



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
«ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

### ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ 338<sup>η</sup>

Σήμερα, την **22<sup>η</sup> Ιανουαρίου 2021**, ημέρα **Παρασκευή** και ώρα **13:00** μεσημβρινή, στην αίθουσα του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου, κατόπιν προσκλήσεως του Προέδρου του Ε.Σ., συνήλθαν τα παρακάτω μέλη του Ε.Σ. :

Παρόντες:

1	Γκριμπίζης Γρηγόριος	Καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας	Πρόεδρος
2	Ρούντολφ Γιομπστ	Διευθυντής Νευρολογίας	Μέλος
3	Μπομπότης Γεώργιος	Διευθυντής Καρδιολογίας	Μέλος
4	Γκαγκάλης Αστέριος	Επιμ. Α΄ Γαστρεντερολόγος	Μέλος
5	Τσιβίκη Αναστασία	Νοσηλεύτρια ΠΕ	Μέλος
6	Τζουανοπούλου Νικολίτσα	ΤΕ Εποπτών Δημόσιας Υγείας	Μέλος

Αφού διαπιστώθηκε απαρτία συζητήθηκαν τα παρακάτω θέματα της Ημερήσιας Διάταξης:



## ΘΕΜΑ 1<sup>ο</sup> : ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

### ΘΕΜΑ 1.3<sup>ο</sup> : ΕΓΚΡΙΣΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

Το Ε.Σ. αφού έλαβε υπ' όψιν του το υπ' αριθ. πρωτ. 875/15-12-2020 έγγραφο του Καθηγητή κ.Κωνσταντίνου Χατζημουρατίδη, Διευθυντή της Β' Ουρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. του Νοσοκομείου μας, σχετικά με την έγκριση διεξαγωγής της προοπτικής, πιλοτικής, μη-παρεμβατικής μελέτης με τίτλο: «Χρήση αλλαντικής τοξίνης τύπου Α σε νευρογενή και ιδιοπαθή υπερδρασθήρια ουροδόχο κύστη: μελέτη επίδρασης σε παράγοντες φλεγμονής στα ούρα και συσχέτισης με ουρολοιμώξεις», με **Κωδικό Αναφοράς: 89** και με Κύριο Ερευνητή τον Καθηγητή κ.Απόστολο Αποστολίδη, της Β' Ουρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. του Νοσοκομείου μας

ομόφωνα γνωμοδοτεί

Υπέρ της έγκρισης διεξαγωγής της προοπτικής, πιλοτικής, μη-παρεμβατικής μελέτης με τίτλο: «Χρήση αλλαντικής τοξίνης τύπου Α σε νευρογενή και ιδιοπαθή υπερδρασθήρια ουροδόχο κύστη: μελέτη επίδρασης σε παράγοντες φλεγμονής στα ούρα και συσχέτισης με ουρολοιμώξεις», με **Κωδικό Αναφοράς: 89** και με Κύριο Ερευνητή τον Καθηγητή κ.Απόστολο Αποστολίδη, της Β' Ουρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. του Νοσοκομείου μας και εισηγείται την έγκριση των κάτωθι:

Η μελέτη θα διεξαχθεί στην Β' Ουρολογική Κλινική Α.Π.Θ. του Νοσοκομείου μας, υπό την επίβλεψη και ευθύνη του αιτούντος.

Το Ε.Σ. εγκρίνει τον σκοπό και τους στόχους της μελέτης, όπως περιγράφονται αναλυτικά από τον αιτούντα.

Ο αιτών δηλώνει τα κάτωθι:

- Τα τελευταία 20 χρόνια οι ενέσεις αλλαντικής τοξίνης τύπου Α (BoNT/A) με τη μορφή ενδοκυστικής θεραπείας έχουν επιφέρει «επανάσταση» για την αντιμετώπιση της νευρογενούς αλλά και μη νευρογενούς αιτιολογίας ακράτειας ούρων και άλλων συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό (επιτακτική ούρηση, συχνουρία, νυκτουρία) όταν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακοθεραπεία α' γραμμής ή όταν υπάρχουν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη φαρμακοθεραπεία. Η μέθοδος έχει πλέον λάβει έγκριση (σκεύασμα BOTOX) τόσο για τη νευρογενή ακράτεια ούρων, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και κακώσεις νωτιαίου μυελού κάτωθεν της αυχενικής μοίρας, όσο και για την ιδιοπαθή υπερδρασθήρια κύστη.
- Σημαντικός αριθμός προκλινικών και κλινικών μελετών καταδεικνύουν πιθανή συσχέτιση ανάμεσα σε παράγοντες φλεγμονής, ουρολοιμώξεις και υπερδρασθήρια κύστη. Σε ιστολογικό επίπεδο, κάποιες μελέτες στην ανθρώπινη κύστη έδειξαν απουσία ή ακόμα και σημαντική μείωση ίνωσης μετά από ενδοκυστικές ενέσεις BoNT/A, αλλά και απουσία μεταβολής σε επίπεδο φλεγμονής και οιδήματος. Αντίθετα, σε μοντέλα ζώων με φλεγμονή ουροδόχου κύστης καταδείχτηκε σημαντική μείωση φλεγμονωδών παραγόντων όπως η κυκλοοξυγενάση 2 (COX2) και του υποδοχέα EP4 της [προσταγλανδίνης E2 \(PGE2\)](#), μετά από ενδοκυστική χορήγηση BOTOX. Επιπλέον, μελέτη σε ασθενείς με υπερδρασθήρια ουροδόχο κύστη κατέδειξε σημαντική μείωση των αυξημένων επιπέδων της PGE2 στο αίμα μετά από ενδοκυστική χορήγηση BOTOX.
- Ωστόσο, στην κλινική πράξη η δεύτερη σε συχνότητα ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ανάπτυξη ουρολοιμώξεων, η οποία είναι εμφανής στατιστικά στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπερδρασθήρια κύστη (21% μετά BOTOX έναντι 7% εικονικού φαρμάκου). Στους νευρολογικούς ασθενείς υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία με συστηματικές ανασκοπήσεις να καταγράφουν παρόμοια ποσοστά ουρολοιμώξεων για BOTOX και

- εικονικό φάρμακο, αντίθετα με κλινικές μελέτες που δείχνουν σημαντική μείωση των ουρολοιμώξεων σε ασθενείς με νευρογενή κύστη μετά από ενδοκυστική χορήγηση BOTOX.
- Με βάση τα παραπάνω, ο στόχος της παρούσης έρευνας είναι να διερευνήσουμε αν υπάρχει υπόβαθρο για αυξημένη συχνότητα ουρολοιμώξεων μετά τις ενδοκυστικές ενέσεις BoNT/A, μελετώντας την αντιμικροβιακή άμυνα του ουροποιητικού συστήματος. Για τον σκοπό αυτό, θα ερευνήσουμε την έκφραση υποδοχέων τύπου Toll (~~υποδοχέων~~ (TLR) 2, 4 και 5) στα ούρα ασθενών πριν και μετά την ενδοκυστική ένεση BOTOX αλλά και σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων, καθότι αποτελούν υποδοχείς ανίχνευσης παθογόνων στο ουροποιητικό σύστημα. Επίσης, θα ερευνήσουμε την στρατολόγηση ουδετερόφιλων στο ουροποιητικό σύστημα που ενεργοποιείται όταν πάσχει από λοίμωξη, μέσα από την ανίχνευση δεικτών ουδετερόφιλων (MPO και Ly6G) στα ούρα ασθενών πριν και μετά την ενδοκυστική ένεση BOTOX αλλά και σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων. Τέλος, θα διερευνήσουμε την έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών (~~IL~~-1β, ~~IL~~-18 και ~~TNF~~α) που παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη διαμεσολάβηση της ανοσολογικής απάντησης όσο και στην προαγωγή των φλεγμονωδών αντιδράσεων καθώς και της προσταγλανδίνης PGE2 στα ούρα ασθενών πριν και μετά την ενδοκυστική ένεση BOTOX αλλά και σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων.
  - Ο πληθυσμός της μελέτης θα περιλαμβάνει ασθενείς με νευρογενή ακράτεια ούρων (ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, κακώσεις νωτιαίου μυελού ή άλλες νευρολογικές παθήσεις), όσο και ασθενείς με ιδιοπαθή υπερδραστική κύστη, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ~~σε~~ στην από του στόματος φαρμακοθεραπεία, ή παρουσιάζουν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη φαρμακοθεραπεία και για τους οποίους έχει ληφθεί έγκριση μέσω του συστήματος ηλεκτρονικής προέγκρισης φαρμάκων του ΕΟΠΥΥ για ενδοκυστική ένεση αλλαντικής τοξίνης τύπου A (BOTOX ή Dysport) μετά και την σύμφωνη γνώμη των ασθενών. Στην ομάδα μαρτύρων θα περιληφθούν άτομα χωρίς διαταραχές από το κατώτερο ουροποιητικό.
  - Κατά τη διάρκεια της κυστεοσκόπησης για την πραγματοποίηση της ενδοκυστικής ένεσης BOTOX® αλλά και κατά την τοποθέτηση του καθετήρα ουροδυναμικής σε κάθε μετεπεμβατικό (μετά-BOTOX®) ουροδυναμικό έλεγχο θα λαμβάνεται δείγμα ούρων, που θα φυλάσσεται με την προσθήκη συντηρητικού μέχρι την εξέταση του στο Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας του ΑΠΘ για τις παραμέτρους αξιολόγησης της μελέτης. Τόσο η κυστεοσκόπηση όσο και οι ουροδυναμικοί έλεγχοι καθώς και η λήψη δείγματος ούρων αποτελούν μέρος του πρωτοκόλλου παρακολούθησης των ασθενών που υποβάλλονται στη θεραπεία.
  - Η μελέτη της έκφρασης των γονιδίων ενδιαφέροντος στα ούρα των ασθενών και της ομάδας ελέγχου θα γίνει με την αντίστροφη μεταγραφή και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR)).
  - Θα προβούν σε κωδικοποίηση των περιστατικών για την προστασία των προσωπικών δεδομένων των ασθενών, οι ασθενείς θα συμμετάσχουν στην μελέτη μετά την έγγραφη πληροφορημένη συναίνεση.
  - Η διάρκεια της μελέτης θα είναι δυο έτη και 6 μήνες και ο μέγιστος αριθμός των συμμετεχόντων - ασθενών και μαρτύρων - υπολογίζεται να είναι 30 άτομα.
  - Δεν υπάρχει χορηγός εταιρία, ούτε αμοιβές ερευνητών.
  - Τα στοιχεία της παρούσας μελέτης θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς.
  - Η παρούσα μελέτη θα πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο εκπόνησης ερευνητικών πρωτοκόλλων της Β΄ Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής Γ.Ν. «Παπαγεωργίου», η οποία στελεχώνεται από 6 ειδικούς ιατρούς και 6 ακαδημαϊκούς υπότροφους.
  - Τα μέλη της ερευνητικής ομάδας, καθώς και τα ποσοστά απασχόλησής τους στη μελέτη σε σχέση με το συνολικό χρόνο απασχόλησής τους στο κύριο έργο τους είναι τα κάτωθι:

Όνοματεπώνυμο Ερευνητή	Ιδιότητα
Αποστολίδης Απόστολος, (1%)	Καθηγητής Ουρολογίας - Νευροουρολογίας, Β΄ Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ. Ν. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
Αποστολίδης Ιωάννης, (1%)	Ειδικός Ουρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Β΄ Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ. Ν. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
Γάτσος Σωτήριος, (1%)	Ειδικός Ουρολόγος, Ακαδημαϊκός υπότροφος, Β΄ Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ. Ν. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
Καλαϊτζή Μαρίνα	Σύμβουλος ακράτειας, εξωτερική συνεργάτιδα Β΄ Ουρολογικής Κλινικής ΑΠΘ
Παπαϊωάννου Μαρία	Επίκουρη Καθηγήτρια Βιοχημείας - Μοριακής Βιολογίας, εξωτερική συνεργάτιδα
Τζήμου Γλυκερία	Ψυχολόγος/εξωτερική συνεργάτιδα του ΑΠΘ - συντονίστρια του ερευνητικού πρωτοκόλλου

- Ο Κύριος Ερευνητής, καθώς και οι Συνεργάτες του έχουν την εμπειρία, την εξειδίκευση και τη δυνατότητα διεξαγωγής της μελέτης.
- Το Νοσοκομείο, και ειδικότερα το εξωτερικό ιατρείο Νευροουρολογίας της Β΄ Ουρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. του Γ.Ν. Παπαγεωργίου, διαθέτει τον απαραίτητο αριθμό ασθενών από τους οποίους θα επιλεγούν οι κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη, στο χρονικό διάστημα που προβλέπεται από τη μελέτη.
- Το Νοσοκομείο διαθέτει την υλικοτεχνική υποδομή που προβλέπεται από το πρωτόκολλο της μελέτης, ώστε να παρέχει την δυνατότητα διεξαγωγής και ολοκλήρωσης της μελέτης, εντός του προβλεπόμενου χρόνου.
- Η προβλεπόμενη διάρκεια του πρωτοκόλλου είναι 30 μήνες.
- Ο μέγιστος αριθμός ασθενών που θα ενταχθούν στη μελέτη είναι 30 (15 ασθενείς και 15 μάρτυρες).
- Δεν υπάρχει οικονομική επιβάρυνση του Νοσοκομείου από τη διεξαγωγή της μελέτης, καθώς τόσο οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας όσο και τα φάρμακα που θα χορηγηθούν καλύπτονται από τα Ασφαλιστικά ταμεία στα πλαίσια της ημερήσιας νοσηλείας και σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική. Τα ούρα των ασθενών για τις ειδικές μοριακές αναλύσεις θα συλλεχθούν σε ειδικά κυττία, χωρίς την χρήση αναλωσίμων υλικών του Νοσοκομείου, στη συνέχεια η συντήρηση και η μοριακή τους ανάλυση θα πραγματοποιηθεί στο Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας του τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Α.Π.Θ. (η κάλυψη της δαπάνης για τα εν λόγω κυττία και την ανάλυση των δειγμάτων θα επέλθει μέσα από τα ερευνητικά και εκπαιδευτικά προγράμματα της Β΄ Ουρολογικής Κλινικής ΑΠΘ στον ΕΛΚΕ Α.Π.Θ.)

Για τον σκοπό της έγκρισης ο ερευνητής καταθέτει τα κάτωθι έγγραφα, το οποία εγκρίνονται:

- 1) Πρωτόκολλο
- 2) Έντυπο Ενημέρωσης ασθενών / Έντυπο Συγκατάθεσης ασθενών
- 3) Υπεύθυνη Δήλωση Ερευνητή για την μη διεξαγωγή εργαστηριακών εξετάσεων στο Νοσοκομείο μας

- 4) Βεβαίωση της Δρ. Μαρία Παπαϊωάννου, MSc, PhD, Μόνιμης Επίκ. Καθηγήτριας του Εργαστηρίου Βιολογικής Χημείας του Τμήματος Ιατρικής Α.Π.Θ. για την διεξαγωγή των εργαστηριακών εξετάσεων του Πρωτοκόλλου χωρίς οικονομική επιβάρυνση του Νοσοκομείου μας.

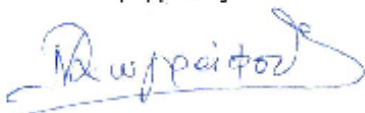
Αποτελεί ευθύνη του ερευνητή η τήρηση της κείμενης νομοθεσίας σχετικά με την ενημέρωση / εξασφάλιση αδειών από Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας, Ε.Ο.Φ., Αρχή Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα ή ό,τι άλλο κατά περίπτωση απαιτείται.

Επειδή δεν υπάρχει άλλο θέμα για συζήτηση λύεται η συνεδρίαση.  
Αφού συντάχθηκε το παρόν πρακτικό υπογράφεται ως ακολούθως:

Ο Πρόεδρος

Γκριμπίζης Γρηγόριος

Η Γραμματέας



Ζωγράφου Νομική

Ζωγράφου Νομική  
ΠΕ Διοικητικού

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ  
ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ  
ΤΗΣ 328ης ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ Ε.Σ.  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 22.01.2021  
Η ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΤΟΥ Ε.Σ.



Τα Μέλη:

Ρούντολφ Γομπστ

Μπομπότης Γεώργιος

Γκαγκάλης Αστέριος

Τσιβίκη Αναστασία

Τζουμανοπούλου Νικολίτσα