

# Léčba postradiační cystitidy

**MUDr. Mgr. Jaroslav Porš**

Urologická ambulance a chirurgické oddělení Panochovy nemocnice Turnov

Postradiační cystitida je onemocnění způsobené radioterapií nádorových onemocnění v oblasti malé pánve. Projevuje se především ztrátou funkce detruzoru, příznaky nestabilního detruzoru a hematurie. Léčba těchto symptomů je velmi obtížná. Článek pojednává přehledně o možnostech konzervativní i operační léčby této diagnózy.

**Klíčová slova:** postradiační cystitida, radioterapie, komplikace.

## Therapy of postradiation cystitis

Postradiation cystitis is caused radiotherapy of oncological diseases in pelvis minor region. Mainly it's manifested by the lost of detrusor function, overactive bladder symptoms and haematurias. The treatment of these symptoms is very difficult. The article clearly discusses about possibilities of conservative and surgical treatment of this diagnosis.

**Key words:** postradiation cystitis, radiotherapy, complications.

## Úvod

S rozvojem onkologie stoupá neustále i počet pacientů, kteří jsou indikováni k léčbě radiačním zářením. V našich podmínkách se nejčastěji jedná o zevní radioterapii využívající fotonové záření nebo intersticiální aktinoterapii (brachyterapii), kdy radioaktivní materiál je umístěn přímo do vlastního orgánu postiženého nádorem či jeho těsného okolí. Méně často o protonovou terapii.

Jednou z mnoha komplikací, která radioterapii provází, je postradiační cystitida. Tento nepříjemný stav vzniká zejména tam, kde je vysoká dávka záření aplikována na oblast malé pánve. V urologii se nejčastěji jedná o léčbu karcinomu prostaty. Může jít o některou z forem zevní radikální radioterapie – intenzivně modulovaná radioterapie (IMRT), volumetrická radioterapie (VMAT) a obrazem navigovaná radioterapie (IGRT), nověji též hypofrakcionovaná radioterapie či stereotaktická radioterapie (SBRT). Dlouhodobě se při léčbě karcinomu prostaty používá i brachyterapie a v poslední době též léčba protonovým

zářením (1). Dále je radioterapie v urologii užívána při léčbě lokálně pokročilého karcinomu močového měchýře případně při léčbě karcinomu penisu. Z gynekologických indikací vzniká postradiační cystitida jako komplikace radiační léčby nádorů vulvy, pochvy, děložního hrdla a děložního těla. Radiační postižení močového měchýře může vzniknout i při ozařování karcinomu rekta.

## Klinický obraz a symptomatologie

Postradiační cystitida je nejčastěji definována jako sterilní zánět stěny močového měchýře vyvolaný zářením, při kterém dochází postupně ke snížení kapacity tohoto orgánu. Častý je nález mikro či makrohémie, který je způsobený fragilitou sliznice a teleangiektáziemi, sekundárně může být stav komplikován nasedající bakteriální infekcí. V důsledku fibrotizace stěny dochází postupně ke ztrátě jímací funkce močového měchýře a vzniká tzv. svršťelý měchýř. Vzácností není ani vznik postradiačního vředu – radioulcu (2). Mezi

symptomy dominují příznaky hyperaktivního močového měchýře (OAB), především urgencye, polakisurie (časté nucení na močení) a nykturie (noční močení), ve vystupňovaných případech až urgentní inkontinence. Časté jsou též cystalgie (bolesti močového měchýře) a pacient může pozorovat krev v moči. Léčba postradiační cystitidy se dá rozdělit na konzervativní a operační.

## Konzervativní léčba

Kauzální léčba postradiačních změn není známá. Veškeré terapeutické modality jsou tak zaměřeny na ovlivnění symptomů a zlepšení kvality života. Výrazně obtěžující jsou pro pacienta především polakisurie a urgencye. Doporučuje se změna životního stylu – vyvarovat se ostrých a kořeněných jídel, omezit příjem kofeinu, optimalizovat příjem tekutin s omezením pití cca 2–3 hodiny před spaním. V terapii může pomoci i trénink močového měchýře tzv. bladder drill. V první fázi si pacient vyplní mikční kartu, v další fázi si pak stanoví pevné mikční intervaly. Cílem je,

**INZERCE**

aby se pacient snažil stanovený čas nemočit a aby močil vždy v tomto intervalu bez ohledu na to, zda se mu močit chce. Pokud je tento režim dobře tolerován, intervaly se postupně prodlužují za stálého vedení mikční karty. Obvykle se doporučuje 4–12týdenní edukační cyklus. Pokud do 3 týdnů není patrný efekt, léčba se ukončuje (3).

Základem konzervativní léčby je léčba medikamentózní. Existuje několik skupin preparátů, které lze využít k potlačení hyperaktivity detruzoru. Liší se mechanismem účinku a rozdílnou selektivitou k receptorům umístěným v detruzoru močového měchýře.

Hlavní skupinou jsou především anti-muskarinové léky (anticholinergika). Působí jako kompetitivní antagonisté acetylcholinu a blokují tak muskarinové receptory (M receptory) a způsobují relaxaci hladké svaloviny močových cest. V močovém měchýři, ale i v gastrointestinálním traktu a slinných žlázách, se nacházejí M3 receptory. Jejich bloádou se vysvětluje efekt těchto léčiv, ale současně i vznik nežádoucích vedlejších účinků, jako jsou obtíže a sucho v ústech. Nejméně selektivní je **oxybutin**, který je proto při dlouhodobé léčbě i nejhůře tolerován. **Propiverin** je jediný preparát, který má duální efekt. Kromě parasymptolytického má i účinky spasmolytické, a to bloádou kalciových kanálů. To zvyšuje jeho efektivitu při nízkém výskytu nežádoucích účinků (4).

**Trospium** je kvarterní amin, který na rozdíl od ostatních anticholinergik není metabolizován systémem enzymů cytochromu P450. Kromě M3 má afinitu i k M1 a M2 receptorům, a proto je považován za méně účinný. **Solifenacin**, **tolterodin**, **fesoterodin** a **darifenacin** patří k selektivním antagonistům M3 receptorů a mají tak potlačené vedlejší účinky na jiné orgány. Všechny lze dávkovat jednou denně, což zvyšuje compliance léčby. Léčbu začínáme preparáty první linie a dávku lze postupně navýšovat. Při nedostatečném efektu či špatné toleranci léčiva přecházíme k druhé linii léčby selektivními preparáty. I u nich je možné navýšení terapeutické dávky, případně je lze kombinovat s léčivými z jiných skupin včetně sympatomimetik (5, 6, 7).

Ze skupiny sympatomimetik je u nás dostupný **mirabegron**. Jedná se o beta-3-agonistu, který se váže na beta-receptory

hladké svaloviny močového měchýře a způsobuje tím relaxaci detruzoru. Z nežádoucích účinků se v malém procentu vyskytuje především hypertenze a nasofaryngitida (5). Ve stadiu klinických zkoušek je další beta-3-agonista **virabegron**. Zkoumá se jeho efekt jak v monoterapii, tak v kombinaci léčbě s tolterodinem, případně i jeho vliv na nykturie (8, 9).

V medikamentózní léčbě lze použít i pentosanpolysulfát sodný, hydroxyzin, případně amitriptilin. Účinek natrium-pentosan-poly-sulfátu v močovém měchýři je dán navázáním glykosaminoglykanů k deficientní sliznici močového měchýře. Tím se snižuje adherence bakterií k vnitřnímu povrchu močového měchýře. Určitou roli hraje i protizánětlivá aktivita natrium-pentosan polysulfátu. U hydroxyzinu a amitriptilinu se využívá jejich anxiolytický a analgetický efekt (2).

Na principu lokálního působení je založena instilační (intravezikální) aplikace léčiv. Do močového měchýře lze aplikovat heparin či dimethyl sulfoxide (DMSO). Dlouhodobě je známá aplikace kyseliny hyaluronové nebo chondroitin sulfátu v monoterapii, velmi slibná se zdá být ale především fixní kombinace těchto dvou látek. Radiačním zářením poškozený urotel ztrácí schopnost produkovat vnější ochrannou a nepropustnou vrstvu tvořenou glykoproteiny a proteoglykany. Tyto látky mají jednak složkou nesulfatovanou (kyselina hyaluronová), a jednak složku sulfatovanou (chondroitin sulfát, dermatan sulfát, keratan sulfát, heparan sulfát a heparin). Kombinace kyseliny hyaluronové a chondroitin sulfátu aplikovaná intravezikálně tak vede k obnově ochranné vrstvy urotelu (10). Tato léčba byla s úspěchem použita i u postradiační cystitidy vzniklé po radioterapii karcinomu prostaty (11).

## Endoskopické intervenční výkony

Patří mezi ně hydrodistenze močového měchýře v celkové anestezii a intravezikální aplikace botulotoxinu.

Hydrodistenze spočívá v cystoskopickém naplnění močového měchýře na jeho maximální kapacitu při intravezikálním tlaku do 80 cm H<sub>2</sub>O. Výkon se provádí v celkové anestezii.

Botulotoxin je neurotoxin produkovaný anaerobními bakteriemi rodu *Clostridium*. Celkem je známo sedm sérotypů botulotoxinu (A až E), v klinické praxi se používá především botulotoxin typu A. Botulotoxin působí na presynaptických nervových zakončeních, kde inhibuje uvolňování acetylcholinu, ale i serotoninu, dopaminu, noradrenalinu a GABA a má tak přímý denervační účinek na periferní sensorická vlákna (12). Působí na příčně pruhovaný sval, kde bloádou neuromuskulární ploténky dochází během 24–48 hodin k paralýze svalu. Tento efekt botulotoxinu je reverzibilní a během 6–9 měsíců nastává jev označovaný jako „nerve sprouting“. Vedle nervových zakončení blokádaných neurotoxinem dochází k pučení nových zakončení. Funkce a senzitivita detruzoru se tak postupně obnovuje (13).

Aplikace botulotoxinu se provádí cystoskopicky tenkou jehlou submukózně do detruzoru a celkové množství léku se obvykle rozděluje do 30–40 dílčích dávek. Efekt léčby je velmi dobrý, až 85 % pacientů udává subjektivní spokojenost s léčbou (14). Délka trvání účinku je nejčastěji 4–6 měsíců, může přetrvávat ale i jeden rok. Efekt aplikace botulotoxinu závisí také na míře fibrotizace detruzoru. Vazivová přestavba stěny močového měchýře snižuje efekt léčby a nízká compliance detruzoru při jeho výrazných strukturálních změnách je dokonce kontraindikací léčby (15).

Nežádoucí účinky této terapie se dělí na systémové a lokální. Mezi systémové, které se vyskytují velmi vzácně, patří celková slabost, poruchy polykání a poruchy vizu, z lokálních můžeme pozorovat krvácení z místa vpichu, vznik hematomu a především močovou retenci. U pacientů podstupujících intravezikální aplikaci botulotoxinu byl také prokázán vyšší výskyt močových infekcí (16).

Mezi kontraindikace patří především přecitlivělost na botulinumtoxin, myastenia gravis, kojení, těhotenství, současná aplikace aminoglykosidových antibiotik a hemofilie (15).

## Rehabilitační metody

Dalšími metodami, jejichž cílem je zmírnit těžké urgencye doprovázející postradiační cystitidu, jsou elektrostimulace a neuromodulace. Řadí se mezi ně transvaginální a transrektální elektrostimulace a Stollero

**INZERCE**

aferentní neurostimulace (SANS). Mezi nejmodernější a nejsofistikovanější metody patří sakrální neuromodulace. V principu se jedná o proximální stimulaci senzitivních aferentací nervus pudendus a plexus pelvicius. Obvykle se postupuje ve třech krocích. Ve fázi časného testování se ověřuje reflexní odpověď sakrálních nervů na stimulační podněty. Ve druhé fázi subchronického testování se provádí stimulace prostřednictvím externího přenosného stimulatoru v domácím prostředí. Ve třetí fázi sakrální neuromodulace se implantuje elektroda určená k trvalé elektrostimulaci. Účinnost u non-neurogenních dysfunkcí se udává až 80 % (17).

## Operační léčba

Pokud je konzervativní a miniinvasivní léčba neúspěšná a symptomy spojené s postradiační cystitidou pacienta nadále výrazně obtěžují až invalidizují, je možné přistoupit k chirurgickému řešení stavu. Tyto způsoby léčby je nutné vždy důkladně uvážit, protože představují již výrazný zásah do integrity močových cest a mají celou řadu vedlejších účinků a rizik. Pacient by měl být o možných komplikacích důkladně poučen a k operačním výkonům by se mělo přistupovat vždy až po vyčerpání konzervativních způsobů léčby.

Nejjednodušším výkonem, který vede ke snížení torpidních urgencí, je autoaugmentace močového měchýře (parciální myektomie). Operačně se odstraní část detruzoru s ponecháním intaktní sliznice močového měchýře a vytvoří se umělé pseudodivertikl se širokou stopkou. Vzniká tak prostor, kam může uniknout obsah močového měchýře při nárůstu intravezikálního tlaku. Ze stejných důvodů je možné místo autoaugmentace provést augmentační cystoplastiku s využitím části gastrointestinálního traktu. Spíše výjimeč-

ně a ve specifických indikacích (neztížitelné hematurie, bolesti močového měchýře nereagující na analgetickou léčbu) se přistupuje ke kompletnímu odstranění celého močového měchýře s následným vytvořením neoveziky dle zásad rekonstrukční chirurgie.

## Léčba postradiační hematurie

Další velmi nepříjemnou komplikací, která doprovází postradiační cystitidu, je neztížitelná hematurie. Často je způsobena nejen slizničními změnami vzniklými po předchozím ozařování, ale i přetrvávajícím inoperabilním tumorem, který nezareagoval na léčbu. Krvácení, které často recidivuje, je důvodem k opakovaným hospitalizacím pacienta, podávání transfuzí a komplexní hemostyptické léčbě. Nezřídka pacienta, který je mnohdy ve velmi těžkém celkovém stavu, přímo ohrožuje i na životě.

Základem léčby jsou především endoskopické metody. Jedná se o transuretrální resekci krvácející fragilní sliznice močového měchýře, elektrokoagulaci či ošetření krvácejících cév laserovými metodami. Nevýhodou je nutnost spinální či celkové anestezie, riziko dalšího krvácení či jen krátkodobý efekt operačního výkonu.

Další možností, jak terapeuticky ovlivnit silnou a recidivující hematurii, je embolizace vnitřních ilik. Výkon se dnes poměrně rutinně provádí především u inoperabilních a krvácejících nádorů močového měchýře, ale lze jej použít i u hematurií způsobených postradiačními změnami. Jedná se o rentgenologickou metodu, kdy katétr se do vnitřní ilické tepny zavede z femorálního či transbrachiálního přístupu. Embolizačních materiálů je celá řada. Používají se krevní koagula, želatinová pěna (Gelaspon), tkáňová lepidla (např. Bucrylate), lyofilizovaná dura mater, polyvinylalkoholové částice (Ivalon) a kovo-

vé spirály. Nejlepší zkušenosti a výsledky se udávají při kombinaci Gelasponu a kovových spirál, kdy kovové spirály uzavřou proximální kmen tepny a Gelaspon střední a periferní část tepenného řečiště. Úspěšnost embolizace vnitřních ilik se uvádí okolo 73 % (18). Komplikace mohou být lokální v místě vpichu (krvácení, hematoma či trombóza punktované tepny), či celkové. Patří mezi ně postembolizační syndrom spojený s nauzeou, zvracením, celkovou slabostí a únavou. Mohou se objevit ischemické bolesti v oblasti pánve či gluteálních svalů, které lze ovlivnit analgetickou terapií a obvykle vymizí do 48 hodin. Nesmírně závažnou ale naštěstí vzácnou komplikací je ischemická nekróza močového měchýře, aborálního tračníku či gluteální oblasti, které mohou vyústit v sepsi a úmrtí pacienta. Proto se před a po výkonu doporučuje profylaktické podávání širokospektrých antibiotik (19, 20).

## Závěr

Postradiační cystitida jako samostatná nozologická jednotka se projevuje souborem příznaků. Dominují zde především obtíže spojené se ztrátou jímací funkce detruzoru a recidivující a někdy i velmi obtížně ovlivnitelné hematurie. Pacienti jsou často v celkově špatném stavu po náročné onkologické léčbě, případně zde dále přetrvává onkologické onemocnění v oblasti malé pánve. Vlastní histologické změny, které vznikly v močovém měchýři po radioterapii, jsou již trvalé. Veškeré terapeutické postupy proto směřují především ke zlepšení kvality života a potlačení obtěžujících symptomů. Léčba tohoto onemocnění tak musí být vždy komplexní a zaměřená především na komfort pacienta.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATURA

1. Soumarová R. Pokroky v radikální radioterapii u nádorů prostaty. In: Matoušková M, Svoboda T. Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty. Olomouc: Solen 2017: 174–180.
2. Macík D, Staník M, Doležal J. Léčba urologických komplikací spojených s ozařením karcinomu prostaty. Urol. praxi 2011; 12(5): 295–297.
3. Křhut J. Hyperaktivní močový měchýř. Praha: Maxdorf Jessenius 2011: 90–91.
4. Poršová M. Propiverin a účinná léčba příznaků hyperaktivního močového měchýře u dětí a dospělých. Urol. praxi 2007; 8(6): 294–296.
5. Ryšánková M. Perspektivy léčby syndromu hyperaktivního močového měchýře. Urol. praxi 2019; 20(3): 102–107.
6. Verner P. Porovnání účinnosti a vedlejších účinků anticholinergik při léčbě OAB. Urol. praxi 2010; 11(5): 241–246.
7. El-Zawahry A. Combination Pharmacotherapy for Treatment of Overactive Bladder (OAB). Curr Urol Rep 2019; 20(6): 33.
8. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, et al. Efficacy of novel  $\beta 3$  – adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: A post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Int J Urol 2019; 26(3): 369–375.
9. Mitcheson HD, Samanta S, Muldowney K, et al. Vibegron (RVT-901/MK-4618/KRP-114V) Administered Once Daily as Monotherapy or Concomitantly with Tolterodine in Patients with an Overactive Bladder: A Multicenter, Phase IIb, Randomized, Double-blind, Controlled Trial. Eur Urol 2019; 75(2): 274–282.
10. Sliva J. Fixní kombinace hyaluronátu s chondroitin sulfátem u recidivujících cystitid. Urol. praxi 2017; 18(5): 223–226.
11. Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Bladder Instillation Therapy With Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Im proves Symptoms of Prostate Radiation Cystitis: Prospective Pilot Study. Clin Genitourin. Cancer 2016; 14: 444–449.

12. Leippold T, et al. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 2003; 44: 165–174.
13. Dong M, Yeh F, Tepp WH, et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006; 312.
14. Šámal V. Botulinumtoxin a jeho aktuální možnosti použití v urologii. *Ces Urol* 2009; 13(3): 199–206.
15. Ghei M, Marai BH, Miller R, et al. Effects of botulinum toxin BoNT/A on refractory detrusor overactivity: a randomised, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Urol* 2005; 174: 1873–1878.
16. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, Slack M. Botulinum Toxin A Versus Placebo for Refractory Detrusor Overactivity in Women: A Randomised Blinded Placebo-Controlled Trial of 240 Women (the RELAX Study). *Eur Urol* 2012; 5.
17. Krhut J. Hyperaktivní močový měchýř. Praha: Maxdorf Jessenius 2011: 116–121.
18. Pisco JM, Martins JM, Correia MG. Internal iliac artery: Embolization to control hemorrhage from pelvic neoplasms. *Radiology* 1989; 172: 337–339.
19. Tůma M, Hyršl L, Ouhrabková R. Embolizace vnitřních větví a. iliaca interna jako řešení nezvladatelného krvácení u inoperabilního nádoru močového měchýře. *Urol. praxi* 2012; 13(6): 267–268.
20. Janík V, Pádr R, Hyršl L, et al. Embolizace krvácejících inoperabilních nádorů v malé pánvi. *Ces Urol* 2001; 5(1): 21–25.