά (π.χ. φαιντανύλη, τραμαδόλη) • Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)

• Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. καμπεσταζόλη) • Αντιπηκτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) • Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ) • Αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη) • β-Αποκλειστές (π.χ. βισοπρολόλη, προπρανολόλη) • Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη) • Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη) • Κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, πρεδνιζολόνη) • Ανικά HIV (π.χ. αδαναβίρη, ριτοναβίρη) • Ηπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη) • Στατίνες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη) • Παράγοντες του θυρεοειδούς (π.χ. λεβοθυροξίνη)

Το πλήρες δυναμικό επαγωγής της enzalutamide μπορεί να μη συμβεί μέχρι περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας όταν επιτευχθούν οι συγκεντρώσεις της enzalutamide στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, αν και κάποιες επιπτώσεις της επαγωγής μπορεί να είναι εμφανείς νωρίτερα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1 πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή απώλεια των φαρμακολογικών επιδράσεών (ή αύξηση των επιδράσεων σε περιπτώσεις όπου σχηματίζονται ενεργοί μεταβολίτες) κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με enzalutamide, και πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης όπου ενδείκνυται. Λαμβάνοντας υπόψη το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής της enzalutamide (5,8 ημέρες, βλ. παράγραφο 5.2), οι επιδράσεις στα ένζυμα μπορεί να επιμένουν για ένα μήνα ή περισσότερο μετά τη διακοπή της enzalutamide. Μία σταδιακή μείωση της δόσης του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη διακοπή της θεραπείας με enzalutamide. Υποστρώματα των CYP1A2 και CYP2C8: Η enzalutamide (160 mg μία φορά ημερησίως) δεν προκάλεσε κλινικά σημαντική μεταβολή στην AUC ή στην C_{max} της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) ή της πιογλιταζόνης (υπόστρωμα του CYP2C8). Η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 20% ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 18%. Η AUC και η C_{max} της καφεΐνης μειώθηκε κατά 11% και 4% αντίστοιχα. Δεν ενδείκνυται η προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγείται ένα υπόστρωμα του CYP1A2 ή του CYP2C8 με το Xtandi. Υποστρώματα της P-gp: In vitro δεδομένα καταδεικνύουν ότι η enzalutamide μπορεί να είναι αναστολέας του μεταφορέα εκροής P-gp. Η επίδραση της enzalutamide στα υποστρώματα της P-gp δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*. Εν τούτοις, υπό συνήθεις κλινικής χρήσης, η enzalutamide μπορεί να είναι ένας επαγωγέας της P-gp μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού υποδοχέα πρεγναν/ξο (PXR). Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. κολχικίνη, στεβιλική διβενοτράση, διγοξίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν συγχορηγούνται με Xtandi και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης για τη διατήρηση των βέλτιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Υποστρώματα των BCRP, MRP2 (ATP3 και OCT1: Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, η ανασταλή της BCRP και της MRP2 (στο έντερο), καθώς και του μεταφορέα 3 οργανικού ανιόντος (OAT3) και του μεταφορέα 1 οργανικού κατιόντος (OCT1) (συστημικά) δεν μπορεί να αποκλειστούν. Θεωρητικά, η επαγωγή αυτών των μεταφορέων είναι επίσης δυνατή, και το καθαρό αποτέλεσμα είναι προς το παρόν άγνωστο. Φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT: Καθώς η θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του Xtandi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δικύρτ ρετιδίου (Torsade de pointes) όπως, τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, βρουπιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κλπ. πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4). Επιδράσεις της τροφής στην έκθεση σε enzalutamide: Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό της έκθεσης στην enzalutamide. Σε κλινικές δοκιμές το Xtandi χορηγήθηκε χωρίς τη λήψη τροφής. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένηση/κόπωση, εξάψεις, κεφαλαλγία και υπέρταση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πτώσεις, μη παθολογικά κατάγματα, νοητική διαταραχή και ουδετεροπενία. Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,46% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδη. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	όχι συχνές: Λευκοπενία, ουδετεροπενία; μη γνωστές*: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστές*: οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Γενικές διαταραχές	πολύ συχνές: εξασθένηση/κόπωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές: άγχος όχι συχνές: οπτικές ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές: κεφαλαλγία συχνές: επιτεταμένη μνήμη, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο ανήσυχων ποδών όχι συχνές: νοητική διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις μη γνωστές*: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)
Καρδιακές διαταραχές	μη γνωστές*: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	συχνές: γυναικομαστία
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	μη γνωστές*: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές: ξηροδερμία, κνησμός μη γνωστές*: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές: κατάγματα** μη γνωστές*: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές: πτώσεις

* Ανεπιθύμητες αναφορές από την εμπορία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

** Περιλαμβάνουν όλα τα κατάγματα με εξαίρεση τα παθολογικά κατάγματα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Επιληπτική κρίση: Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 10 (0,45%) από τους 2051 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ ένας ασθενής (<0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμάκωσης της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Στη δοκιμή AFFIRM, έξι ασθενείς (0,8%) παρουσίασαν επιληπτική κρίση από τους 800 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide, ενώ δεν παρουσιάστηκαν επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ήταν παρόντες σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς που μπορεί να έχουν ανεξάρτητα αυξημένο κίνδυνο για επιληπτική κρίση. Στη δοκιμή PREVAIL, ένας ασθενής (0,1%) από τους 871 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί ξανά σε χημειοθεραπεία και έλαβαν ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide και ένας ασθενής (0,1%) που έλαβε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Σε ελεγχόμενες μελέτες με βικαλουταμίδη, 3 ασθενείς (0,8%) από τους 380 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με enzalutamide και 1 ασθενής (0,3%) από τους 387 ασθενείς που είχαν λάβει βικαλουταμίδη εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετίζεται με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδένονται και μπορεί να ανασταλλουν τη δραστικότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, , Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 , Ιστότοπος: http://www.eof.gr. Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649. Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Περιεχόμενο καψακίου: Καπρυλικό καπρικό εστέρες γλυκερόλης πολυαθυλενογλυκόλης 8, Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320), Βουτυλοϋδροξυτολουένιο (E321). Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη, Σορβιτόλης σορβιτάνης διόλυμα, Γλικερόλη, Τιτανίου διοξείδιο (E171) Κεκαθαρμένο ύδωρ. Μελάνι εκτύπωσης: Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172). Θθολικός οξικός πολυβινυλεστέρας. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62 , 2333 BE Leiden, Ολλανδία. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/13/846/001 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουνίου 2013.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu

Τρόπος διάθεσης: **Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή**

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
40 mg /CAP	Κουτί x 112 μαλακά καψάκια	€ 2477,03

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την **«ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

astellas

Άμεση δράση στη φλεγμονή του προστάτη

Libeprosta®

Μοναδικός τρόπος δράσης:

- Στη φλεγμονή[1,2,3]
- Στη βλάπτιση των αιμοφαίσεων* και τον έλεγχο της εξάπλης της ΚΠΓ[4]
- Στη διευκόλυνση της ούρησης ροής* και τον αφόρισμό του ουδενός

Libeprosta®
320 mg
την ημέρα

Libeprosta®:
το αξιοπιστο σκεύασμα.
Συνταγογραφείται από τους ουρολόγους ειδικούς και φαρμακοποιούς μάλιστας.[5]

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Νέα ανανεωμένη ιστοσελίδα

Νέα υπηρεσία

On line πληρωμές Συνδρομών Μελών

Ανανεώστε τη συνδρομή σας ή εξοφλήστε παλαιότερες οφειλές *εύκολα, γρήγορα* και με *ασφάλεια*, με την πιστωτική/χρεωστική σας κάρτα ή μέσω web banking

Δείτε τις νέες δυνατότητες στην ιστοσελίδα μας

η πλήρης ενημέρωση σας

www.huanet.gr

ΝΕΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Η INNOVIS HEALTH ΕΙΣΕΡΧΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΓΟΡΑ ΜΕ ΚΑΙΝΟΤΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΙΧΜΗΣ

Innovis Health

[illegible]

Η Innovis Health στην Ουρολογία

με Φάρμακα

Ofuxal® **Finar®** **Tamsol®**

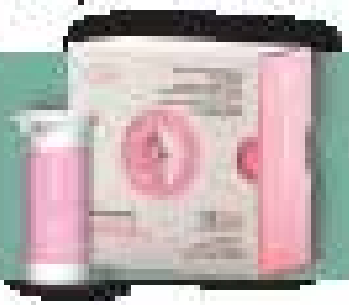
και Ιατροτεχνολογικά Προϊόντα

URINARY

- Ο ανδυασμός αφής ίς συγκέντρωσης εκχυλίσματος Cranberry και Προβιοτικών καλλιεργιών Lactobacillus
- Υποστηρίζει την ομαλή ισορροπία και περιορίζει τον σχηματισμό και ανάπτυξη νοσηλειών του ουροποιητικού
- Περιέχει τα Cryoprotectant και Active Vial®

FIBER

- Ο ανδυασμός Προβιοτικών και FOS (Addlight®)
- Διατηρεί τη βιοκαλλιέργεια, διεγείρει την καλή πεπτική λειτουργία την περισταλτικότητα και ενισχύει τη φυσιολογική λίπαση του εντέρου
- Περιέχει τα Cryoprotectant



VAGINAL

- Ο ανδυασμός Πολυκαρβοφιλή, Προβιοτικών και FOS
- Διεγείρει, προστατεύει και αποκαθιστά τη φυσιολογική κολπική χλωρίδα και το κολπικό επιθήλιο
- Διατηρεί τη φυσιολογική κολπική οξύτητα και ενισχύει τη φυσιολογική υγρασία
- Περιέχει τα Cryoprotectant και Active Vial®

1. Cryoprotectant: [illegible]
2. Active Vial: [illegible]

[illegible]

[illegible]

HELLENIC UROLOGY
Official Journal of the Hellenic Urological Association
ISSN: 2241-1925

HELLENIC UROLOGY
Official Journal of the Hellenic Urological Forum

Hellenic Urology
Quarterly Publication by the Hellenic Urological Association

Visit our new website **http://www.hellenicurology.com**

The new site of the Official Journal of the Hellenic Urological Association has been designed in OJS and can now offer a series of advantages such as:

- **More efficient and effective submission process**
- **Improved searching and reading tools**
- **A complete Help manual**
- **Multiple rounds of reviewing**
- **Automated reminders**
- **Reviewer ratings, and a host of other features.**

Instructions to Authors

Hellenic Urology" is the official scientific journal of the Hellenic Urological Association. Its main objective is to publish original articles, reviews and case reports on diseases of the genitourinary system. The journal "Hellenic Urology" is also concerned in the continuous education of the Urologists and aims at promoting the science of Urology. The journal publishes papers, which concern clinical research and scientific achievements. It also welcomes clinical investigations as well as basic and applied laboratory research; new data and recent developments of urological interest are also welcomed. Papers published in another journal are not accepted.

Submission of Papers

1. General Information: The official language of "Hellenic Urology" is English. Authors whose native language is not English will have their manuscripts proofread by a professional copyeditor offered by the editorial team. The authors are allowed to submit their manuscript into Greek and translation will be provided.

All the authors are jointly responsible for the contents of the paper and sign together the Authorship Responsibility, Financial Disclosure and Acknowledgment form. The list of authors should not exceed six (6) otherwise the participation of those exceeding the above numbers should be justified accordingly. In case of reports, the authors should not exceed four (4). In review articles the authors should not exceed the number of two. The following should be observed in the case of clinical studies:

a) The authors should state that the research was conducted according to the principles as have set forth by the Helsinki Declaration of 1975.

b) In the Studies that involve human subjects, a statement - approval from the appropriate human ethics committees should be obtained.

c) A statement - approval of the competent scientific committee of the centre in which the research work was carried out, pertaining to the protocol of the perspective studies, should be included.

In the case of the experimental studies on animals a statement should be made that the paper has adhered to the international guidelines for research involving animals, which has been recommended by the WHO, stating that "all research on animals was conducted in accordance with guidelines tendered by international law".

2. Copyright Transfer: Papers published in Hellenic Urology constitute copyright ownership of the manuscript to the Hellenic Urological Association (HUA). Thus any reproduction and/or copying of said manuscript is allowed only after consent of the Editorial Board of the Journal.

3. Procedure:

The corresponding author is informed for receipt of the manuscript and number of registration. The manuscripts are first checked whether they have been written and submitted according to the instructions of the journal (instructions to authors). Manuscripts which do not meet the requirements of correct submission are returned to the corresponding author with instructions for due corrections. The manuscript is double - blind checked by special consultantsreviewers of the journal.

The revised manuscript with an accompanying letter signed by the corresponding author, in which he declares that all corrections have been done.

The final decision for acceptance of the manuscript lies on the Editorial Board that decides for approval, or return of manuscript for supplementary information, decision for re - approval or to reject the manuscript. As soon as the paper is accepted and has been allotted

Instructions to Authors

final publication, a proof is dispatched to the authors for final checking.

Article types

- ***Reviews*** - maximum 4,000 words, 50 references, 6 tables and 10 figures, Abstract 300 words
- ***Original Articles*** - maximum 3,000 words, 30 references, 6 tables and 10 figures, Abstract 200 words
- ***Case Reports*** - maximum 1,500 words, 10 references and 6 figures, Abstract 100 words
- ***Letter to the editor*** - maximum 600 words, 6 references, 1 table and 1 figure

All article types should be accompanied by an abstract in Greek. For authors whose native language is not Greek, a Greek translation will be provided by the Editorial Board.

Article structure

Subdivision: Divide your article into clearly defined sections. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.
Introduction: State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.
Material and methods: Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described. Statistical methods should be included in Material and Methods section.
Results: Results should be clear and concise.
Discussion: This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. Avoid extensive citations and discussion of published literature.
Conclusions: The main conclusions of the study may be presented in a short conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion section.

Title page information

- ***Title:*** Concise and informative. Titles are often used in information - retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. Author names and affiliations Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual affiliations with a lower - case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e - mail address of each author.
- ***Corresponding author:*** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication. Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e - mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up todate by the corresponding author.

Summary

A concise and factual abstract is required. It should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, references should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non - standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract. Abstracts should be structured as to include items of Objectives, Methods, Results and Conclusions.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations:

only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

In the text, abbreviation should be detailed at their first mention. Ensure their consistency throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references. List here those individuals who provided assistance during the research.

Math formulae

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article, using superscript Arabic numbers. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the reference list.

Table footnotes

Indicate each footnote in a table with a superscript lowercase letter.

Artwork

Image manipulation: Whilst it is accepted that authors sometimes need to manipulate images for clarity, manipulation for purposes of deception or fraud will be seen as scientific ethical abuse and will be dealt with accordingly. For graphical images, this journal is applying the following policy: no specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if and as long as they do not obscure or eliminate any information present in the original.

Electronic artwork

General points:

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Times New Roman, 12.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

Formats: If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format. Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below): PDF or JPEG. Keep to a min-

Instructions to Authors

imum of 300 dpi Vector drawings, embed all used fonts.
Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Figure legends: Ensure that each illustration has a legend. Supply legends separately, not attached to the figure. A legend should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used. Legends should be sent separately.

Tables

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables above the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

References

Citation in text: Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list. Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'inpress' implies that the item has been accepted for publication.
Web references: As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given. However, for more than 6 authors, only the first three should be listed followed by „et al.".
List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:
Reference to a journal publication:
1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA et al. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun 2000;*163:51 - 9.

Reference to a book:
2. Strunk Jr W, White EB. The elements of style. 3rd ed. New York: Macmillan; 1979.

Reference to a chapter in an edited book:
3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. Introduction to the electronic age, New York: E - Publishing Inc; 1999, p. 281 - 304.

For further details you are referred to „Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (J Am Med Assoc 1997;277:927 - 934) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Editors' responsibilities

1. Publication decisions

The editor is responsible for deciding which of the articles submitted to the journal should be published.

The decision will be based on the paper's importance, originality and clarity, and the study's validity and its relevance to the journal's scope.

The decision is guided by the policies of the journal's editorial board. The decision is constrained by current legal requirements regarding libel, copyright infringement, and plagiarism. The decision should not be restricted by the authors' race, gender, sex, religious belief, ethnic origin, and citizenship. The editor may confer with other editors or reviewers in making this decision.

2. Confidentiality

The editor and any editorial staff must not disclose any information about a submitted manuscript to anyone other than the corresponding author, reviewers, potential reviewers, other editorial advisers, and the publisher, as appropriate.

3. Disclosure and conflicts of interest

Unpublished materials disclosed in a submitted paper will not be used either in an editor's own project or by the members of the editorial board for their own research purposes without the express written consent of the author.

Duties of Reviewers

1. Contribution to Editorial Decisions

Reviewers' assists the editor in making editorial decisions and through the editorial communications with the author may also assist the author in improving the paper.

2. Promptness

Any selected referee who feels unable or unqualified to review the research reported in a manuscript should notify the editor and exclude himself from the review process.

3. Confidentiality

Any manuscripts received for review must be treated as confidential documents. They must not be shown to or discussed with others except as authorized by the editor.

4. Standards of Objectivity

Reviews should be conducted objectively. Personal criticism of the author is inappropriate. Referees should express their views clearly with supporting arguments.

5. Acknowledgement of Sources

Reviewers should identify relevant published work that has not been cited by the authors. Any statement that an observation, derivation, or argument had been previously reported should be accompanied by the relevant citation.

Reviewers should also call to the editor's attention any substantial similarity or overlap between the manuscript under consideration and any other published paper of which they have personal knowledge.

6. Disclosure and Conflict of Interest

Information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for personal advantage. Reviewers should not consider manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies, or institutions connected to the papers.

Editors' responsibilities

Duties of Authors

1. Reporting standards

Authors of original research papers should present accurately the work performed and provide an objective discussion of its significance.

Underlying data should be properly represented in the paper. A paper should contain sufficient detail and references to permit others to replicate the work.

2. Data Access and Retention

Authors are asked to provide the raw data in connection with a paper for editorial review, and should be prepared to provide public access to such data and should in any event be prepared to retain such data for a reasonable time after publication.

3. Originality and Plagiarism

The authors should ensure that they have written entirely original works, and if the authors have used the work and/or words of others that this has been appropriately cited or quoted.

4. Multiple, Redundant or Concurrent Publication

Authors should not publish manuscripts describing essentially the same research in more than one journal or primary publication.

5. Acknowledgement of Sources

Proper acknowledgment of the work of others must always be given. Authors should cite publications that have been influential in determining the nature of the reported work.

6. Authorship of the Paper

Authorship should be limited to those who have made a significant contribution to the conception, design, execution, or interpretation of the reported study.

All those who have made significant contributions should be listed as co - authors while those who have participated in certain substantive aspects of the research should be acknowledged or listed as contributors. The corresponding author should ensure that all appropriate co - authors are included on the paper and that all co - authors have seen and approved the final version of the paper.

7. Hazards and Human or Animal Subjects

If the work involves chemicals, procedures or equipment that have any unusual hazards inherent in their use, the author must clearly identify these in the manuscript.

8. Disclosure and Conflicts of Interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

All sources of financial support for the project should be disclosed.

9. Errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with them to correct the paper.

ZITA
MEDICAL MANAGEMENT

Από το όραμα στην πραγματικότητα...

- Website & Ηλεκτρονικό Marketing
- Επιστημονικές Εκδόσεις
- Χορηγίες
- Γραφιστικό - Δημιουργικό
- Γραμματειακή Υποστήριξη
- Τουρισμός Υγείας
- Νοσοκομειακό Marketing
- Γραφείο Τύπου

Η αποτελεσματικότητα είναι... η δική μας επιστήμη

www. zita-management.com

REVIEW

Presentation of a new endoscopic procedure for the closure of a postoperative urinary fistula

Lampros Mitrakas[1], Markus Schwarzott[1], Paul Pátroi[1], Thomas Bayer[2], Karl Weingärtner[1]
[1] *Sozialstiftung Bamberg-Klinikum am Bruderwald, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Akademisches Lehrkrankenhaus der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Chefarzt: PD Dr. med. K. Weingärtner, Buger Straße 80, .96 049 Bamberg, Deutschland*
[2] *Sozialstiftung Bamberg-Klinikum Bamberg, Klinik für Diagnostische Radiologie, Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Lenhart, Buger Strasse 80, 96 049 Bamberg, Deutschland*

Abstract

Persistent urinary fistula after nephron-sparing surgery is a potentially dangerous operation-related complication for human health. The majority of patients are being treated conservatively. Sometimes an intervention for the repair of a urinary fistula is inevitable. We introduce the application of fibrin glue for ureteroscopic closure of a persistent urinary fistula after a nephron-sparing surgery.

Introduction

Nephron-sparing surgery (NSS) is recommended in patients with T1a tumors and should be favoured over radical nephrectomy in patients with T1b tumors, whenever feasible[1]. NSS accounts for 90% of operations for cT1a renal tumors in high-volume cancer centers[2]. There is a higher incidence of short-term surgery-related complications though. Among them urinary fistulae (UF) have incidence rates of 3-6%[3]. The diagnosis of UF is based on the persistent postoperative drainage of urine from a perirenal drain. Mostly the problem resolves spontaneously with conservative treatment. In cases of prolonged leakage the use of a double-J stent or a retrograde mono-J catheter or a percutaneous nephrostomy can help[4]. Still there are cases which demand surgical repair of the fistula. We introduce the successful ureteroscopic closure with fibrin glue of a persistent UF after NSS for kidney cancer.

Key words
fistula; nephron-sparing surgery; complication; closure; ureteroscopy; fibrin glue

Case report

A 59-year-old Caucasian male presented himself at the outpatient department,

Citation
Mitrakas L, Schwarzott M, Patroi P, Bayer T, Weingärtner K. Presentation of a new endoscopic procedure for the closure of a postoperative urinary fistula. *Hellenic Urology* 2017, 29 (2): 22-25

Corresponding author:
Lampros Mitrakas, Sozialstiftung Bamberg-Klinikum am Bruderwald, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Buger Straße 80, 96 049 Bamberg, Deutschland
E-mail: lamprosmit@gmail.com

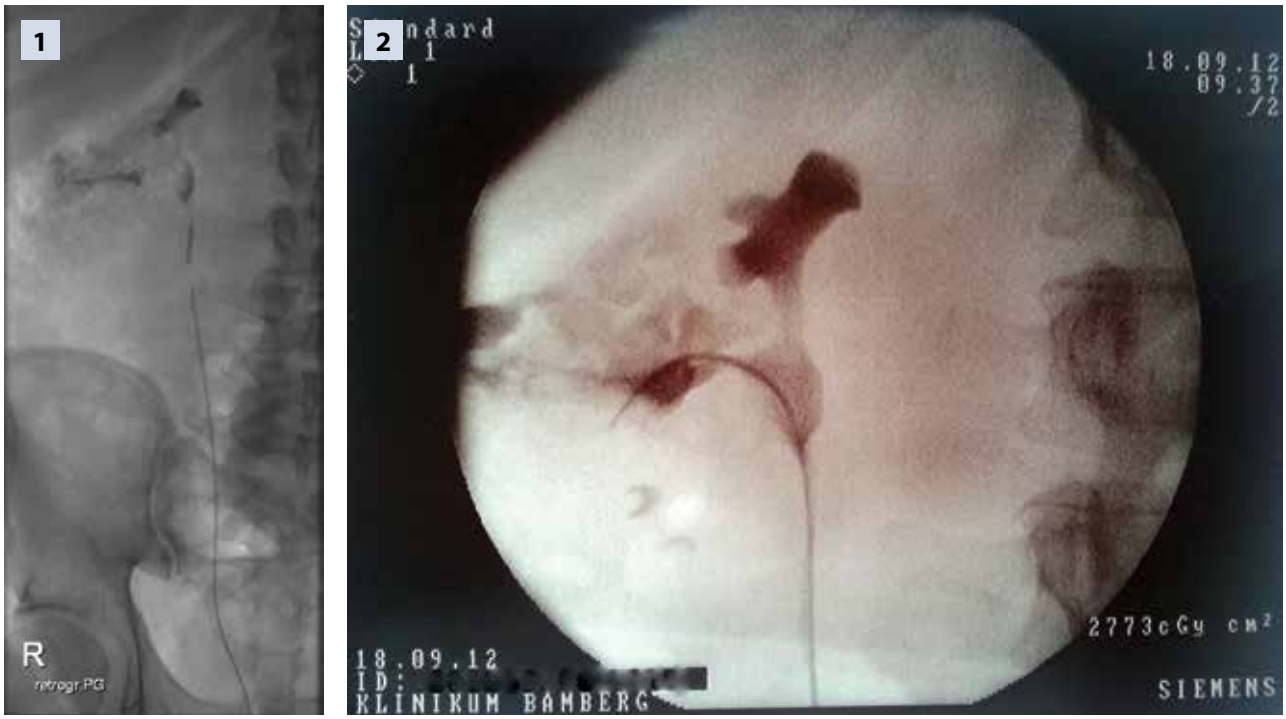


Figure 1: *Retrograde pyelography (RP) of the right kidney, 4 weeks after the nephron-sparing surgery, showing extravasation of contrast medium, indicating the presence of urinary fistula in the middle calyx group*

Figure 2: *Intraoperative fluoroscopic image of side-winder catheter placed outside the calyceal defect, shortly before the fibrin glue (Tissucol, Baxter, The Netherlands) will be injected, in the boundary between the neck of calyx and renal parenchyma, and the catheter will be withdrawn*

due to an incidentally found tumor of the right kidney. He only reported a history of hyperlipidemia. Physical examination offered no findings. An Ultrasound (U/S) examination and a computed tomography (CT) revealed a solid exophytic mass in the anterior middle part of the right kidney. The mass had a maximal diameter of 2 cm. An open retroperitoneal NSS, in particular a tumor excision without ischemia, was the chosen treatment. Intraoperatively, there was no indication of opening the pelvicalyceal system. The postoperative period was uneventful. A postoperative retrograde pyelography (RP) on the right side was normal. The histopathological report documented a 1.8 cm clear-cell renal cell carcinoma, fine differentiated (Fuhrman Grade 1) with intact surgical margins (pT1a).

Four weeks after the operation the patient was admitted to hospital due to a polymicrobial urinary tract infection (UTI) and thrombophlebitis of the left leg. An U/S examination of the right kidney brought out a perirenal accumulation of fluid, reasonably representing a urinoma. Furthermore, we carried out a RP of the right kidney under antibiotic prophylaxis. Extravasation of contrast medium, indicating the presence of UF in the middle calyx group was ascertained (**Fig.1**). Therefore, we placed a double-J stent and a transurethral catheter, which were simultaneously removed after 2 weeks when the patient became asymptomatic and the control with RP showed no extravasation. One week later, he was readmitted to our department suffering again from a febrile UTI. The persistence of UF was confirmed with a RP under antibiosis. We placed a mono-J catheter and a transurethral one and we finally led him (8 weeks after the initial NSS) in the operating room for repairing the fistula under antibiotic treatment according to the current antibiogram.

We visualized the fistula by applying contrast medium via a mono-J stent on a C-arm angiographic table, under fluoroscopy and by using a flexible ureteroscope. We subsequently explored with the aid of an angiographic side-winder catheter and using a guide wire the middle calyx group. The side-winder catheter was placed transparenchymally, through the guidewire, on the outside of the kidney. We then applied, via the side-winder catheter, 2 ml of fibrin glue (Tissucol,

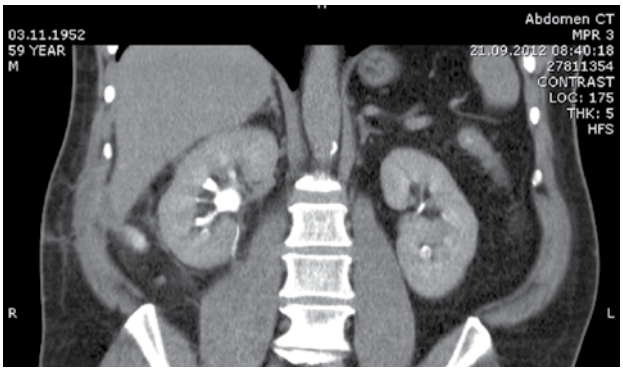


Figure 3: *Computed tomography (CT) image (with intravenously administered contrast medium), after the ureteroscopic closure of the fistula, revealing no leakage from the middle calyx group of the right kidney*

Baxter, The Netherlands) in the boundary between the neck of calyx and renal parenchyma (**Fig.2**). We thereby wanted to avoid the failure (gluing) of fibrin glue within the catheter. At the end of the procedure, we placed a mono-J stent within the right renal pelvis and we fixed it on a transurethral catheter. The next day, a RP demonstrated no extravasation and we replaced mono-J stent with a double-J one. A postoperative abdomen computed tomography (CT) with intravenously (IV) administered contrast medium showed no leakage (**Fig.3**). The patient came 1 month later for a new imaging control with a RP and removing of the double-J stent. At the last follow up visit, 48 months after the restoration, an IV pyelogram and a magnetic resonance urography confirmed no extravasation as well as no tumor recurrence.

Discussion

Current medical evidence indicates that NSS, irrespectively of the surgical approach, is an excellent method for treating small renal masses[1]. Therefore, this technique expands against radical nephrectomy (RN), especially in high-volume cancer centers. The rate of operation-related complications for NSS and RN is 9% and 3% accordingly[5]. Regarding NSS, the surgical intervention on urinary collecting system represents a serious landmark for every urologist. This is mostly due to postoperative UF found in 3-6% of patients treated with NSS. Several factors are reported to correlate with UF formation, such as tumor size, endophytic tumor location, intraoperative repairment of collecting system, estimated blood loss and ischemia time[3,6]. The UF usually occur in the first two postoperative weeks[7]. The majority of UF is treated conservatively, meaning waiting for spontaneous interception of leakage via normal tissue-healing process, or minimally invasively. Minimal interventions include either a long-term ureteral catheterization using a double-J stent, with or without a transurethral catheter, or a drainage using a percutaneous nephrostomy catheter. So far, there is no evidence-based established strategy regarding the duration of these minimal interventions. In a recent retrospective multicenter analysis of 1791 patients treated with robot-assisted partial nephrectomy for kidney cancer, the authors reviewed their database for urine leak as a complication of the surgery. They documented that double-J stents and drainages are mainly removed after a median range of 21 (8-83) and 8 (4-13) days respectively[7]. When a UF persists, it is necessary to explore the urinary collecting system and restore it. About 30% of patients with a persistent UF will finally need an interventional treatment[3].

Tissucol is a fibrin glue comprising 2 components of human origin (fibrinogen and thrombin). It is used for the adhesion of wounds, the promotion of wound healing and as an auxiliary in the surgical suture of wounds and closing of wounds from which leakage of body fluid exists. To our knowledge this is the first reported case of a successful ureteroscopic closure of a postoperative UF using fibrin glue. Gluing of the catheter tip is rare, but it is a potential complication, when glue-like material is used. For this reason, we applied fibrin glue via an angiographic side-winder catheter. This catheter is double curved with a reverse secondary curve, which allows the catheter tip to be advanced subselectively by a pulling (rather than a pushing) action, resulting in superior ease and speed of catheter placement. We experienced no problem. A surgical repairment of the UF was necessary, because of the complications. Our aim was to solve the problem implementing a minimally invasive method. We additionally needed a clear intraoperative visualization of the urinary collecting system. For these reasons we decided to go for a flexible ureteroscopy under fluoroscopic guidance. Other authors have successfully tried to treat persistent postoperative UF by performing a percutaneous embolization with N-butyl-2-cyanoacrylate[4], which is a tissue adhesive material. Finally, a percutaneous fibrin glue injection for persistent urinary leakage after an open transperitoneal

partial nephrectomy for clear cell carcinoma of the kidney was recently reported in Japan[8]. We regard that our technique is even less invasive, since we avoid the nephrostomy-related manipulation.

The disadvantages of our method are the potential risk of gluing of the material into the catheter tip or unintended urological structures and the lack of supporting data.

Ureteroscopic closure of a UF with fibrin glue seems as an effective and feasible minimally invasive technique. A parameter that needs to be taken into consideration is that an irreversible result, by using a glue-like material, is achieved. Proper equipment and an experienced team are of great importance in order to maximize effectiveness and eliminate the risk of material failure. Our technique needs further evaluation, but we feel that the encouraging result holds promise.

Acknowledgments

None.

Conflicts of interest

None of the contributing authors have any conflict of interest, including specific financial interests or relationships and affiliations relevant to the subject matter or materials discussed in the manuscript.

Περίληψη

Η μερική νεφρεκτομή ή ογκεκτομή για την αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου ενδείκνυται σε ασθενείς με T1a όγκους, καθώς και σε ασθενείς με T1b όγκους, εφόσον είναι εφικτή. Σε μεγάλα ογκολογικά κέντρα αντιστοιχεί στο 90% των επεμβάσεων για όγκους cT1a. Στις επεμβάσεις αυτές παρατηρείται ένα σχετικά υψηλότερο ποσοστό πρώιμων μετεγχειρητικών επιπλοκών, μεταξύ των οποίων και τα μετεγχειρητικά συρίγγια του ουροποιητικού σε ποσοστό 3-6%. Τα συρίγγια αυξάνουν τη μετεγχειρητική νοσηρότητα των ασθενών και τις περισσότερες φορές αντιμετωπίζονται με συντηρητικά μέσα, επιδιώκοντας την επίτευξη αυτόματης σύγκλεισης μέσω των μηχανισμών επούλωσης. Όταν η συντηρητική αντιμετώπιση αποτυγχάνει, τότε απαιτείται επεμβατική αποκατάσταση, κατά κανόνα ελάχιστα επεμβατική-ενδοσκοπική. Παρουσιάζουμε μία νέα ενδοσκοπική τεχνική για την ουρητηροσκοπική σύγκλεισή ενός μετεγχειρητικού συριγγίου, μετά ογκεκτομή για νεφροκυτταρικό καρκίνο, με τη χρήση κόλλας ινικής.

Λέξεις ευρετηριασμού

μετεγχειρητικό συρίγγιο; μερική νεφρεκτομή; ογκεκτομή; επιπλοκή; ουρητηροσκοπική σύγκλειση; κόλλα ινικής

References

1. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Uro.* 2015; 67: 913-924.
2. Thompson RH, Kaag M, Vickers A, et al. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States. *J Urol* 2009; 181: 993-997.
3. Kundu SD, Thompson RH, Kallingal GJ, Cambareri G, Russo P. Urinary fistulae after partial nephrectomy. *BJU Int* 2010 Oct; 106 (7): 1042-1044.
4. Aslan G, Men S, Gülcü A, Kefi A, Esen A. Percutaneous embolization of persistent urinary fistula after partial nephrectomy using N-butyl-2-cyanoacrylate. *Int J Urol* 2005; 12: 838-841.
5. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P. Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol* 2004; 171(1): 130-134.
6. Russo P. Open partial nephrectomy. Personal technique and current outcomes. *Arch Esp Urol* 2011; 64(7): 571-593.
7. Potretzke AM, Knight BA, Zargar H, et al. Urinary fistula after robot-assisted partial nephrectomy: a multicenter analysis of 1791 patients. *BJU Int* 2016; 117(1): 131-137. doi: 10.1111/bju.13249. Epub 2015 Sep 6.
8. Okada T, Kono Y, Matsumoto K, et al. *Hinyokika Kiyo* 2017; 63(3): 107-110. doi: 10.14989/ActaUrolJap_63_3_107.

REVIEW

From candlelight to digital imaging cystoscopy: A comprehensive review of bladder's endoscopy evolution

Kostas Chondros, Nicolas Hoarau, Johann Menard, Pierre-Emmanuel Bryckaert, Eric Mandron
Department of Urology, Surgical Clinique du Pré, Le Mans, France

Abstract

The birth of modern cystoscopy begun two centuries ago after the initial invention of Bozzini's prototype urethroscope that used candlelight. Since then cystoscopy has been submitted to several improvements ranging from practical instrumentation modifications to advanced light source systems and enhanced image quality. Visualization melioration of the bladder used technological innovations, such as fiber-optics, and led to flexible endoscopes with digital imaging. The last two decades, systems with image enhancement capabilities have emerged in an effort to improve endoscopic vision and detection of bladder pathological lesions. The present review includes the main hallmarks of the historic evolution of today's cystoscopes, the current endoscopic systems and the future trends in bladder's visualization.

Introduction

Cystoscopy is a compound word that originates from the Ancient Greek language. Etymologically, is formed by the noun cyst-'κύστις', the Greek word for the bladder and scopy-'σκόπηση', a suffix of the verb 'σκοπέω' which means to observe, to examine, to investigate. Similarly, the term endoscopy originates from the suffix endo-'ενδο', which means internal/inside. Practitioners had realized the benefit of minimally invasive surgery and the necessity to explore into natural orifices since the Hippocrates ages (circa 400 BC) who was one of the first to describe an endoscopic approach of rectum diagnosis of hemorrhoids with a "speculum". 1500 years later, Abu-al-Qasim, a Spanish Surgeon described several instruments that referred to endoscopic illumination[1]. Nevertheless, the true story of cystoscopy begins in the early 19th century after the development of the first lightreflecting urethrocystoscope and continues up to nowadays with flexible digital scopes and numerous image enhancement systems that use fancy technological advancements.

Citation
Chondros K, Hoarau N, Menard J, Bryckaert PE, Mandron E. From candlelight to digital imaging cystoscopy: A comprehensive review of bladder's endoscopy evolution. *Hellenic Urology* 2017, 29 (2): 26-33

Corresponding author:
Kostas Chondros MD, MSc, FEBU,
Fellow of Surgical Clinique du Pré, Technopôle Université, 13 Avenue René Leannec - 7200 Le Mans, France
E-mail: k.chondros@med.uoc.gr

The beginning of cystoscopy

The beginning of modern cystoscopy rightfully belongs to Phillip Bozzini, a young physician from Frankfurt who developed an instrument that could reflect the light from a candle through a metallic lumen in order to aspect natural cavities under direct vision. His invention called "Lichtleiter" or "Light Conductor" was presented in 1805 (**Figure 1**) and was demonstrated in nasal cavity and pharynx[2]. There is some evidence that the Lichtleiter was tested in cadaveric urethral samples but is rather unlikely that ever applied on real patients for urological reasons. The first real uretrocystope was developed by a French famous Urologist, Pierre Salomon Segalas, who improved Bozzini's invention in 1826 using a double candle-light source instrument with improved lens viewing named "spéculum uréthro-cystique". Later, in 1853, Antoine Jean Desormeaux[3] from Paris further improved endoscopic vision using a cystoscope that reflected convergent light of a gasogene mix lamp and succeeded the first endoscopic procedure, utilizing the era of operative endoscopy. The light source was submitted to further changes using a Petroleum-camphor mix (Cruise, 1965) and magnesium light (Stein, 1967). Stein, in addition, established for the first time the beginning of scientific endo-photography in 1874. The idea of direct illumination cavities belongs to a Polish dentist named Julius Bruck, who developed an instrument in 1867 with an incandescent platinum wire, as a light source, introduced into his "stomatoscope". A water bath was necessary to cool down the filament. Due to the size of his instrument, he proposed the illumination of the bladder in a diaphanoscopic way using the rectum or the vagina[4]. Gustave Trouvé, a French inventor, designed a miniaturized instrument called "polyscope" following Bruck's philosophy in 1973, yet, the first working platinum wire cystoscope was finally developed by Maximilian Nitze from Berlin and Joseh Leiter, using a complex cooling system in 1879. In the meantime, Dierdich Rutenbrg from Vienna introduces the basic principles of air cystoscopy in 1876, a technique that was abandoned by the mid 20th century[5]. After the hallmark invention of the electric bulb by Thomas Edison in 1879[6] that changed the world, David Newman first adapted a miniature bulb at the distal tip of a cystoscope in 1883, but it was again Nitze who presented his second-generation operating cystoscope with an Edison lamp attached, in 1886.

In the early 20th century, Reinhold Wappler, an American Engineer and founder of the American Cystoscope Makers Inc. (ACMI), worked with William K. Otis on Nitze's cystoscope and improved its vision using a wide-angle lens system[7]. Three years later, in 1908, Ringleb managed to solve the so-called "Nitze's error", the inverted image, with an upgraded stereoscopic cystoscope. At the same period, Hans Goldschmidt introduced irrigation urethroscopy using both air and water in the urethra. Later, in 1918, Georges Luys from Paris, published his work presenting a new type of operating cystoscope with electocoagulation and aspirating tube[8]. During the following decades, significant advancement was made in the field of Laparoscopy (Kelling, Jacobeus) and the resectoscope development (Stern, McCathy)[9].

Key words

Cystoscopy; bladder endoscopy; fiberscopes; digital imaging; image enhancement systems; photodynamic diagnosis; narrow-band imaging

The flexible story

Several scientists were experimenting since the late 19th century on light transmission systems. In 1930, Heinrich Lamm showed that a bundle of glass fibers could be bent without distorting the transmitted image, but it was not until 1954 that Harold Hopkins, an English physics professor, and Narinder Kapany initiated in London the fiberscope and introduced the term "fiber-optics". Simultaneously, Van Heel published his innovation of cladding fiber-optic system. A few years later, in 1959, Hopkins patented the glass rod-lens system which had better light transmission than the traditional lenses. The basic principle of the Hopkins rod-lens system is that the scope tube consists of glass within thin lenses of air (in contrast to the traditional system), resulting in an increase of total light transmission up to 80 times, and better brightness and contrast images. Due to Hopkins' lack of financial support, a South African gastroenterologist named Basil Hirschowitz, further developed Hopkins fiberscope and introduced the first flexible gastroscope in 1957. In 1960, Karl Storz came up with the idea of using an external light source to transmit light through the same

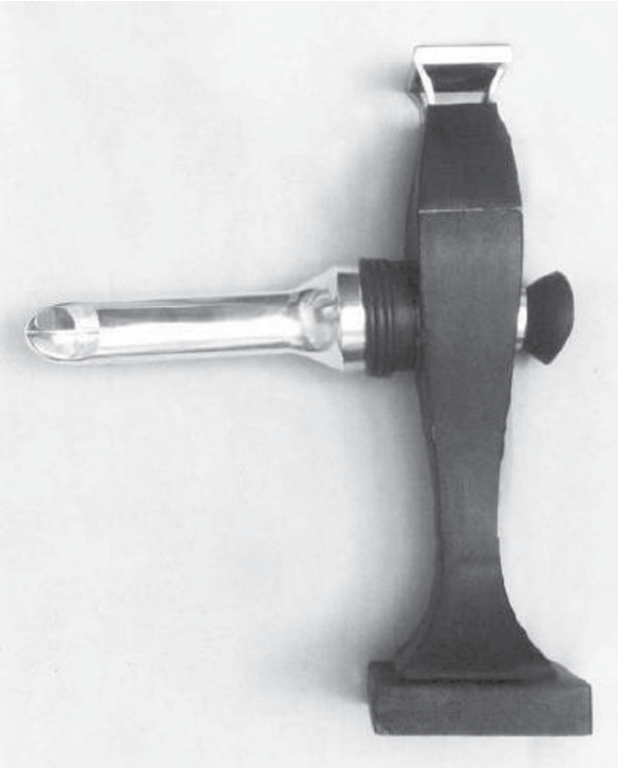


Figure 1. *The 'Leichtleiter' Bozzini's first cystoscope created in 1805 (from: Engel RME. Philipp Bozzini-The Father of Endoscopy, 2003)*

flexible glassfibres of the fiberscope resulting in the development of extracorporeal cold light. Five years later, Hopkins and Storz combined their innovations creating the modern flexible cystoscope[10]. The main hallmarks of bladder endoscopy history are summarized in **Table 1**.

Image enhancement Systems

Photodynamic diagnosis (PDD)

The first significant attempt to enhance the standard white light (WL) vision for better bladder visualization was fluorescence cystoscopy. According to its principal, PDD is based on the phenomenon of different emission of fluorescence molecules between normal and abnormal tissue when they are examined under a specific wavelength light (blue light). Thus, PDD requires the instillation of a fluorescence substance that is absorbed into the urothelial cells by hemoglobin and accumulates in abnormal-cancer cells. As a result, abnormal lesions re-emit red fluorescence but normal tissues don't, when the bladder wall is illuminated by blue light (380-450nm)[11]. The first clinical study using haematoporphyrin derivative (HpD) was conducted by Kelly in 1975[12], for patients with bladder cancer. Nowadays, the two main photosensitizing agents are 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and hexylester hexaminolevulinate (Hexvix®). Even though papillary lesions can be effectively identified using standard cystoscopy, flat lesions, such as carcinoma in situ (CIS), may be missed. A recent large systematic review on CIS[13] resulted in 91–97% detection rate for PDD compared to 23-68% for WL. Accordingly, overall recurrence rates are significantly lower when the resection is performed with PDD assistance than WL alone (34.5% *vs.* 45.4% (p= 0.006)), as well as in all subgroups[14]. Initial high costs can be counterbalanced with the long-term benefit from reduced recurrence rate[15]. A relative drawback is that PDD cystoscopy has lower specificity compared to WL (63% *vs.* 81%, respectively) and when considering patients under BCG therapy for nonmuscle- invasive bladder cancer (NMIBC) can render false positive results (OR: 1.49, p=0.001) up to 3mo after the instillation[16]. Finally, PDD is recommended in patients with negative WL cystoscopy and positive urinary cytology or history of high-grade tumor[17].

Virtual cystoscopy

In 1996 two investigators independently published the first reports on virtual cystoscopy using highresolution Computed Tomography. The first[18] used the early contrast medium enhanced phase, and the second[19] helical CT in a CO_2 distended bladder achieving 3D rendering of bladder cavity and identifying all tumors. Virtual cystoscopy has demonstrated excellent results in small non-randomized studies equal to cystoscopy, but these data have low evidence[20, 21]. Magnetic Resonance Imaging is an alternative option for virtual cystoscopy[22]. Virtual cystoscopy has the advantage of a non-invasive technique. Still, the major demerit is the inability to detect flat lesions or CIS.

Digital cystoscopes

45 years after the first flexible fiber-optic cystoscope, ACMI (ACMI, Southborough, MA, USA) sponsored the first digital cystoscope in 2005. This cystoscope had a distal digital sensor at its tip which derived from the digital camera chips of the late 1960's, charge-coupled device (CCD) and complementary metal oxide semiconductor (CMOS), that were used to store and

TABLE 1 Summarized historical hallmarks of cystoscopic evolution.

Year	Name	Details
1805	Phillip Bozzini	The Lichtleiter - first potential urethroscope
1826	Pierre Segalas	Improved candle-light urothrocystoscope
1853	Antoine Desormeux	First gasogene lamp cystoscope
1867	Stein	Magnesium light
1967	Julius Bruck	Stomatoscope - First endoscope with incandescent platinum wire
1876	Dierdich Rutenbrg	Air cytoscopy
1879	Maximilian Nitze	First working cytoscope with internal ilumination
1883	David Newman	First use of Edisson bulb
1886	Maximilian Nitze	Second generation cystoscope with Edisson Bulb
1905	William K. Otis	Wide-angle lens
1907	Hans Goldschmidt	Irrigation Cystoscopy
1908	Ringleb	Stereoscopic cystoscope
1918	Georges Luys	Operating cystoscope
1930	Heinrich Lamm	Glass -fibres
1954	Harold Hopkins	First fiberscope
1959	Harold Hopkins	The glass rod-lens system
1960	Hopkins - Storz	The modern flexible cystoscope
1960	Karlz Storz	Extracorporeal cold light source
1975	Kelly	First clinical study with PDD
2005	Storz Co	PDD system
1996	Merkle	First virtual cystoscopy
2005	ACMI	First digital cystoscopy
2005	Olympus Co	NBI system
2007	Storz Co	First Full HD camera
2009	Gettman MT	Experimental capsule cystoscope
2013	Storz Co	SPIES
2014	Storz Co	3D endovision

PDD=Photodynamic diagnosis, NBI=Narrow-bang imaging, SPIES=Storz professional image enhancement system, HD= High definition, ACMI=American cystoscopemakers Inc.

transfer pictures by electrical signals recorded as pixels[23]. These photosensitive chips are able to produce better enhanced images, with high spatial resolution and eliminate the pixeled vision of formed conventional scopes. Digital cystoscopes have less weight than fiber-optic scopes and are thinner. CMOS sensors are still expensive and very sensitive. To compare optic, performance and durability of digital and fiber-optic cystoscopies Okhunov et al.[24] conducted a prospective trial of subjective scoring favoring digital cystoscopies (8.6 *vs.* 7.9, respectively (p=0.0001)). An objective trial demonstrated *in vitro* superiority of digital scopes by the means of resolution, contrast, and color discrimination[25].

Narrow-banding Imaging (NBI)

NBI was initially launched by Olympus in 2005[26]. NBI technology is based on the fact that when the broad-

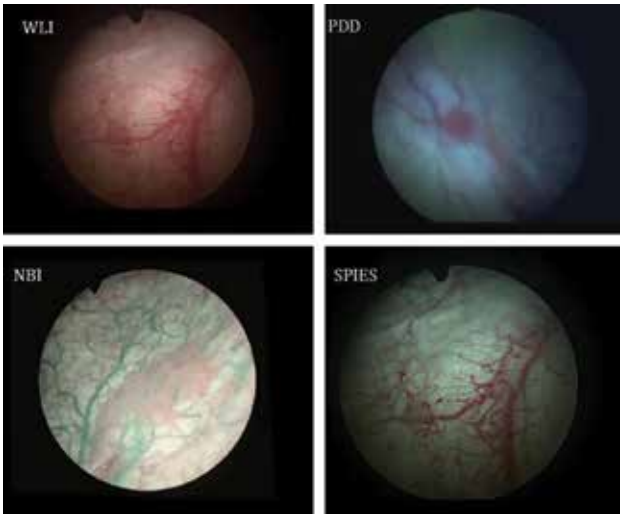


Figure 2. *The four image enhacement modalities in bladder cancer. WLI=Whit light imaging, PDD=Photodynamic diagnosis, NBI=Narrow-bang imaging, SPIES=Storz professional image enhancement system*

band visible light (400-700 nm) is narrowed to 415 and 540 nm, which are the two peak absorption points for hemoglobin, using optical filters, the image of vascularized lesions is enhanced. With this technique, the mucosal microvessels appear darker than the rest of bladder surface that scatters the light. The first NBI cystoscope used a CCD sensor which was able to interchange the light spectrum with no need of a fluorescence medium. NBI superiority of detecting bladder cancer over conventional WL cystoscopy has recently demonstrated by a meta-analysis that showed an additional 25% of tumors detected in an additional 17% of patients. Regarding bladder CIS, NBI was by 28% more accurate than WL[27].

Storz Image Enhancement System (SPIES)

Storz Co launched in 2013 a novel system for endoscopy, the SPIES. SPIES uses a digital enhancement image platform with four different modalities (CLARA, CHROMA, SPECTRA A and SPECTRA B) to shift the spectrum of colors in the standard WL image, in order to create high-contrast images and increased sharpness. SPIES is also provided with a Full High Definition monitor (1920x1080 pixels) with LED light source that had originally initiated by the same company in 2007. The system is currently under evaluation. Only preliminary results of a small randomized trial are published showing a superiority of SPIES cystoscopy *vs.* WL cystoscopy during follow-up of patients with NMIBC (61,5% *vs.* 47%, respectively) and a positive correlation with positive urinary cytology[28]. The latest innovation of SPIES system launched in 2014 combining this technology with 3D-FHD visualization that is currently being used for Laparoscopic Surgery. **Figure 2** illustrates the current main 3 image enhancement systems.

The future directions

Capsule cystoscopy

The idea of capsule cystoscopy derives from wireless capsule endoscopy (WCE) of the gastrointestinal tract. In the field of Urology, it has only been tested experimentally in a pig model with promising results[29]. More recently, an anti-biofilm capsule was tested for its long-term efficacy in a lab animal model, successfully[30].

Raman Spectroscopy (RS)

RS is based on the Raman's effect, initially discovered in 1928, which implies to the phenomenon of light scattering of different molecule bonds after their exposure in monochromatic (785–845 nm) laser light. The result is a "molecular fingerprint" of the examined area. RS has been tested in an *in vivo* study using a specialized probe into the cystoscope resulting in 85% sensitivity and 79% specificity for bladder cancer detection[31].

Microscopic imaging

Confocal Laser Endomicroscopy (CLE) is a microscopic technique that is applicable in the field of gastroenterology and respiratory system for 15 years. CLE uses laser fibers with high resolution (1- 5 μm) that can visualize in real-time the microarchitecture of urinary mucosa by magnifying the image. The system (Mauna Kea Technologies, Paris, France) provides this technology with a small probe through the standard cystoscope that emits light from a 488-nm laser fiber and processes the image from scattered light from the tissues. To achieve this image, a previous installation of fluorosceine, a contrast medium, must be applied. CLE can give information about tumor grade which is particularly useful in the upper urinary tract[32]. Recently, diagnostic criteria for urinary tumors were standardized[33].

Optical Coherence Tomography (OCT) is an alternative system for real-time *in vivo* microscopic evaluation of bladder's epithelium. OCT uses a technology, like ultrasound, that can render highresolution imag-

es (10-20nm) from back-scattered waves from tissues, up to 2 mm in depth. OCT has 90-100% sensitivity 65-89% specificity in detecting bladder lesion as has been demonstrated by small pilot studies[34] as well as the upper tract[35].

Multiphoton Microscopy (MPM) is a laser technology first introduced in 1996 for 3D microscopic imaging of tissues using two-photons or three-photons excitation spectra, exploiting the autofluorescence signals of several cell molecules[36]. This technology has only been tested in *in vitro* studies, and has shown high sensitivity and specificity even for CIS detection (97% and 100%, respectively)[37]. MPM endoscopes are not available yet.

Ultraviolet (UV) cystoscopy

The idea of using UV light inside the bladder started in 1965 but was abandoned due to disappointing results[38]. UV cystoscopy is based on the principle that endogenous molecules, such as NAD, emit autofluorescence after exposure to UV laser light (360 and 450 nm excitation wavelengths). The concept is that using UV light, normal mucosa and abnormal tissue discrimination is feasible. Recently, in a pilot *in vitro* study the correlation between UV finding and the actual histological tumor was 100%, promising effectiveness of this technique in a real-time endoscopic setting[39].

Conclusion

Approximately 200 years of endoscopic evolution have led to significant technological advancements on bladder's illumination. The initial curiosity of former practitioners to inspect the bladder through a lumen under the light of the candles has now been replaced by various modern and complicated instruments that facilitate our endoscopic view for the benefit of the patients. Future directions aim to combine endoscopic high-quality vision with several scientific innovations to that perspective.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Η γέννηση της σύγχρονης κυστεοσκόπηση άρχισε πριν από δύο αιώνες μετά την αρχική εφεύρεση του πρωτοτύπου ουρηθροσκόπιου από τον Bozzini που χρησιμοποιούσε το φως των κεριών. Από τότε η κυστεοσκόπηση έχει υποβληθεί σε αρκετές βελτιώσεις που κυμαίνονται από πρακτικές τροποποιήσεις των οργάνων μέχρι σε εξέλιξη συστημάτων φωτισμού και βελτίωση της ποιότητας της εικόνας. Η βελτίωση της ενδοσκόπησης της ουροδόχου κύστης ακολούθησε τεχνολογικές καινοτομίες, όπως τις οπτικές ίνες, και οδήγησε σε δημιουργία εύκαμπτων ενδοσκοπίων με ψηφιακή απεικόνιση. Στις τελευταίες δύο δεκαετίες, τα συστήματα με δυνατότητες βελτίωσης της εικόνας έχουν εμφανιστεί σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η ενδοσκοπική όραση και η ανίχνευση παθολογικών αλλοιώσεων της ουροδόχου κύστης. Η παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνει τους βασικούς ιστορικούς σταθμούς στην ιστορική εξέλιξη της σημερινών κυστεοσκοπίων, τα σημερινά ενδοσκοπικά συστήματα και τις μελλοντικές τάσεις στην απεικόνιση της ουροδόχου κύστης.

Λέξεις ευρετηριασμού

Κυστεοσκόπηση, ενδοσκόπηση της ουροδόχου κύστης, ινοπτικά κυστεοσκόπια, ψηφιακή απεικόνιση, συστήματα βελτίωσης εικόνας, φωτοδυναμική διάγνωση, απεικόνιση στενής ζώνης

References

1. Nezhat C. Nezhat's History of Endoscopy [http://laparoscopy.blogs.com/endoscopyhistory/].2011;
2. Engel RME. Philipp Bozzini-The Father of Endoscopy. *J Endourol* 2003;17: 859-63.
3. Léger P. [Antonin Jean Desormeaux]. Prog Urol 2004;14:1231–8.
4. Zajaczkowski T, Zamann AP. JULIUS BRUCK (1840-1902) - HIS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF ENDOSCOPY. *De Historia Urologiae Europaeae*. *Historical Committee Uropean Association of Urology* 2003; 10: 59-71.
5. Schultheiss D, Machtens SA, Jonas U. Air cystoscopy: The history of an endoscopic technique from the late 19th century. *BJU Int* 1999; 83:571-7.
6. Moran ME. The light bulb, cystoscopy, and Thomas Alva Edison. *J Endourol* 2010; 24:1395-7.
7. Shah J. Endoscopy through the ages. *BJU Int* 2002; 89:645-52.
8. Luys G. A treatise on cystoscopy and urethroscopy. St. Louis: St. Louis, Mosby Company; 1918.
9. Herr HW. Epochs in Endourology Early History of Endoscopic Treatment of Bladder Tumors From Grunfeld's Polypenkneipe to the Stern-McCarthy Resectoscope. *J Endourol* 2006;20: 85-92.
10. Gow JG. Harold Hopkins and optical systems for urology-an appreciation. *Urology* 1998;52: 152-7.
11. 11. Jocham D, Stepp H, Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol* 2008; 53: 1138-48.
12. Kelly JF. Haematoporphyrins in the diagnosis and treatment of carcinoma of the bladder. *ProcR Soc Med* 1975;68: 527-8.
13. Casey RG, Catto JWF, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, et al. Diagnosis and Management of Urothelial Carcinoma In Situ of the Lower Urinary Tract: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015; 67: 876-88.
14. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: A meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64: 846-54.
15. Dindyal S, Nitkunan T, Bunce CJ. The economic benefit of photodynamic diagnosis in nonmuscle invasive bladder cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2008; 5:153-8.
16. Draga ROP, Grimbergen MCM, Kok ET, Jonges TN, van Swol CFP, Bosch JLHR. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 2010; 57:655-60.
17. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer. 2016.
18. Merkle E, Fleiter T, Wunderlich A, Rilinger N, Görich J, Sokiranski R. Virtuelle Zystoskopie aus Spiral-CT-Datensätzen. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* 1996;165:582-5.
19. Vining DJ, Zagoria RJ, Liu K, Stelts D. CT cystoscopy: An innovation in bladder imaging. *Am J Roentgenol* 1996;166:409-10.
20. Abrol S, Jairath A, Ganpule S, Ganpule A, Mishra S, Sabnis R, et al. Can CT Virtual Cystoscopy Replace Conventional Cystoscopy in Early Detection of Bladder Cancer? *Adv Urol* 2015;2015:1-6.
21. Singh I, Jaura M, Tandon A, Mehrotra G, Agarwal V, Joshi M. Virtual cystoscopy (pneumocystoscopy)- Its utility in the prospective evaluation of bladder tumor. *Indian J Urol* 2012; 28:164.
22. Xiao D, Zhang G, Liu Y, Yang Z, Zhang X, Li L, et al. 3D detection and extraction of bladder tumors via MR virtual cystoscopy. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016;11: 89-97.
23. Natalin RA, Landman J. Where next for the endoscope? *Nat Rev Urol* 2009;6: 622-8.
24. Okhunov Z, Hruby GW, Mirabile G, Marruffo F, Lehman DS, Benson MC, et al. Prospective Comparison of Flexible Fiberoptic and Digital Cystoscopes. *Urology* 2009;74: 427–30.
25. Borin JF, Abdelshehid CS, Clayman R V. Comparison of Resolution, Contrast, and Color Differentiation Among Fiberoptic and Digital Flexible Cystoscopes. *J Endourol* 2006; 20: 54-8.
26. Gono K. Narrow band imaging: Technology basis and research and development history. *Clin Endosc* 2015;48: 476-80.
27. Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscleinvasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2013;20: 602-9.
28. Chondros K, Kazoulis, S Chrysanthakopoulos G, Tamiolakis D, Kalogeraki A, et al. White light imaging vs Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) cystoscopy during follow up of patients submitted to WLI-transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: Preliminary results of a bicenter randomized diagnostic tria. *Eur Urol Suppl* 2016;15:e212.
29. Gettman MT, Swain P. Initial Experimental Evaluation of Wireless Capsule Endoscopes in the Bladder: Implications for Capsule Cystoscopy. *Eur Urol* 2009 ;55:1207-12.
30. Neheman A, Schulman C, Yossepowitch O. Novel anti-biofilm mechanism for wireless capsule endoscopy in the urinary tract: preliminary study in a sheep model. *BJU Int* 2013;111:1156-60.
31. Draga ROP, Grimbergen MCM, Vijverberg PLM, Swol CFP van, Jonges TGN, Kummer JA,et al. In Vivo Bladder Cancer Diagnosis by High-Volume Raman Spectroscopy. *Anal Chem* 2010;82:5993-9.

32. Bui D, Mach KE, Zlatev D V., Rouse R V., Leppert JT, Liao JC. A Pilot Study of In Vivo Confocal Laser Endomicroscopy of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Endourol* 2015;29:1418-23.
33. Wu K, Liu J-J, Adams W, Sonn GA, Mach KE, Pan Y, et al. Dynamic real-time microscopy of the urinary tract using confocal laser endomicroscopy. Urology 2011;78:225-31.
34. Lerner SP, Goh AC, Tresser NJ, Shen SS. Optical Coherence Tomography as an Adjunct to White Light Cystoscopy for Intravesical Real-Time Imaging and Staging of Bladder Cancer. *Urology* 2008;72:133-7.
35. Bus MTJ, Muller BG, de Bruin DM, Faber DJ, Kamphuis GM, van Leeuwen TG, et al. Volumetric In Vivo Visualization of Upper Urinary Tract Tumors Using Optical Coherence Tomography: A Pilot Study. *J Urol* 2013;190:2236-42.
36. Xu C, Zipfel W, Shear JB, Williams RM, Webb WW. Multiphoton fluorescence excitation: New spectral windows for biological nonlinear microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10763-8.
37. Jain M, Robinson BD, Scherr DS, Sterling J, Lee M-M, Wysock J, et al. Multiphoton Microscopy in the Evaluation of Human Bladder Biopsies. *Arch Pathol Lab Me*d 2012;136: 517-26.
38. Devonec M, Lenz P, Bouvier R, Blanc-Brunat N, Dubernard J-M. Clinically occult bladder cancer diagnosis. Trial using ultraviolet cystoscopy. *Cancer* 1985;55: 468-71.
39. Schäfauer C, Ettori D, Rouprêt M, Phé V, Tualle J-M, Tinet E, et al. Detection of Bladder Urothelial Carcinoma Using In Vivo Noncontact, Ultraviolet Excited Autofluorescence Measurements Converted into Simple Color Coded Images: A Feasibility Study. *J Urol* 2013;190:271-7.

REVIEW

Neurogenic bladder in multiple sclerosis

Athanasios Dellis[1], Iraklis Mitsogiannis[2], Dimos D. Mitsikostas[3]
[1]2nd Department of Surgery, Aretaieion Academic Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
[2]2nd Department of Urology, Sismanoglion General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
[3]A Department of Neurology, Aeginition Academic Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Abstract

Multiple sclerosis is the commonest progressive neurological disorder in young people, with lower urinary tract dysfunction suggesting a common and morbid component, affecting the vast majority of patients. Although urinary symptoms are very common, there are no prospective trials to date regarding management options for bladder dysfunction in multiple sclerosis patients. Additionally, it was only recently when well designed attempts regarding detailed evaluation and management came up, with validated questionnaires and new kinds of medication. In the present study we try to show up the urologic aspects of this progressive debilitating neurological disorder as well as we review current treatment strategies of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the commonest progressive neurological disorder in young people, whose pathological hallmark is the disruption of myelin sheaths. A relapse–remitting course is most commonly reported, in 85% of patients with MS. Chronic autoimmune T cell-mediated inflammation of the central nervous system (CNS), results in the appearance of new and active focal inflammatory demyelinating lesions in the white matter or diffuse injury of normal-appearing white matter, cortical demyelination and axonal loss[1].

Key words
multiple sclerosis; Neurogenic Bladder

Lower urinary tract dysfunction (LUTD) is a common and morbid component of MS. The prevalence and severity of urinary system involvement closely correlates with the severity of the underlying disease[2], duration of disease and extent of spinal cord involvement3. Between 32% and 97% of patients with MS report urinary tract symptoms, with the wide fluctuation in prevalence reflect-

Citation
Dellis A, Mitsogiannis I, Mitsikostas D. Neurogenic bladder in multiple sclerosis. *Hellenic Urology* 2017, 29 (2): 34-40

Corresponding author:
Dr Athanasios E. Dellis MD, PhD, FEBU, 2nd Department of Surgery, Aretaieion Academic Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 76, Vas. Sofias Ave, 11528, Athens
E-mail: aedellis@gmail.com

ing differences in MS severity[3]. As many as 70% of patients with MS report that their voiding dysfunction results in a moderate or severe impact on their quality of life[4]. Symptoms occur around 6 years into the illness and almost all patients report LUT symptoms (LUTS) 10 years or more after symptom onset. Most commonly, both storage and voiding dysfunction occur[5]. LUTD is common in acute disseminated encephalomyelitis and can persist after other neurological deficits have resolved[6].

In the present study we review current treatment strategies of neurogenic LUTD (NLUTD) in MS patients.

Pathophysiology

The NLUTD observed in patients with MS is a direct result of lesions in the spinal cord or brain. Practically, lesions above the S2-S4 cord level, or upper motor neuron lesions, manifest as an overactive bladder, while lesions of the peripheral nerves to the bladder (such as sacral cord demyelination among others), or lower motor neuron lesions, manifest as an acontractile or hypotonic bladder[7]. In urodynamic studies (UDS) of MS patients, cord lesions above the S2-S4 level are more common and present as neurogenic detrusor overactivity (NDO)[7]. NDO is irrespective of bladder urine volume leading to increased bladder pressure, urgency, frequency, and urgency urinary incontinence (UI). In cases of suprapontine lesions, urgency UI is the result of the micturition reflex disinhibition[8,9], whereas in combined both upper motor neuron and peripheral lesions, detrusor-sphincter dyssynergia (DSD) is present[10]. The latter disco-ordination between detrusor and sphincter can lead to urinary retention, elevated post-void residual (PVR) volumes, and vesicoureteral reflux (VUR) which is the substantial cause of renal failure in MS patients. Storage symptoms and voiding dysfunction can be present simultaneously or independently changing NLUTD clinical manifestations[11].

Therapeutic goals

There are several principles in bladder management that guide our decision making: Renal preservation, minimization of urinary tract infections (UTIs), preventing of urolithiasis, achievement of social continence and minimization of urinary tract complications in general[12]. The primary principle in order to achieve the aforementioned, is the regular and efficient bladder emptying. The healthy adult bladder in an asymptomatic person empties completely approximately 4 to 8 times every 24 hours (h), depending on fluid intake[13]. Ineffective bladder emptying results in LUTS, UTIs and UI, while it further negatively affects renal function. In such patients, the use of catheters can overcome bladder emptying failure. However, bladder management should proceed from the least invasive to most invasive techniques, and from the least complicated to most complicated. Methodology to manage the neurogenic bladder ranges from simple behavioral modifications to extensive surgical reconstruction of the urinary tract. Apart from urinary tract *per se,* effective bowel management is crucial to effective bladder management. Regular, efficient emptying of the rectum minimizes the risk of UTIs, facilitates bladder emptying, and improves quality of life (QoL)[13]. Finally, there are sex differences in neurogenic bladder management. Although the urinary tract physiology is the same in both sexes, there are considerable anatomic differences that cause severe practical considerations when determining an optimal bladder management plan: Women who perform clean intermittent self-catheterizations (CISC) must be able to catheterize themselves without being able to visualize their urethras, whereas men, especially older ones, may have an enlarged prostate incommoding CISC[13].

Evaluation of Symptoms

There are several screening tools and instruments used to evaluate patients with bladder symptoms, however most of them are not MS specific. Recently, two new questionnaires have been developed and validated in order to efficiently and appropriately screen this population. The Actionable Bladder Symptom and Screening Tool (ABSST) is a 17-item tool consisted of three domains-Bladder Symptoms, Coping Strategies, and Impact of Bladder Symptoms, which is a validated screening tool in order to identify MS patients with symptomatic NDO[14]. There is an 8-item short form of ABSST, which maintained the integrity of the long version and has an additional direct question asking if the patient would like help for their bladder problems[15]. In this short version, a score of 3 or greater (from 0-8) indicates the need for further evaluation. Along with its ease of use in the clinical setting, the ABSST leads to a referral when appropriate[14,15]. The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS), is a 22-item tool consisted of three major domains-Incontinence, Storage and Voiding Symptoms,

and Urinary Complications along with two additional questions regarding bladder management and QoL, which is the first patient reported outcome measure designed to objectively assess signs and symptoms related to neurogenic bladder dysfunction of several neurologic disorders, such as spinal cord injury, spina bifida, and MS[16]. Over time, this can be used as a tool to objectively measure changes in bladder symptoms.

In patients with NLUTD, apart from history, physical and neurological exam, voiding diaries can be helpful as well as history of bowel or sexual dysfunction. For patients with new bladder symptoms, urine testing to exclude hematuria or UTI and measurement of a PVR volume and renal ultrasound are both advisable, while cystoscopy is reserved for selected patients.

Treatment

There are several treatment options for the MS patient with NLUTD, ranging from simple behavioral modifications to the complex urinary tract reconstruction[17].

Behavioral modifications

Behavioral modifications suggest the first-line options in managing NLUTD. Patients are encouraged to carry out a diary of their fluid intake and voiding output. Using an hourly chart, patients document volume of fluid consumed and volume voided, evacuated in cases of CISC, or their combination. Preferably three consecutive or nonconsecutive days of a diary is generally representative of the patient's schedule.

Fluid restriction

It is suggested in order to minimize urine production. Furthermore, it includes the restriction of certain types of beverages (eg, caffeinated or carbohydrated beverages, alcohol) to limit irritative voiding symptoms.

Biofeedback and physical therapy

They should be used as an attempt to strengthen pelvic floor muscles that have been weakened from previous surgery or traumatic delivery. Kegel exercises are the most recognized of the physical therapy maneuvers. The efficacy of biofeedback in treating bladder symptoms due to MS is mixed[18], while yoga has been anecdotally reported as well[19]. Aforementioned therapeutic options seem to be efficacious in persons with only mild NLUTD.

Valsalva and Crede maneuver

Although with these maneuvers urinary bladder is forcefully evacuated by the concomitant intra-abdominal pressure increase, they should be both avoided since they may cause pelvic organ prolapse or inguinal hernias.

External urine collection devices

They include condom-like devices, diapers or pads. External urine collection devices allow patients to void spontaneously, even if they are unable to toilet themselves. However, since skin irritation is usual especially in patients using diapers or pads, meticulous care is of high importance.

Management of storage symptoms

Antimuscarinic drugs

Antimuscarinic or anticholinergic drugs suggested the cornerstone of NDO treatment for several years. Antimuscarinic drugs competitively antagonize muscarinic acetylcholine receptors, resulting in detrusor relaxation, lower intravesical pressures, and reduced storage symptoms[5]. Although some of the drugs have a higher selectivity for the muscarinic receptor subgroups that are more prevalently expressed in the urinary bladder (M2: Functionally the most relevant subtype in the bladder and M3: Widely distributed throughout the detrusor, urothelium, and suburothelium), none of the available drugs is devoid of adverse events, which include dry mouth, constipation, cognitive impairment, dry eyes, nausea, and fatigue. There are several non-selective antimuscarinic agents such as oxybutinin, fesoterodine and tolterodine, as well as selective ones such as darifenacin and solifenacin[5,20-22].

Systematic reviews have not concluded superiority of one agent over others and suggest that the only difference between drugs is their side-effect profiles[23, 24]. Measurement of the PVR volume should be done preferably before antimuscarinic treatment is started.

Desmopressin

Desmopressin is a synthetic vasopressin analogue, first introduced for the treatment of polyuria in patients with diabetes insipidus, and it was also shown to be effective in the management of primary nocturnal enuresis and of nocturia in MS patients[25]. Desmopressin has showed its efficacy in managing daytime frequency and urine

volume in MS patients, providing symptom relief for up to 6 h[26]. However, desmopressin should be prescribed with caution in patients older than 65 years or with dependent leg oedema, and should not be used more than once in 24 h because of the risk of hyponatraemia or congestive heart failure[27].

β3-Adrenoceptor agonists

Mirabegron is the first available drug in this class. It is a potent agonist that targets the β3 adrenergic receptor found within urothelium and detrusor smooth muscle. Agonists of the receptor cause relaxation of the detrusor muscle during storage[11]. It has been shown to inhibit detrusor overactivity and increase bladder capacity without any increase in residual volume or decrease in micturition pressure[28]. There are currently no published randomized controlled trials assessing the efficacy of mirabegron in MS patients, however it may prove to be an advantageous alternative to anticholinergics/antimuscarinics in this population because of a more favorable side effect profile including less cognitive effects, impairment of bladder emptying, and gastrointestinal motility[11].

Botulinum toxin

Antimuscarinics and β3-adrenoreceptor agonists are the pharmacological treatment of choice and suggest the first line treatment option for NDO. However, there are cases with limited treatment effectiveness and there are patients who have to discontinue their treatment because of side-effects. Onabotulinum toxin A (BoNT-A), which is commercially available as BOTOX® (Allergan, Irvine, California, USA) has been licensed since 2012 in several countries for use in patients with treatment-refractory NDO owing to MS or spinal cord injury. BoNT-A is the only type of botulinum toxin to be evaluated for the management of any LUTD in large, multicentre, randomized controlled trials[29-32], that have since revolutionised the management of neurogenic overactive bladder. There are seven serotypes of botulinum toxin, but it is type A that is generally used for urological indications. Intradetrusor injections of BoNT-A are highly effective in reducing the incidence of UI, in improving patients' urodynamic parameters and, therefore, their QoL[29,33]. Twenty to thirty injections are made into the bladder wall, requiring a cystoscopy (rigid or flexible), an intervention that can be done under local anaesthesia in most neurological patients. The effects of BoNT-A injections usually last for 6-9 months, therefore, repeated injections are often necessary. All patients with MS should have been taught, or agreed to learn to do CISC before being treated with BoNT-A injections as 88% of patients need to perform *de novo* CISC[33]. However, the need for CISC did not affect quality of life outcomes[33].

Neuromodulation

Neuromodulation suggests a further therapy in patients with storage symptoms or even refractory urgency UI, although there are very limited data regarding its efficacy in patients with MS.

Tibial nerve stimulation (TNS)

It is a minimally invasive technique where the posterior tibial nerve is electrically stimulated either using a needle to deliver electrical stimulation (the percutaneous approach) or using an electrode patch (the transcutaneous approach). The first approach requires the insertion of a needle close to the tibial nerve by a healthcare professional, in comparison to the transcutaneous method, which has the advantage that it can be easily used at home, either by the patient or by their carer[1]. By this stimulation, somatic afferent branches that pass through the L4–S3 spinal roots inhibit the central reflex pathways which may cause uninhibited detrusor contractions. Percutaneous TNS has been shown to be effective in managing storage symptoms and improving urodynamic parameters in patients with MS[34,35]. Initial percutaneous stimulation is usually delivered during 30-min, weekly sessions, over a period of 10-12 weeks, and generally followed in responders by a period of maintenance therapy, of which the optimal characteristics are poorly defined. This therapy is safe, the patients' reported subjective and objective cure rates are between 60-80%, patients' treatment satisfaction is generally high (70%) and their overall quality of life is usually improved substantially[34-36]. PTNS may be a promising therapy for MS patients since it has no metallic implant limiting Magnetic Resonance Imaging (MRI) use, and transcutaneous patches have been recently developed which may lead to home based therapies.

Sacral nerve stimulation (SNS)

It is a minimally invasive treatment that can be used to treat patients with treatment-refractory LUTS ow-

ing to a range of different underlying neurological diseases[37]. SNS is indicated for refractory OAB, non-obstructive urinary retention and fecal incontinence. Similar to TNS, there are limited data regarding efficacy and treatment outcomes of SNS in MS patients. SNS might exert its effect through activation of afferent pathways that modulate the activity of other neural pathways within the spinal cord and higher centres. In a meta-analysis based in studies with limited sample sizes, it has been shown that SNS might be effective (in terms of reduced incontinence and fewer voids per day) and safe in patients with neurogenic LUTD[37]. It has been proposed that SNS should be used in patients with MS of a relapse-remitting course, who have not had a relapse for at least 2 years. Unfortunately, there are no data from randomized controlled trials available in this area, and the types of patients who are most suitable for SNS are also largely unknown.

Surgery

In cases of MS patients where aforementioned therapies have failed or in certain situations such as sepsis, severe UI or inability for CISC, surgical treatments are efficient options.

Augmentation cystoplasty is a recommended treatment option for selected patients who are capable for CISC in the long term, but their LUTS are refractory to conservative treatment. It is performed using a detubularized ileal segment in order to restore a low-pressure and compliant reservoir to augment the urinary bladder along with urinary continence maintenance. There are a few studies with MS patients reporting improvement in maximum mean detrusor capacity and maximum detrusor pressure, as well as in continence and patient satisfaction rates[38,39]. Therefore, augmentation cystoplasty is an effective surgical approach for MS patients who also have treatment-refractory neurogenic bladder, provided that patients are able to self-catheterize, and this approach can improve patients' LUT-specific quality of life[1]. In cases where the patient is unable to perform CISC through the urethra, augmentation cystoplasty can also be performed concomitantly with a cutaneous continent urinary diversion, while for cosmetic reasons, the umbilicus is often used as the stoma site in these patients[40]. However, there are cases such as quadriplegia, limited dexterity and/or devastating cognitive impairment that cause serious inability for CISC. In order to restore a low-pressure reservoir without the use of an indwelling urethral, or suprapubic catheter and to improve QoL, a non-continent cutaneous diversion using an ileal conduit and a urine collecting device can also be performed[41].

Management of voiding symptoms

CISC

CISC is the method of choice for the treatment of incomplete bladder emptying or urinary retention in patients with neurogenic bladder[42] which was incidentally initially described in a MS patient[43]. CISC has to be initiated in patients whose incomplete bladder emptying is reflected by the presence of a high residual volume, although the exact volume has not been defined yet and it depends upon the characteristics of each patient. Actually, no evidence-based cut off post-void residual value exists for the recommendation to start CISC in patients with MS-related LUTD[5]. However, using data from NARCOMS survey, CISC are suggested in patients with residual urine volume >100 ml confirmed with several ultrasonographic evaluations, in patients with chronic retention and a very weak urine stream as well as in patients with residual urine and upper urinary tract dilatations[44]. The average frequency of catheterization per day is 4-6 times. CISC are rarely necessary in the early stages of MS but becomes increasingly likely to be needed as patient's mobility deteriorates. Proper use of CISC decreases the risk of UTIs and upper urinary tract damage, promotes urinary continence and improves patients' QoL[7,45].

Indwelling catheterization

For patients with high residual volume unwilling or unable to perform CISC, a long-term indwelling transurethral or suprapubic catheter is often used to ensure that the bladder empties and to provide urinary continence, although it is accompanied by several complications, such as recurrent UTIs, catheter blockages, catheter bypassing, urethral destruction or bladder stones[46].

Epilogue

LUTD are common in MS patients and have a negative impact on patients' QoL. First line treatment of storage symptoms are, apart from lifestyle modifications, antimuscarinics and β3 agonists, while further treatments

range from injections of botulinum toxin into the bladder wall and neuromodulation to more complex surgical procedures. Voiding symptoms can be effectively managed mainly with CISC. However, given the fact that MS is a progressive neurological disorder with potential changes in its clinical manifestations, long-term monitoring of patients is essential.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι η συχνότερη προοδευτικά εξελισσόμενη νευρολογική πάθηση στους νέους, με τη δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού να αποτελεί μια πολύ κοινή και νοσογόνο παράμετρο της νόσου, η οποία αφορά στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αυτών. Αν και η συμπτωματολογία από το ουροποιητικό είναι πολύ συχνή, δεν υπάρχουν ως τώρα μεγάλες προοπτικές μελέτες σχετικά με την αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας της κύστης σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ μόλις πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τόσο ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων από το ουροποιητικό στους ασθενείς ειδικά με πολλαπλή σκλήρυνση, όσο και καινούρια σκευάσματα. Στην παρούσα μελέτη προσπαθούμε να αναδείξουμε την ουρολογική σκοπιά της πολλαπλής σκλήρυνσης και να ανασκοπήσουμε τις θεραπευτικές μας δυνατότητες.

Λέξεις ευρετηριασμού

νευρογενής κύστη, πολλαπλή σκλήρυνση

References

1. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol* 2016; 13(5): 275-288.
2. Wintner A, Kim MM, Bechis SK, et al. Voiding Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2016; 36: 34-40.
3. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, et al. GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007; 13(7): 915-928.
4. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(5): 470–477.
5. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: Clinical assessment and management. *Lancet Neurol* 2015; 14: 720-732.
6. Panicker JN, Nagaraja D, Kovoor JM, et al. Descriptive study of acute disseminated encephalomyelitis and evaluation of functional outcome predictors. *J Postgrad Med* 2010; 56: 12-16.
7. Yonnet GJ, Fjeldstad AS, Carlson NG, et al. Advances in the management of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2013;15(2): 66-72.
8. Drake M, Apostolidis A, Emmanuel A, et al. Neurologic urinary and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al., editors. Incontinence (5th Ed). *ICUD-EAU* 2013; 827-1000.
9. Haab F. Chapter 1: The conditions of neurogenic detrusor overactivity and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: S2-S5.
10. Kim JH. Management of urinary and bowel dysfunction in multiple sclerosis. In: Giesser BS, editor. Primer on multiple sclerosis. *New York: Oxford University Press*; 2011. p. 197-206.
11. Sadiq A, Brucker BM. Management of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients. *Curr Urol Rep* 2015; 16: 44-54.
12. Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D, et al. Guidelines on Neuro-Urology. European Association of Urology. 2015. http://uroweb.org/wpcontent/uploads/21-Neuro-Urology_LR2.pdf (accessed May 4, 2015).
13. Yang CC. Bladder management in Multiple Sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24: 673-686.
14. Burks J, Chancellor M, Bates B, et al. Development and validation of the actionable bladder symptom screening tool for multiple sclerosis patients. *Int J MS Care Winter* 2013;15(4):182-192.
15. Bates D, Burks J, Globe D, et al. Development of a short form and scoring algorithm from the validated actionable bladder symptom screening tool. *BMC Neurol* 2013;13:78.
16. Welk B, Morrow S, Madarasz W, et al. The validity and reliability of the neurogenic bladder symptom score. *J Urol* 2014;192(2): 452-457.
17. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection

and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100(2 Pt 1): 228-232.
18. Klarskov P, Heely E, Nyholdt I, et al. Biofeedback treatment of bladder dysfunction in multiple sclerosis. A randomized trial. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994; 157: 61-65.
19. Patil NJ, Nagaratna R, Garner C, et al. Effect of integrated Yoga on neurogenic bladder dysfunction in patients with multiple sclerosis-A prospective observational case series. *Complement Ther Med* 2012; 20(6): 424-430.
20. Stohrer M, Murtz G, Kramer G, et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity-results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol* 2007; 51: 235-242.
21. van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: A prospective study. *Adv Urol* 2011; 2011: 834753.
22. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ, et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 214-218.
23. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62: 816-830.
24. Buser N, Ivic S, Kessler TM, et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: Network metaanalyses. *Eur Urol* 2012; 62: 1040-1060.
25. Tubaro A, Puccini F, De Nunzio C, et al. The Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Curr Urol Rep* 2012; 13: 335-342.
26. Bosma R, Wynia K, Havlikova E, et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 1-5.
27. Kalsi V, Fowler CJ. Therapy Insight: Bladder Dysfunction Associated With Multiple Sclerosis. *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2(10): 492-501.
28. Yamaguchi O, Chapple CR. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 752-756.
29. Schurch B, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: Results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196-200.
30. Cruz F, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 742-750.
31. Ginsberg D, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxin A for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012; 187: 2131-2139.
32. Ehren I, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41: 335-340.
33. Kalsi V, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 62: 452-457.
34. Kabay S C, Kabay S, Yucel M, et al. Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 62-67.
35. Gobbi C, et al. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation as an effective treatment of refractory lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: Preliminary data from a multicentre, prospective, open label trial. *Mult Scler* 2011; 17: 1514-1519.
36. van Balken M R, Vergunst H, Bemelmans B L H. Prognostic factors for successful percutaneous tibial nerve stimulation. *Eur Urol* 2006; 49: 360-365.
37. Kessler T. M, et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: Systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2010; 58: 865-874.
38. Zachoval R, et al. Augmentation cystoplasty in patients with multiple sclerosis. *Urol Int* 2003; 70: 21-26.
39. Herschorn S. Long-term outcome of augmentation enterocystoplasty for neurogenic bladder. *J Urol* 2012; 187: e668.
40. Liard A, Séguier-Lipszyc E, Mathiot A, et al. The Mitrofanoff procedure: 20 years later. *J Urol* 2001; 165: 2394-2398.
41. Legrand, G. et al. Functional outcomes after management of end-stage neurological bladder dysfunction with ileal conduit in a multiple sclerosis population: A monocentric experience. *Urology* 2011; 78: 937-941.
42. Bonniaud, V. et al. Quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders: discriminative validation of the English version of Qualiveen. *Qual Life Res* 2005; 14: 425-431.
43. Lapides J Diokno A C, Silber S J, et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1971; 63: 92-96.
44. Maharani ST, Frasure HE, Marrie RA. The prevalence of urinary catheterization in women and men with multiple sclerosis. *J Spin Cord Med* 2013; 36(6): 632-637.
45. Castel-Lacanal E, et al. Impact of intermittent catheterization on the quality of life of multiple sclerosis patients. *World J Urol* 2013; 31: 1445-1450.
46. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *J Urol* 2000; 163: 768-772.

REVIEW

Zero ischemia partial nephrectomy: Techniques and outcomes

Panagiotis Mourmouris[1], Christos Papachristou[2], Titos Markopoulos[1], Maria Zerva[1], Omer Burak Argun[3], Mustafa Bilal Tuna[3], Andreas Skolarikos[1]

[1]2nd Department of Urology, University of Athens, Sismanogleio General Hospital, Greece
[2]Department of Urology, EL.AS.
[3]Urology Department, Acibadem University, Acibadem Maslak Hospital, Istanbul, Turkey

Abstract

Nephron sparing techniques nowadays have replaced radical nephrectomy as the gold standard management for T1a tumors. Even though the basic step of this technique was hilar clamping in order to achieve a bloodless surgical field and ease tumor excision and rennoraphy, many surgeons have moved one step further and developed minimal or no vessel clamping. These techniques were grouped under the title of zero ischemia partial nephrectomy. Nevertheless there is a great heterogeneity in the literature concerning every aspect of this term including surgical steps, oncological outcomes and functional results. The purpose of this paper is to review the literature about this interesting topic and to clarify the different aspects of this challenging procedure.

Introduction

Radical nephrectomy for T1 renal tumors has been the gold standard technique for many decades until nephron sparing techniques have emerged with similar if not better oncological and safety outcomes and replaced it in everyday clinical practice[1]. Furthermore minimal invasive techniques like laparoscopy or robot assisted laparoscopy with their unique characteristics provided a significant aid in optimizing this challenging procedure. The body of the literature that proves their superiority in terms of functional outcomes is growing every day[2]. From the dawn of partial nephrectomy its basic step was hilar clamping in order to achieve a bloodless surgical field and ease tumor excision and rennoraphy[3,4]. The time that the hilar vessels remain clamped is called warm ischemia time (WIT) and its length is the topic of argument for many experts, who set it to 30 mins or more recently to 20

Key words
zero ischemia; partial nephrectomy; renal cell carcinoma; clampless

Citation
Mourmouris P, Papachristou C, Markopoulos T, Zerva M, Omer Burak Argun, Mustafa Bilal Tuna, Skolarikos A. Zero ischemia partial nephrectomy: Techniques and outcomes. *Hellenic Urology* 2017, 29 (2): 41-45

Corresponding author:
Mourmouris Panagiotis, 2nd Department of Urology, University of Athens, Greece, 1 Sismanogleiou Street Marousi, Athens Greece, E-mail: info@minu.gr

mins. They believed that if WIT didn't pass this limit the impairment of renal function would be reversible and no long term renal functional loss was going to be established. This assumption prevailed until Thompson et al published their study suggesting that every minute of hilar clamping counts[5] and their result confirmed by Gill et al who provided data that implied that this impairment in some categories of patients can be detrimental in the long term[6]. Under these suspicions a novel technique of "Zero" ischemia emerged, utilizing no renal artery occlusion[6]. We review the literature for this novel technique and report the different aspects of surgical steps and their outcomes and at the same time we try to shed light into the heterogeneity of the terminology and reporting of functional outcomes.

Material and Methods

We reviewed the literature for articles concerning zero ischemia partial nephrectomy for the management of renal cell carcinoma. The search was limited in articles which had at least an abstract written in English and were indexed in PubMed from 2000-2017. The keywords that were used in our search were renal cell carcinoma, zero ischemia, clampless. We studied all the relevant articles and we analyzed the ones with the biggest series. We excluded only the articles that weren't written in English and the case reports or case series with low number of patiens (<10 patients).

Variations of techniques under the term zero ischemia

Reviewing literature ended up with a very interesting finding: the term "zero ischemia" is used to describe very different techniques including, "pure" off clamp techniques (with a variety of sub categories) but also "on clamp" techniques like high order arterial clamping, controlled hypotension and renal artery microdissection[7]. Furthermore several techniques, which were described as zero ischemia, in fact involve the placement of a clamp on a primary, secondary, tertiary or higher-order artery. On the other hand, other techniques that were described as 'off clamp' or clampless did not use the term zero ischemia. Great diversity also exists in reporting results of nearly every aspect of nephron- sparing surgery and **Table 1**.

One of the most popular techniques in nephron sparing surgery described as zero ischemia is arterial microdissection combined with pharmacological controlled hypotension. It consists of microdissection and clip ligation of high order arterial branches during a short hypotension period induced by inhaled isoflurane and nitroglycerin. Gill et al[6] first reported this technique which resulted in no eGFR and serum creatinine change between pre and post-operative values, possible due to continuous intrarenal arterial perfusion during nadir hypotensive period. On the other hand low pressure for a significant period of time cannot be tolerated from patients with cardio or cerebrovascular comorbidities and so controlled hypotension can be utilized only in selected patients. Other disadvantages include a more difficult (due to hemorrhage) suturing field, and the fact that it includes clamping even though it is on a small arterial branch. In pursuit of optimizing this technique Borofsky et al reported a possible aiding factor when performing this procedure robotically. The authors utilized the near infrared fluorescence imaging utility (NIRF) of the robotic platform after intravenous administration of 7.5 mg indocyanine green (ICG) and after placement of a microsurgical bulldog on the high end artery feeding the tumor. With this maneuver the tumor remains dark whereas the rest parenchyma turns into vivid green. The technique was successful on 93% of the patients and their matched pair analysis yielded statistical difference in terms of operation time in favor or the main artery clamping whereas the functional preservation outcomes were in favor of the NIFR group (-1,8% *vs.* 14,9% $p= 0.03$)[8]. Even though this technique seem promising the short follow up period does not permit safe conclusions and require validation from bigger studies with longer follow up.

The above mentioned techniques required clamping somewhere in the renal artery tree. As experience with nephron sparing procedures increase, surgeons developed "clampless" techniques. All these procedures have a lot of differences but one common: they do not include clamping of any sort. Data in the literature generally agree that off clamp techniques provide better short term functional results but longer operation times and increased median estimated blood loss (EBL) when compared to on clamp techniques[9,10]. The main disadvantage of these studies was the short follow up which can potentially be misleading since any advantage on eGFR values usually disappears in time[11]. In pursuit of minimizing bleeding which is the main

TABLE 1 Classification of surgical ischemia technical nomenclature in nephron-sparing surgery

Tumor Location	Anatomical Control	Type of ischemia	Duration of ischemia	Intraoperative assesment of renal surgical ischemia	Physiological Control
PADUA score	Global renal ischemia	Warm	Warm ischemia time	Visual inspection of renal parenchyma	Pneumoperitoneal pressure
Nephrometry score	Selective minimal renal ischemia	Cold		Doppler probe studies	Pharmacologically induced hypotension
Kidney segmentation system	Zero renal ischemia			Colour flow Dopple imaging	
				Indocyanine green fluorescence	

TABLE 2 Lack of consensus on reporting functional outcomes

Duration of follow up	Biochemical parameters	Differential renal function with imaging scintigraphy	Biomarkers
3 to 24 months	eGFR	Tc–DTPA 99m	CKD
>24 months			
	eGFR or renal clearance normalized for BMI	Tc–DMSA 99m	DMSA
		99m Tc–MAG3	EDTA

factor that can implicate off clamp partial nephrectomy several minimally ischemic procedure were introduced including preoperative superselective transarterial embolization (P-STE) of the feeding artery of the tumor in a hybrid operation room which contains specialized equipment[12,13,14]. Even though this idea seemed promising because of the favorable functional outcomes there are several risks including post embolization syndrome and positive surgical margins due to edema and the need of high tech equipment or straight access to operating room immediately after angiographic procedure. In the same pace smaller reports in the literature utilized different techniques in order to minimize hemorrhage during operation like harmonic scalpel[15], running sutures before or/and during tumor resection[16] and hemostatic agents [17] with controversial results.

Functional outcomes: Do we speak the same language?

The major endpoint of all the studies concerning nephron sparing techniques is their functional outcomes. Nevertheless reporting on this important issue lacks of consensus throughout literature. The great heterogeneity on functional outcomes is shown in **table 2**. The first and more crucial factor that may influence functional outcomes is follow up period. Many studies report better functional results after zero ischemia partial nephrectomy in the short term, results that are significantly diminished in other major studies that are reporting a longer follow up. Follow up period varies from 3 months to 24 months or more making comparison with other techniques extremely difficult. Another important issue is the strength of the factors that are utilized in order to measure the loss of renal function. Even the most easy to access and most widely adopted, the estimated glomerular filtration rate (eGFR), has major disadvantages include, ignoring patient BMI, its approximation nature and its low sensitivity on detecting changes in unilateral renal function due to opposite kidney increased function[18,19]. The need for accurate detection of renal failure has lead researchers utilize renal scintigraphy[20] or novel biomarkers that are more sensitive to kidney injury (Cystatic C, Kidney injury mol-

TABLE 3 Studies included with their basic characteristics and reported results

	Type of procedure	No of patients	Tumor Size(cm)	Type of approach	WIT (min)	EBL (ml)	PSM	MC (%)	eGFR decrease (range)
Gill et al.[6]	VMD	44	4.3(±2.6)	Lap/Rob	0	235.7(±210)	0	0	-10.2
Borofsky et al.[8]	SSAC	54	2.79	Rob	0	206..5(25-600)	0	0	-1.8
Bigot P et al.[12]	P-STE	3	3-15	Lap	0	<100	0	0	NA
Hou CP et al.[15]	HS	19	3.4(1.3-6.2)	Rob	0	100(30-950)	5.3	0	-4.7
Rizkala et al.[16]	PSR	14	2.2(1.45-3)	Rob	0 (14.5-15 for 2 patients)	192.5(100-300)	7.1	0	8.1

VMD= vascular microdissection, Lap=Laparoscopic, Rob=Robotic, WIT= warm ischemia time, EBL= estimated blood loss. PSM= positive surgical margines, MC= Major complications, eGFR= estimated glomerular filtration rate (at 2 months), SSAC= superselective arterial clamping, P-STE = preoperative superselective transarterial embolization, HS=Harmonic Scalpel, PSR = preplaced suture renorrhaphy

ecule 1)[21] but their results need further optimization.

Zero ischemia: Does it make any difference?

Even though it seems logical that lesser or no ischemia during nephron sparing surgery leads to lesser renal function loss this assumption is not reinforced from most published papers in the literature. Big studies reveal a small advantage of zero ischemia techniques in terms of functional outcomes on the short term (3 months 8% *vs.* 1.5% p =0.04) but this advantage disappears during longer follow up period (>1 year)[22]. On the other hand meta-analysis that demonstrate an advantage of off clamp techniques versus hilar clamp techniques must be interpreted with caution since there is significant bias regarding patient selection[23] and quality of included studies[24]. Finally one important question in the minimal invasive urology era is if minimal invasive techniques (laparoscopic or robotic) provide any advantage in the final functional outcomes compared with open partial approach. In this question Mearini et al answered with a study of over 150 patients that didn't find any statistical significant difference when comparing open, laparoscopic and robotic approaches in terms of pre and post-operative eGFR changes[25].

Conclusion

In pursuit of better functional outcomes after partial nephrectomy, many surgeons utilized different zero or minimal ischemia techniques with promising results, despite the fact that there is no consensus in post-operative outcomes reporting. Zero ischemia doesn't seem to provide any significant advantage over hilar clamping nevertheless increasing surgical experience and novel markers may change this conclusion in the near future.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Η μερική νεφρεκτομή πλέον έχει αντικαταστήσει την ριζική νεφρεκτομή στην αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου σταδίου Τ1α. Βασικό χειρουργικό βήμα στην μερική νεφρεκτομή είναι το clamping της νεφρικής αρτηρίας με στόχο την διατήρηση ενός μη αιμορραγικού χειρουργικού πεδίου το οποίο βοηθά στην καλύτερη εκτομή του όγκου αλλά και συρραφή του νεφρικού παρεγχύματος. Ωστόσο πολλοί χειρουργοί θέλοντας να βελτιώσουν την μέθοδο αυτή μειώνοντας όσο το δυνατόν τον χρόνο νεφρικής ισχαιμίας ανέπτυξαν ελάχιστα ή και καθόλου ισχαιμικές τεχνικές .Οι τεχνικές αυτές παρότι ομα-

Λέξεις ευρετηριασμού
Μηδενική ισχαιμία, μερική νεφρεκτομή, νεφροκυτταρικός καρκίνος

Περίληψη *(συνέχεια)*

δοποιήθηκαν κάτω από τον τίτλο μερική νεφρεκτομή μηδενικής ισχαιμίας, παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια τόσο στα χειρουργικά βήματα όσο και στην παρουσίαση των ογκολογικών και λειτουργικών αποτελεσμάτων τους. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για το ενδιαφέρον αυτό θέμα αλλά και η αποσαφήνιση των διαφορετικών πτυχών της απαιτητικής αυτής χειρουργικής προσέγγισης.

References

1. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015 May; 67(5): 913-24.
2. Choi J E, et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 67: 891.
3. Ficarra V, Rossanese M, Gnech M, et al. Outcomes and limitations of laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Curr Opin Urol* 2014 ; 24: 441-447.
4. Nguyen M & Gill I. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 179: 627-632.
5. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 58(3):340-5.
6. Gill I S, et al. "Zero ischemia" partial nephrectomy: Novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011; 59:128-134.
7. Alenezi A, Novara G, Mottrie A, et al. Zero ischemia partial nephrectomy: A call for standardized nomenclature and functional outcomes. *Nat Rev Urol* 2016; 13(11): 674-683.
8. Borofsky MS, Gill IS, Hemal AK, et al. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy. *BJU Int* 2013;111(4):604-10.
9. Smith GL, Kenney PA, Lee Y, et al. Non-clamped partial nephrectomy: Techniques and surgical outcomes. *BJU Int* 2011;107:1054-8.
10. Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi K, et al. Factors affecting renal function after open partial nephrectomy-a comparison of clampless and clamped warm ischemic technique. *Urology* 2012;80: 865-70.
11. Simone G, Gill IS, Mottrie A. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; 68(4):632-40
12. Bigot P, Bouvier A, Panayotopoulos P, et al. Partial nephrectomy after selective embolization of tumor vessels in a hybrid operating room: A new approach of zero ischemia in renal surgery. *J Surg Oncol* 2016;113(2):135-7.
13. Gallucci M, Guaglianone S, Carpanese L, et al. Superselective embolization as first step of laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2007;69: 642-6.
14. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, et al. Zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy after superselective transarterial tumor embolization for tumors with moderate nephrometry score: Long-term results of a single-center experience. *J Endourol* 2011;25:1443-6.
15. Hou CP, Lin YH, Hsu YC. Using a Harmonic Scalpel "Drilling and Clamping" Method to Implement Zero Ischemic Robotic-assisted Partial Nephrectomy: An Observation Case Report Study.
16. Rizkala ER, Khalifeh A, Autorino R, et al. Zero ischemia robotic partial nephrectomy: Sequential preplaced suture renorrhaphy technique. *Urology* 2013; 82(1):100-4.
17. Imkamp F, Tolkach Y, Wolters M. Initial experiences with the Hemopatch® as a hemostatic agent in zero-ischemia partial nephrectomy. *World J Urol* 2015; 33(10):1527-34.
18. Levey A S, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
19. Hougardy J M, Delanaye P, Le Moine, et al. Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations: Strengths and weaknesses. *Rev Med Brux* 2014; 35: 250-257.
20. Sankin A, et al. Assessing renal function following partial neprectomy using renal nuclear scintigraphand eGFR. *Urology* 2012; 80:343-346.
21. Thomas A, et al. Acute kidney injury: Novel biomarkers and potential utility for patient care in urology. *Urology* 2011; 77: 5-11.
22. Komninos C, Shin TY, Tuliao P. Renal function is the same 6 months after robot-assisted partial nephrectomy regardless of clamp technique: Analysis of outcomes for off-clamp, selective arterial clamp and main artery clamp techniques, with a minimum follow-up of 1 year. *BJU Int* 2015;115(6): 921-8.
23. Liu W, Li Y, Chen M, Tong S, Lei Y, Qi L. Off-clamp versus complete hilar control partial nephrectomy for renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2014; 28: 567-76.
24. Trehan A. Comparison of off-clamp partial nephrectomy and on clamp partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2014; 93:125-34.
25. Mearini L, Nunzi E, Vianello A, et al. Margin and complication rates in clampless partial nephrectomy: A comparison of open, laparoscopic and robotic surgeries. *J Robot Surg* 2016;10(2):135-44.

ORIGINAL ARTICLE

Surgeons' self-assessed learning curve for Thulium-assisted Laser Prostatectomy: Evaluation of a nationwide Survey

Thomas Herrmann[1], Panagiotis Kallidonis[2], Dimitrios Kotsiris[2], Iason Kyriazis[2], Panteleimon Ntasiotis[2], Wissam Kamal[2], Evangelos Liatsikos[2]
[1]*Department of Urology and Urooncology, Hannover Medical School (MHH), Hannover, Germany*
[2]*Department of Urology, University of Patras, Patras, Greece*

Abstract

Introduction: To assess the reported by surgeons learning curve of Thulium:Yttrium aluminium garnet (Tm:YAG)-assisted prostatectomy techniques in the management of benign prostatic obstruction.
Methods: A survey investigated surgical background information and experience with Tm:YAG for laser-assisted prostatectomy in surgeons of Urologic Departments in Germany.
Results: 65 questionnaires were distributed. A 38% of them were responded. All participants were familiar with Transurethral Resection of the Prostate while 48% of them had a previous knowledge in laser prostatectomy before initiating the Tm:YAG experience. Only 5% of them considered previous experience with other laser prostatectomies necessary to safely embark on Tm:YAG procedures. 96% and 80% of the surgeons had training by the company and at congresses or workshops, respectively. According to the surgeons, a mean number of 24 cases were necessary to reach a plateau in performance. 12% of the surgeons considered more than 50 procedures as necessary to reach surgical expertise. The experience with Tm;YAG prostatectomy was considered as positive by 92% of the participants.
Conclusion: Tm:YAG-assisted prostatectomy requires 24 procedures to achieve surgical confidence. Laser-naive urologists can learn how to perform a Tm:YAG prostatectomy even without proctoring. Technical training at congresses or workshops was important for learning the techniques.

Key words
Tm:YAG; thulium; laser; prostatectomy; enucleation

Citation
Herrmann T, Kallidonis P, Kotsiris D, KyriazisI, Ntasiotis P, Kamal W, Liatsikos E. Surgeons' self-assessed learning curve for Thulium-assisted Laser Prostatectomy: Evaluation of a nationwide Survey. *Hellenic Urology* 2017, 29 (2): 46-53

Corresponding author:
Panagiotis Kallidonis M.D PhD, FEBU ,Department of Urology, University of Patras Medical School, Rion, 26 504, Patras, Greece
E-mail: pkallidonis@yahoo.com

Introduction

Transurethral Resection of Prostate (TURP) has been traditionally considered the gold standard treatment option in the surgical management of Benign Prostate Hyperplasia (BPH)[1]. Laser-assisted transurethral prostatectomy represent a valid alternative to TURP. Its favorable safety profile has been characterized by increasing popularity during the last decade[2]. Thulium: Yttrium-aluminum-garnet (Tm:YAG) laser is one of the contemporary laser systems used for the surgical management of BPH. Its main benefit over Holmium: Yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) is related to its soft tissue vaporizing capacity due to its continuous wave output (cw) of energy. On the contrary, the Ho:YAG as a pulsed laser mainly acts by tearing of soft tissue with an associated limited vaporizing effect[3]. In comparison to Lithium-Borate (LBO) or Kalium-Titanyl-Phosphaste (KTP) Lasers (i.e. "green-light" lasers), the Tm: YAG laser can deliver energy on a thermo-stabile chromophore (i.e. H_20) safely which results in immediate vaporization with lower optical and thermal penetration of the underlying tissue[4]. The laser energy can be delivered through reusable bare fibers which facilitate all modes of action. Thus, it is versatile enough to respond to a great variety of different techniques including prostate vaporization, vaporesection and enucleation[5].

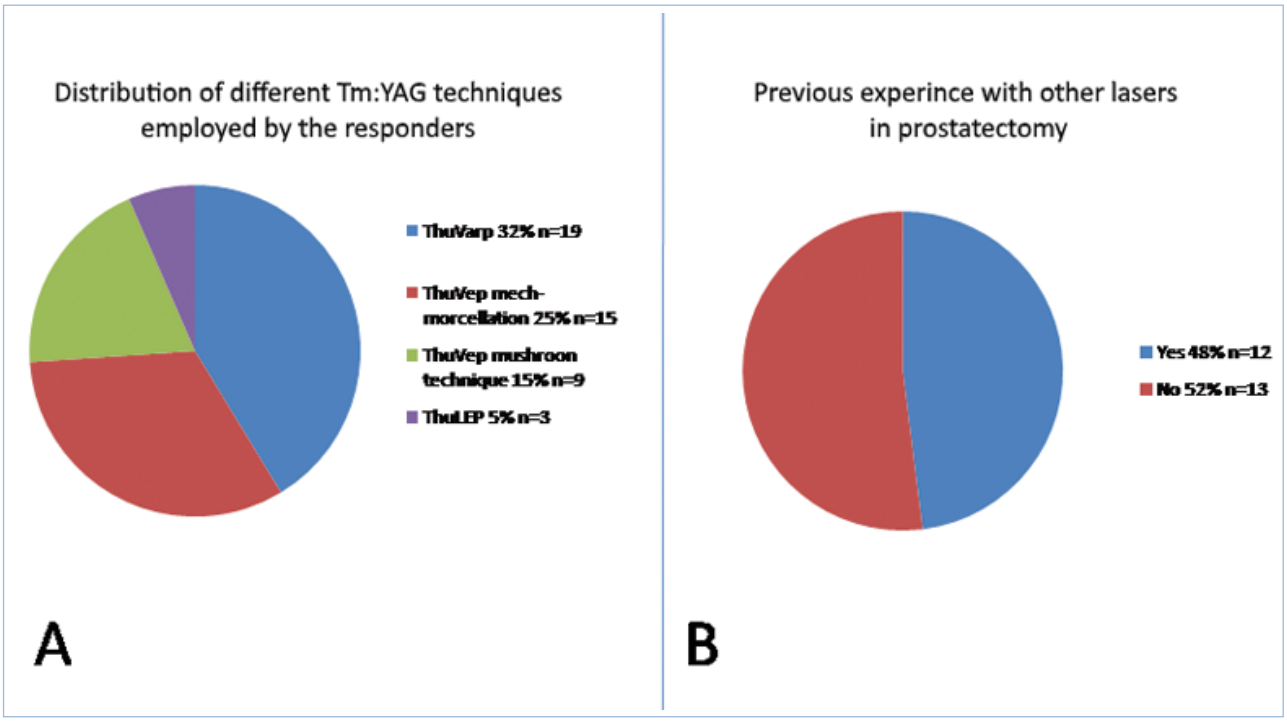
Two Tm:YAG based enucleation techniques have been proposed[6]. Thulium Vapoenucleation (ThuVEP) was described by Bach et al. in 2009. It is an enucleating technique using constant energy application (vapoenucleation) by vaporizing and incising at the level of the surgical capsule[7,8]. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm: YAG-assistance (ThuLEP) was introduced by Herrmann et al. in 2010. The latter technique differentiates from all other energy-based transurethral enucleating techniques as a mainly mechanical blunt enucleation of the adenoma with the aid of Tm: YAG laser energy. The latter is used for the dissection of the mucosa and the capsular adherences. The stress in this context lays on the visibility of the surgical anatomy such as the identification of the prostatic capsule throughout the procedure. [9,10]

The diffusion of any novel technique in the surgical community is greatly affected by the associated learning curve. The length and the difficulty of its learning curve could significantly influence its adaptation and is associated with the training effort required for a surgeon to achieve competence. Operations characterized by a steep learning curve require more intensive training and proctoring in the initial cases as opposed to less complicated procedures[11]. Thus, the evaluation of the learning curve is important for any newly introduced technique. Nevertheless, available tools for the learning curve assessment have been criticized for being poor[12]. The evaluation of the learning curve could not be only based on the assessment of clinical parameters such as operational time, blood loss and complications. The opinion of the surgeon on the number of cases required to feel confident with the approach is of great value. In this study we aimed into assessing the learning curve of Tm: YAG-assisted prostatectomy by performing a survey among the surgeons that employ the laser-assisted prostatectomy techniques.

Methods

A nationwide survey was conducted among German Urology departments possessing a Revolix Tm: YAG Laser system (Lisa laser products OHG, Katlenburg-Lindau, Germany). A total number of 65 surgeons employing the Tm: YAG Laser system received a questionnaire composed of 12 questions:

- Year of purchase of Tm:YAG generator.
- Technique implemented in the use of Tm:YAG for prostatectomies.
- Previous experience with TURP.
- Previous experience with Laser-assisted Prostatectomy techniques, type, number and influence on learning curve.
- Attending teaching programmes on laser-assisted prostatectomies.
- Attending courses or live operative workshops.
- Attending mentoring programmes.
- Assistance by an experience surgeon during the first procedures.
- Self- assessment of the learning curve plateau.
- The number of surgical procedures that have been performed till the date of the questionnaire.
- Do you consider it necessary, that a urologist should do at least 50 cases independently before the Thulep technique is mastered?
- Was the experience with the use of Revolix both successful and recommendable?



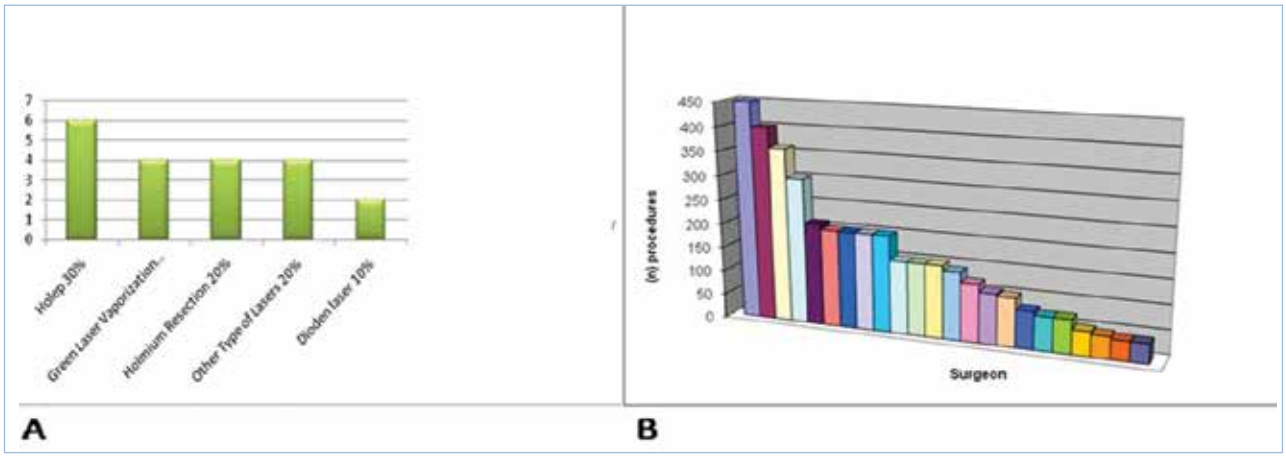
Graph 1 : *A) Different techniques that were performed by the participating surgeons*
B) Previous experience with other laser prostatectomy techniques

Results

25 out of 65 questionnaires were answered by a respective number of surgeons and resulted in a response rate of 38%. 6% (*n*=4) of the questionnaires were not delivered, 6% (*n*=4) of the participating surgeons were unavailable, while 2% (*n*=1) were not willing to participate. The year of purchase of the Tm:YAG generators of the participating surgeons ranged between 2005-2012 with most of the devices purchased after 2009. The majority of responding surgeons adopted more than one Tm: YAG laser treatment techniques. The Tm:YAG laser vaporesection (ThuVARP) technique was performed by 32% (*n*=19) of the surgeons, followed by Tm:YAG vapo-enucleation and mechanical morcellation (ThuVEP) technique with a percentage of 25% (*n*=15). The Tm:YAG laser vaporisation (ThuVAP) and vapo-enucleation with the mushroom (ThuVEP) techniques were performed by 22% (*n*=13) and 15% (*n*=9) of the surgeons, respectively. Only 5% (*n*=3) of the surgeons used the Tm:YAG laser for anatomical enucleation (ThuLEP) of the prostate in their practice (**Graph1A**).

All of the participants had previous experience with TURP. A total of 12 surgeons (48%) had previous experience with other types of laser prostatectomies (**Graph1B**). Among the latter group of surgeons, 30% had experience with Holmium:yttrium-aluminum-garnet (Hol:YAG) laser enucleation, 20% with Greenlaser photoselective vaporization, 20% with Hol:YAG resection, 20% with other types of lasers and 10% with vaporization using a Diode laser (Graph2A).The number of previously performed laser procedures for prostate with other types of lasers ranged between 15 and 255 with a mean number of 77 cases.

The previous experience with other types of laser prostatectomy was considered by only 5% (*n*=1) of responders as necessary to safely embark on Tm: YAG prostatectomy. Regarding training methodology, 96% (*n*=24) of the responders received technical training by the company and 80% (*n*=20) of the surgeons participated in congress workshops under the supervision of the manufacturer. In addition, 72% (*n*=18) had a clinical visit at KOL-site for additional training. Of notice, only 36% (*n*=9) of surgeons had the assistance of a Mentor during their first cases. The vast majority of responders (92%) rated the way of implementation of Tm:YAG surgery into their practice as successful and could recommend it.



Graph 2: *A) Experience with previous laser prostatectomy techniques*
B) Experience of the participating surgeons in Tm:YAG - assisted prostatectomy

The number of Tm: YAG prostatectomies performed by the participants ranged from 30 to 450 (*mean number*=155) at the time of the survey (Graph2B). The participating surgeons responded that a mean of 24 Tm:YAG prostatectomies (range 0-50) were necessary to reach a platteau in performance. Nevertheless, 12% (*n*=3) of responders considered more than 50 procedures mandatory to achieve expertise with the technique. Feeling confidence was the parameter for the assessment of the learning curve by 5 surgeons. The remaining of the particpants proposed that avoiding long operational times was more important. Results are summarized in **Table 1**.

Discussion

Since the introduction by Gilling et al. of Ho:YAG laser in the surgical management BPH, several lasers and techniques have been developed as an alternative to the traditional TURP[4,13-15]. The most prominent techniques for Tm:YAG laser are the ThuVaP (vaporization), ThuVaRP (vaporesection), ThuVEP (vapoenucleation) and ThuLEP (anatomical enucleation)[6]. In ThuVaP, the prostatic adenoma is being removed through pure vaporization[5]. ThuVaRP is a combination of resection of TUR-like tissue chips with simultaneous vaporization[16]. In ThuVEP, the prostatic tissue is enucleated in a three lobe technique and then the lobes are vaporized avoiding mechanical morcelation[7]. In addition, the Tm: YAG Laser Enucleation of the Prostate (ThuLEP) employs the laser for apical incision of the prostatic tissue down to its surgical capsule, which is followed by a blunt anatomical enucleation of the adenoma with the sheath of the resectoscope. The laser is used only for punctual coagulation of bleeding vessels. The enucleated lobes are pushed in the bladder and eventually are being morcellated[9].

Although there are several studies assessing the safety and efficacy of the aforementioned Tm:YAG approaches, available data regarding the learning curve of the respective procedures are poor. In the current study, the first evidence on a relative short learning curve for Tm:YAG prostatectomy is provided based on the feedback from urologists who adapted these techniques. According to the participants' opinion, a mean of 24 procedures is required to achieve competence whereas only a minority of the responders set this level to be above 50 operations. It should be noted that nearly half of the participating surgeons reported a previous experience with other types of laser prostatectomies and this experience may have had an impact on to the learning curve of the Tm: YAG-assisted technique. Previous experience with TURP could be also a contributing factor in the learning of Tm: YAG prostatectomy techniques and all participants were familiar with TURP in the current study. Accordingly, Netsch et al. compared the learning curve of ThuVEP between a urology resident with no experience in transurethral prostate surgery and an experienced urologist. These investigators concluded that it is beneficial to have experience in endourology in order to overcome the learning curve of the procedure[11].

Technical training by the Tm:YAG laser manufactur-

TABLE 1	Results of the survey	
	Number or Mean (range)	**Percentage**
Number of questioners distributed	65	
Participants	25	38%
Year of purchase of Tm:YAG device	2005-2012	
Technique implemented		
ThuVARP	19	32%
ThuVEP mech morcellation	15	25%
ThuVAP	13	22%
ThuVEP mushroom	9	15%
ThuLEP	3	5%
Previous experience with TURP	25	100%
Previous experience with other types of laser	12	48%
HoLEP	6	30%
Greenlight vaporesection	4	20%
Holmium resection	4	20%
Dioden Laser	2	10%
Other	4	20%
Number of procedures with other types of laser	77 (15-250)	Mean:
Is pre-knowledge with other types of laser necessary to adopt Tm:YAG prostatectomy		
Yes	1	4%
No	24	95 %
Training methods		
Technical training by the company	24	96%
Congress-workshop	20	80%
KOL-site	18	72 %
Mentor based first steps	9	36%
How many cases to reach plateau	24 (0-50)	
Number of Tm:YAG prostatectomy procedures performed	155 (30-450)	
Is 50 procedures mandatory to be qualified for performing Tm:YAG prostatectomy		
Yes	3	12%
No	22	88%
Do you rate the way of implementation successful		
Yes	24	96%
No	1	4%

ing company seemed to be of great value for learning the Tm:YAG assisted prostatectomy and 96% of the participants had technical training by the company in congresses and workshops. On the contrary, only 36% had a Mentor-based tutoring of the techniques. Saredi et al. have demonstrated that it is feasible for laser-naive urologists to perform ThuLEP without tutoring using a simulator model[17]. Nevertheless, the impact of the mentor on the process of teaching a urological technique should not be neglected. Another study showed that mentoring may decrease the learning curve of ThuVEP[11].

Current literature contains controversial evidence on the learning curve of other than Tm: YAG lasers in the treatment of BPH and limited information on the learning curve of Tm: YAG prostatectomy. In the case of Ho:YAG Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP), several studies evaluated the learning curve with the use of different assessment methods resulting in a wide discrepancy in the proposed number of cases necessary to achieve competence. While some reports consider 20 cases adequate for overcoming the learning curve, other investigators proposed at least 50 procedures for achieving competence and consider HoLEP to be one of the most difficult transurethral procedures to master[18-20]. Similarly, a long lasting learning curve of 120 procedures have been documented for high power photoselective vaporization of the prostate (PVP) using the GreenLight™ 180-Watt-XPS laser[21].

It is important to emphasize that all available studies evaluating the learning of laser prostatectomy with the use of Ho: YAG, Greenlight laser or Tm: YAG laser focused on the improvement of clinical outcomes such as the efficient enucleation and the operative time without addressing the feedback from surgeons[18,19,21,22]. The current study introduced the self-assessment of performance as an integral part of learning curve evaluation as it is not only the clinical parameters that are important on a given operation but also the subjective belief of competency and confidence by the operating surgeon.

Limitations of the current study are the lack of clinical outcomes and the retrospective character of the survey. The questionnaire focused only on the opinions and feedback of the responding urologists for the assessment of the learning curve and extracted evidence focused on the training process that had been followed in order the surgeons to gain familiarity with the Tm: YAG-assisted prostatectomy. Further studies correlating the feedback of the surgeons regarding the competence in the performance of the procedure with clinical parameters are deemed necessary to provide more reliable and accurate information on the learning curve. Another limitation of this investigation is that a variety of different Tm: YAG-assisted techniques were included such as vaporization, resection and enucleation. Differences in the learning curve among them may be present. Thus, the currently provided evidence on the learning curve of Tm:YAG prostatectomy warrants further investigation of each of the approaches.

Conclusion

According to the surgeons using Tm: YAG laser, the Tm:YAG assisted prostatectomy has an acceptable learning curve of 24 procedures to achieve surgical confidence for the procedure. It is feasible for laser-naive urologists to learn to perform Tm:YAG prostatectomy techniques even without tutoring. Technical training by the manufacturing company seems to be of great value for learning of Tm: YAG prostatectomy techniques. The self-assessment of the learning curve by the surgeons provided a valuable insight on the cases requested to reach confidence in Tm: YAG-assisted prostatectomy. Further evaluation involving clinical outcomes is deemed necessary to determine more accurately the learning curve of this promising laser approach. U

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Περίληψη

Εισαγωγή: Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση από χειρουργούς της καμπύλης εκμάθησης των τεχνικών προστατεκτομής υποβοηθούμενης με Thulium:Yttrium aluminium garnet (Tm:YAG) laser για τη διαχείριση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.
Μέθοδοι: Η μελέτη διερεύνησε πληροφορίες του χειρουργικού υποβάθρου και της εμπειρίας χειρουργών Ουρολογικών Τμημάτων στη Γερμανία στην προστατεκτομή υποβοηθούμενη με τη χρήση Tm: YAG laser.
Αποτελέσματα: 65 ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν ισάριθμους χειρουργούς εκ των οποίων μόνο το 38% απάντησε. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν εξοικειωμένοι με τη διουρηθρική προστατεκτομή, ενώ το 48% είχε ήδη γνώση της προστατεκτομής υποβοηθούμενης με laser προτού ξεκινήσει η εμπειρία με το Tm: YAG laser. Μόνο το 5% των χειρουργών είχαν προηγούμενη εμπειρία με άλλες laser προστατεκτομές που ήταν απαραίτητη για να ξεκινήσουν με ασφάλεια τη χρήση του Tm: YAG laser. Το 96% των χειρούργων είχαν κατάρτιση από εταιρεία και το 80% από συνέδρια ή εργαστήρια, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τους χειρουργούς, ένας μέσος αριθμός 24 περιστατικών ήταν απαραίτητος για να φθάσει η απόδοση σε ένα πλατώ. Το 12% των χειρούργων θεώρησαν πως χρειάζονται πάνω από 50 διαδικασίες για να αποκτηθεί επάρκεια για την επέμβαση αυτή. Η εμπειρία με την Tm · YAG προστατεκτομή θεωρήθηκε θετική από το 92% των συμμετεχόντων.
Συμπέρασμα: Η Υποβοηθούμενη από Tm: YAG laser προστατεκτομή απαιτεί 24 επεμβάσεις για την επίτευξη χειρουργικής αυτοπεποίθησης. Οι Ουρολόγοι που δεν έχουν οικειότητα με laser μπορούν να μάθουν πώς να εκτελέσουν μια προστατεκτομή υποβοηθούμενη με Tm: YAG laser ακόμη και χωρίς επιβλεψη. Η τεχνική κατάρτιση σε συνέδρια ή εργαστήρια ήταν σημαντική για την εκμάθηση των τεχνικών.

Λέξεις ευρετηριασμού
εκπυρήνιση, προστατεκτομή, laser, Tm:YAG, Holmium

References

1. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. Eau guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European urology* 2013;64:118-140.
2. Marks AJ, Teichman JM. Lasers in clinical urology: State of the art and new horizons. *World journal of urology* 2007;25:227-233.
3. Huusmann S, Wolters M, Kramer MW, Bach T, Teichmann HO, Eing A, et al. Tissue damage by laser radiation: An *in vitro* comparison between tm: Yag and ho: Yag laser on a porcine kidney model. *SpringerPlus* 2016;5:266.
4. Herrmann TR, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS. Eau guidelines on laser technologies. *European urology* 2012;61:783-795.
5. Mattioli S, Munoz R, Recasens R, Berbegal C, Cortada J, Urmeneta JM, et al. Treatment of benign prostatic hyperplasia with the revolix laser. *Archivos espanoles de urologia* 2008;61:1037-1043.
6. Bach T, Xia SJ, Yang Y, Mattioli S, Watson GM, Gross AJ, et al. Yag 2 mum cw laser prostatectomy: Where do we stand? *World journal of urology* 2010;28:163-168.
7. Bach T, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Herrmann TR, Gross AJ.Feasibility and efficacy of thulium:Yag laser enucleation (vapoenucleation) of the prostate. *World journal of urology* 2009;27:541-545.
8. Netsch C, Bach T, Herrmann TR, Gross AJ. Update on the current evidence for tm:Yag vapoenucleation of the prostate 2014. *World journal of urology* 2015;33:517-524.
9. Herrmann TR, Bach T, Imkamp F, Georgiou A, Burchardt M, Oelke M, et al.Thulium laser enucleation of the prostate (thulep): Transurethral anatomical prostatectomy with laser support. Introduction of a novel technique for the trea*tment of benign prostatic obstruction.* World journal of urology 2010;28:45-51.
10. Kyriazis I, Swiniarski PP, Jutzi S, Wolters M, Netsch C, Burchardt M, et al. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with tm: Yag support (thulep): Review of the literature on a novel surgical approach in the management of benign prostatic enlargement. *World journal of urology* 2015;33:525-530.
11. Netsch C, Bach T, Herrmann TR, Neubauer O, Gross AJ. Evaluation of the learning curve for thulium vapoenucleation of the prostate (thuvep) using a mentor-based approach. *World journal of urology* 2013;31:1231-1238.
12. Ramsay CR, Grant AM, Wallace SA, Garthwaite PH, Monk AF, Russell IT. Statistical assessment of the learning curves of health technologies. *Health technology assessment* (Winchester, England) 2001;5:1-79.
13. Teichmann HO, Herrmann TR, Bach T. Technical aspects of lasers in

urology. *World journal of urology* 2007;25:221-225.
14. Michalak J, Tzou D, Funk J. Holep: The gold standard for the surgical management of bph in the 21(st) century. *American journal of clinical and experimental urology* 2015;3:36-42.
15. Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, Fraundorfer MR. Combination holmium and nd:Yag laser ablation of the prostate: Initial clinical experience. *Journal of endourology / Endourological Society* 1995;9:151-153.
16. Bach T, Herrmann TR, Ganzer R, Burchardt M, Gross AJ. Revolix vaporesection of the prostate: Initial results of 54 patients with a 1-year follow-up. *World journal of urology* 2007;25:257-262.
17. Saredi G, Pirola GM, Pacchetti A, Lovisolo JA, Borroni G, Sembenini F, et al. Evaluation of the learning curve for thulium laser enucleation of the prostate with the aid of a simulator tool but without tutoring: Comparison of two surgeons with different levels of endoscopic experience. *BMC urology* 2015;15:49.
18. Seki N, Mochida O, Kinukawa N, Sagiyama K, Naito S. Holmium laser enucleation for prostatic adenoma: Analysis of learning curve over the course of 70 consecutive cases. *The Journal of urology* 2003;170:1847-1850.
19. El-Hakim A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate can be taught: The first learning experience. *BJU international* 2002;90:863-869.
20. Brunckhorst O, Ahmed K, Nehikhare O, Marra G, Challacombe B, Popert R. Evaluation of the learning curve for holmium laser enucleation of the prostate using multiple outcome measures. *Urology* 2015
21. Misrai V, Faron M, Elman B, Bordier B, Portalez D, Guillotreau J. Xps greenlight photoselective vaporization for benign prostatic hyperplasia: Analysis of the learning curve and contribution of transrectal ultrasound monitoring]. *Progres en urologie. journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 2013;23:869-876.
22. Brunckhorst O, Ahmed K, Nehikhare O, Marra G, Challacombe B, Popert R. Evaluation of the learning curve for holmium laser enucleation of the prostate using multiple outcome measures. *Urology* 2015;86:824-829.

CASE REPORT

Intratesticular varicocele: A rare finding of unknown significance. Report of 2 cases

GeorgiosTsamboukas[1],PanagiotisKartsaklis[1],PanagiotisPolitis[1],SotirisAndreadakis[2],AspasiaKapetanopoulou[3], Panagiotis Iliopoulos[3], Athanasios Papatsoris[4], Aristomenis Gekas[1]
[1]*General Hospital of Patras, Department of Urology, Patras, Greece*
[2]*Private Urological Office, Kilkis, Greece*
[3]*General Hospital of Patras, Department of Radiology, Patras, Greece*
[4]*Sismanoglio University Hospital of Athens, Department of Urology, Athens, Greece*

Abstract

Extratesticular varicocele is a frequent entity, with a reported occurrence of 20% in the male population. Conversely, intratesticular varicocele is an extremely uncommon condition, limited reported in the literature. The diagnosis cannot be made clinically and is established with Doppler ultrasound examination. Intratesticular varicocele may be associated with infertility, especially in cases of concurrent extratesticular varicocele. In this paper, we present two cases of young men who were diagnosed with both extratesticular and intratesticular varicocele.

Key words
varicocele; intratesticular varicocele; infertility; colour Doppler ultrasonography

Citation
Tsamboukas G, Kartsaklis P, Politis P, Andreadakis S, Kapetanopoulou A, Iliopoulos P, Papatsoris A, Gekas A. Intratesticular varicocele: A rare finding of unknown significance. Report of 2 cases. *Hellenic Urology* 2017, 29 (2): 54-57

Introduction

Extratesticular varicocele (ETV) is a common clinical condition, defined as the dilatation of the testicular vein and the pampiniform venous plexus within the spermatic cord, reporting in up to 20% of male population[1]. The condition is considered congenital and is caused importantly by incompetent valves of the internal spermatic veins[2]. Rarely, the condition occurs within the testis, so called intratesticular varicocele (ITV) and appears as dilated veins radiating from the mediastinum into the parenchyma[3]. Gray scale scrotal ultrasonography demonstrates tubular or serpentine vascular structures, which exhibit internal blood flow and positive Valsava maneuver[4]. In this paper, we present two cases of intratesticular varicoceles in young adults. In both cases, the condition was successfully resolved via varicocelectomy of the contemporary extratesticular varicocele.

Case presentation

A 23-year old man presented to our department re-

Corresponding author:
Georgios Tsamboukas, MD, Resident of Urology, Department of Urology, General Hospital of Patras, Patra, 26335,
E-mail: tsampoukasg@gmail.com

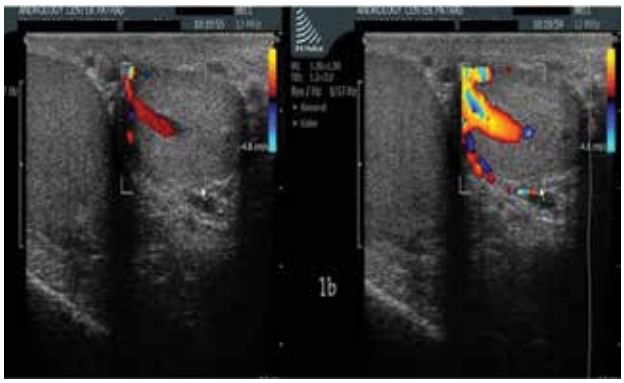


Figure 1. *1a) During CDU, the left central testicular vein feeding the pampiniform plexus was found dilated. 1b) During Valsava maneuver, retrograde flow was demonstrated*

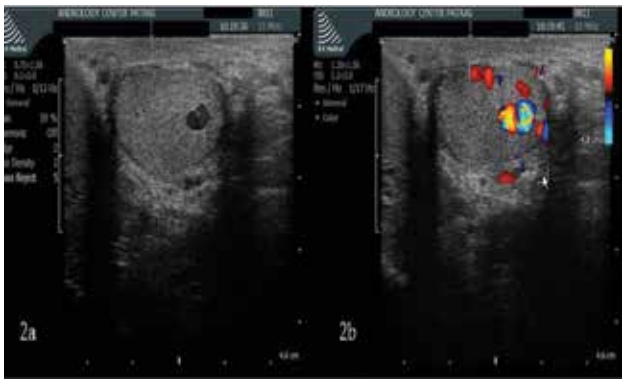


Figure 2. *2a) A cystic structure in the lower pole of the left testis was found during gray scale scan. 2b) Performance of CDU showed internal blood flow into the structure; a positive Valsava maneuver revealed the second ITV in the same testicle*

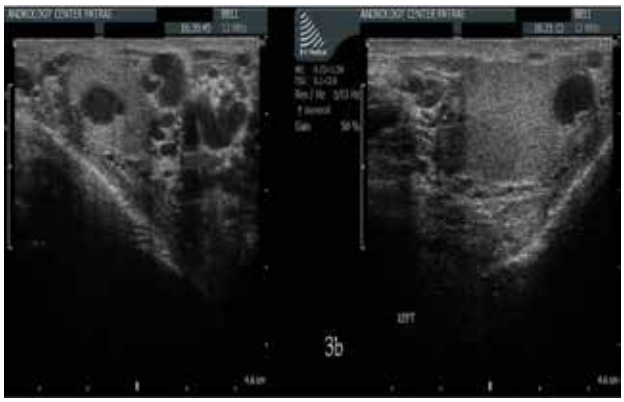


Figure 3. *3a) Gray scale scrotal ultrasound confirmed the palpable varicose veins of the gubernaculum in the left testicle; a cystic structure in the lower pole was also found. 3b) The cystic-like structure in the lower pole of left testicle, giving the impression of an intratesticular, subcapsular cyst*

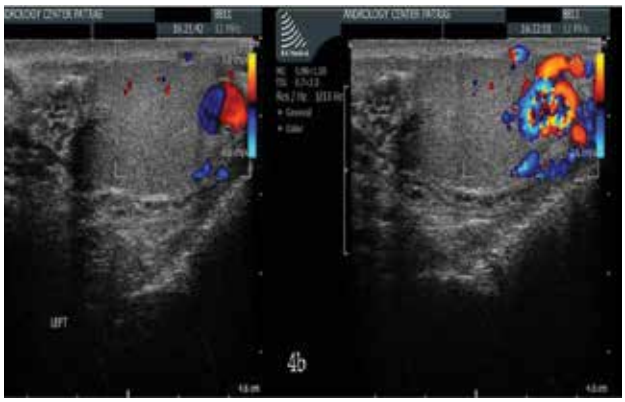


Figure 4. *4a) CDU showed internal blood flow into the structure. 4b) Positive Valsava maneuver established the diagnosis of an ITV; a second, much smaller, subcapsular ITV was shown in the posterior aspect of the organ*

questing routine scrotal examination, as he had undergone left orchidopexy due to undescended left testicle when he was infant. Clinical examination of the scrotum showed a hypotrophic left testis, while the right testis was palpated normal. Scrotal ultrasonography confirmed the discrepancy of volume between testicles and dilated spermatic veins of left pampiniform venous plexus associated with retrograde blood during Valsava maneuver. In addition, a hypoechoic tubular and a cystic structure were found in mediastinum and lower pole of left testis, accordingly. During Doppler ultrasonography, these structures demonstrated constant internal blood flow which was exacerbated during Valsava maneuver (**Figure 1, 2**). Thus, a diagnosis of extratesticular and intratesticular varicocele in left testis was established. The right testis did not carry any evidence of varicocele or other pathology. A spermodiagram was requested which demonstrated oligo-asthenospermia and abnormal morphology. Due to severe oligospermia (approximately 5 millions/ml of ejaculation fluid), the patient was undergone endocrinologic setup, karyotype analysis and test for detection of deletions chromosome Y; all tests were normal. Under these circumstances, the combination of extratesticular and intratesticular varicocele was considered as the remaining treatable cause of sperm parameters deterioration; the patient was counseled to undergo subinguinal left varicocelectomy.

A second, 26-year-old patient, presented to our de-

partment reporting a subacute, dull, scrotal pain during the past 6 months. The patient reported scrotal trauma in his left testicle when he was a child; the condition was managed conservatively. During clinical examination bilateral large varicoceles were found; the lesions were visible and palpable at rest. Scrotal ultrasonography manifested bilateral, dilated extratesticular veins, outnumbered in left testicle, of maximal diameter of 5.4 mm, associated with retrograde blood flow during moderately tense inspiration. In addition, an intratesticular varicocele was found in the lower pole of left testicle (**Figure 3, 4**). The left testicle was found hypotrophic, but the right was measured within normal limits. A spermodiagram was requested which demonstrated deterioration of semen parameters. The patient was informed of the possible detrimental effect of clinical varicoceles on spermatogenesis and endocrine function of the organ and he was counseled to undergo bilateral varicocelectomy.

Postoperative follow-up was done in both patients, showing disappearance of extra- and intratesticular components of varicoceles. In the second patient, the scrotal pain was successfully regressed. After 10 months, an improvement of semen parameters regarding total sperm count, mobility and morphology was observed in both patients.

Discussion

In search of intratesticular varicocele in the medical literature, we came before an extremely rare entity. Since first description by Weiss et al, who noted intratesticular varicocele in two men with scrotal pain[1], only sporadic single case reports and small series have contributed to our knowledge of the condition. However, if a prevalence has to be estimated, the lesion does not seem to exceed 2% of cases of scrotal pathology[5].

The pathogenesis of intratesticular varicocele seems to be similar to the extratesticular component, as far as the lesion is found commonly in association with an extratesticular varicocele and shares same characteristics, like left predominance and increased flow during Valsava maneuver [1-9]. In addition, previous ipsilateral genitourinary surgical procedures and especially orchidopexy may be implicated in etiology of both left and right ITVs, as has been reported in some case series[1,4,7]. In the largest relative study, Meij-de Vries et al analyzing 105 patients who had prepubertaly undergone orchidopexy found a remarkably high prevalence (8.6 %) of intratesticular varicocele in these men; a rational explanation given by the authors is the damage of testicular vessels during mobilization of the organ which may result in total incompetence of the valves of veins of the pampiniform plexus[4,7]. For similar reason, isolated ITV may metachronously occur, as a result of testicular surgery for tumors[4]. Testicular atrophy of various reasons has also hypothesized as a cause for the development of ITV, as the loss of surrounding parenchyma may allow enlargement of intratesticular venous structures[4]. The latter hypothesis could also apply in our patients. Namely, it is possible that testicular atrophy might have come before, as a late complication of previous surgical exploration and trauma accordingly. As a lesion in anatomical continuity with the extratesticular component, the intratesticular varicoceles may have gradually developed as a subsequent phenomenon. To our experience, we cannot directly hold extratesticular varicoceles accountable for the development of ITV, as far as the condition has never been observed before in a large population of patients with both clinical and subclinical varicoceles managed in our center.

Since non-palpable during physical examination, the diagnosis of intratesticular varicocele is based on specific ultrasonographic findings. These lesions appear as tubular, serpentine or oval intratesticular structures which demonstrate increased and retrograded internal blood flow during Valsava maneuver[3,8,10]. The lesions may be located within the parenchyma, in the mediastinum, or have subcapsular location[2,3,5,10]. A minimum limit of 2 mm or greater in diameter may be used for the definition of an ITV; however, some authors define as ITV any intratesticular venous structure which exhibits reflux during Valsava, regardless of cutoff of 2 mm[4,8,10]. These lesions are mainly on the left side; though bilateral or isolated right cases have been observed[2-4,9]. The differential diagnosis of the condition consists of tubular or cystic lesions of the testis, like intratesticular, subcapsular cysts and tubular ectasia or cystic dysplasia of rete testis[4]. Cystic teratoma of the testis is also a rare tumor which can mimic ITV, but a positive response to Valsava maneuver differentiates the condition[3].

The clinical spectrum of ITV may vary from asymptomatic course to painful scrotum, hypogonadism and infertility[3,4,6,9]. The latter is possibly the most significant manifestation of ITV, arising likely from the concur-

rent extratesticular varicocele, testicular atrophy and growth asymmetry between right and left testicles[1-4,7]. In such cases, varicocelectomy results in disappearance or regression of intratesticular component and rebound growth and may be helpful in resolution of infertility[1-3,6]. In case of isolated ITV percutaneous sclerotherapy and catheterization of the spermatic vein and embolization have been associated with successful results[9].

In conclusion, ITV is a rare entity of unknown clinical significance. The lesion may accompany extratesticular varicoceles or testicular atrophy and may be associated with infertility or testicular pain. The diagnosis of ITV can be made easily via ultrasound and the urologist should be aware of the condition, in order that an accurate diagnosis to be set. Ligation of the concurrent extratesticular varicocele can resolve ITV and offer desirable results.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Abbreviations

EXT = extratesticular varicocele
ITV = intratesticular varicocele
CDU = colour doopler Ultrasonography
FSH = follicle-stimulating hormone

Περίληψη

Η εξωορχική κιρσοκήλη είναι μια συχνή οντότητα, με αναφερόμενη εμφάνιση στο 20% του ανδρικού πληθυσμού. Αντιστρόφως, η ενδοορχική κιρσοκήλη είναι ιδιαιτέρως σπάνια κατάσταση, ελάχιστα αναφερόμενη στην βιβλιογραφία. Η διάγνωση δεν μπορεί να γίνει κλινικά και τεκμηριώνεται μέσω έγχρωμης υπερηχογραφικής εξέτασης. Η ενδοορχική κιρσοκήλη μπορεί να συνδέεται με υπογονιμότητα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις σύγχρονης εξωορχικής κιρσοκήλης. Σε αυτή την εργασία, παρουσιάζουμε δυο περιπτώσεις νεαρών ανδρών που διεγνώσθηκαν με εξωορχική και ενδοορχική κιρσοκήλη.

Λέξεις ευρετηριασμού

κιρσοκήλη, ενδοορχική κιρσοκήλη, υπογονιμότητα, έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία

References

1. MacLachlan LS, Nees SN, Fast AM, Glassberg KI. Intratesticular varicoceles: are they significant? *J Pediatr Urol* 2013; 9(6 Pt A):51-855.
2. Bucci S, Liguori G, Amodeo A, Salame L, Trombetta C, Belgrano E. Intratesticular varicocele: evaluation using grey scale and color Doppler ultrasound. *World J Urol* 2008; 26(1): 87-89.
3. Das KM, Prasad K, Szmigielski W, Noorani N. Intratesticular varicocele: evaluation using conventional and Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173(4): 1079-1083.
4. Tetreau R, Julian P, Lyonnet D, Rouviere O. Intratesticular varicocele: An easy diagnosis but unclear physiopathologic characteristics. *J Ultrasound Med* 2007; 26(12): 1767-1773.
5. Conti E, Fasolo PP, Sebastiani G, et al. Color Doppler sonography in the intratesticular varicocele. Arch Ital di Urol Androl organo Uff [di]. *Soc Ital di Ecogr Urol e Nefrol* 2005; 77(1): 63-65.
6. Diamond DA, Roth JA, Cilento BG, Barnewolt CE. Intratesticular varicocele in adolescents: a reversible anechoic lesion of the testis. *J Urol* 2004;171(1): 381-383.
7. Meij-de Vries A, den Bakker FM, van der Wolf-de Lijster FSW, Meijer RW, Goede J, Heij HA. High prevalence of intratesticular varicocele in a post-orchidopexy cohort. *J Pediatr Urol* 2013; 9(3): 328-333.
8. Atasoy C, Fitoz S. Gray-scale and color Doppler sonographic findings in intratesticular varicocele. J Clin Ultrasound. 2001;29(7):369-373.
9. Vasilios S, Chaalampos L, Elias P, Agelos K, Koutoulidis V, Lampros V. Ultrasound findings of an intratesticular varicocele. Report of a new case and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2006;38(1):115-118.
10. Kessler A, Meirsdorf S, Graif M, Gottlieb P, Strauss S. Intratesticular varicocele: Gray scale and color Doppler sonographic appearance. *J Ultrasound Med* 2005; 24(12): 1711-1716.

CASE REPORT

A hybrid penile carcinoma with presence of anterior urethral dysplasia

Georgios Tsamboukas[1], Eleni Vlotinou[2], Ioanna Kotsikogianni[2], Gerasimos Vandoros[2], Kristiana Gkeka[3], Kartsaklis Panagiotis[1], Athanasios Papatsoris[4], Aristomenis Gkekas[1]

[1]*Department of Urology, General Hospital of Patras, Greece*
[2]*Department of Pathology, General Hospital of Patras, Greece*
[3]*Department of Medicine, University of Patras, Greece*
[4]*Department of Urology, University Hospital of Athens (Sismanoglio), Greece*

Abstract

Verrucous carcinoma of the penis is a rare histopathologic variant of squamous cell carcinoma, accounting for less than 10% of the cases of penile cancer. Histopathologically, the tumor is a well differentiated squamous cell carcinoma showing aggressive local growth but never metastasizes, except of cases of mixed type with usual squamous cell carcinoma (hybrid carcinoma). In this paper, we present a case of hybrid penile carcinoma in a 78-year old man, who was treated with partial penectomy. The condition was accompanied with dysplasia of the anterior urethra.

Key words
Penile carcinoma; verrucous; hybrid; anterior urethra; dysplasia

Citation
Tsamboukas G, Vlotinou E, Kotsikogianni I, Vandoros G, Gkeka K, Kartsaklis P, Papatsoris A, Gkekas A. A hybrid penile carcinoma with presence of anterior urethral dysplasia. *Hellenic Urology* 2017, 29 (2): 58-61

Introduction

Penile verrucous carcinoma (VC) is a well-differentiated variant of squamous cell carcinoma (SCC) of the penis, accounting for 3-8% of cases of penile cancer, therefore uncommonly reported and not well characterized [1]. The pure type of the tumor exhibits invasive local growth but lacks of metastatic potential and distant spread is considered unlikely[2]. However, in a significant proportion of cases the verrucous lesions contain areas of invasive squamous cell carcinoma; these cases are defined as hybrid carcinoma and tend to behave in a biological manner accordingly to the more aggressive variant[3]. In this paper, we present the management of a hybrid penile carcinoma which was accompanied with epithelial dysplasia of the anterior of the urethra. The significance of the verrucous variant and the possible role of urethral lesions are discussed.

Case presentation

A 78-year old man presented to our Department with

Corresponding author:
Georgios Tsamboukas, MD, Resident of Urology, Department of Urology, General Hospital of Patras, Patra, 26335,
E-mail: tsampoukasg@gmail.com

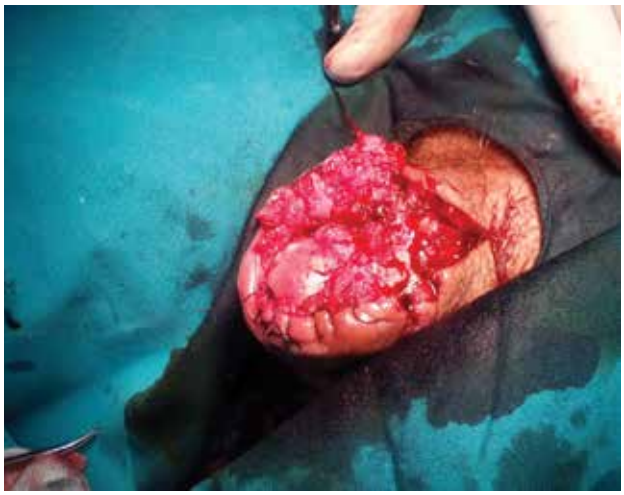


Figure 1: *During physical examination demonstrated severe phimosis while the penile shaft was palpated solid. Dorsal slit was performed which revealed an exophytic mass originated from the prepuce, affecting glans*

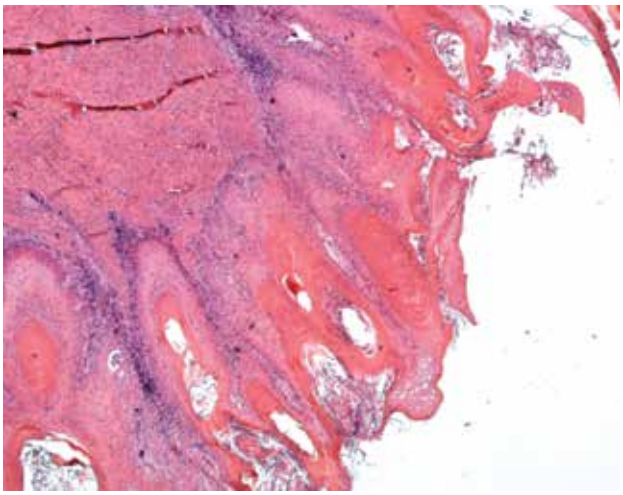


Figure 2: *Initial diagnostic biopsy: a lesion indicative of verrucous carcinoma of the penis*

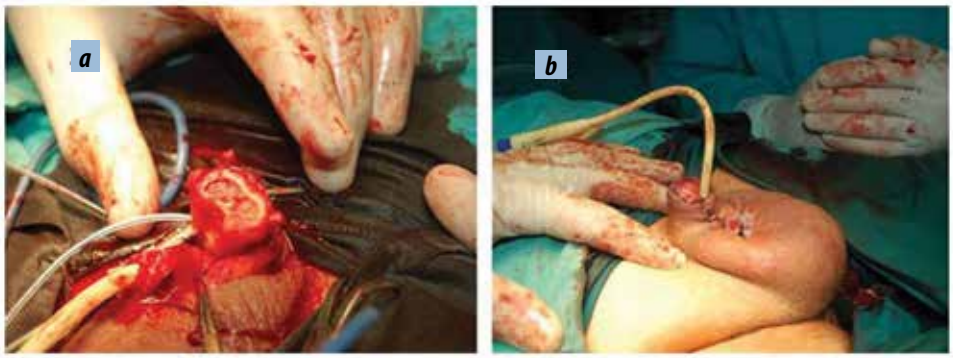


Figure 3a: *Partial penectomy: The penile shaft was amputated with a 1-cm free tumor margin*

Figure 3b: *The partial penectomy was completed. A portion of the urethra was utilized for the formation of the "neo-glans"*

a painful and gradually swollen penile shaft during the past few weeks. The patient denied comorbidities but he did not exclude possibility of sexually transmitted diseases in the past. Clinical examination revealed phimosis, while the penile shaft was palpated solid, raising high suspicion of underlying pathology. A dorsal slit was performed for the exposure of the glans and an exophytic, cauliflower lesion was revealed, originated from the prepuce. The glans was found also affected (**Figure 1**). Physical examination did not reveal palpable inguinal lymph node disease. Diagnostic, superficial biopsies were taken, which demonstrated an exophytic neoplastic lesion with histopathologic features of a well differentiated squamous cell carcinoma of the infrequent subtype of verrucous carcinoma (**Figure 2**). Despite the moderate biological behavior of the tumor, a partial penectomy was performed a few days later, complying with a 1 cm safety margin due to the palpation of possible infiltrative disease (**Figure 3a**). The distal portion of the urethra was deployed as a flap for the glanuloplasty (**Figure 3b**). The final pathologic report demonstrated a hybrid penile carcinoma (usual squamous cell and verrucous type) of high differentiation (**Figure 4**). The lamina propria and corpus cavernosa were infiltrated by the lesion, but corpus spongiosum and urethra were unaffected by the tumor. However, multifocal areas of squamous metaplasia (**Figure 5a**) were found in the epithelium of distal urethra; in some areas, dysplasia of the metaplastic epithelium was present (**Figure 5b**). The condition was staged T2NxM0, as physical examination and imaging modalities were negative for inguinal lymph node disease but modified inguinal lymph node dissection for definitive staging purpose was denied by the patient. Considering the level of differentiation of the tumor and the absence of apparent lymph node disease we chose to keep the patient in close follow-up. One year after the procedure, the medical course is uneventful with no sings of recurrence or disease progression.

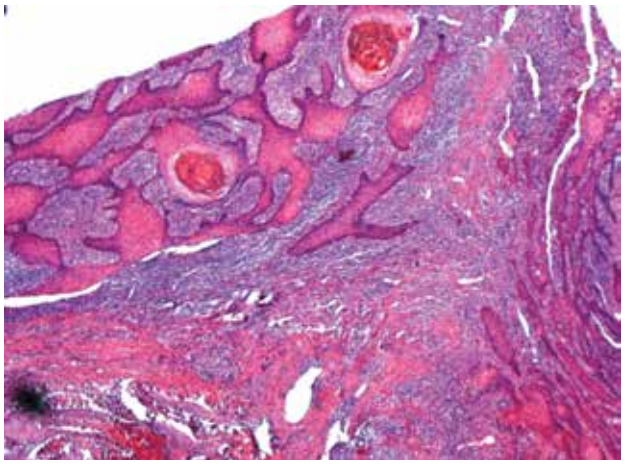


Figure 4: *Squamous cell carcinoma of the penis of high differentiation*

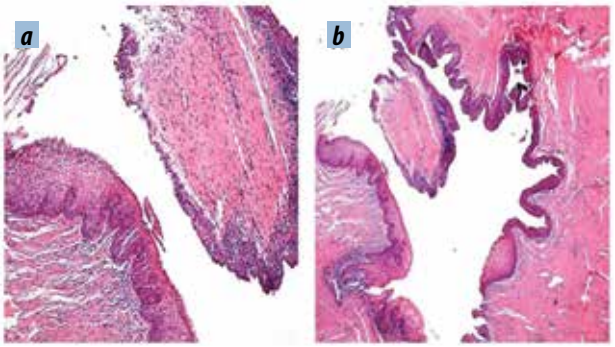


Figure 5a: *Areas of squamous metaplasia of urothelium of the distal urethra*
Figure 5b: *Areas of dysplasia of the urothelium of the distal urethra*

Discussion

Verrucous carcinoma belongs to the family of verruciform squamous cell carcinomas having a distinctive exophytic, papillary, cauliflower-like appearance[4]. Other verruciform lesions include warty carcinomas, Buschke-Lowenstein tumor or giant condyloma accuminatum and papillary squamous cell carcinoma[2]. It most commonly affects the glans and may be presented as a painless penile mass or may be infected, ulcerated and purulent[4]. Phimosis, poor hygiene and redundant prepuce are most commonly implicated as risk factors, although the condition has been reported in a 37-year-old previously circumcised man 5. Histologically, the tumor exhibits well differentiation and locally aggressive growth isolated in the basement membrane of the tumor with rather "pushing" than infiltrating borders; acanthosis and hyperkeratosis are usually present[1,4]. Thus, in cases of pure VC, the tumor is staged as Ta[4]. Albeit a variant of SCC, verrucous carcinoma does not demonstrate the same immunochemical characteristics and is not considered as an HPV-related tumor[2]. In the minority of cases that HPV infection is found, the high-risk HPV 16 type is absent and therefore, the typical nuclear p16 marker found in usual SCC is not detected[2]. In addition, the expression of a proliferation marker, named Ki67, is characteristically lower in cases of VCC as opposed to SCC, representing the slow growth rate of the tumor[2].

The diagnosis and treatment of penile cancer is based on initial confirmative biopsies and surgical resection of the primary tumor with as optimal organ preservation as possible[3]. In cases of pure VC, circumcision, local excision or partial penectomy is considered an adequate approach as far as the tumor lacks of spreading potential and never metastasizes[1,4]. The intra-Aortic infusion chemotherapy based on methotrexate has been reported as an alternative non-surgical approach for younger men with attractive effectiveness regarding oncologic, cosmetic and functional outcomes; however, several cycles of chemotherapy may be needed for complete response and the initial diagnosis of VC has to be certain[6]. In cases of small lesions, cryosurgery with liquid nitrogen can offer organ preservation without significant risk of recurrence[7]. On the other hand, if an hybrid carcinoma is the definitive diagnosis, the tumor should be regarded as a mixed SCC and must be managed accordingly; inguinal lymph node metastasis should be considered in up to 25% of patients with clinically negative lymph nodes and all patients in the high risk group (T2-T4) should undergo diagnostic procedures for final staging and if indicated, further treatment[3].

The presence of urethral lesions concurrently with penile cancer is not uncommon according to observation of penectomy specimens[8]. In their study, Velasquez et al. have observed specific abnormalities in the epithelium of anterior urethra in men with penile cancer, consisting mainly of squamous metaplasia. These lesions were in their majority primary, most likely related to chronic obstruction and inflammation due to the presence of phimosis or cancer and not due to direct extension of the tumor[8]. The authors concluded that further keratinization or atypia in these lesions, found in higher frequency with VC, may rep-

resent a mechanical pathway for cancer progression or an independent field susceptible to contemporary cancer transformation[8]. Indeed, primary urethral cancer in distal urethral is of squamous cell carcinoma origin and therefore, attentive tracking of these lesions is mandatory[9].

In our case, initial diagnostic biopsies demonstrated the presence only of VC, reflecting the superficial penetrating strength of the subtype. The decision for partial amputation was guided by clinical examination and deemed justified since the pathologic examination of deeper layers revealed invasive foci of usual type SCC, a finding that can dramatically change the natural history of the disease and definitely alternate the management of the condition. Therefore, we believe that even if VC is found isolated in initial biopsies, the urologist should keep in mind the possibility of a mixed, more aggressive underlying pathology. Finally, the urethral epithelial lesions, albeit of undocumented significance, could not but alert the surgical team to track the patient in close follow-up, especially in cases where distal urethra is utilized as part of the reconstruction procedure.

Conflicts of interest

The author declared no conflict of interest.

Abbreviations

VC: Verrucous Carcinoma
SCC: Squamous cell carcinoma
HPV: Human papillomatous virus

Περίληψη

Το ακροχορδονώδες καρκίνωμα (ΑΧΚ) του πέους είναι μια σπάνια ιστοπαθολογική παραλλαγή του πλακώδους καρκινώματος (ΠΚ), που ευθύνεται για λιγότερο του 10% των περιπτώσεων πεϊκού καρκίνου. Ιστοπαθολογικά, ο όγκος είναι ένα καλά διαφοροποιημένο ΠΚ, που παρουσιάζει επιθετική τοπική ανάπτυξη αλλά δεν μεθίσταται ποτέ, εκτός των περιπτώσεων του μικτού τύπου με το πλακώδες καρκίνωμα (υβριδικό καρκίνωμα). Σε αυτή την εργασία, παρουσιάζουμε μια περίπτωση υβριδικού καρκινώματος σε έναν 78χρονο άνδρα, ο οποίος αντιμετωπίσθηκε με μερική πενεκτομή. Η πάθηση συνοδευόταν από δυσπλασία της πρόσθιας ουρήθρας.

Λέξεις ευρετηριασμού

Πεϊκό καρκίνωμα, ακροχορδονώδες, υβριδικό, πρόσθια ουρήθρας, δυσπλασία

References

1. Li F, Xu Y, Wang HUA, et al. Diagnosis and treatment of penile verrucous carcinoma. *Oncol Lett 9* 2015:1687-1690. doi:10.3892/ol.2015.2909.
2. Stankiewicz E, Kudahetti SC, Prowse DM, et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol* 2009;22(9):1160-1168. doi:10.1038/modpathol.2009.77.
3. Diorio GJ, Leone AR, Spiess PE. Management of Penile Cancer. *Urology* 2016; 96:15-21. doi:10.1016/j.urology.2015.12.041.
4. Chuanyu S, Ke X, Jie Z, Guowei X, Zujun F, Qiang D. Surgical Treatment for 11 Cases of Penile Verrucous Carcinoma. *Ann Dermatol* 2011; 23(3): 346-349.
5. Kanik AB, Lee J, Wax F, Bhawan J, Boston MD. Penile verrucous carcinoma in a 37-year-old circumcised man. *J Am Acad Dermatology* 1997;37 (2): 329-331.
6. Sheen M, Sheu H, Jang M, Chai C, Wang Y. Advanced Penile Verrucous Carcinoma Treated With Intra-Aortic Infusion Chemotherapy. *J Urol* 2010;183(5):1830-1835. doi:10.1016/j.juro.2009.12.108.
7. Michelman FA, ACD Filho AMM. Verrucous carcinoma of the penis treated with cryosurgery. *J Urol* 2002;168(September):1096-1097.
8. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, et al. Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma : A report of 89 cases. *Mod Pathol* 2005; 18: 917-923. doi:10.1038/modpathol.3800371.
9. Dayyani F, Hoffman K, Eifel P, et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU* 2014; 25-31. doi:10.1111/bju.12630.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Duodart 0,5 mg / 0,4 mg σκληρά καψάκια. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg δουταστερίδης και 0,4 mg ταμσουλοσίνης υδροχλωρικής, (ισοδύναμη με 0,367 mg ταμσουλοσίνης). Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε καψάκιο περιέχει λεκιθίνη (η οποία ενδέχεται να περιέχει σογιέλαιο) και Sunset Yellow (E 110). Κάθε καψάκιο περιέχει ≤ 0,1 mg sunset yellow. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Καψάκιο σκληρό. Επιμήκη σκληρά καψάκια με καφέ σώμα και πορτοκαλί καπάκι, που έχουν τυπωμένο με μαύρο μελάνι το GS 7CZ. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει σφαιρίδια ελεγχόμενης αποδέσμευσης υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και ένα καψάκιο δουταστερίδης από μαλακή ζελατίνη. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ). Μείωση του κινδύνου οξείας επίσχεσης ούρων (AUR) και χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ. Πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας και ομάδες ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές δοκιμές παρέχονται στην παράγραφο 5.1. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Δοσολογία Ενήλικες (περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων): Η συνιστώμενη δόση του Duodart είναι ένα καψάκιο (0,5 mg/ 0,4 mg) άπαξ ημερησίως. Όπου ενδείκνυται το Duodart μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει συγχορήγηση δουταστερίδης και υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε υπάρχουσα διπλή θεραπευτική αγωγή για να απλοποιήσει την θεραπεία. Όπου ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από μονοθεραπεία με δουταστερίδη ή υδροχλωρική ταμσουλοσίνη σε Duodart. Νεφρική δυσλειτουργία Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης δεν έχει μελετηθεί. Εκτιμάται ότι προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης δεν έχει μελετηθεί, επομένως χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία η χρήση του Duodart αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Παιδιατρικός πληθυσμός Ο συνδυασμός δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης αντενδείκνυται στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίες κάτω των 18 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.3). Τρόπος χορήγησης Για χρήση από στόματος. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδονται οδηγίες να καταπίνουν τα καψάκια ολόκληρα, περίπου 30 λεπτά μετά το ίδιο γεύμα κάθε μέρα. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται ή να ανοίγονται. Η επαφή με τα περιεχόμενα του καψακίου δουταστερίδης που περιέχεται εντός του σκληρού καψακίου μπορεί να οδηγήσει σε ερεθισμό του στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου. **4.3 Αντενδείξεις** Η χρήση του Duodart αντενδείκνυται σε: - γυναίκες και παιδιά και εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.6). - ασθενείς με υπερευαισθησία στη δουταστερίδη, άλλους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης, στην ταμσουλοσίνη (περιλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος που επάγεται από την ταμσουλοσίνη), στη σόγια, στα φιστίκια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. - ασθενείς με ιστορικό ορθοστατικής υπότασης. - ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Η συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους κινδύνου λόγω του δυνητικά αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (περιλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας) και μετά από εξέταση του ενδεχόμενου εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών περιλαμβανομένης της μονοθεραπείας. *Καρδιακή ανεπάρκεια* Σε δύο κλινικές μελέτες, διάρκειας 4 ετών, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (σύνθετος όρος αναφερθέντων συμβάντων, κυρίως καρδιακής ανεπάρκειας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας) ήταν υψηλότερη μεταξύ των ατόμων που ελάμβαναν συνδυασμό δουταστερίδης και ενός ανταγωνιστή των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων, πρωτίστως ταμσουλοσίνη, από ότι μεταξύ των ατόμων που δεν ελάμβαναν τον συνδυασμό. Σε αυτές τις δύο μελέτες η συχνότητα εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν χαμηλή (≤1%) και μεταβλητή μεταξύ των μελετών (βλέπε παράγραφο 5.1). *Επιδράσεις στο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) και ανίχνευση καρκίνου του προστάτη* Πριν από την έναρξη χορήγησης του Duodart, καθώς και σε τακτικά διαστήματα κατά την διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με δακτυλική εξέταση δια του ορθού και με άλλες εξετάσεις για την ανίχνευση προστατικού καρκίνου ή άλλων καταστάσεων που μπορεί να προκαλούν τα ίδια συμπτώματα με την ΚΥΠ. Τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό αποτελούν βασικό μέσο για την ανίχνευση προστατικού καρκίνου. Το Duodart προκαλεί μείωση των μέσων επιπέδων PSA ορού κατά 50% περίπου μετά από 6 μήνες θεραπείας. Ασθενείς που λαμβάνουν το Duodart θα πρέπει να έχουν μία νέα βασική τιμή PSA μετά από 6 μήνες θεραπείας με Duodart. Στη συνέχεια συνιστάται ο τακτικός έλεγχος των τιμών PSA. Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αύξηση από το χαμηλότερο επίπεδο PSA κατά την διάρκεια της αγωγής με Duodart μπορεί να σημαίνει την παρουσία καρκίνου του προστάτη (ιδιαίτερα υψηλής κακοήθειας) ή μη συμμόρφωσης προς τις οδηγίες λήψης του Duodart και θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, ακόμα και αν αυτές οι τιμές είναι εντός του φυσιολογικού εύρους για άνδρες που δεν λαμβάνουν αναστολέα 5α-αναγωγάσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Για την ερμηνεία της τιμής PSA σε ασθενή που λαμβάνει Δουταστερίδη, θα πρέπει να συγκρίνονται προηγούμενες τιμές PSA Η θεραπεία με Duodart δεν παρεμποδίζει τη χρήση του PSA ως εργαλείο για να βοηθήσει στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη μετά την εγκατάσταση νέας βασικής τιμής (βλέπε παράγραφο 5.1). Το ολικό επίπεδο PSA ορού επανέρχεται στην αρχική τιμή εντός 6 μηνών από την διακοπή της θεραπείας. Ο λόγος τιμών μεταξύ ελεύθερου και ολικού PSA δεν επηρεάζεται από το Duodart. Εάν ο γιατρός επιλέξει να χρησιμοποιήσει το ποσοστό του ελεύθερου PSA ως μέσο ανίχνευσης προστατικού καρκίνου, δεν απαιτείται προσαρμογή της τιμής σε ασθενείς που λαμβάνουν το Duodart. *Καρκίνος του προστάτη και όγκοι υψηλού βαθμού κακοήθειας* Τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης (μελέτη REDUCE) σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη αποκάλυψε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του προστάτη Gleason 8-10 στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συσχέτιση μεταξύ δουταστερίδης και καρκίνου του προστάτη υψηλού βαθμού κακοήθειας δεν είναι σαφής.. Οι άνδρες που λαμβάνουν Duodart θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για κίνδυνο καρκίνου του προστάτη περιλαμβανομένου του ελέγχου PSA (βλέπε παράγραφο 5.1). *Νεφρική δυσλειτουργία* Η θεραπεία ασθενών με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 10 ml/min) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή καθώς τέτοιοι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί. *Υπόταση Ορθοστατική:* Όπως με άλλους ανταγωνιστές των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων, μπορεί να εμφανισθεί μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια θεραπείας με ταμσουλοσίνη, ως αποτέλεσμα της οποίας σπανίως μπορεί να εμφανισθεί συγκοπή. Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με Duodart πρέπει να προειδοποιούνται να κάθονται όταν εμφανισθούν τα πρώτα συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης (ζάλη, αδυναμία), μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, ο ασθενής θα πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένος με έναν ανταγωνιστή των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων πριν από την έναρξη χρήσης των αναστολέων της PDE5. *Συμπτωματική:* Συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται άλφα-αδρενεργικοί αναστολείς συμπεριλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης με αναστολείς PDE5 (π.χ. σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη). Οι ανταγωνιστές των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων και οι αναστολείς PDE5 είναι αμφότεροι αγγειοδιασταλτικά που μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή πίεση. Η ταυτόχρονη χρήση των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να προκαλέσει συμπτωματική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5). Συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγούνται ανταγωνιστές των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων συμπεριλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (PDE5). Οι ανταγωνιστές των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων και οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (PDE5) είναι αμφότεροι αγγειοδιασταλτικά που μπορεί να χαμηλώσουν την αρτηριακή πίεση. Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δύο φαρμακευτικών κατηγοριών δυνητικά μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5). *Διεγχειρητικό Σύνδρομο της χαλαρής ίριδας* Διεγχειρητικό Σύνδρομο της χαλαρής ίριδας (IFIS) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια εγχείρησης καταρράκτη σε ορισμένους ασθενείς που ελάμβαναν ή είχαν λάβει στο παρελθόν ταμσουλοσίνη. Το IFIS μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οφθαλμικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της επέμβασης και μετά από αυτή. Η έναρξη επομένως θεραπείας με Duodart σε ασθενείς που έχουν προγραμματίσει εγχείρηση καταρράκτη δεν συνιστάται. Κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής αξιολόγησης, οι γιατροί που θα εγχειρήσουν τον καταρράκτη και οι ομάδες οφθαλμιάτρων θα πρέπει να εξετάσουν με προσοχή εάν οι ασθενείς που έχουν προγραμματισθεί για εγχείρηση καταρράκτη λαμβάνουν ή έχουν λάβει Duodart ώστε να διασφαλίσουν ότι έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπιση της IFIS κατά τη διάρκεια της εγχείρησης. Η διακοπή της ταμσουλοσίνης 1 – 2 εβδομάδες πριν από εγχείρηση καταρράκτη θεωρείται ότι βοηθάει, αλλά το όφελος και η διάρκεια της διακοπής της θεραπείας πριν από εγχείρηση καταρράκτη δεν έχει τεκμηριωθεί. *Καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή* Η δουταστερίδη απορροφάται από το δέρμα. Για το λόγο αυτό, οι γυναίκες, τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή (βλέπε παράγραφο 4.6). Εάν γίνει επαφή με καψάκιο που παρουσιάζει διαρροή, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως με σαπούνι και νερό. *Αναστολείς του CYP3A4 και CYP2D6* Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη), ή σε λιγότερο βαθμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. παροξετίνη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε ταμσουλοσίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη επομένως δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4, έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6, συνδυασμό αναστολέων του CYP3A4 και του CYP2D6 ή σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι ασθενείς μεταβολιστές CYP2D6. *Ηπατική δυσλειτουργία* Το Duodart δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Απαιτείται προσοχή στη περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.3 και παράγραφο 5.2). *Έκδοχα* Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει τον χρωματικό παράγοντα Sunset Yellow (E110), που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. *Νεοπλασία μαστού* Έχει αναφερθεί καρκίνος του μαστού σε άνδρες που λαμβάνουν τη δουταστερίδη σε κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 5.1) και κατά την περίοδο της κυκλοφορίας του προϊόντος. Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς τους ώστε να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε μεταβολές στον ιστό του μαστού τους όπως οίδημα ή εκροή από τις θηλές. Επί του παρόντος δεν είναι σαφές εάν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες και μακροπρόθεσμης χρήσης της δουταστερίδης. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με το Duodart. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν την διαθέσιμη πληροφορία για τα ξεχωριστά συστατικά. *Δουταστερίδη* Για πληροφορίες σχετικά με την μείωση των επιπέδων PSA στον ορό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δουταστερίδη και οδηγίες σχετικά με την ανίχνευση προστατικού καρκίνου, βλέπε 4.4. *Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης* Η δουταστερίδη αποβάλλεται κυρίως με μεταβολισμό. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός αυτός καταλύεται από το CYP3A4 και CYP3A5. Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4. Πάντως σε μία φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, οι συγκεντρώσεις της δουταστερίδης στον ορό ήταν κατά μέσο όρο 1.6 έως 1.8 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, σε ένα μικρό αριθμό ασθενών που αντιμετωπίσθηκαν ταυτόχρονα με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (μέτριους αναστολείς του CYP3A4 και αναστολείς της P-glycoprotein) από ότι σε άλλους ασθενείς. Συνδυασμός για μεγάλο χρονικό διάστημα της δουταστερίδης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη χορηγούμενη από το στόμα) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δουταστερίδης στον ορό. Επί πλέον αναστολή της 5-α αναγωγάσης λόγω αυξημένης έκθεσης στη δουταστερίδη δεν είναι πιθανή. Πάντως μείωση στη συχνότητα λήψης της δουταστερίδης μπορεί να εξετασθεί εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να σημειωθεί ότι στη περίπτωση αναστολής του ενζύμου ο μεγάλος χρόνος ημιζωής μπορεί να παραταθεί περαιτέρω και μπορεί να χρειασθούν περισσότερο από 6 μήνες συγχορήγησης πριν επιτευχθεί νέα κατάσταση ισορροπίας. Χορήγηση 12 g cholestyramine μία ώρα μετά την χορήγηση μίας δόσης 5 mg δουταστερίδης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης. *Επίδραση της δουταστερίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων* Σε μία μικρή μελέτη (n=24) διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς άνδρες, δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της δουταστερίδης (0,5 mg ημερησίως) και ταμσουλοσίνης ή τεραζοσίνης. Σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρχε επίσης ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης. Η δουταστερίδη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης ή διγοξίνης. Αυτό δείχνει ότι η δουταστερίδη δεν αναστέλλει/ επάγει το CYP2C9 ή τον μεταφορέα P- glycoprotein. Μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vitro* δείχνουν ότι η δουταστερίδη δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP3A4. *Ταμσουλοσίνη* Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης με φάρμακα που μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση, περιλαμβανομένων των αναισθητικών παραγόντων, των αναστολέων PDE5 και άλλων ανταγωνιστών των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη υποτασική δράση. Η δουταστερίδη- ταμσουλοσίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους ανταγωνιστές των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων. Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και κετοκοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση της Cmax και AUC της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης κατά ένα συντελεστή 2,2 και 2,8 αντίστοιχα. Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και παροξετίνης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP2D6) οδήγησε σε αύξηση της Cmax και AUC της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης κατά ένα συντελεστή 1,3 και 1,6 αντίστοιχα. Παρόμοια αύξηση ως προς την έκθεση αναμένεται για ασθενείς μεταβολιστές του CYP2D6 συγκριτικά με ισχυρούς μεταβολιστές, όταν συγχορηγούνται με ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Τα αποτελέσματα της συγχορήγησης αναστολέων CYP3A4 και CYP2D6 με υδροχλωρική ταμσουλοσίνη δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά, ωστόσο υπάρχει πιθανότητα για σημαντική αύξηση στην έκθεση σε ταμσουλοσίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης (0,4 mg) και σιμετιδίνης (400 mg κάθε έξι ώρες για έξι ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της κάθαρσης (26%) και αύξηση της AUC (44%) της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Χρειάζεται προσοχή όταν η δουταστερίδη- ταμσουλοσίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σιμετιδίνη. Δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και βαρφαρίνης. Αποτελέσματα από περιορισμένες *in vitro* και *in vivo* μελέτες δεν παρέχουν πειστικές αποδείξεις. Η δικλοφενάκη και η βαρφαρίνη, ωστόσο, ενδέχεται να αυξήσουν τον ρυθμό αποβολής της ταμσουλοσίνης. Χρειάζεται προσοχή με την ταυτόχρονη χορήγηση βαρφαρίνης με υδροχλωρική ταμσουλοσίνη. Δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις όταν η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με είτε ατενολόλη, εναλαπρίλη, νιφεδιπίνη ή θεοφυλλίνη. Η συγχορήγηση φουροσεμίδης ρίχνει τα επίπεδα ταμσουλοσίνης στο πλάσμα, αλλά καθώς τα επίπεδα παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, η δοσολογία δεν χρειάζεται να ρυθμιστεί. *In vitro* ούτε η διαζεπάμη ούτε η προπρανολόλη, τριχλωρομεθειαζίδη, χλωρμαδινόνη, αμιτριπτυλίνη, δικλοφενάκη, γλιβενκλαμίδη και η σιμβαστατίνη μεταβάλλουν το ελεύθερο κλάσμα της ταμσουλοσίνης στο ανθρώπινο πλάσμα. Ούτε η ταμσουλοσίνη μεταβάλλει τα ελεύθερα κλάσματα της διαζεπάμης, προπρανολόλης, τριχλωρομεθειαζίδης και της χλωρμαδινόνης. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** Η χρήση του Duodart στις γυναίκες αντενδείκνυται. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την διερεύνηση της επίδρασης του Duodart στην εγκυμοσύνη, τον θηλασμό και την γονιμότητα. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν την διαθέσιμη πληροφορία από μελέτες με τα ξεχωριστά συστατικά (βλέπε παράγραφο 5.3). Εγκυμοσύνη Όπως και άλλοι αναστολείς της 5α αναγωγάσης η δουταστερίδη αναστέλλει την μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη, και ενδέχεται εάν χορηγηθεί σε γυναίκα που εγκυμονεί άρρεν έμβρυο, να εμποδίσει την φυσιολογική ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του εμβρύου (βλέπε παράγραφο 4.4). Μικρά ποσά δουταστερίδης έχουν ανιχνευθεί στο σπέρμα σε άτομα που έλαβαν δουταστερίδη. Δεν είναι γνωστό εάν άρρεν έμβρυο να επηρεασθεί αρνητικά εάν η μητέρα του εκτεθεί σε σπέρμα ασθενούς ο οποίος λαμβάνει δουταστερίδη (ο κίνδυνος του οποίου είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια των πρώτων 16 εβδομάδων της κύησης). Όπως με όλους τους αναστολείς της 5α αναγωγάσης, όταν η σύντροφος του ασθενή είναι, ή μπορεί να μείνει έγκυος, συνιστάται όπως ο ασθενής αποφεύγει έκθεση της συντρόφου του στο σπέρμα με τη χρήση προφυλακτικού. Η χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε θηλυκούς έγκυους αρουραίους και κονίκλους δεν έδειξε κίνδυνο για το έμβρυο. Για πληροφορίες σε προκλινικά δεδομένα βλέπε παράγραφο 5.3. Θηλασμός Δεν είναι γνωστό εάν η δουταστερίδη ή η ταμσουλοσίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Γονιμότητα Η δουταστερίδη έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει τα χαρακτηριστικά του σπέρματος (μείωση του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, του όγκου του σπέρματος και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων) σε υγιείς άνδρες (βλέπε παράγραφο 5.1). Η πιθανότητα μειωμένης ανδρικής γονιμότητας δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Η επίδραση της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ή στη λειτουργία των σπερματοζωαρίων δεν έχει αξιολογηθεί. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις δράσεις του Duodart στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανή εμφάνιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με ορθοστατική υπόταση όπως ζάλη, όταν λαμβάνουν το Duodart. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Τα δεδομένα που παρουσιάζονται σχετίζονται με τη συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης από την ανάλυση στοιχείων 4 ετών της μελέτης CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), μία σύγκριση δουταστερίδης 0,5mg και ταμσουλοσίνης 0,4mg μία φορά την ημέρα για τέσσερα έτη, ως συγχορήγηση ή ως μονοθεραπεία. Έχει αποδειχθεί βιοισοδυναμία Duodart με συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Παρατίθεται επίσης πληροφορία για το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των ξεχωριστών συστατικών (δουταστερίδη και ταμσουλοσίνη). Να σημειωθεί ότι όχι όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τα επιμέρους συστατικά έχουν αναφερθεί με το Duodart και αυτές συμπεριλαμβάνονται για πληροφορία του συνταγογράφου. Δεδομένα από την 4ετή Μελέτη CombAT έχουν δείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σχετιζόμενης με το φάρμακο κατά την κρίση του ερευνητή, κατά τη διάρκεια του πρώτου, δεύτερου, τρίτου και τέταρτου έτους θεραπείας αντίστοιχα ήταν 22%, 6%, 4% και 2% για την θεραπεία συνδυασμού δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης, 15%, 6%, 3% και 2% για την μονοθεραπεία με δουταστερίδη και 13%, 5%, 2% και 2% για την μονοθεραπεία με ταμσουλοσίνη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού στο πρώτο έτος θεραπείας, οφειλόταν στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του αναπαραγωγικού συστήματος, συγκεκριμένα των διαταραχών εκσπερμάτισης που παρατηρήθηκε σε αυτή την ομάδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο κατά την κρίση του ερευνητή έχουν αναφερθεί με συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση του 1% κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας στην Μελέτη CombAT. Οι κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σε ΚΥΠ και η μελέτη REDUCE φαίνονται στον παρακάτω πίνακα. Επιπροσθέτως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την ταμσουλοσίνη παρακάτω βασίζονται σε πληροφορίες που είναι διαθέσιμες δημοσίως στο κοινό. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται συνδυασμένη θεραπεία. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναγνωρίσθηκε από κλινικές δοκιμές: Συχνές: >1/100 έως <1/10, Όχι συχνές: >1/1000 έως 1/100, Σπάνιες: >1/10,000 έως <1/1000, Πολύ σπάνιες: <1/10,000. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Δουταστερίδη+ ταμσουλοσίνη[a]	Δουταστερίδη	Ταμσουλοσίνη[γ]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συγκοπή	-	-	Σπάνια
	Ζάλη	Συχνή	-	Συχνή
	Κεφαλαλγία	-	-	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανεπάρκεια (Σύνθετος όρος[1])	Όχι συχνή	Όχι συχνή[δ]	-
	Αίσθημα παλμών	-	-	Όχι συχνή
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ρινίτιδα	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα	-	-	Όχι συχνή
	Διάρροια	-	-	Όχι συχνή
	Ναυτία	-	-	Όχι συχνή
	Έμετος	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αγγειοοίδημα	-	-	Σπάνια
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	-	-	Πολύ σπάνια
	Κνίδωση	-	-	Όχι συχνή
	Εξάνθημα	-	-	Όχι συχνή
	Κνησμός	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πριαπισμός	-	-	Πολύ σπάνια
	Στυτική δυσλειτουργία[3]	Συχνή	Συχνή[β]	-
	Επηρεασμένη (μειωμένη) libido[3]	Συχνή	Συχνή[β]	-
	Διαταραχές εκσπερμάτισης[3]	Συχνή	Συχνή[β]	Συχνή
	Διαταραχές του μαστού[2]	Συχνή	Συχνή[β]	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	-	-	Όχι συχνή

α. Δουταστερίδη + ταμσουλοσίνη από τη μελέτη CombAT –η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με την πάροδο του χρόνου θεραπείας από το έτος 1 έως το έτος 4. β. Δουταστερίδη από κλινικές μελέτες μονοθεραπείας της ΚΥΠ. γ. Ταμσουλοσίνη από το Βασικό προφίλ ασφαλείας της ταμσουλοσίνης στην ΕΕ. δ. Μελέτη REDUCE (βλέπε παράγραφο 5.1). [1]. Ο σύνθετος όρος καρδιακή ανεπάρκεια αποτελείται από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ, οξεία ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, κοιλιακή ανεπάρκεια, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια. [2]. Περιλαμβάνει ευαισθησία του μαστού και μεγέθυνση του μαστού.[3]. Αυτές οι σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη θεραπεία με δουταστερίδη (περιλαμβανομένης της μονοθεραπείας και του συνδυασμού με ταμσουλοσίνη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιμείνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος της δουταστερίδης σε αυτήν την επιμονή δεν είναι γνωστός. ΑΛΛΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ Η μελέτη REDUCE αποκάλυψε μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη Gleason 8-10 στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).). Δεν έχει τεκμηριωθεί εάν η δράση της δουταστερίδης να μειώσει τον όγκο του προστάτη, ή παράγοντες σχετιζόμενοι με την μελέτη, επηρέασαν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Το παρακάτω έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος: καρκίνος του μαστού σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.4). Στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παγκοσμίως αναγνωρίστηκαν από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία· επομένως η πραγματική τους συχνότητα είναι άγνωστη. Δουταστερίδη Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Μη γνωστές: Αλλεργικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του εξανθήματος, κνησμού, κνίδωσης, τοπικού οιδήματος και αγγειοοιδήματος Ψυχιατρικές διαταραχές Μη γνωστές: Κατάθλιψη **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** Όχι συχνές: Αλωπεκία (κυρίως απώλεια σωματικού τριχώματος), υπερτρίχωση Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές μαστού Μη γνωστές: Πόνος των όρχεων και οίδημα των όρχεων Ταμσουλοσίνη **Κατά τη διάρκεια επιτήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφορές του Διεγχειρητικού Συνδρόμου της χαλαρής ίριδας (IFIS) κατά τη διάρκεια εγχείρισης καταρράκτη έχουν συσχετισθεί με ανταγωνιστές των άλφα, αδρενεργικών υποδοχέων, περιλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπροσθέτως, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία, ταχυκαρδία, δύσπνοια, επίσταξη, θαμπή όραση, οπτική έκπτωση, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, διαταραχές εκσπερμάτισης, παλίνδρομη εκσπερμάτιση, αποτυχία εκσπερμάτισης και ξηροστομία έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση ταμσουλοσίνης. Η συχνότητα των συμβάντων και ο ρόλος της ταμσουλοσίνης ως προς την αιτιολογική συσχέτιση δεν μπορεί να προσδιορισθεί με ασφάλεια.** Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr). **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με Duodart. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία για τα επιμέρους συστατικά. *Δουταστερίδη* Σε μελέτες της δουταστερίδης επί εθελοντών, χορηγήθηκε δουταστερίδη σε μία ημερήσια δόση έως 40 mg (80πλάσια της θεραπευτικής) επί 7 ημέρες, χωρίς ουσιώδη προβλήματα ασφάλειας. Σε κλινικές μελέτες, χορηγήθηκαν δόσεις 5 mg ημερησίως επί 6 μήνες χωρίς επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που παρατηρήθηκαν με την θεραπευτική δόση του 0,5 mg. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την δουταστερίδη, επομένως, σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας θα πρέπει να χορηγούνται τα ενδεδειγμένα συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. *Ταμσουλοσίνη* Έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με 5 mg υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Παρατηρήθηκε οξεία υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση 70 mm Hg), έμετος και διάρροια, τα οποία αντιμετωπίσθηκαν με αποκατάσταση υγρών και ο ασθενής μπόρεσε να εξέλθει του νοσοκομείου την ίδια ημέρα. Σε περίπτωση οξείας υπότασης που εμφανίζεται μετά από υπερδοσολογία θα πρέπει να προσφέρεται καρδιολογική υποστήριξη. Η αρτηριακή πίεση μπορεί να αποκατασταθεί και οι σφύξεις να επανέλθουν στο φυσιολογικό ρυθμό ξαπλώνοντας τον ασθενή. Εάν αυτό δεν βοηθά τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν παράγοντες που αυξάνουν τον όγκο του αίματος και εάν είναι απαραίτητο, αγγειοσυσταλτικά φάρμακα. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Η αιμοδιάλυση είναι απίθανο να βοηθήσει καθώς η ταμσουλοσίνη συνδέεται πολύ έντονα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μπορεί να ληφθούν μέτρα για να εμποδίσουν την απορρόφηση, όπως είναι η πρόκληση εμέτου. Όταν πρόκειται για μεγάλες ποσότητες, μπορεί να εφαρμοστεί πλύση στομάχου και ενεργός άνθρακας και να χορηγηθεί ένα ωσμωτικό υπακτικό, όπως το θειικό νάτριο. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** GlaxoSmithKline α.ε.β.ε., Λεωφ. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Τηλ. 210 6882100 **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 286320102. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 13-7-2016 Λ.Τ. : 27,23 € % επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 75% Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του εντύπου/καταχώρησης. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων. Για περισσότερες πληροφορίες ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών απευθυνθείτε στην εταιρία στο τηλέφωνο 210 6882100.

DUODART

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Διαταραχή ήπατος		Μη γνωστές*	
Μη φυσιολογικές τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας		Μη γνωστές*	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Κνησμός	Όχι συχνές	Σπάνιες*	Όχι συχνές
Εξάνθημα προδιαβρωσικό		Όχι συχνές	
Εξάνθημα		Σπάνιες*	Όχι συχνές
Κνίδωση		Πολύ σπάνιες*	Όχι συχνές
Αγγειοοίδημα		Πολύ σπάνιες*	Σπάνιες
Σύνδρομο Stevens-Johnson			Πολύ σπάνιες
Πολύμορφο ερύθημα		Πολύ σπάνιες*	Μη γνωστές*
Αποφολιδωτική δερματίτιδα		Μη γνωστές*	Μη γνωστές*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Μυική αδυναμία		Μη γνωστές*	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Επίσχεση ούρων***	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Δυσκολία στην ούρηση		Όχι συχνές	
Νεφρική δυσλειτουργία		Μη γνωστές*	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			
Διαταραχές εκσπερμάτισης συμπεριλαμβανομένων πολύνοσης εκσπερμάτισης και απουσίας εκσπερμάτισης	Συχνές		Συχνές
Priapismos			Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Κόπωση	Συχνές	Όχι συχνές	
Περιφερικό οίδημα		Όχι συχνές	
Εξασθένιση			Όχι συχνές

#: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση σολιφενασίνης και ταμσουλοζίνης που περιλαμβάνονται σε αυτό τον πίνακα είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στην «Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος» και των δύο προϊόντων. *: Από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Επειδή αυτά τα συθέσμητα καταγεγραμμένα συμβάρατα είναι από την παγκόσμια εμπειρία μετά την κυκλοφορία, η συχνότητα των συμβαμάτων και ο ρόλος της σολιφενασίνης ή ταμσουλοζίνης και η αιτιώδη συνάφειά τους δεν μπορεί να εκτιμηθούν με αξιοπιστία. **: Από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης καταρράκτη και γλαυκώματος. ***: Βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. *Μακροπρόθεσμη ασφάλεια του Vesomni:* Το προφίλ των ανεπιθύμητων επιδράσεων που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία έως 1 χρόνο ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων. Το προϊόν είναι καλά ανεκτό και δεν έχουν συσχετιστεί ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μακροχρόνια χρήση. *Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:* Για επίσχεση ούρων βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. *Ηλικιωμένοι:* Η θεραπευτική ένδειξη του Vesomni, μέτριο έως σοβαρό συμπτώματα αποθήκευσης (επειακτικότητα, συχνουρία) και ούρησης σχετιζόμενα με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH), είναι μια νόσος που επηρεάζει τους ηλικιωμένους άνδρες. Η κλινική ανάπτυξη του Vesomni έχει πραγματοποιηθεί σε ασθενείς 45-91 ετών, με μέσο όρο ηλικίας 65 ετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον ηλικιωμένο πληθυσμό ήταν παρόμοιες με το νεότερο σε ηλικία πληθυσμό. *Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:* Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση αδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω: **Ελλάδα**, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585 , Ιστότοπος: http://www.eof.gr. **4.9 Υπερδοσολογία:** *Συμπτώματα:* Η υπερδοσολογία με συνδυασμό σολιφενασίνης και ταμσουλοζίνης μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις καθώς και οξεία υπόταση. Η μέγιστη δόση που ελήφθη τυχαία κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης αντιστοιχούσε σε 126 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης και 5,6 mg υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης. Αυτή η δόση ήταν καλά ανεκτή, με ήπια έξαρσοπαία για 16 ημέρες ως η μόνη αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. *Θεραπεία: Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με σολιφενασίνη και ταμσουλοζίνη,* πρέπει να χορηγείται ενεργός άνθρακας. Γαστρική πλύση είναι χρήσιμη εάν εκτελείται μέσα σε 1 ώρα, αλλά δεν πρέπει να προκαλείται έμετος. Όπως με τα άλλα αντιχολινεργικά, τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας λόγω του συστατικού σολιφενασίνη μπορούν να αντιμετωπίζονται ως ακολούθως: - Σοβαρές κεντρικές αντιχολινεργικές επιδράσεις όπως παραισθήσεις ή έντονη διέγερση: αντιμετώπιση με φυσοστιγμίνη ή καρβαχόλη. - Σπασμοί ή έντονη διέγερση: αντιμετώπιση με βενζοδιαζεπίνες. - Αναπνευστική ανεπάρκεια: αντιμετώπιση με μηχανική αναπνοή. - Ταχυκαρδία: αντιμετώπιση ανάλογα με τα συμπτώματα, αν χρειαστεί. Οι βήτα-αναστολείς πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, δεδομένου ότι η ταυτόχρονη υπερδοσολογία με ταμσουλοζίνη θα μπορούσε να προκαλέσει δυνητικά σοβαρή υπόταση. - Επίσχεση ούρων: αντιμετώπιση με καθετηριασμό. Όπως και με άλλα αντιμουσκαρινικά φάρμακα, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με γνωστό κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT (π.χ. υποκαλιαιμία, βραδυκαρδία και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT) και σχετικές προϋπάρχουσες καρδιακές νόσους (π.χ., ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Οξεία υπόταση, η οποία μπορεί να συμβεί μετά από υπερδοσολογία λόγω του συστατικού ταμσουλοζίνη, πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Αμυδαλίνη είναι απίθανο να προσφέρει βοήθεια, εφόσον η ταμσουλοζίνη είναι σε πολύ μεγάλο βαθμό συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαγωνιστές των α-αδρενεργικών υποδοχέων. Κωδικός ATC: G04CA53. *Μηχανισμός δράσης:* Το Vesomni είναι ένα δισκίο συνδυασμού σταθερών δόσεων που περιέχει δύο δραστικές ουσίες, σολιφενασίνη και ταμσουλοζίνη. Τα φάρμακα αυτά έχουν ανεξάρτητους και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης στη θεραπεία των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα αποθήκευσης. Η σολιφενασίνη είναι ένας ανταγωνιστικός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων και δεν έχει σχετική συγγένεια με διάφορους άλλους υποδοχείς, ένζυμα και με τους διαύλους ιόντων που εξετάστηκαν . Η σολιφενασίνη έχει την υψηλότερη συγγένεια με τους μουσκαρινικούς Μ3-υποδοχείς, ακολουθούμενη από εκείνη με τους μουσκαρινικούς Μ1- και Μ2-υποδοχείς. Η ταμσουλοζίνη είναι ένας ανταγωνιστής των α1-αδρενεργικών υποδοχέων (AR). Συνδέεται εκλεκτικά και ανταγωνιστικά με τους μετασυναπτικούς α1-αδρενεργικούς υποδοχείς, ειδικότερα στους υποτύπους α1A και α1D και είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής των ιστών του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. *Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:* Τα δισκία Vesomni αποτελούνται από δύο δραστικές ουσίες με ανεξάρτητες και συμπληρωματικές επιδράσεις στα συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα αποθήκευσης: Η σολιφενασίνη βελτιώνει προβλήματα στη λειτουργία της αποθήκευσης που σχετίζονται με μη-νευρογενικούς ενεργοποιημένους Μ3-υποδοχείς της ελεύθερης ακετυλοχολίνης στην κύστη. Η μη νευρωνική ελεύθερη ακετυλοχολίνη ευαισθητοποιεί την ουροθηλική αισθητήρια λειτουργία και εκδηλώνεται ως έπειξη για ούρηση και συχνουρία. Η ταμσουλοζίνη βελτιώνει τα συμπτώματα ούρησης (αυξάνει τον μέγιστο ρυθμό ροής ούρων), ανακουφίζοντας την απόφραξη μέσω χαλάρωσης του λείου μυός στον προστάτη, του αυχένα της κύστης και της ουρήθρας. Επίσης, βελτιώνει τα συμπτώματα αποθήκευσης. *Κλινικά αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:* Η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε σε μια πιλοτική μελέτη φάσης 3 σε ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό (LUTS) που σχετίζονται με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH) και με συμπτώματα ούρησης (αποφρακτικά) και που βρίσκονται τουλάχιστον στο επόμενο επίπεδο συμπτωμάτων αποθήκευσης (ερεθιστικά): ≥ 8 συρήσεις ανά 24 ώρες και ≥ 2 επεισόδια επιτακτικότητας ανά 24 ώρες. Το Vesomni έδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την αρχή έως το τέλος της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δύο κύρια τελικά σημεία, το συνολικό International Prostate Symptom Score (IPSS) και το Total Urgency and Frequency Score, και στα δευτερεύοντα τελικά σημεία της επιτακτικότητας, της συχνότητας ούρησης, του μέσου αποβαλλόμενου όγκου ούρων ανά ούρηση, της νυκτουρίας, στην επιμέρους βαθμολογία του IPSS ούρησης, στην επιμέρους βαθμολογία του IPSS αποθήκευσης, στο IPSS ποιότητας ζωής (QoL), στη βαθμολογία Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) και στη βαθμολογία OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL), συμπεριλαμβανομένων όλων των επιμέρους βαθμολογιών (την αντιμετώπιση, την ανησυχία, τον ύπνο και την κοινωνικότητα). Το Vesomni έδειξε μεγαλύτερη βελτίωση συγκρινόμενο με τα δισκία ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) στη συνολική βαθμολογία επιτακτικότητας και συχνότητας ούρησης (Total Urgency and Frequency Score), καθώς και στη συχνότητα ούρησης, στο μέσο αποβαλλόμενο όγκο ούρων ανά ούρηση και στην επιμέρους βαθμολογία του IPSS αποθήκευσης. Αυτά συνοδεύτηκε από σημαντικές βελτιώσεις στα IPSS QoL και στη συνολική βαθμολογία περιλαμβανομένων όλων των αποβαθμολογιών των OAB-Q HRQoL. Επιπλέον, το Vesomni ήταν μη κατώτερο των δισκίων ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) επί του συνόλου IPSS ($p < 0,001$), όπως αναμενόταν. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Vesomni: Οι παρακάτω πληροφορίες παρουσιάζουν τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μετά από πολλαπλές δόσεις Vesomni. Μία πολλαπλή δόση σε σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας έδειξε ότι η χορήγηση του Vesomni έχει ως αποτέλεσμα ανάλογη έκθεση με εκείνη της συγχορήγησης των ξεχωριστών δισκίων σολιφενασίνης και ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) της ίδιας δόσης. *Απορρόφηση:* Μετά από πολλαπλές δόσεις Vesomni, ο tmax της σολιφενασίνης κυμάνθηκε μεταξύ 4,27 ώρες και 4,76 ώρες σε διαφορετικές μελέτες, ο tmax της ταμσουλοζίνης κυμάνθηκε μεταξύ 3,47 ώρες και 5,65 ώρες. Οι αντίστοιχες τιμές Cmax της σολιφενασίνης κυμάνθηκαν μεταξύ 26,5 ng/mL και 32,0 ng/mL, ενώ η Cmax της ταμσουλοζίνης κυμάνθηκε μεταξύ 6,56 ng/mL και 13,3 ng/mL. Οι τιμές AUC της σολιφενασίνης κυμάνθηκαν μεταξύ 528 ng.h/mL και 601 ng.h/mL, και της ταμσουλοζίνης μεταξύ 97,1 ng.h/mL και 222 ng.h/mL. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σολιφενασίνης είναι περίπου 90%, ενώ για την ταμσουλοζίνη υπολογίζεται να απορροφηθεί το 70% έως 79%.

Σε μία μελέτη για την επίδραση της τροφής που χορηγήθηκε εφάπαξ δόση Vesomni υπό συνθήκες νηστείας, μετά από ένα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας πρωινό και μετά από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό. Μετά από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό, παρατηρήθηκε μία αύξηση 54% στη Cmax για το συστατικό ταμσουλοζίνη του Vesomni σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, ενώ η AUC αυξήθηκε κατά 33%. Μια χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας πρωινό δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συστατικού σολιφενασίνη δεν επηρεάστηκαν ούτε από ένα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλής θερμιδικής αξίας πρωινό, ούτε από ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας πρωινό. Η ταυτόχρονη χορήγηση σολιφενασίνης και δισκίων ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) οδήγησε σε αύξηση 1,19-φορές της Cmax και σε αύξηση 1,24-φορές της AUC της ταμσουλοζίνης σε σύγκριση με την AUC των δισκίων ταμσουλοζίνης (Omnic Tocas) όταν χορηγήθηκαν ξεχωριστά. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη για την επίδραση της ταμσουλοζίνης στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης. *Αποβολή:* Μετά από μια εφάπαξ χορήγηση Vesomni, ο t1/2 της σολιφενασίνης κυμάνθηκε από 49,5 ώρες σε 53,0 ώρες και ο t1/2 της ταμσουλοζίνης από 12,8 ώρες σε 14,0 ώρες. Πολλαπλές δόσεις βεραπαμίλης 240 mg q.d. συγχορηγήθηκαν με Vesomni με αποτέλεσμα μια αύξηση 60% στη Cmax και 63% στην AUC για τη σολιφενασίνη, ενώ για την ταμσουλοζίνη η Cmax αυξήθηκε κατά 115% και η AUC κατά 122%. Οι αλλαγές στη Cmax και την AUC δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων της φάσης 3 έδειξε ότι η δικαιολογημένη μεταξύ των ατόμων στη φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης σχετίστηκε με τις διαφορές στην ηλικία, το ύψος και τις συγκεντρώσεις της α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης στο πλάσμα. Μια αύξηση στην ηλικία και την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη συσχετίστηκε με μία αύξηση στην AUC, ενώ μια αύξηση στο ύψος συσχετίστηκε με μία μείωση στην AUC. Οι ίδιοι παράγοντες οδήγησαν σε παρόμοιες αλλαγές στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης. Επιπλέον, οι αυξήσεις στην γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση σχετίστηκαν με υψηλότερες τιμές AUC. Αυτές οι αλλαγές στην AUC δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Οι πληροφορίες από τις επιμέρους δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως ενσία αντότητα προϊόντων, αλοκληρώνουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Vesomni: Σολιφενασίνη: *Απορρόφηση:* Για τα δισκία σολιφενασίνης, ο tmax είναι ανεξάρτητος από τη δόση και εμφανίζεται 3 έως 8 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις. Η αύξηση των Cmax και AUC σε αναλογία με τη δόση κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 40 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 90%. *Κατανομή:* Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της σολιφενασίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 600 L. Περίπου το 98% της σολιφενασίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. *Βιομετασχηματισμός:* Η σολιφενασίνη έχει χαμηλό φαινόμενο πρώτης διόδου, εφόσον μεταβολίζεται αργά. Η σολιφενασίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ, κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2D6. Η συστηματική κάθαρση της ταμσουλοζίνης είναι περίπου 2,9 L/h. Η περισσότερη ταμσουλοζίνη είναι παρούσα στο πλάσμα, με τη μορφή αμετάβλητης δραστικής ουσίας. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν ήταν περισσότερο ενεργός από το αρχικό συστατικό. *Αποβολή:* Μετά από μία εφάπαξ δόση 0,2 mg [14C-επισημασμένης]-ταμσουλοζίνης, μετά από 1 εβδομάδα περίπου το 76% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και το 21% στα κόπρανα. Στα ούρα, περίπου το 9% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε ως αμετάβλητη ταμσουλοζίνη, περίπου το 16% ως θειικό άλας της ο-αποεθυλιωμένης ταμσουλοζίνης, και το 8% ως ο-αθοξυφαινοξυ οξικό οξύ. **Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών:** *Ηλικιωμένοι:* Σε κλινικές φαρμακολογικές και βιοφαρμακευτικές μελέτες, η ηλικία των ατόμων κυμαινόταν μεταξύ 19 και 79 ετών. Μετά τη χορήγηση του Vesomni, οι υψηλότερες μέσες τιμές έκθεσης βρέθηκαν σε ηλικιωμένα άτομα, αν και υπήρξε μια σχεδόν πλήρης επικάλυψη με μεμονωμένες τιμές που βρέθηκαν σε νεότερα άτομα. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τα πληθυσμιακά δεδομένα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης στη φάση 2 και 3. Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς. *Νεφρική δυσλειτουργία:* Vesomni: Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική του Vesomni δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες των μεμονωμένων συστατικών σχετικά με τη νεφρική δυσλειτουργία. Σολιφενασίνη: Οι AUC και Cmax της σολιφενασίνης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από αυτές των υγιών εθελοντών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min), η έκθεση σε σολιφενασίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από ό, τι στους ελέγχους, με αυξήσεις στη Cmax της τάξης του 30%, στην AUC πάνω από 100% και στον t1/2 πάνω από 60%. Μια στατιστικά σημαντική σχέση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην κάθαρση της κρεατινίνης και στην κάθαρση της σολιφενασίνης. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση δεν έχει μελετηθεί. Ταμσουλοζίνη: Η φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης έχει συγκριθεί σε 6 ασθενείς με ήπια έως μέτρια (30 ≤CrCl < 70 mL/min/1,73 m2) ή σοβαρή (< 30 mL/min/1,73 m2) νεφρική δυσλειτουργία και σε 6 υγιή άτομα (CrCl > 90 mL/min/1,73 m2). Ενώ μια αλλαγή στη συνολική συγκέντρωση της ταμσουλοζίνης στο πλάσμα παρατηρήθηκε ως αποτέλεσμα της μεταβολλόμενης δέσμευσης με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, η συγκέντρωση της μη δεσμευμένης υδρομωρικής ταμσουλοζίνης (δραστική), καθώς και η εγγενής κάθαρση, παρέμειναν σχετικά σταθερές. Ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (CrCl < 10 mL/min/1,73 m2) δεν έχουν μελετηθεί. *Ηπατική δυσλειτουργία:* Vesomni: Το Vesomni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αλλά αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική του Vesomni δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες των μεμονωμένων συστατικών σχετικά με την ηπατική δυσλειτουργία. Σολιφενασίνη: Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9), η Cmax δεν επηρεάστηκε, η AUC αυξήθηκε κατά 60% και ο t½ διπλασιάστηκε. Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Ταμσουλοζίνη: Η φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης έχει συγκριθεί σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) και σε 8 υγιείς εθελοντές. Ενώ παρατηρήθηκε μια αλλαγή στη συνολική συγκέντρωση της ταμσουλοζίνης στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της μεταβολλόμενης δέσμευσης με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, η συγκέντρωση της μη δεσμευμένης ταμσουλοζίνης (δραστική) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με μόνο μια μέτρια (32%) αλλαγή στην εγγενή κάθαρση της μη δεσμευμένης ταμσουλοζίνης. Η ταμσουλοζίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:** Μη-κλινικές μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί με Vesomni. Οι δραστικές ουσίες, σολιφενασίνη και ταμσουλοζίνη έχουν αξιολογηθεί εκτενως ξεχωριστά σε δοκιμές τοξικότητας σε ζώα και τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με τις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονιδιοτοξικότητας και ενδογενούς καρκινογόνου δράσης και δεν εγείρουν ανησυχίες για την ενίσχυση ή τη συνέργεια των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν η σολιφενασίνη και η ταμσουλοζίνη χορηγούνται σε συνδυασμό. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων**: Μαννιτόλη (E421), Μαλτόζη, Πολυαιθυλενογλυκόλη 7.000.000, Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, Μαγνήσιο, στεατικό (E470b), Βουτυλιωδοξυτολουένιο (E321), Καλλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου (E551), Υπρομελλόζη (E464), Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172). **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 3 χρόνια. **6.4 Ιδιαίτερες προφολάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Συσκευασίες με κυψέλες αλουμινίου που περιέχουν 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ή 200 δισκία. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης :** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους κοινόκυστες σχετικές διατάξεις. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Astellas Pharmaceuticals AEBE,** *Λεγραλάου* 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα - Ελλάδα, Τηλ. : 210 8189900. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 50321/11-6-2014. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιουνίου 2014. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

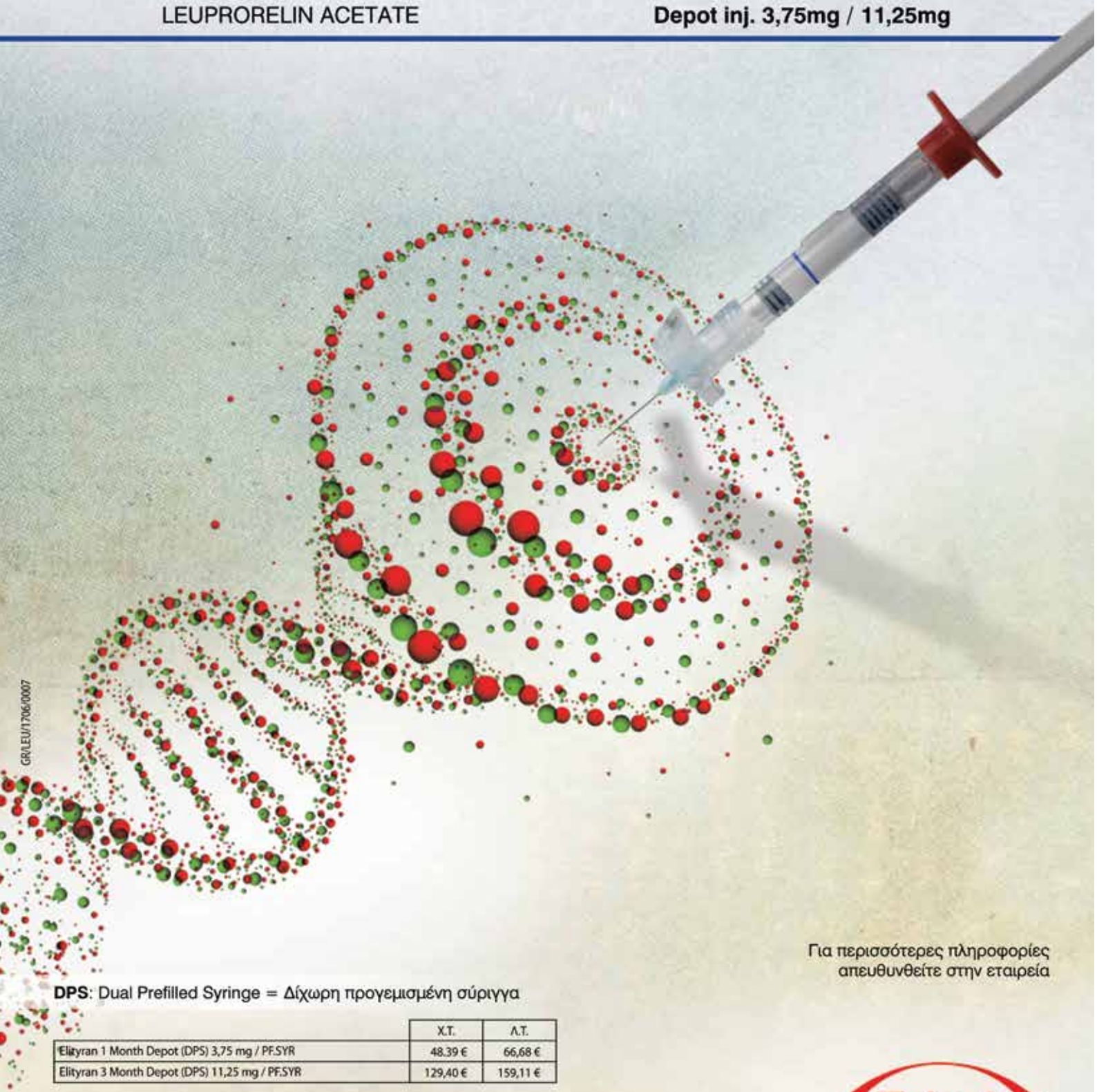
Α.Τ: 44.37€

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφερετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την **«ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

ELITYRAN® DPS

LEUPRORELIN ACETATE

Depot inj. 3,75mg / 11,25mg



GR/LEU/1706/0007

Για περισσότερες πληροφορίες
απευθυνθείτε στην εταιρεία

DPS: Dual Prefilled Syringe = Δίχωρη προγεμισμένη σύριγγα

	Χ.Τ.	Λ.Τ.
Elityran 1 Month Depot (DPS) 3,75 mg / PF.SYR	48.39 €	66,68 €
Elityran 3 Month Depot (DPS) 11,25 mg / PF.SYR	129,40 €	159,11 €

Χορηγείται με ιατρική συνταγή

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Takeda

Monumental Plaza, Κτήριο Γ΄, Λ. Κηφισίας 44, Μαρούσι, 151 25 Αθήνα,
τηλ.: 210 6387800, fax: 210 6387801
www.takeda.gr

Vesomni

astellas

Ανακτήστε τον έλεγχο[1]

Toviaz®

fesoterodine fumarate

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ύφεση υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με τοσοδεινη, η πλειονότητα παρουσίασε ύφεση μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με τοσοδεινη.[1]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]