

J. Krhut, J. Kopecký, K. Mainer

Urologické oddělení FNŠP Ostrava-Poruba

TRANSURETRÁLNÍ INJEKCE BOTULINUMTOXINU V LÉČBĚ NEUROGENNÍ HYPERAKTIVITY DETRUZORU

KLÍČOVÁ SLOVA

Botulinumtoxin
Neurogenní hyperaktivita detruzoru
Intermitentní katetrizace

SOUHRN

Neurogenní hyperaktivita detruzoru je jedním z typických důsledků narušení inervace dolních močových cest na úrovni horního motoneuronu. V léčbě se využívá útlumu detruzoru anticholinergiky v kombinaci s intermitentní katetrizací, v refrakterních případech chirurgická léčba.

Botulinumtoxin A je neurotoxická látka izolovaná z *Clostridium botulinum*, působící blokádu uvolňování acetylcholinu na presynaptické membráně.

Cílem studie je ověřit účinnost léčby botulinumtoxinem u pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru rezistentních na klasickou farmakoterapii.

Do souboru bylo zahrnuto celkem 9 pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru. Endoskopicky jsme aplikovali celkem 800 – 1 000 UI botulinumtoxinu A do 40 míst detruzoru.

S výsledkem léčby bylo spokojeno 7 pacientů, 2 pacienti udávali podstatné zlepšení stavu. Kontinenci se podařilo obnovit u 7 pacientů. Při kontrolním urodynamickém vyšetření jsme pozorovali nárůst objemu do nástupu první netlumené kontrakce detruzoru (124 – 482 ml), nárůst maximální cystometrické kapacity (186 – 577 ml) a pokles detruzorového tlaku při terminální netlumené kontrakci detruzoru (82 – 16 cm H₂O). Během léčení jsme nepozorovali žádné komplikace.

Transuretrální injekce botulinumtoxinu A je účinná a bezpečná metoda v léčbě neurogenní hyperaktivity detruzoru u pacientů rezistentních na klasickou farmakoterapii a může představovat alternativu chirurgické léčby.

KEY WORDS

Botulinum toxin
Neurogenic detrusor hyperactivity
Intermittent catheterisation

SUMMARY

TRANSURETHRAL INJECTION OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF NEUROGENIC HYPERACTIVITY OF THE DETRUSOR MUSCLE

Neurogenic hyperactivity of the detrusor muscle is one of the typical consequences of the impairment of innervation of lower urinary tract at the level of upper motor neuron. The depression of the detrusor muscle activity with anticholinergics together with intermittent catheterisation is used in treatment, surgery is used in refractory cases.

Botulinum toxin A is a neurotoxic substance isolated from *Clostridium botulinum*, causing the blockade of release of acetylcholin from presynaptic membrane.

The aim of the study is to prove the effectivity of botulinum toxin treatment in patients with neurogenic hyperactivity of the detrusor, resistant to conventional pharmacotherapy.

9 patients with neurogenic hyperactivity of the detrusor muscle were included. 800 -1.000 UI of botulinum toxin A was injected to 40 places of the detrusor muscle.

7 patients were satisfied with the effect of the therapy, 2 reported a marked improvement of their condition. Continence was restored in 7 patients. The control urodynamic investigation revealed an increase of volume before the first undepressed detrusor contraction (124...482ml), the increase of maximum cytometric capacity

196...577ml) and a decrease of detrusor pressure in the terminal undepressed contraction (82...16cm H₂O). We observed no complications during the treatment.

Transurethral injection of botulinum toxin A is an effective and safe method of treatment of neurogenic detrusor muscle hyperactivity resistant to conventional pharmacotherapy and may represent an alternative to surgical treatment.

ÚVOD

Neurogenní hyperaktivita detruzoru [1] je jedním z typických důsledků narušení integrální inervace dolních močových cest na úrovni horního motoneuronu. Dochází při ní velmi často k přeměně močového měchýře z nízkotlakého na vysokotlaký rezervoár s následným rozvojem inkontinence a potenciálním ohrožením horních cest močových. V léčbě se využívá nejvíce farmakologického útlumu detruzoru v kombinaci s intermitentní katetrizací, v refrakterních případech náročná chirurgická léčba ve smyslu augmentace močového měchýře ev. neuromodulace.

Podávání vysokých dávek anticholinergik je však u mnoha pacientů spojeno se závažnými nežádoucími účinky (xerostomie, obstrukce, poruchy akomodace), které léčbu výrazně limitují. Výsledky léčby intravezikální podáním kapsaicinu a resiniferatoxinu jsou zatím hodnoceny rozporuplně [2, 3].

Botulinumtoxin A je neurotoxická látka produkovaná anaerobní gram-pozitivní bakterií *Clostridium botulinum* ve formě polypeptidu o hmotnosti 150 kd. Ten se skládá z těžkého a lehkého řetězce, které jsou vzájemně vázány termolabilními disulfidickými vazbami. Toxicita toxinu může být proto eliminována teplem, resp. varem, který tyto vazby mezi těžkým a lehkým řetězcem štěpí [4].

Botulinumtoxin A působí presynaptickou blokádu uvolňování acetylcholinu v oblasti neuromuskulární ploténky, což má za následek paralyzu přičně pruhovalého svalu, resp. parasympatikem inervovaných orgánů. Botulinumtoxin nepůsobí na postganglionární sympatický ani parasympatický přenos. Blokáda nervosvalového přenosu je dočasná, protože po určité době (2 – 15 měsíců v závislosti na dávce) dochází díky „pučení“ nervových zakončení (*nerve sprouting*) k jeho restituci [5]. Po enterální podání se toxin resorbuje a působí systémově, po intramuskulárním a subkutánním podání je jeho působení lokální [6].

Střední letální dávka pro člověka je odhadována na 100 UI/kg při systémovém intraperitoneálním podání, což zajišťuje široký bezpečný terapeutický dávkový interval [7].

Klinický obraz otravy botulinumtoxinem po požití vyuzené, ale nepřevažené klobásky popsal jako první v r. 1817 bádensko-würtemberský soudní lékař Justinus Kerner, ale až v r. 1897 identifikoval a izoloval Pierre Marie van Ermengem, žák Roberta Kocha, bakteriálního původce [8]. V klinické praxi byl botulinumtoxin poprvé využit v r. 1981 Alanem Scottem v léčbě strabismu [9] a od té doby bylo popsáno více než 50 indikací v různých medicínských oborech [10]. V oblasti urologie byla popsána injekční aplikace botulinumtoxinu A do zevního uretrálního svěrače v léčbě detruzoro-sfinkterické dyssynergie [11] a v poslední době se objevilo rovněž několik prací popisujících endoskopickou intramuskulární aplikaci [12].

Cílem studie je ověřit účinnost a bezpečnost transuretrální léčby botulinumtoxinem A u pacientů s neurogení hyperaktivitou detruzoru rezistentních na klasickou farmakoterapii.

MATERIÁL A METODA

Do souboru bylo zahrnuto celkem 9 pacientů (7 mužů a 2 ženy) s neurogení hyperaktivitou detruzoru. V 8 případech se jednalo o posttraumatické poškození horního motoneuronu, v 1 případě o neurogení hyperaktivitu při roztroušené skleróze (RES). Průměrný věk pacientů v souboru byl 29,2 (21 – 44) let, průměrný odstup od traumatu, resp. nástupu urologických symptomů v případě pacientky s RES, byl 7,4 (2 – 29) let. Průměrná délka sledování souboru je 13,8 (7 – 17) měsíců. U všech pacientů byla v první fázi léčby zavedena klasická farmakoterapie anticholinergiky v kombinaci s čistou intermitentní katetrizací. Ta však nevedla k žádoucímu útlumu detruzoru a/nebo měla závažné nežádoucí účinky, které vedly k jejímu ukončení. Ani v jednom případě nedošlo k obnově kontinence. U 7 pacientů byla terapie kombinována s dlouhodobou profylaxí močové infekce nízkými dávkami antibiotik a chemoterapeutik.

K léčbě jsme použili preparát Dysport® v dávce 800 – 1 000 UI ředěných ve 40 ml fyziologického roztoku. Při výpočtu dávky jsme vycházeli ze zkušeností zahraničních autorů, kteří v této indikaci použili preparát Botox® v dávce 200 – 350 UI [13, 14], přičemž ekvivalentní poměr mezi jednotkami Dysportu® a Botoxu® je udáván cca 3 : 1 [15].

Botulinumtoxin jsme aplikovali frakcionovaně pomocí endoskopické jehly 23 G (obr. 1) difúzně celkem do 40 míst detruzoru s výjimkou trigona. Pro zlepšení orientace jsme bezprostředně před aplikací provedli ultrazvukové měření síly stěny močového měchýře endoskopickou rotační sondou 10 MHz. Výkon byl proveden v ATB cloně cefloxacinem 2x 500 mg 48 hodin před a 72 hodin po výkonu. Délka výkonu nepřesáhla 20 minut, byl proveden v celkové anestezii za krátkodobé hospitalizace. Bezprostředně po výkonu byl na 6 – 18 hod. zaveden permanentní katétr, poté pokračovali pacienti v evakuaci močového měchýře pomocí čisté intermitentní katetrizace.

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno pomocí Wilcoxonova testu.

VÝSLEDKY

Hodnotili jsme subjektivní spokojenost, klinický stav, mikční karty a spotřebu anticholinergik. Urodynamické parametry jsme hodnotili před aplikací a 3 měsíce po aplikaci botulinumtoxinu. S výsledkem léčby bylo spokojeno 7 pacientů, 2 pacienti udávali dostatečné zlepšení stavu. Kontinenci se podařilo obnovit u 7 pacientů, u 2 pacientů přetrvávaly občasné epizody inkontinence. Při hodnocení mikčních karet jsme pozorovali výraznou redukci frekvence neurogení inkontinence a redukci frekvence intermitentní katetrizace s nárůstem průměrného katetrizovaného objemu.

Při kontrolním urodynamickém vyšetření jsme pozorovali nárůst objemu do nástupu první netlumené kontrakce detruzoru, nárůst maximální cystometrické kapacity a pokles detruzorového tlaku při terminální netlumené kontrakci detruzoru. Všechny

		před aplikací	po aplikaci	p
Mikční karty	kontinentní pacienti (n)	0	5	0,001
	frekvence epizod neurogenní inkontinence (n/24 hod)	12,11 ±4,98	0,61 ±0,78	0,008
	frekvence intermitentní katetrizace (n/24 hod)	6,78 ±1,48	4,22 ±0,44	0,008
	katetrizované objemy (ml)	96,06 ±44,90	426,12 ±98,71	0,007
Urodynamické vyšetření	objem při první netlumené kontrakci detruzoru (ml)	124,45 ±42,43	482,37 ±88,43	0,008
	cystometrická kapacita (ml)	185,98 ±48,88	577,11 ±91,03	0,008
	detruzorový tlak při terminální netlumené kontrakci (cm H ₂ O)	82,46 ±34,51	16,11 ±8,66	0,008

Tab. 1.

rozdíly oproti stavu před aplikací botulinumtoxinu byly statisticky vysoce signifikantní. Výsledky shrnuje tab. 1.

Během doby trvání efektu výrazně poklesla spotřeba anticholinergik. Před léčbou botulinumtoxinem byla podávána anticholinergika nejčastěji v kombinaci až do celkové dávky 20 mg/den oxybutininu a 90 mg/den trospium chloridu. Po léčbě botulinumtoxinem 6 pacientů nevyžadovalo anticholinergika vůbec, 1 pacient užíval trospium chlorid příležitostně 1x 5 mg, 1 pacient užíval trospium chlorid pravidelně 2x 5 mg, 1 pacient užíval pravidelně oxybutinin 1x 5 mg. Průměrná délka trvání efektu byla 9,8 (3 – 12) měsíců. Během léčení jsme nepozorovali žádné komplikace a nežádoucí účinky.

DISKUSE

Kvalitu života mnoha nemocných s postižením horního motoneuronu výrazně snižují důsledky neurogenní hyperaktivity detruzoru - inkontinence moči s potenciálním ohrožením horních cest močových. Snaha o efektivní léčbu neurogenní hyperaktivity detruzoru je tedy prvořadým úkolem ošetřujícího urologa. Klasický léčebný postup (perorální anticholinergická terapie v kombinaci s intermitentní katetrizací) se však v některých případech ukazuje jako neúčinný. Pak je indikována náročná a velmi nákladná chirurgická léčba ve smyslu augmentace močového měchýře ev. neuromodulace (sakrální deafferentace se stimulací předních míšních kořenů). Léčba botulinumtoxinem je novou možností, která má nepochybně jak svoje výhody (vysoká efektivita, absence nežádoucích účinků, zlepšení kvality života), tak i nevýhody (nutnost opakované aplikace). Ekonomická náročnost metody je jen relativní. Cena preparátu není nízká, ale na druhé straně ji nelze srovnávat s cenou anticholinergik (která v daném případě selhala), ale s náklady na operační řešení, které by musel pacient podstoupit. Dle našeho názoru je to pro určitou skupinu pacientů metoda velmi elegantní a přínosná. Současně tato metoda otevírá celou řadu otázek, na něž bude nutno teprve odpovědět (optimální ředění, optimální dávkování, dávkování při opakovaných aplikacích,

použití u dětí), ale i řadu velmi zajímavých perspektiv (využití v léčbě non-neurogenních dysfunkcí dolních močových cest).

ZÁVĚR

Endoskopická injekce botulinumtoxinu je účinná a bezpečná metoda v léčbě neurogenní hyperaktivity detruzoru u pacientů rezistentních na klasickou farmakoterapii. Pro pacienty znamená výrazné zvýšení kvality života a v určitých případech může představovat alternativu chirurgické léčby. K definitivnímu vymezení jejího místa v léčebném schématu je nepochybně třeba velkých kontrolovaných studií.



Obr. 1. Instrumentarium k provedení endoskopické injekce botulinumtoxinu.

LITERATURA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor Arne, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation sub-committee of International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167.
2. Chancellor MB, DeGroat WC. Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* 1999; 162(1): 3.
3. De Ridder D, Chandramani V, Dasgupta P, Van Poppel H, Baert L, Fowler CJ. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol* 1997; 158(6): 2087.
4. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 249.
5. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: Biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 3200.
6. Bigalke H, Shoer L. Clostridial neurotoxins. *Handbook Exp Pharm* 2000; 145: 407.
7. Tim R, Massey JM. Botulinum toxin therapy for neurologic disorders. *Postgraduate medicine* 1992; 91: 327.
8. Kreyden OP, Geiges ML, Böni R, Burg G. *Botulinumtoxin: Von Gift zum Medikament*. *Hautarzt* 2000; 51: 733.
9. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabism. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79: 734.
10. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in rare indications. *J Neurol* 2001; 248 (Suppl 1): 39.
11. Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996; 155: 1023.
12. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum - A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692.
13. Stöhrer M, Schurch B, Kramer G, Schmidt D, Gaul D, Grosse J, Hauri D. Detrusor injections of botulinum A-toxin for detrusor hyperreflexia. *BJU* 2000; 86 (Suppl 3): 132.
14. Madersbacher H (osobní konzultace), Innsbruck, března 2001.
15. Bigalke H. Botulinumtoxine: Wirksamkeit und Antigenität. *Klin Neurophysiol* 2001; 32: 210.

MUDr. Jan Krhut
Urologické oddělení FNŠP
Tř. 17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: jan.krhut@fnspo.cz