

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S APLIKACÍ BOTULINUMTOXINU A U DĚTÍ S HYPERAKTIVITOU DETRUZORU

INITIAL EXPERIENCE WITH INTRADETRUSOR APPLICATION OF BOTULINUM A TOXIN IN CHILDREN WITH DETRUSOR OVERACTIVITY

Pavel Zerhau, Matej Husár

Urologické oddělení Kliniky dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie FN Brno

Došlo: 11. 4. 2009.

Přijato: 11. 5. 2009.

Kontaktní adresa

MUDr. Pavel Zerhau

Urologické oddělení Kliniky dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie FN Brno

Černopolská 9, 639 00 Brno

e-mail: pavel.zerhau@tiscali.cz

Práce byla podpořena grantem NS 9845-3.

Souhrn

Zerhau P, Husár M. První zkušenosti s aplikací botulinumtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru

Cíl:

Publikace prvních vlastních zkušeností s minimálně invazivní léčbou hyperaktivního detruzoru u dětí pomocí intradetrusorové aplikace botulinumtoxinu A.

Materiál a metoda:

U 6 dětí ve věku 5–12 roků byl v letech 2007–2008 endoskopicky do detruzoru aplikován

botulinumtoxin A – vždy po selhání konzervativní léčby. Ve dvou případech se jednalo o neurogenní původ hyperaktivity, u čtyř o non-neurogenní příčinu. Botulotoxin byl aplikován v dávce 10 IU /kg váhy dítěte do 25–30 míst detruzoru, mimo trigonum. Hodnocen byl vliv na kontinenci, urodynamické parametry a délka trvání účinku.

Výsledky:

Zlepšení kontinence bylo dosaženo u pěti pacientů. K nárůstu kapacity měchýře došlo u všech nemocných, v průměru o 84 %. Ke snížení intravezikálního tlaku a redukci netlumených kontrakcí došlo u pěti dětí, v průměru o 52 %. Maximum zlepšení nastalo do 3 měsíců od aplikace botulinumtoxinu, po 6 a 9 měsících byly hodnoty již nižší.

Závěr:

Botulinumtoxin A je i u dětí bezpečnou alternativou léčby hyperaktivity detruzoru jak neurogenní, tak non-neurogenní geneze. Přímá intradetrusorová aplikace botulinumtoxinu výrazně snižuje počet netlumených kontrakcí a intravezikální tlak, zvyšuje kapacitu močového měchýře a zlepšuje močovou kontinenci.

Klíčová slova:

neurogenní močový měchýř, botulinumtoxin A, hyperaktivní detruzor, inkontinence.

Summary

Zerhau P, Husár M. Initial experience with intradetrusor application of botulinum A toxin in children with detrusor overactivity

Aim:

Publication of initial experience gained from mini-invasive treatment of children's bladder overactivity by an intradetrusor application of botulinum A toxin.

Material and methods:

During 2007/2008, 6 children at the age from 5 to 12 years were treated by endoscopic application of botulinum A toxin into detrusor; an application of this method has always followed, when the conservative treatment failed. In two cases, the urinary detrusor hyperactivity was neurogenic; the other four patients have non-neurogenic origin of overactivity. The botulinum A toxin in a dose of 10 IU/kg complying with the children body weight was applied into 25 or 30 detrusor points. Upon the subsequent evaluation, continence effect, urodynamic parameters and duration effect were considered.

Results:

Five patients have shown an improvement of urinary continence. An enlargement of bladder capacity by 84% on the average was reached with all patients. In case of the 5 children, the intravesical pressure and non-inhibited contractions were reduced by 52% on the average. A maximum of improvement has appeared 3 months after the botulinumtoxin application, whereas lower values were recorded 6 or 9 months later.

Conclusion:

An application of botulinum A toxin represents a safe alternative treatment for children suffering from detrusor hyperactivity, caused by neurogenic or non-neurogenic genesis. A direct intra-detrusor-application of botulinum A toxin means a distinct decrease of the non-inhibited contractions, reduction of the intravesical pressure, increase of the bladder capacity and improving of the urinary continence.

Key words:

neurogenic bladder, botulinum A toxin, detrusor overactivity, incontinence.

ÚVOD

Neurotoxická látka botulinumtoxin A (BTA) blokuje cholinergní přenos na neuromuskulárním přechodu a redukuje zejména excesivní, abnormální kontrakce svaloviny. V urologii jeho účinky popsal poprvé Dykstra (1) při injektáži do svaloviny zevního sfinkteru. V současné době se BTA využívá zejména ke snížení hyperaktivity detruzoru při neurogeních a non-neurogeních poruchách močového měchýře. Přímá intradetrusorová aplikace BTA výrazně snižuje počet netlumených kontrakcí a intravezikální tlak, zvyšuje kapacitu močového měchýře a zlepšuje močovou kontinenci. Významné vedlejší účinky dosud nebyly popsány. Studie s aplikací botulinumtoxinu u dospělých probíhají již delší dobu, zkušenosti s aplikací u dětí jsou podstatně méně rozsáhlé.

MATERIÁL A METODA

V letech 2007 a 2008 byl u 6 dětí (4 chlapci, 2 dívky) ve věku 5–12 let endoskopicky do detruzoru aplikován botulinumtoxin A (preparát BOTOX 3×, preparát DYSPORT 3×). Ve dvou případech se jednalo o neurogení původ hyperaktivity (meningomyelokéla), u zbylých čtyř o non-neurogení příčinu. Vzhledem k malému počtu nebyly výsledky hodnoceny odděleně. U všech dětí selhala předchozí dlouhodobá konzervativní léčba anticholinergiky (propiverin, oxybutinin, tolterodin). Botulinumtoxin byl aplikován v dávce 10 IU (BOTOX) – 30 IU (DYSPORT)/kg váhy dítěte, maximálně však 300 UI, do 25–30 míst detruzoru, ve 3 sagitálních řadách po 8–10 vpiších, mimo trigonum. U pěti pacientů se jednalo o aplikaci jednorázovou, u jednoho byl preparát použit 2×. Ve všech případech byla ponechána dosavadní

medikamentózní léčba (oxybutinin, propiverin). Hodnocen byl vliv na kontinenci, urodynamické parametry a délka trvání účinku.

VÝSLEDKY

Zlepšení kontinence bylo dosaženo u pěti pacientů, jeden pacient byl kontinentní již před léčbou (tab. 1). Spontánně močí bez rezidua tři pacienti, ostatní se katetrizovali již před aplikací BTA. K nárůstu cystometrické kapacity došlo u všech nemocných, po 3 měsících v průměru o 84 % (tab. 2). Ke snížení intravezikálního tlaku došlo u pěti dětí, v průměru o 52 % (tab. 3). Největší pokles byl zaznamenán u pacienta s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou po druhé aplikaci BTA, a to o 294 %. Ke zmenšení dilatace močových o 2–3 mm došlo u 3 dětí.

Tab. 1. Zlepšení kontinence po aplikaci botulinumtoxinu A

Období	Zlepšení/počet sledovaných pacientů
+ 1 měsíc	5/6
+ 3 měsíce	5/6
+ 6 měsíců	5/6
+ 9 měsíců	2/5

Tab. 2. Zvýšení kapacity močového měchýře po aplikaci botulinumtoxinu A

Období	Zvýšení/počet měřených pacientů	Průměrná hodnota (ml)	Zvýšení (%)
0	0/6	139,5 ± 47,1	0
+ 1 měsíc	6/6	244 ± 58,1	75
+ 3 měsíce	6/6	257 ± 34,6	84
+ 6 měsíců	6/6	251 ± 37,3	80
+ 9 měsíců	2/5	258 ± 24,2	85

Tab. 3. Snížení maximálního intravezikálního tlaku po aplikaci botulinumtoxinu A

Období	Snížení/počet měřených pacientů	Průměrná hodnota (cm H ₂ O)	Pokles (%)
0	0/6	77 ± 45	0
+ 1 měsíc	4/6	47,7 ± 18,3	38
+ 3 měsíce	5/6	36,9 ± 13,5	52
+ 6 měsíců	5/6	37,7 ± 12,3	51
+ 9 měsíců	2/5	48,5 ± 35,1	37

Uvedená zlepšení měla stoupající tendenci při měřeních do 3 měsíců po aplikaci BTA, při měřeních po 6 měsících byly hodnoty již nižší a po 9 měsících od aplikace byla zlepšení měřitelná již jen u dvou pacientů, po aplikaci preparátu BOTOX.

DISKUSE

Nejúčinnější biologický toxin – botulinumtoxin A – působí inhibicí acetylcholinu na presynaptických cholinergních zakončeních, s výsledným poklesem svalové kontraktility v místě aplikace. Chemická denervace je reverzibilní proces, trvající v laboratorních podmínkách 3–6 měsíců. Těchto vlastností je v urologii využíváno od konce 80. let minulého století, kdy byla poprvé popsána aplikace BTA do svaloviny zevního svěrače (1).

První klinické pokusy s užitím BTA k potlačení parasymptické aktivity detruzoru popsala Schurchová (2) u pacientů s poraněním míchy, Schulte-Baukloh (3) poprvé použil BTA u dětí s hyperaktivitou detruzoru. V české literatuře popsal své zkušenosti s BTA u dospělých jako první Krhut (4–6).

V našem iniciálním souboru dětí jsme začali aplikovat BTA do hyperaktivního detruzoru. Vzhledem ke zmíněné předpokládané době působení toxinu je zajímavé srovnání těchto údajů v literatuře. Zatímco Riccabona (7) popisuje trvání dostatečného účinku 10,5 měsíce u dětí s meningomyelokélou a uvádí nutnost reapplikace po 1 roce, Altaweel (8) je přesvědčen o nutnosti reinjektáže po 6 měsících, stejně jako Chenet (9). Naše dosavadní zkušenosti se blíží spíše této kratší době účinku BTA, s maximem 3 měsíce od aplikace, a to jak u dětí s meningomyelokélou, tak u non-neurogenní indikace.

Kapacita močového měchýře u našich pacientů se zvýšila po 3,6, resp. 9 měsících o 84%, 80%, resp. 85%. Obdobné údaje uvádí Riccabona (7) nebo Schulte-Baukloh (3). K poklesu intravezikálního tlaku došlo u pěti z našich pacientů o více než polovinu, a to bez ohledu na původ hyperaktivity. K jeho opětovnému zvyšování však docházelo již od 6 měsíců po aplikaci, trvání účinku uváděného Riccabonou (7) nebo Hoebeckem (10) tedy nebylo dosaženo. Hoebeck (10) jako jeden z mála popisuje vedlejší účinky léčby (VUR, uroinfekt, postmikční reziduum), v našem souboru nebyly pozorovány. Spontánně

moči bez rezidua tři pacienti, u zbylých byla nutná autokatetrizace již před aplikací BTA.

Dávkování BTA u dětí není doposud v literatuře jednotné. Riccabona (7) preferuje aplikaci 10 UI /kg při maximální dávce 360 UI, Shulte-Baukloh (3) 12,5 UI/kg do maxima 300 UI, Altaweel (8) 5 UI/kg do maxima 300 UI. Situaci komplikuje navíc fakt, že 1 UI BTA od jednoho výrobce působí jinak než 1 UI BTA od jiného (viz výše, poměr asi 1 : 3). Optimalizace dávek, počtu vpichů, ředění BTA a frekvence re aplikací u dětí doposud čeká na výstupy studií, probíhajících po celém světě.

ZÁVĚR

Vzhledem k nízkému počtu námi zatím sledovaných pacientů nelze uvedené výsledky přeceňovat, nicméně korelují s literárně uváděnými údaji. Užití botulinumtoxinu A u neurogenní i non-neurogenní hyperaktivity detruzoru, rezistentní na medikamentózní terapii, je bezpečnou a efektivní léčbou. Její standardizace, zejména v otázce dávkování, re aplikací a kombinací s medikamentózní léčbou, je jedním z úkolů současné dětské miniinvazivní urologie.

LITERATURA

1. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum-A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919–922.
2. Schurch R, Stöhrer M, Kamer G, Schmidt DM, et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients – a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692–694.
3. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schubert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002; 59: 325–327.
4. Krhut J, Mainer K, Kopecký J. Botulotoxin A – alternativa v léčbě hyperaktivního měchýře. *Čes Urol* 2004; 2: 19.
5. Krhut J, Kopecký J, Mainer K. Transuretrální injekce botulinumtoxinu v léčbě neurogenní hyperaktivity detruzoru. *Čes Urol* 2003; 1: 29.
6. Krhut J. Hyperaktivní močový měchýř. Praha: Jessenius Maxdorf 2007; 148 s.
7. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedeke B, et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004; 171: 845–848.
8. Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol* 2006; 175: 1102–1105.
9. Chenet A, Perrouin-Verbe B, Le Normand L, Labat JJ, Brunel P, Lefort M, Mathé JF. Efficacy of repeat injections of botulinum A toxin to the detrusor in neurogenic bladder overactivity. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50(8): 651–660.
10. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, Van Laecke E. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol* 2006; 176(1): 328–330.