

# Hyaluronát sodný – prevence a léčba urologické toxicity při onkologické terapii

**MUDr. Jiří Klečka, Ph.D., MBA**

Urologická klinika, 3. LF UK Královské Vinohrady, Praha

UroCentrum Plzeň

Hyaluronát sodný (kyselina hyaluronová – HK) je látka, která se přirozeně vyskytuje v lidském těle. Je součástí vrstvy glykosaminoglykanů (GAG) nacházející se na povrchu urotelu močového měchýře a v tekutinách očí a kloubů. Přípravky tohoto typu se podávají přímo do močového měchýře a předpokládá se, že v něm dočasně nahrazují vrstvu GAG, která u pacientů s intersticiální cystitidou (IC) může být poškozená. Použití HK je pluripotentní a používá se jak v rámci prevence toxického působení onkologické léčby, a to především radioterapie, tak k léčbě chronických infekcí dolních cest močových způsobených jak bakteriálně, event. autoimunitně v rámci IC.

**Klíčová slova:** hyaluronát sodný, GAG – glykosaminoglykanová vrstva, recidivující infekce močových cest, toxicita protinádorové léčby.

## Hyaluronic acid: prevention and treatment of urological toxicity in cancer therapy

Hyaluronic acid is a substance naturally occurring in the human body. It is part of the glycosaminoglycan layer found on the surface of the bladder urothelium and in eye and joint fluids. This type of agent is administered directly into the bladder and expected to temporarily replace the glycosaminoglycan layer therein which may be damaged in patients with interstitial cystitis. The effect of hyaluronic acid is pluripotent, being used both in preventing the toxic effects of cancer treatment, particularly of radiotherapy, and in treating chronic lower urinary tract infections caused by bacteria and/or autoimmunity in the case of interstitial cystitis.

**Key words:** hyaluronic acid, glycosaminoglycan layer, recurrent urinary tract infection, anticancer treatment toxicity.

## Úvod

Kyselina hyaluronová je jednou ze základních a přirozených součástí ochranné vrstvy výstelky močového traktu (urotelu) tvořené glykosaminoglykany. Tato ochranná vrstva chrání tkáň před drážděním složkami moči. Poškození této ochranné vrstvy bylo popsáno jako jedna z možných příčin bolestivých stavů v pánvi. Aplikace kyseliny hyaluronové napomáhá obnově funkce ochranné vrstvy urotelu. Vzhledem k tomu, že poškození ochranné vrstvy bývá různě rozsáhlé, je výhodné používat vyšší dávku pro adekvátní obnovu ochranné funkce, regulaci propustnosti stěny močového měchýře, zamezení šíření zánětlivé

reakce a podpoře hojení rány. Aplikace kyseliny hyaluronové napomáhá obnově, ochraně a regeneraci stěny močového měchýře, a tím výrazně přispívá k úlevě od bolesti a snižuje frekvenci nucení na močení.

Kyselina hyaluronová se podává do močového měchýře lékařem, pomocí tenkého katétru při běžné ambulantní návštěvě. Následně je potřeba, aby léčivo působilo v močovém měchýři alespoň 30 až 40 minut. Čím déle, tím lépe. Pacient se po aplikaci může bez problémů pohybovat. Poté se přirozenou cestou (vymočením) látka dostane z těla ven.

Role glykosaminoglykanové (GAG) nebo též mukopolysacharidové vrstvy, jakožto

složky ochranné bariéry na povrchu urotelu, byla prokázána na zvířecích modelech již v 70. letech (1). Jednou z prvních molekul z této skupiny, která byla léčebně použita s cílem obnovení popsané přirozené bariéry, byla kyselina hyaluronová (2). Její předpokládaný efekt na buněčné úrovni zahrnuje krom samotného snížení permeability urotelu i pokles sekrece prozánětlivých cytokinů v této buněčné vrstvě. V neposlední řadě pak zvyšuje produkci enzymů majících podíl na tvorbě GAG, a tím i zpětně napomáhá obnově této vrstvy (3). Ve výsledku tak byla vytvořena teorie dominového efektu. Na jeho počátku je narušení GAG vrstvy například vlivem bakteriálních toxinů



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jiří Klečka, Ph.D., MBA, jirka.klecka@email.cz

Urologická klinika, 3. LF UK Královské Vinohrady, Šrobárova 1 150, 100 34 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2021; 22(4): 181–184

Článek přijat redakcí: 14. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 23. 8. 2021

(4). Následně dochází ke zvýšení bakteriální adheze k odkryté slizniční výstelce měchýře a současně i k jejímu vystavení toxickému působení moče. To vše spolu s nedostatečně se obnovující vrstvou GAG pak vede k postupné progresi zánětlivé reakce a z toho vyplývajícího rizika recidivujících UTI (4). V návaznosti na tento přepokládaný mechanismus byla v posledních letech publikována řada prací různé síly a designu naznačující efekt instilační terapie GAG při prevenci recidivujících UTI resp. prevenci toxicity doprovodné léčby, např. onkologické léčby.

## Role kyseliny hyaluronové v protinádorové toxicitě

V závislosti na objevení vedlejších účinků můžeme toxicitu především radioterapie z hlediska faktoru času rozdělit na akutní, která vzniká během léčby a do tří měsíců po léčbě, a chronickou (pozdní), jež se projevuje až v období 3–18 měsíců (late effect) nebo i více let po léčbě (very late effect). Akutní změny jsou reverzibilní – upraví se. Chronické změny jsou však trvalé a ireverzibilní.

Chemoterapie je více odpovědná za zvýšení toxicity u rychle proliferujících tkání (např. kostní dřeň, střeva, gonády), ovšem podílí se i na zvýšení pozdních účinků léčby (kardiotoxicity, neuropatie, duplicitní tumory aj.). Toxicita radioterapie se projevuje v akutní fázi vedlejších projevů kombinované terapie např. reakcí kůže (radiační dermatitida) a sliznic (mukositida – především v dutině ústní, hrtanu a hltnu). Dále se během ozařování v oblasti pánve může projevit akutní zánět močového měchýře (radiační cystitida) či sliznice konečníku (proktitida). Ozařování hrudníku je spojeno s rizikem vzniku zánětu plic – pneumonitida, která se klinicky projevuje jako zápal plic. Ale výsledek léčby často závisí na větším vlivu ionizujícího záření na pomalu proliferující tkáň (např. játra, plíce, ledviny, myokard, CNS) a tím na stupni vzniku chronických ireparabilních změn po ozařování (fibróza plic, myelopatie, nefropatie, deformity růstu u dětí aj.).

Chronická poškození orgánů, zvláště životně důležitých (srdce, plíce, játra, ledviny, střeva, CNS, kostní dřeň), jsou důležitým měřítkem bezpečnosti kombinované terapie. Od raných dob radioterapie jsou uváděny empiricky zjištěné toleranční dávky tkání a orgánů

vůči záření. Jejich překročení znamená zvýšení rizika vzniku chronických změn po ozařování nad přiměřenou mez 5 % (tzn. že při ozařování za standardních podmínek daná dávka záření nezpůsobí více než 5 % těžkých komplikací v průběhu pěti let po ozařování – tzv. minimální toleranční dávka TD 5/5).

Obecnými preventivními opatřeními po ukončení radioterapie je doporučení aplikace vitamínu E, betakarotenů a selenu, které snižují riziko vzniku pozdních následků radioterapie.

## Formy radiační toxicity

- **Lokální** – jsou omezeny na ozařovanou oblast, mají typické přesně lokalizované projevy dle místa ozařování.
- **Systémové** – jedná se o nespecifické projevy, jako jsou únava, nechutenství, zvracení. Vyskytují se v případech velkoobjemového ozařování, především v oblasti břicha a je možno k nim přiřadit i komplikace hematologické na základě ozařování kostní dřeně.

Dle časového intervalu do doby projevení se radiační toxicity rozpoznáváme dva typy:

- **Akutní radiační toxicita** – je definována jako nežádoucí vedlejší účinek radioterapie, který se vyskytne do 90 dnů od započetí radioterapie. Nejčastěji jdou postiženy rychle proliferující tkáně: kůže, sliznice erytropoetická tkáň. Na druhé straně tak, jak rychle dojde k jejich postižení, tak relativně rychle se i hojí. Většina takovýchto postižení je plně reverzibilní.
- **Chronická radiační toxicita** – objevuje se s odstupem několika měsíců až let. Postihuje pomalu proliferující tkáně: játra, ledviny, srdce, plíce, CNS, svaly a podkoží. Tyto změny mají charakter atrofie, fibrózy, event. snížení funkce a postižení mikrovaskulatury. Většina změn je trvalá.

## Hyaluronát sodný – prevence radiační toxicity před radikální radioterapií karcinomu prostaty

Hyaluronát sodný je látka, která se přirozeně vyskytuje v lidském těle. Je součástí vrstvy glykosaminoglykanů (GAG) nacházející se na povrchu urotelu močového měchýře a v tekutinách očí a kloubů (5–29). Přípravky

tohoto typu se podávají přímo do močového měchýře a předpokládá se, že v něm dočasně nahrazují vrstvu GAG, která u pacientů s intersticiální cystitidou (IC) může být poškozená.

Odůvodnění navrhovaného mechanismu účinku je založeno na poznatcích od Parsons (23) a dalších, kteří předpokládali, že vrstva GAG je u pacientů s IC poškozená. GAG jsou polymerní aminosacharidy, jinak nazývané také mukopolysacharidy, které se společně s proteiny vyskytují v proteoglykanech (29). Proteoglykany tvoří hlavní složku hleny, včetně hleny tvořícího povlak na epitelu močového měchýře (23). Tato mukózní vrstva je viskózní a lepivá a adhezuje ke stěně močového měchýře. Váže také molekuly vody. Tyto vlastnosti umožňují ochrannou funkci hleny a chrání tak epitel před toxickými látkami, krystaly, bakteriemi atd. (13). Předpokládá se, že urotel pacientů s IC není nepropustný. To může souviset s nedostatečností ochranné vrstvy GAG (19).

S přípravkem Cystistat® podávaným do močového měchýře pomocí močového katetru bylo provedeno mnoho klinických studií.

Radiační cystitida omezuje možnost dokončení léčby v důsledku změn léčebného režimu. Pilar M. a kolektiv (30) přezkoumal devadesát pět klinických případů (48 s HA instilací a 47 bez). Chirurgický výkon byl proveden v 85,3 % případů, externí radioterapie v 76,8 % a chemoterapie u 25,3 %. Celkově nebyly zjištěny mezi skupinami žádné významné rozdíly počet brachyterapií – BT, myšleno dávka na aplikaci, celková dávka či dávka biologického ekvivalentu. Ve všech případech bylo procento pacientů s akutní vezikální toxicitou nižší ve skupině s HA. Rozdíly byly statisticky významné ( $p < 0,05$ ) po 2. (20,8 % vs. 40,4 %) a 4. aplikaci (10,9 % vs. 31,9 %). Žádní pacienti ve skupině HA netrpěli vezikální toxicitou po šesti měsících od ukončené BT. Závěrem studie konstatuje, že instilace HA snižuje incidenci a stupeň akutní vezikální toxicity vyvolané vysokou dávkou BT.

Ve studii 71 pacientů, ve které byla hodnocena prevence UTI u paliativní radioterapie pro vertebální metastázy a kompresi míchy, byl močový měchýř nebyl u těchto pacientů zasažen. Mañas (31) ukázal, že v porovnání s pacienty užívajícími obvyklou léčbu bylo u pacientů užívajících obvyklou léčbu a hya-

luronovou kyselinu jednou týdně dosaženo 5,7násobného poklesu prevalence UTI. Tyto poznatky naznačily, že instilace hyaluronové kyseliny mohou v této skupině pacientů účinně zabránit rozvoji UTI, byť se nejedná o primárně urologickou indikaci radiační léčby.

Přínosy přípravku Cystistat® pro pacienty byly prokázány ve studiích provedených u pacientů s radiační a chemickou cystitidou. Do prospektivní studie, kterou provedl Sommariva (32), bylo zařazeno 69 pacientů ve věku 53–81 let s akutní cystitidou. Pacienti obdrželi radioterapii v rámci léčby karcinomu prostaty a taktéž bylo zařazeno 24 pacientů po instilaci BCG a 30 po aplikaci Mitomycinu C. Pacientům byl každý týden intravezikálně podáván hyaluronát sodný 40 mg/50 ml od 8–24 týdnů. Po 4 týdnech léčby došlo u téměř všech pacientů (kromě dvou) k odeznění příznaků. Celkem došlo u 67 pacientů (97 %) k úplnému vymizení dysurie a bolesti. Na konci léčby střední VAS (vizuální analogová škála) skóre pokleslo z 8,6 na 0,9. V této skupině nebyly pozorované žádné nežádoucí účinky.

## Role kyseliny hyaluronové v léčbě recidivující bakteriální infekce močových cest

Hornák a kol. prokázali efekt preparátu Flaveran® při prevenci recidivujících cystitid a léčbě s tím spjatých příznaků dolních močových cest (LUTS) (33).

V rámci prospektivní studie jsme v letech 2018 a 2019 zařadili celkem sedm pacientek ve věku 22 až 44 let, splňujících kritéria pro recidivující cystitidy dle European Association of Urology (EAU), tedy tři kultivačně potvrzené epizody cystitidy za jeden rok nebo dvě symptomatické infekce za posledních šest měsíců. Zařazené pacientky absolvovaly během vstupního vyšetření cystoskopii se slizniční biopsií, ultrazvuk močového traktu se zaměřením na postmikční reziduum, kultivační vyšetření moče, uroflowmetrii a v případě pře-

trávající urgentní symptomatologie i plnicí cystometrii. Samotná léčebná kúra znamenala deset intravezikálních aplikací v týdenních rozestupech. Efekt léčby byl průběžně vyhodnocován po šesti týdnech, třech měsících, šesti měsících a rok od první aplikace formou validovaných dotazníků Pelvic Pain, Urgency, and Frequency (PUF), OverActive Bladder syndrom questionnaire (OABq), Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI), Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI) a kontrolními kultivačními vyšetřeními moče.

Výsledkem bylo, že u čtyř pacientek byla vstupně prokázána asymptomatická bakteriurie, která byla před zahájením instilací přeléčena pomocí antibiotik. Z celkového počtu sedmi pacientek byla jedna účastnice ze studie vyřazena pro non-compliance po sedmi aplikacích. Během plánovaných kontrol byla asymptomatická bakteriurie prokázána pouze u dvou pacientek. Symptomatický uroinfekt byl za dobu sledování prokázán pouze u jedné z nich. V obou případech následovala standardní antibiotická terapie dle citlivosti bakteriálního agens. Data z kontrolních dotazníků prokázala jednoznačně pozitivní efekt léčby a zlepšení kvality života v porovnání se vstupními dotazníky. Statisticky signifikantní zlepšení tíže příznaků bylo zaznamenáno u všech validovaných dotazníků PUF ( $p < 0,05$ ), OABq ( $p < 0,05$ ), ICSI ( $p < 0,05$ ) a ICPI ( $p < 0,05$ ) při poslední kontrole, tedy po roce od zahájení instilací.

Závěrem bylo konstatováno, že intravezikální terapie roztokem hyaluronátu sodného (Flaveran®) prokázala statisticky významný efekt při léčbě LUTS spjatých s recidivujícími uroinfekty. Z hlediska samotné prevence recidiv cystitidy byl rovněž zjištěn terapeutický efekt. Za souhrnnou dobu sledování tak byla prokázána pouze jediná symptomatická epizoda uroinfektu. Léčba byla dobře tolerována a za celou dobu nebyl zaznamenán nežádoucí účinek.

Další prací je kompletní regrese klinických příznaků a morfologie obrazu ketaminové cystitidy po intravezikální instilaci kyselinou hyaluronovou. Jedná se o práci Ying-Lu a kol. z roku 2018 (34).

Zneužívání ketaminů se objevuje v mnoha zemích a ketaminová cystitida (KC) je rostoucím onemocněním, se kterým se můžeme setkat. Dosud nebyla stanovena žádná zlatá standardní diagnostická kritéria pro ketaminovou cystitidu. Klinické obrazy ketaminové cystitidy se liší a mohou napodobovat ty, které se vyskytují u intersticiální cystitidy (IC), jako jsou frekvence močení, naléhavost s urgentní inkontinencí, dysurie, nykturie, pocit pálení během močení, bolest po močení, bolestivá hematurie a malá kapacita močového měchýře, ale stále existují rozdíly, že KC vykazuje větší incidenci, hematurie, pyurie a přítomnosti hydronefrózy na podkladě stenózy močovodu.

Jako terapie bylo spolu s nesteroidními analgetiky zvoleno deset aplikací kyseliny hyaluronové jedenkrát týdně.

Po léčbě se urgency, frekvence, nykturie výrazně zlepšily a kapacita močového měchýře se zvýšila z méně než 100 ml na 350 ml. Následné výsledky magnetické rezonance (MRI) a biopsie močového měchýře potvrdily kompletní remisi předchozích ulcerózních změn.

## Závěr

Použití kyseliny hyaluronové v urologické praxi se jeví jako pluripotentní a čím dál tím více dochází k jeho rozšiřování. Asi nejčastější indikace v současnosti jsou klasické recidivující infekce močových cest, ale opomenout nelze užití v rámci snížení toxicity onkologické léčby. Dalším pozitivem je fakt, že většina přípravků obsahujících HA je v současnosti hrazena zdravotními pojišťovnami.

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

## LITERATURA

1. Parsons CL, Greenspan C, Mulholland S. The primary antibacterial defense mechanism of the bladder. *Invest Urol* 1975; 13: 72–76.
2. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156(1): 45–48.
3. Rooney P, Srivastava A, Watson L, Quinlan LR, Pandit A. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis. *Acta Biomater* 2015; 19: 66–75. doi: 10.1016/j.actbio.2015. 02. 030.

4. Tay H, Parsons CL, Stein PC. Electrophysiologic monitoring of the effects of soluble virulence factors produced by *Escherichia coli* infection in urine. *Urology* 1996; 48(3): 389–392. doi: 10.1016/s0090-4295(96)00209-9.
5. Hohlbrugger G. Urinary potassium and the overactive bladder. *Br J Urol Int* 1999; 83 (Suppl 2): 22–28.
6. Hohlbrugger G & Riedl C. Non-bacterial cystitis. *Curr Opin Urol* 2000; 10: 371–380.
7. Metts JF. Interstitial cystitis: urgency and frequency syndrome. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1199–1206.
8. Peeker R, Fall M. Treatment guidelines for classic and non-ulcer interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2000; 11: 23–32.
9. Hanno PM, Wein AJ. Medical treatment of interstitial cystitis (other than Rimso-50/Elmiron). *Urology* 1987; 29(Suppl. 4): 22–26.

10. French LM, Bhambore N. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Am Fam Physician* 2011; 83: 1175–1181.
11. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in non-bacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol* 1991; 145: 732–735.
12. Marshall K. Interstitial cystitis: understanding the syndrome. *Altern Med Rev* 2003; 8: 426–437.
13. Ratliff TL, Klutke CG, McDougall EM. The etiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 21–30.
14. Rosamilia A, Dwyer PL. Interstitial cystitis and the gynecologist. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 309–319.
15. International Painful Bladder Foundation. Interstitial cystitis and the painful bladder. Available at: <http://www.painful-bladder.org/pdf/IPBF%20Publ%2004%20UK.pdf> [Accessed October 2012].
16. Nickel JC. Interstitial cystitis. Etiology, diagnosis, and treatment. *Can Fam Physician* 2000; 46: 2430–2434, 2437–2440.
17. Ho N, Koziol JA, Parsons CL. Epidemiology of interstitial cystitis. Sant GR (ed.) *Interstitial Cystitis*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 9–16.
18. Moutzouris DA, Falagas ME. Interstitial cystitis: an unsolved enigma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1844–1857.
19. Rovner E. Interstitial cystitis treatment and management. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2055505-treatment#aw2a-ab6b5b8> [Accessed October 2012].
20. Lazarou G. Interstitial cystitis. Available at: [http://www.emedicinehealth.com/interstitial\\_cystitis/article\\_em.htm](http://www.emedicinehealth.com/interstitial_cystitis/article_em.htm) [Accessed October 2012].
21. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, et al. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat®: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 143–147.
22. International Painful Bladder Foundation. International painful bladder syndrome, Bladder pain syndrome, Hyper-sensitive bladder syndrome, Chronic pelvic pain-Diagnosis & treatment. Available at: <http://www.painful-bladder.org/treatment.html> [Accessed October 2012].
23. Parsons CL. The therapeutic role of sulfated polysaccharides in the urinary bladder. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 93–100.
24. Parsons CL, Stein PC, Bidair M, et al. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 515–520.
25. Hurst RE. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World J Urol* 1994; 12: 3–10.
26. Morales A, Emerson L, Nickel JC, et al. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156: 45–48.
27. Hurst RE, Roy JB, Parsons CL. The role of glycosaminoglycans in normal bladder physiology and the pathophysiology of interstitial cystitis. Sant GR (ed.) *Interstitial Cystitis*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 9–16.
28. Porru D, Campus G, Tudino D, et al. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. *Urol Int* 1997; 59: 26–29.
29. McCarty MF. Enhanced synovial production of hyaluronic acid may explain rapid clinical response to high-dose glucosamine in osteoarthritis. *Med Hypotheses* 1998; 50: 507–51.
30. Samper Ots PM, López Carrizosa C, Rodríguez A, de Dios Sáez J, Delgado JM, de Miguel MM, Vidal M. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: a five year follow-up study. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 828–834.
31. Mañas A, Glaría L, Peña C, et al. Prevention of urinary tract infections in palliative radiation for vertebral metastasis and spinal compression: a pilot study in 71 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 935–940.
32. Sommariva ML, Sandri SD, Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis. *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62: 145–150.
33. Horňák J, Veselý Š, Havlová K, Babjuk M. Prevention of recidivating cystitis with the solution of hyaluronic acid sodium salt. *Ces Urol* 2020; 24(3): 207–213.
34. Ying-Lun Ou, MDa, Chin-Yu Liu. Complete reversal of the clinical symptoms and image morphology of ketamine cystitis after intravesical hyaluronic acid instillation – a case report. *Medicine* 2018; 97: 28.