

DEFLUX® V LÉČBĚ POKROČILÝCH FOREM VEZIKOURETERÁLNÍHO REFLUXU U NEJMENŠÍCH DĚTÍ

DEFLUX® IN THE TREATMENT OF HIGH-GRADE VESICoureTERAL REFLUX IN THE SMALLEST CHILDREN

Zdeněk Dítě^{1,2,3}, Radim Kočvara^{1,2},
Jan Langer⁴, Josef Sedláček¹,
Jaroslav Molčan¹, Jan Dvořáček^{1,2,3}

¹Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Subkatedra dětské urologie IPVZ, Praha

³Katedra urologie I. LF UK, Praha

⁴Klinika dětského a dorostového lékařství
1. LF UK a VFN, Praha

Došlo: 7. 10. 2008.

Přijato: 20. 10. 2008.

Kontaktní adresa

MUDr. Zdeněk Dítě

Urologická klinika 1. LF UK a VFN

Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

e-mail: zdenekdite@seznam.cz.

Souhrn

Dítě Z, Kočvara R, Langer J, Sedláček J, Molčan J, Dvořáček J. Deflux® v léčbě pokročilých forem vezikoureterálního refluxu u nejmenších dětí

Cíl:

Hodnotíme a srovnáváme v prospektivní randomizované studii výsledky léčby vezikoureterálního refluxu (VUR) vysokého stupně u nejmenších dětí s použitím endoskopické

miniinvasivní instilace Defluxu® a konzervativní terapie antibiotickou chemoprophylaxí.

Materiál a metodika:

K operační léčbě bylo zařazeno 22 dětí ve věku 1–40 měsíců (Ø 22,9 měsíců). Deflux® byl instilován pacientům s VUR 3.–5. stupně. Konzervativně bylo léčeno 22 pacientů ve věku 1–32 měsíců (průměrný věk 13,5 měsíce). V rámci kontrolního vyšetření provádíme videourodynamické vyšetření k posouzení výsledku léčby VUR ve vztahu k funkci dolních močových cest a ultrazvukové vyšetření (vyloučení obstrukce operovaného močovodu).

Výsledky:

Hodnoceny byly výsledky endoskopické operační léčby 22 dětí, které byly sledovány 11–24 měsíců. Ve 12 případech (54,5 %) byl VUR vyléčen, u pěti dětí zlepšen na VUR 1.–2. st. (22,7 %). V konzervativní skupině bylo v uvedeném časovém intervalu vyléčeno pět (22,7 %) a zlepšeno na VUR 1.–2. st. čtyři (18,2 %) děti. Léčba proběhla bez komplikací, pouze v jednom případě byl po atace pyelonefritidy diagnostikován u operovaného pacienta obstrukční megaureter, který byl léčen krátkodobým zavedením pig tailu.

Závěr:

Endoskopická instilace je podle našich zkušeností bezpečnou a účinnou alternativou konzervativní i klasické operační léčby VUR ve všech věkových skupinách s minimem nežádoucích účinků.

Klíčová slova:

vezikoureterální reflux, endoskopická transuretrální instilace, antibakteriální chemoprophylaxe, Deflux®.

Summary

Dítě Z, Kočvara R, Langer J, Sedláček J, Molčan J, Dvořáček J. Deflux® in the treatment of high-grade vesicoureteral reflux in the smallest children

Aim:

We evaluate and compare in prospective randomised study results of treatment of high grade vesicoureteric reflux (VUR) of the smallest children using endoscopic miniinvasive instillation of Deflux® and conservative antibiotic treatment.

Material and methods:

Twenty two children 1–40 months old (Ø 22,9 months) underwent instillation of Dx/Ha (Deflux®) for VUR grade 3–5. Next 22 patients, aged 1–32 (Ø 13,5 months) were treated conservatively. Postoperative videourodynamic study was performed to evaluate the treatment results together with lower urinary tract function, and ultrasound investigation (exclusion

of obstructive megaureter) in operated group respectively.

Results:

There were 22 children controlled after Dx/Ha instillation. The children were followed for 11–24 months. VUR was cured in 12 cases (54,5%) and improved (grade 1–2) in five children (22,7%). In conservative group there were five (22,7%) children completely cured and next four (18,2%) improved (VUR gr 1–2). All children absolved the treatment without any complications, excluding one case with obstructive megaureter after pyelonephritis diagnosed, which was cured by temporarily inserted JJ stent.

Conclusion:

According to our experiences the endoscopic miniinvasive instillation therapy represents safe and effective alternative of VUR treatment in all age groups with good therapeutical outcome and minimum of adverse reactions.

Key words:

vesicoureteral reflux, endoscopic transurethral instillation, antibacterial chemoprophylaxis, Deflux®.

ÚVOD

Vezikoureterální reflux (VUR) postihuje 0,4–1,8 % dětí. Je spojen s přítomností močové infekce. Nacházíme jej u 30–50 % takto postižených pacientů v závislosti na pohlaví a věku (1). Podle původních představ byl VUR způsoben vadou vezikoureterální junkce (primární VUR). Na základě současných znalostí má vliv na vznik VUR u mnoha dětí postižení dolních močových cest, většinou spojené s nárůstem intravezikálních tlaků (dysfunkce, chlopek zadní uretry, striktura atd.) – sekundární VUR.

U dětí v předškolním věku má VUR tendenci k spontánnímu vyléčení v závislosti na závažnosti u 80 % dětí (International Reflux Study in Children) (2). U VUR vyššího stupně přetrvává nález v pětiletém sledování až u 50–84 % dětí (3, 4). Birminghamská studie

(Birmingham reflux study) prokázala přetrvávání pokročilého refluxu v dlouhodobé studii (pětileté sledovací období) až u 50 % dětí (5).

V diagnostice VUR hraje dominantní roli i dnes mikční cystourethrografie (MCUG), která je zejména u pacientů s podezřením na dysfunkci dolních močových cest nahrazována videourodynamickým vyšetřením. K posouzení jizev ledvinového parenchymu používáme stále statickou scintigrafii (DMSA).

Dlouhodobé zkušenosti nás v současnosti opravňují volit u většiny dětí při nekomplikovaném průběhu (viz níže) konzervativní postup. Léčba byla původně zaměřena na korekci poruchy vezikoureterální junkce, a proto převládaly operační metody. Jejich cílem bylo zabránit recidivě pyelonefritidy (PNF) a vzniku postpyelonefritických jizev (6). Moderní technika

umožňuje metodou miniinvasivní endoskopické chirurgie rychle a bezpečně korigovat prakticky všechny formy primárního VUR, což nám umožňuje přistupovat k léčbě VUR aktivněji, a zkrátit tak období podávání antibiotické profylaxe. Endoskopická instilace byla do urologie uvedena v první polovině 80. let minulého století (7, 8) a postupně vytlačuje otevřené operační metody. V současnosti se nejčastěji používá k endoskopické instilaci kopolymer dextransomerových mikrosfér v gelu stabilizovaném hyaluronovou kyselinou (Dx/Ha, Deflux®) (9–11). Tento preparát nevyvolává alergické či imunitní reakce, nevyvolává tvorbu granulomů, velikost jeho částic brání vzdálené migraci. Dextranomer umožňuje vrůstání fibroblastů a kolagenu mezi mikrosféry během degradace hyaluronové kyseliny, což napomáhá stabilizaci implantátů. Dx/Ha je tvořen dextransomerovými mikrosférami o velikosti 80–120 µm v 1% vysokomolekulárním roztoku glukosaminoglykanu hyaluronanu sodného.

Nejčastěji se endoskopická instilace indikuje u dětí s VUR 2.–4. stupně, je použitelná u oboustranného VUR či VUR dolního segmentu zdvojeného systému. Byla úspěšně použita i v kojeneckém věku u VUR 5. stupně, kdy je nejvyšší riziko poškození ledvin refluxovou nefropatií, a to s prokázanou dlouhodobou účinností. S rostoucími zkušenostmi s touto operační metodou je endoskopická instilace indikována postupně i u sekundárního VUR s nekomplikovanou stabilizovanou dysfunkcí dolních močových cest.

Referujeme naše zkušenosti s miniinvasivní léčbou pokročilého VUR (3.–5. st.) za použití Dx/Ha ve skupině nejmenších dětí. Srovnáváme účinnost endoskopické a konzervativní léčby.

PACIENTI A METODA

Na Urologické klinice VFN v Praze bylo léčeno v letech 2003–2007 instilací Dx/Ha (Deflux®) 22 dětí s primárním VUR 3.–5. stupně. V souboru bylo 17 dívek a 5 chlapců ve věku 1–40 měsíců (Ø 22,9).

Efektivitu operační léčby Dx/Ha jsme srovnávali v prospektivní randomizované studii s výsledky konzervativní léčby. Do konzervativně léčené skupiny bylo zařazeno 22 dětí, 12 dívek a 10 chlapců s VUR 3.–5. stupně ve věku 1–32 (Ø 13,5) měsíců.

Kontraindikací pro zařazení do studie byla přítomnost chlopně zadní uretry, dysfunkce dolních močových cest, paraureterální divertikl či jiná morfologická anomálie dolních močových cest.

Instilace Dx/Ha byla prováděna kompaktním cystoskopem 7,5 Ch s přímým pracovním kanálem 3,5 Ch. Za pomoci jehly s teleskopickým hrotem, kryté polytetrafluoretylenovým pláštěm, bylo podáno 0,4–1,0 ml (Ø 0,7 ml) Dx/Ha. subureterálně pod ústí na č. 6 nebo intraureterálně. Jehla je při vpichu směřována otvorem jehly nahoru proti sliznici. Operační čas se pohyboval mezi 10–25 min (Ø 16 min).

Výkon byl proveden pod clonou antibiotik. Je nezbytné zabránit přeplnění močového měchýře – zvýšený intravezikální tlak brání fixaci materiálu ve stěně močového měchýře. Je proto doporučováno plnit měchýř při instilaci na 1/2–2/3 funkční kapacity. Ke zlepšení přehledu v oblasti ureterálního ústí se používá metoda hydrodistenze. Proud irigační tekutiny z endoskopu je nasměrován přímo do ureterálního ústí, které se tlakem vody rozpne, a zlepšuje přehled zejména při intraureterální instilaci. Předpokladem dobrého léčebného efektu je alespoň částečné zachování šikmého průběhu močovodu stěnou močového měchýře.

V našem souboru nebyla ani v jednom případě provedena preventivní instilace do kontralaterálního ústí při absenci kontralaterálního VUR.

Pacientům zavádíme po operaci na 24 hodin katetr ve snaze zabránit vzniku febrilní reakce a minimalizovat intravezikální tlaky, a tím vytvořit optimální podmínky pro stabilizaci materiálu v tkáni. Děti po výkonu pokračují v profylaktické léčbě až do pooperační kontroly.

Pacienti jsou v návaznosti na nefrologickou péči v místě bydliště sledováni na našem pracovišti 11–49 (Ø 26,1) měsíce.

V rámci první pooperační kontroly je za měsíc provedeno ultrazvukové (UZ) vyšetření k vyloučení pooperační obstrukce horních močových cest (HMC). Další kontrolu, zaměřenou na vývoj VUR po instilaci, absolvují děti tři měsíce po operaci (videourodynamické vyšetření formou jednodenní hospitalizace). Současně se provádí i laboratorní a UZ vyšetření k vyloučení obstrukce operovaného močovodu. Není-li při kontrole prokázán reflux, je vysazena antibakteriální chemoprophylaxe. Při recidivě či perzistenci refluxu je podle závažnosti nálezu a klinického vývoje indikována opakovaná instilace Dx/Ha.

VÝSLEDKY

Do ledna 2008 bylo po operaci kontrolováno 22 dětí, u kterých byl instilován Dx/Ha.

Výsledek léčby VUR

V operované skupině bylo vyléčeno 12 (54,5 %) a zlepšeno na VUR 1.–2. st. pět (22,7 %) dětí.

V konzervativní skupině byly v uvedeném časovém intervalu hodnoceny výsledky léčby 22 dětí. Vyléčeno bylo pět (22,7%) a zlepšeno na VUR 1.–2. st. čtyři (18,2 %) děti.

Nově vzniklý kontralaterální VUR jsme diagnostikovali při výstupním vyšetření po operaci u čtyř dětí (dvě VUR 2. stupně, dvě děti VUR 1. stupně).

Funkce dolních močových cest (DMC) v pooperačním období

Funkce DMC před operací i při kontrolním vyšetření byla u všech dětí stabilizovaná. Kontrolní videourodynamické vyšetření neprokázalo u žádného pacienta signifikantní nárůst intravezikálních tlaků. U jednoho pacienta v operované skupině byly zjištěny při výstupním vyšetření známky hraniční hyperaktivity močového měchýře podle výsledku urodynamického vyšetření bez klinického korelátu.

U jednoho dítěte byla v konzervativně léčené skupině kontrolním videourodynamickým vyšetřením prokázána hraniční hyperaktivita močového měchýře s perzistující inkontinencí.

Infekce močových cest

Po instilaci Dx/Ha byl zaznamenán v uvedeném sledovacím období významný pokles výskytu cystitidy o 27,0 % ve srovnání s předoperačním obdobím. Infekcí dolních močových cest byly postiženy v operované skupině dvě děti. Zaznamenali jsme snížený výskyt pyelonefritidy (PNF) o 63,7%. PNF byla diagnostikována v pooperačním období také u dvou pacientů.

V konzervativně léčené skupině byla infekce dolních močových cest (IMC) léčena u dvou a PNF u 7 pacientů.

Vedlejší účinky, alergie

V jednom případě byl ve skupině operovaných dětí diagnostikován obstrukční megaureter,

který byl řešen zavedením pig tailu na 14 dnů, dále byl pacient bez obtíží. Nebyla pozorována alergická reakce na Dx/Ha.

Srovnání výsledků endoskopické instilace s konzervativní léčbou viz tabulka 1.

Tab. 1. Stupeň VUR po konzervativní a endoskopické léčbě

Léčba	Stupeň VUR			Celkem
	0	1–2	3–5	
konzervativní	5 (22,7 %)	4 (18,2 %)	13 (59,1 %)	22
operační	12 (54,5 %)	5 (22,7 %)	5 (22,7 %)	22
celkem	17	9	18	44

$X\text{-squared} = 6,549$, $df = 2$, $p\text{-value} = 0,03784$

DISKUSE

Endoskopické miniinvasive instilace v posledních letech nahrazují z větší části nejen klasické operační postupy, ale vytlačují do určité míry i konzervativní metody léčby VUR. V USA došlo ihned po schválení Defluxu pro léčbu VUR k poklesu frekvence otevřených operačních metod o 38 % (11). Důvodem je dobrý léčebný efekt endoskopické instilace, nízká zdravotní zátěž pacienta s krátkou rekonvalescencí a minimum vedlejších účinků. Pacienti vysazují po úspěšné endoskopické instilaci po krátkém čase natrvalo zajišťovací antibakteriální léčbu, což opět minimalizuje nejenom zdravotní, ale také ekonomickou zátěž (tab. 2). Miniinvasive chirurgie na rozdíl od většiny otevřených operačních metod nijak nedeformuje stavbu trigona močového měchýře a nezasahuje do integrity retrovezikálních nervových a cévních pletení. Nevýhodou je v našich podmínkách vysoká cena preparátu.

Účinnost této léčby byla dostatečně prokázána zejména u pacientů s VUR 2.–4. stupně. Endoskopická léčba VUR Dx/Ha má dle dosavadních výsledků v soulase s našimi výsledky pozitivní terapeutický efekt u 76–81 % pacien-

Tab. 2. Srovnání zátěže ATB a MCUG v operované, resp. konzervativní skupině

	MCUG	ATB
	(Ø počet vyšetření)	(Ø měsíc)
operovaná skupina	2,2	11,0
konzervativní skupina	2,7	17,8

tů (snížení VUR), u 68–75 % případů vyléčení VUR při absenci nežádoucích účinků (9–12). V posledních letech byla prokázána vysoká účinnost endoskopické léčby VUR nejvyššího stupně u kojenců a batolat, kdy pozitivní výsledek léčby přináší nejvýraznější profit jednak prevencí vzniku refluxní nefropatie, jednak zkrácením doby profylaktického podávání antibiotik. Při hodnocení výsledku léčby se dostáváme do určitých obtíží při používání klasických schémat zejména u VUR vyššího stupně. Je nutné zohlednit nejenom morfologii dutého systému, ale také objem a pokud možno i intravezikální tlaky, při kterých k VUR dochází. Neúspěch endoskopické instilace padá u části dětí na vrub skryté, neléčené dysfunkci DMC (13, 14). Při neúspěchu lze instilaci opakovat. U sekundárního VUR je nezbytné v první řadě řešit prvotní příčinu. Léčebné výsledky endoskopické instilace jsou na našem pracovišti velmi podobné výsledkům zahraničních pracovišť (tab. 3).

Otevřené antirefluxní operace jsou (Cohen, Politano Laedbetter – P.-L, Gil-Vernet – G.-V.) účinnější s perzistencí VUR u 3 %, 8 %, resp. 12 % pacientů (15). Představují samozřejmě mnohem větší zdravotní i ekonomickou zátěž. Pooperační IMC byla u pacientů tři měsíce po P.-L.operaci léčena ve 14 % a stenóza ureterovezikální junkce ve 2 % případů. U pacientů po G.-V. operaci byla diagnostikována IMC u 6 % pacientů. Po G.-V. operaci nebyl žádný pacient se stenózou reimplantovaného ústí.

Endoskopická instilace je zatížena rizikem obstrukce v místě instilace v 0,5–1 % případů

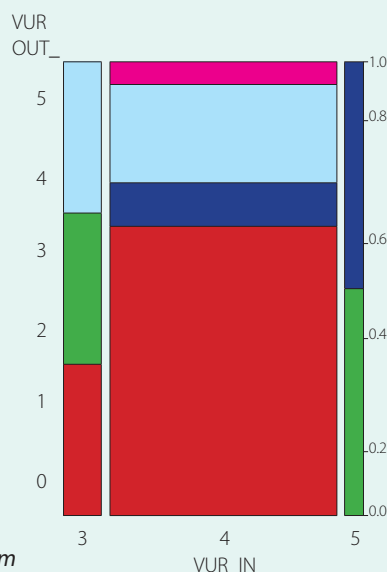
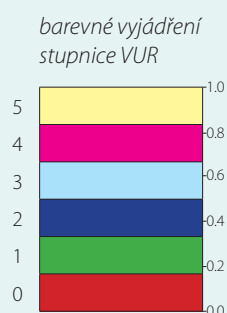
Tab. 3. Srovnání dlouhodobých výsledků endoskopické léčby VUR 3.–5. stupeň – Dx/Ha

Autor	(%)
Puri, 2006	32,3
Dawrant, 2006	73,0
Routh, 2006	64,0
Elder, 2006	62,0
Capozza, 2004	63,5
Kirsch, 2003	72,0
Lackgren, 2001	68,0

(16–18). V našem souboru jsme diagnostikovali krátkodobou obstrukci u jednoho pacienta.

ZÁVĚR

Endoskopická mininvazivní léčba Dx/Ha (De-flux®) je podle našich zkušeností bezpečnou a efektivní léčbou nejen u primárního VUR vyššího stupně u nejmenších dětí (Pozitivní terapeutický efekt u 17 (77,2 %) dětí ve srovnání s konzervativně léčenou skupinou, kde byl léčebný efekt u devíti (40,9 %) dětí. Představuje minimální zátěž pro pacienta a je prakticky bez nežádoucích účinků. Naše výsledky jsou v souladu se zkušenostmi zahraničních pracovišť (9–11, 16, 19, 20). Na základě dobrých výsledků s léčbou primárního VUR je tato metoda v současnosti aplikovaná v klinické praxi i u pacientů se sekundárním VUR při kompenzované dysfunkci dolních močových cest.



Graf 1. VUR po instilaci – srovnání s předoperačním nálezem

LITERATURA

1. **Tekgül, S.** Vesicoureteric Reflux. In: ESPU Educational Committee Course Book, Praha 2005; 111–115.
2. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67: 392–396.
3. **Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, et al.** Cessation of vesicoureteral reflux for years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148: 1662–1669.
4. **Elder JS, Peters CA, Arant BS jr, et al.** Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157: 1846–1851.
5. Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: 5 years observations. Birmingham reflux. *Br Med J* 1987; 295: 237–241.
6. **Janda J.** Vesicoureteral reflux – a paediatric view. Proceedings of the International Workshop on Fetal, Neonatal and Paediatric Nephrology and Urology. Eds. Janda, Velemínský, Kočvara, Cataldi, Faculty of Health and Social Cares of the Bohemian South University 2000.
7. **Matouschek E.** Die Behandlung des vesikorenenal refluxes durch transurethrale einspritzung von polytetrafluoroethylenpaste. *Urologe* 1981; 20: 263–266.
8. **O'Donell, Puri P.** Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J* 1984; 289: 7–9.
9. **Läckgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A.** Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 1887–1892.
10. **Stenberg A, Hensle TW, Lackgren G.** Vesicoureteral reflux: a new treatment algorithm. *Curr Urol Reports* 2002; 3: 107–114.
11. **Kirsch JA, Perez-Brayfield MR, Scherz HC.** Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: the Children's hospital of Atlanta experience. *J Urol* 2003; 170: 211–215.
12. **Capozza N, Caione P.** Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: A randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J of Pediat* 2002; 140: 230–234.
13. **Kočvara R, Hanuš T, Dvořáček J, Kříž J.** Instabilní detruzor a vezikoureterální reflux (soubor 20 dětí). *Čs Pediat* 1988; 43: 667–670.
14. **Capozza N, Lais A, Matarazzo E, et al.** Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *J Urol* 168: 2002; 1695–1698.
15. **Dvořáček J, Kočvara R., Kříž J.** Ergebnisse der chirurgischen Therapie des vesikoureteralen Refluxes im Kindesalter. *Z Urol Nephrol* 1987; 80: 467–475.
16. **Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P.** Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup. *J Urol* 2002; 167: 1443–1446.
17. **Dahl E, Polacek M, Hagen TS, et al.** Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007; 127(12): 1032–1035.
18. **Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, Scherz HC, et al.** Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J Urol* 2006; 176: 1593–1595.
19. **Escala Aguirre JM, Retamal Pinto G, Cadena Gonzales Y, et al.** Endoscopic treatment with Deflux for primary vesicoureteral reflux. *Actas Urol Esp* 2007; 31(8): 880–884.
20. **Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dwarant M. et al.** Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2006; 176(4): 1856–1859.