

Použití botulotoxinu v dětské urologii

MUDr. Pavel Zerhau, CSc., MUDr. Matej Husár

Urologické oddělení KDCHOT FN Brno

Dysfunkce dolních močových cest u dětí je velmi často spojena s hyperaktivitou a sníženou elasticitou stěny močového měchýře. Jejich léčba je konzervativní, v extrémních případech chirurgická. Mezi nimi je léčba miniinvasivní, ke které patří především intravezikální endoskopická aplikace botulotoxinu. Jedná se o bezpečnou a efektivní metodu, vedoucí ke zvýšení kontinence, poklesu netlumených kontrakcí a zlepšení urodynamických ukazatelů funkce dolních močových cest.

Klíčová slova: dysfunkce močových cest, hyperaktivita detruzoru, intravezikální aplikace, botulotoxin A.

Use of botulinum toxin in paediatric urology

Lower urinary tract dysfunction in children is very often connected with reduced compliance and urinary bladder hyperactivity. The treatment is conservative, moreover surgical in extreme cases. Endoscopic intravesical botulinum toxin application as minimally invasive therapy occur among them. It represents safe and efficient treatment leading to continence increase, lower occurrence of uninhibited contraction and urodynamic status improvement.

Key words: urinary tract dysfunction, detrusor hyperactivity, intravesical application, botulinum toxin A.

Úvod

Dysfunkce dolních močových cest u dětí bývá velmi často spojena jednak s poruchou elasticity (compliance) stěny močového měchýře, jednak s výskytem patologických (netlumených, neinhibovaných) kontrakcí. Výskyt těchto kontrakcí při plnění měchýře je označován jako hyperaktivita jeho svaloviny (detruzoru), přeneseně jako hyperaktivita měchýře jako takového. Snížená elasticita a hyperaktivita detruzoru vede k patologickému snižování objemu močového měchýře (V_{max}) a současně ke zvyšování detruzorového, resp. intravezikálního tlaku (P_{det} , resp. P_{ves}). Ke změnám dochází jak ve fázi plnění, tak ve fázi vylučovací (při mikci), s následným přenosem tlaku na horní močové cesty a do dutého systému ledvin. Při dlouhodobém zvýšení tlaku dochází k přestavbě stěny močového měchýře, dilataci horních močových cest a dutého systému ledvin, redukci ledvinového parenchymu a k poruše funkce ledvin. Klinickým projevem dysfunkce

je inkontinence moči, ať již s urgencemi nebo bez nich, podle geneze poruchy a senzitivity močového měchýře.

Cílem léčby hyperaktivity detruzoru je tedy udržení nízkého intravezikálního tlaku jako prevence poškození horních močových cest a dosažení přijatelné močové kontinence.

Současné možnosti ovlivnění hyperaktivity detruzoru močového měchýře u dětí

Tonus a kontraktilita detruzoru je určována především aktivitou parasymptické inervace. Ze sakrální míchy (S2–S4) běží vlákna cestou plexus pelvici k fundu močového měchýře. Zde uložené muskarinové M3 receptory reagují na podráždění acetylcholinem kontrakcí, nikotinové parasymptické receptory v oblasti sfinkteru reagují relaxací.

Metody vedoucí ke snížení hyperaktivity detruzoru močového měchýře jsou v zásadě dvojí, konzervativní a invazivní.

Iniciální, zejména u dětí, je vždy přístup **konzervativní**. V lehkých případech hyperaktivity postačí opatření režimová, u závažnějších postižení nastupuje léčba medikamentózní. Lékem první volby jsou anticholinergní preparáty, působící na muskarinové M3 receptory a blokující přenos acetylcholinu. Jsou indikovány při nízké compliance detruzoru s P_{ves} překračujícím 20 cm H₂O ke konci plnění a dále při detruzorové hyperaktivitě s P_{ves} překračujícím 25 cm H₂O, popř. mikčním tlakem překračujícím 75 cm H₂O u dětí (1).

Lze používat neselektivní muskarinová anticholinergika (u dětí oxybutynin, propiverin, od 12 let trospium, u dospělých tolterodin), která ale svým působením ovlivňují i jiné orgány s muskarinovými receptory (slinné žlázy, tračník, CNS, srdeční rytmus). Selektivní anticholinergika (u dospělých darifenacin a solifenacin) mají tu výhodu, že působí jen na M3 receptory a mají méně nežádoucích účinků. Často používaným anticholinergikem je trospium, které neprochá-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Zerhau, CSc., zerhau.pavel@fnbrno.cz

Urologické oddělení KDCHOT FN Brno, Černopolní 9, 625 00 Brno

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(1): 9–12

Článek přijat redakcí: 4. 8. 2018

Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2018

Obr. 1. Aplikační cystoskop s jehlou



zí hematoencefalickou bariérou a neovlivňuje kognitivní funkce. Výhodné jsou lékové formy s pozvolným uvolňováním (tolterodin ER), některé přípravky zatím nejsou v ČR registrovány (oxybutynin ER). Možností, jak obejít metabolismus v GIT a játrech, je náplastová forma s pozvolným uvolňováním, v ČR zatím nedostupná. Vedlejším účinkem může být ale pruritus s lokální reakcí v místě aplikace.

Pokud se perorální aplikace anticholinergik neobejde bez vedlejších účinků (obstipace, sucha v ústech, zvýšená teplota, bolesti hlavy), lze použít též aplikaci intravezikální (2). Je vhodná zejména u dětí, používajících čistou intermitentní katetrizaci k vyprazdňování močového měchýře.

Pomineme-li neurostimulační možnosti, je u stavů velmi těžké hyperaktivity detruzoru, nereagující na medikaci, nutná **invazivní** léčba. Patří k ní přerušení vláken hypertrofoického detruzoru s následnou implantací části stěny gastrointestinálního traktu do stěny měchýře (augmentace, tj. gastro- nebo enterocystoplastiky). Účinek je razantnější než účinek farmakologický, závažnější jsou však i vedlejší účinky – produkce hlenu střevní sliznicí, tvorba konkrementů nebo opakované infekce močových cest. Komplikace biochemické ovlivňují vnitřní prostředí organismu, druh použitého segmentu GIT přitom rozhoduje o charakteru metabolické poruchy.

Alternativním řešením k rozsáhlým chirurgickým zákrokům se tak stala intravezikální intradetruzorová (submukózní) aplikace botulotoxinu A (BoNT/A).

Charakteristika botulotoxinu A (BoNT/A) a jeho dosavadní medicínské použití

Aktivní složkou botulotoxinu A je proteinový komplex odvozený od toxinu *Clostridium botulinum*. Ten se za fyziologických podmínek v organismu rozloží, uvolní se čistý neurotoxin blokujiící cholinergní přenos na neuromuskulárním přechodu inhibiči uvolňování acetylcholinu. Nervová zakončení neuromuskulárního přechodu (muskarinové receptory, především subtypu M3) dále neodpovídají na nervové impulsy a inhibuje se sekrece chemotransmiteru (chemická denervace). Paralytický efekt se využívá k redukci excesivní, abnormální kontrakce svaloviny (3). Studie ukazují, že botulotoxin působí nejen na motorické muskarinové receptory, ale současně na receptory senzorické (P2X3 a TRPV1) (4). Snižuje i uvolňování dalších neurotransmiterů jako noradrenalinu, dopaminu, serotoninu a gama-aminomáselné kyseliny (5). Systémová distribuce terapeutických dávek botulotoxinu A je malá.

Denervace způsobená botulotoxinem je reverzibilní. Toxin se jednak metabolizuje proteinázami a molekulární složky se recyklují normální metabolickou cestou, jednak dochází k procesu neurogeneze, tj. k formování nových nervových zakončení a neuromuskulárních spojení. Celý proces reinervace trvá v závislosti na dávce týdny až měsíce (3).

Botulotoxin se v humánní medicíně používá od konce 70. let, zpočátku zejména při léčbě strabismu (6) a blefarospasmu, později u spas-

tické torticollis, hemifaciálních spasmů, poruch inervace n. facialis, spastického postižení m. gastrocnemius u dětské mozkové obrny a dalších. V urologii při nebakteriální prostatitidě, intersticiální cystitidě, hyperaktivitě sfinkteru a zejména detruzoru, a to při neurogenních i non-neurogenních poruchách močového měchýře.

Nežádoucí účinky po aplikaci botulotoxinu jsou vzácné, mohou se projevit přechodnou paralýzou sousedních svalových skupin, při aplikaci do detruzoru močového měchýře zatím ani u dětí popsány nebyly. Doposud není známa ani žádná anafylaktická reakce na podání botulotoxinu typu A.

Přímá intradetruzorová aplikace botulotoxinu výrazně snižuje počet neinhibovaných kontrakcí a intravezikální tlak, zvyšuje kapacitu močového měchýře s následným snížením či vymizením urgencí a močové inkontinence (7, 8, 9). Zatímco studie s aplikací botulotoxinu u dospělých probíhají již delší dobu, zkušenosti s léčbou dětí jsou podstatně méně rozsáhlé.

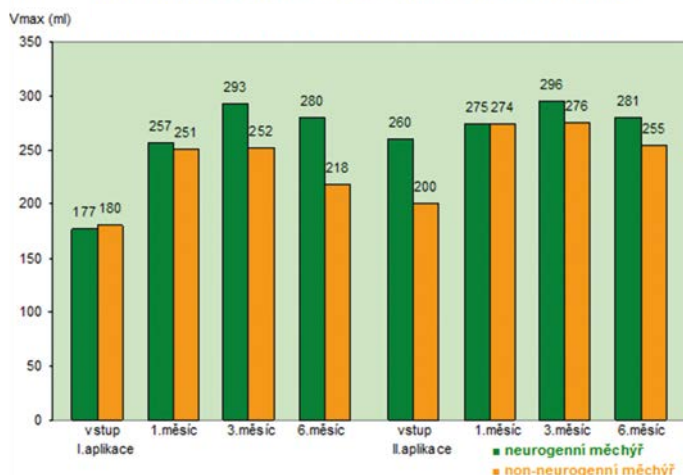
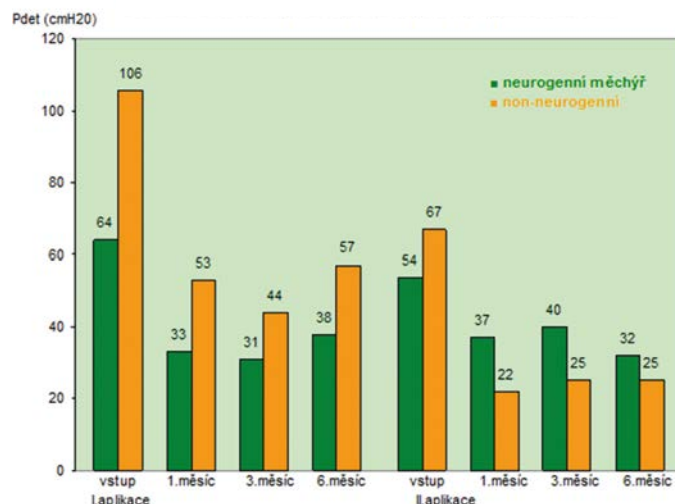
Pokud jde o označení, promiskuitně se užívá botulotoxin, botulinumtoxin nebo botulinumtoxin A, resp. v literatuře nyní onabotulinumtoxin A (firemní preparát Botox) nebo abobotulinumtoxin A (preparát Dysport).

Příprava pacientů k výkonu

Před intravezikální aplikací procházejí děti základním nefrologickým, neurologickým a urologickým vyšetřením. Před vyšetřením urodynamickým a následnou cystoskopií s injektáží musí být vyloučena a event. přeléčena infekce močových cest, proveden ultrazvuk močového traktu a mikční cystoureografie. V indikovaných případech pak neurologické vyšetření, scintigrafie ledvin, RTG LS páteře nebo MR páteřního kanálu. Rodiče pacientů, resp. jejich zákonní zástupci jsou seznámeni s principem intravezikální aplikace BoNT/A a jejími možnými nežádoucími účinky, což stvrzují písemným souhlasem s léčbou dítěte.

Technické provedení aplikace botulotoxinu

Zatímco u dospělých je možné výkon provádět v kombinaci analgie s lokální anestézií, např. intravezikálně aplikovaným trimecainem, u dětí je nutná krátkodobá celková anestezie. Při ní je zaveden vyšetřovací cystoskop se šikmou optikou, průměru odpovídajícímu luminu uretry

Graf 1. Maximální cystometrická kapacita u pacientů před a po aplikacích BoNT/A**Graf 2.** Maximální detruzorový tlak u pacientů před a po aplikacích BoNT/A

dítěte. Je provedena kontrola sliznice močového měchýře a vyloučen patologický nález (nepřiměřená hyperemie sliznice). Pracovním kanálem cystoskopu je zavedena aplikační jehla a injektováno příslušné množství naředěného botulotoxinu ve zvoleném množství. Místa vpichů jsou většinou (viz dále) zvolena tak, aby aplikace toxinu byla selektivní, do zvoleného svalu, tj. v případě zamýšleného účinku na detruzor přísně extratrigonálně. Výkon trvá asi 10 minut, včetně narkózy 15–20 minut.

Základní dávkování botulotoxinu (dříve): 10 UI botulotoxinu A (Botox) / kg váhy, resp. 30 UI botulotoxinu A (Dysport) / kg váhy. Ředění (Botox) 10 UI / 0,5 ml FR, maximum 300 UI / pacient, tj. 30x0,5 ml. Aplikace 20–30 vpichů do detruzoru, mimo trigonum, ve 3 sagitálních řadách.

Novější dávkování: 5–8 UI botulotoxinu A (Botox) / kg váhy, menší dávka a větší ředění je považováno za výhodnější. Maximum 200 UI / pacienta (dítě), ale existují i studie srovnávající maximální dávku 100 a 200 UI.

Sledování účinku BoNT/A po výkonu

U dětí se spontánní mikcí je vhodné následující den po vyšetření provést sonografické vyšetření rezidua po mikci, kontrolní urodynamické vyšetření (PQ studie, cystometrie, uroflowmetrie) pak za 3 a 6 měsíců od aplikace BoNT/A. Podle našich zkušeností zde nastává (viz dále) pokles jeho účinku a je vhodné se s rodiči domluvit na dalším postupu, velmi často na re aplikaci BoNT/A.

Doposud není dořešeno, zda je nezbytná přísně supratrigonální aplikace (10), z logiky ulo-

žení M3 cholinergních receptorů to však vyplývá. Stejně tak je v literatuře přetřásána otázka, zda je výhodnější intradetruzorová nebo submukózní aplikace, která je některými autory považována za bezpečnější, jednoznačné závěry lze však stanovit obtížně.

Vlastní zkušenosti s aplikací botulotoxinu u dětí

Na našem pracovišti jsme měli možnost se ve větší míře seznámit s botulotoxinem v letech 2008–2010, kdy zde probíhala grantová studie „Endoskopická léčba hyperaktivity detruzoru močového měchýře u dětí botulotoxinem A“ (11). Jeho použití vhodně vyplňovalo a stále vyplňuje mezeru mezi konzervativní a chirurgickou léčbou, výhodou je v indikovaných případech vysoká účinnost a minimální výskyt nežádoucích účinků.

Smyslem a cílem projektu bylo zavedení léčby pomocí BoNT/A jako alternativy k chirurgické léčbě hyperaktivního detruzoru u dětí, sledování účinku jeho opakované injektáže do svaloviny močového měchýře a vlivu podání anticholinergik na délku působení botulotoxinu. Součástí projektu bylo porovnání účinnosti BoNT/A u neurogení a non-neurogení (idiopatické) formy detruzorové hyperaktivity.

Aplikace BoNT/A byla prováděna rigidním cystoskopem CH 9,8 s přímou optikou a přímým pracovním kanálem, vlastní injektáž potom rigidní aplikační jehlou prům. 1,0/0,6 mm (obr. 1).

Léčeno bylo 18 dětí ve věku 5–14 roků s hyperaktivitou detruzoru močového měchýře, z toho 9 neurogeního a 9 non-neurogeního, idiopatického původu. U všech dětí byla předchozí konzervativní léčba anticholinergiky

(propiverin, oxybutinin, tolterodin) neúčinná nebo nebyla v terapeutické dávce tolerována. Příčinou hyperaktivity detruzoru byla menin-gomyelokéla, míšní tumor, míšní ischemie a syndrom fixované míchy.

Výsledky intradetruzorické aplikace BoNT/A byly obdobné jako především později publikované studie (viz dále), proto je lze všeobecně shrnout:

Urodynamický efekt intravezikální aplikace BoNT/A je jednoznačně příznivý. Způsobuje pokles detruzorového tlaku, vzestup maximální cystometrické kapacity (graf 1, 2), pokles nebo vymizení netlumených kontrakcí a zlepšení, resp. vymizení inkontinence, a to při první i opakované aplikaci. Opakovaná injektáž přitom nemá potenciační účinek.

K maximálnímu zlepšení všech parametrů dochází mezi 1. a 3. měsícem po aplikaci, poté již účinnost klesá, a to bez ohledu na počet aplikací. Příznivý vliv na urgenci a polakisurie přitom přetrvává déle. Pro udržení trvalého efektu je třeba u obou typů hyperaktivity v průměru opakovat aplikaci po 6. měsíci od aplikace předchozí.

Současné podávání anticholinergik u pacientů po aplikaci BoNT/A nemá na terapeutický efekt statisticky významný vliv, možná potenciace účinku tedy nebyla prokázána.

Vliv aplikace BoNT/A na senzitivní část mikčního reflexu bylo možno posuzovat nepřímo na základě údajů rodičů o polakisurii a urgencích. Ke zlepšení došlo u všech do 3. měsíce po I. aplikaci s přetrváváním efektu po celou dobu sledování.

V současné době pokračujeme v intermitentní aplikaci BoNT/A u 3 pacientů z původ-

ního souboru. U jednoho nemocného byla indikována augmentace močového měchýře, u 9 pacientů postupně došlo ke zlepšení stavu a přijatelné urodynamické parametry jsou udržovány anticholinergiky a ev. intermitentní katetrizací. U 4 nových pacientů jsou výsledky podobné, jako u jedinců z původního souboru.

Aktuální publikované zkušenosti s BoNT/A

Jak již bylo zmíněno, pozitivní účinek BoNT/A je popisován všemi autory, zabývajícími se danou problematikou. Ti se však liší částečně v doporučené dávce, aplikačním schématu a místu aplikace. Tiryaki (10) srovnává účinek BoNT/A na hyperaktivní a akontraktilní detruzor u dětských pacientů při extratrigonální aplikaci 10 UI/kg. Ve shodě s našimi výsledky dochází k závěru, že hyperaktivní detruzor lze ovlivnit podstatně lépe. Naproti tomu Marte (12) nerozlišuje u dětí a adolescentů mezi hyperaktivním

a non-compliantním měchýřem, aplikuje 200 IU, maximálně 12 UI/kg, při ředění 20 ml/20 vpichů. Podslizniční aplikací se zabýval Šámal (13). Hodnotí dvě skupiny dospělých pacientů, kterým podává 300 UI Botoxu do detruzoru nebo pod sliznici, přičemž u obou dochází ke srovnatelným výsledkům.

Všeobecně se obvykle uvádí větší účinnost onabotulinumtoxinu (Botox) než abobotulinumtoxinu (Dysport). U dětí nejsou podrobnější studie k dispozici, u studií s dospělými však potvrzuje relativitu tvrzení např. Bottet (14), který popisuje pozitivní efekt Dysportu u pacientů, nereagujících na Botox. Obdobně Peyronnet (15) vyzdvihuje účinnost Dysportu při opakovaných aplikacích. Ve své práci dosahuje 86% účinnosti při použití 750 UI abobotulinumtoxinu podávaného intradetruzoricky u dospělých s neurogení hyperaktivitou detruzoru. Stejný autor v jiném souboru (16) srovnává použití onabotulinumtoxinu a abobotulinumtoxinu při použití různých

dávek a koncentrací v první aplikaci. Nejlepších výsledků je dosaženo při použití Botoxu v dávce 300 UI, Dysport 750 UI měl kratší dobu účinku, Botox v dávce 200 UI nejkratší.

Závěr

Intradetruzorová aplikace botulotoxinu je bezpečnou a efektivní léčbou hyperaktivity detruzoru nejen u dospělých, ale i u dětí, bez ohledu na její původ. Vede ke zvýšení kontinence, poklesu netlumených kontrakcí a zlepšení urodynamických ukazatelů funkce dolních močových cest. Opakovaná aplikace nemá stoupající efekt, podle dosavadních zkušeností má její načasování smysl v době ústupu účinku aplikace první, tj. většinou po 6. měsíci od první injekce. Standardizace léčby, zejména otázka ředění, celkové dávky a místa aplikace není doposud definitivně dořešena.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Bauer SB. Initial management of meningomyelocele children. In: Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. Textbook of the neurogenic bladder, 3rd ed., CRC Press, Taylor et Francis Group, Boca Raton, London, New York 2016: 633–644.
2. Dítě Z, Kočvara R. Intravezikální instilace propiverinu v léčbě neurogeních dysfunkcí močového měchýře. Urol. praxi, 2012; 13(6): 264–266.
3. Krhut J. Aplikace botulotoxinu u OAB. In: Hyperaktivní močový měchýř. Maxdorf, Praha, 2007: 95–97.
4. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. J Urol 2005; 174(3): 977–982.
5. Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin type A serotypes. Clin Dermatol, 2003; 21: 476–480.
6. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 79: 73–770.

7. Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, et al. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. BJU Int. 2007; 100(6): 1302–1306.
8. Krhut J, Mainer K, Kopecký J. Botulotoxin A – alternativa v léčbě hyperaktivního měchýře. Čes Urol 2004; (2): 19–21.
9. Krhut J, Zachoval R, Hradílek P, Havránek O, Zapletalová O. Botulotoxin v léčbě detruzorové hyperaktivity u pacientek s roztroušenou sklerózou. Česk Slov Neurol N 2008; 104(71): 429–434.
10. Tiryaki S, Yagmur I, Parlár Y, Ozel K, Akyildiz C, Avanoğlu A, Ulman I. Botulinum injection is useless on fibrotic neurogenic bladders. J Pediatr Urol 2015; 11(1): 27.
11. Zerhau P. Endoskopická léčba hyperaktivity detruzoru močového měchýře u dětí botulotoxinem A. Závěrečná zpráva grantu IGA, Brno 2011: 39 s.
12. Marte A. Onabotulinumtoxin A for treating overactive/poor compliant bladders in children and adolescents with

neurogenic bladder secondary to myelomeningocele. Toxins (Basel) 2012; 28; 5(1): 16–24.

13. Šámal V. Léčba neurogení hyperaktivity detruzoru botulinumtoxinem A – první zkušenosti se subslizniční aplikací. Čes Urol 2011; 15(2): 108–112.
14. Bottet F, et al. Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed. Neurourol Urodyn 2018; 37(1): 291–297.
15. Peyronnet B, et al. Efficacy and safety of the first and repeated intradetrusor injections of abobotulinum toxin A 750 U for treating neurological detrusor overactivity. World J Urol 2016; 34(5): 755–761.
16. Peyronnet B, et al. Intradetrusor injections of onabotulinum toxin A (Botox®) 300 U or 200 U versus abobotulinum toxin A (Dysport®) 750 U in the management of neurogenic detrusor overactivity: A case control study. Neurourol Urodyn 2017; 36(3): 734–739.