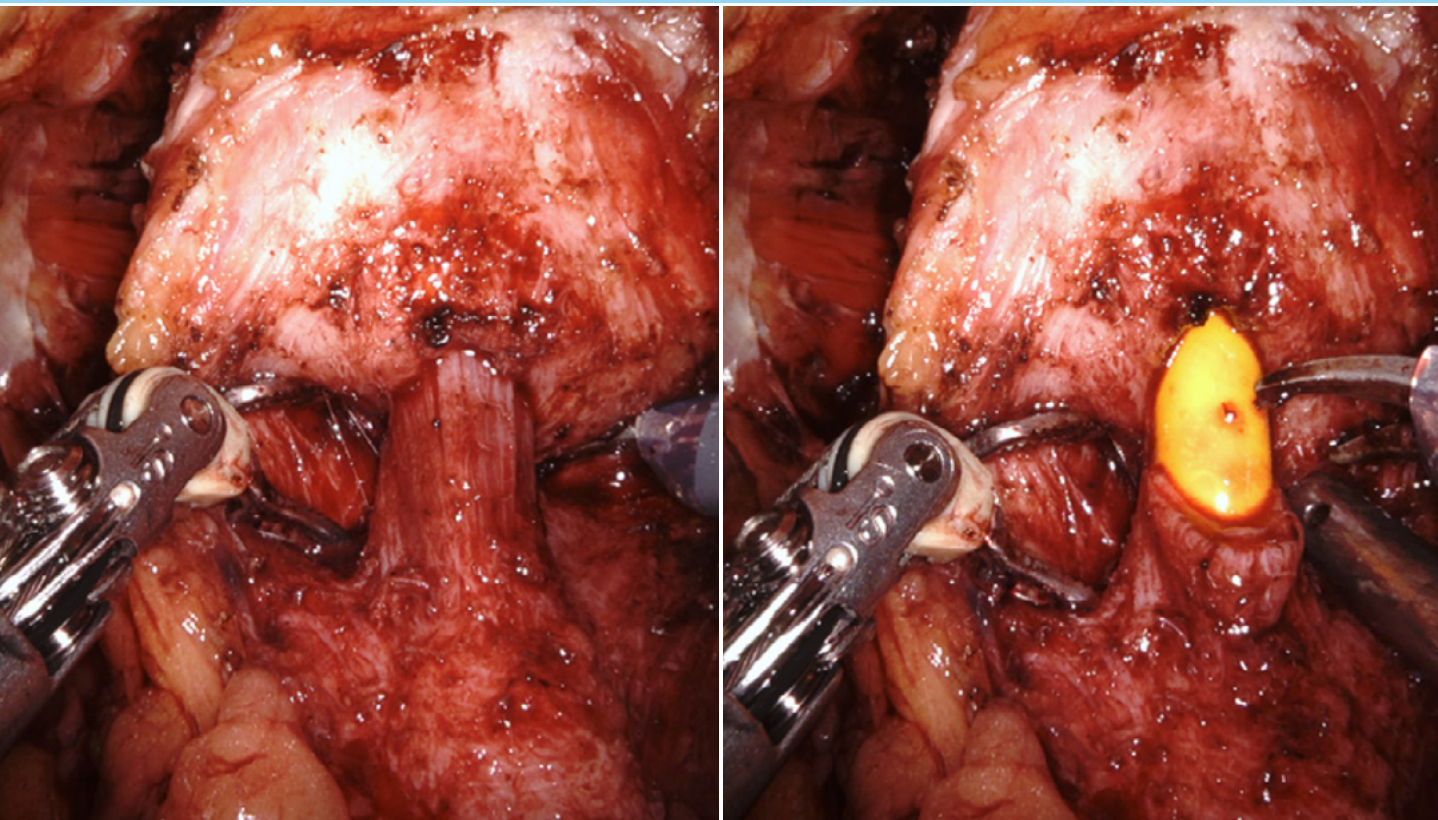


Česká urologie

CZECH UROLOGY

2020 | ročník/volume 24 | číslo/number 3 | září | ISSN 2336-5692



Časopis České urologické společnosti ČLS JEP



66.

výroční konference
České urologické společnosti ČLS JEP
14. – 15. října 2020

Vážená kolegyně, vážený kolego,

v reakci na současnou zhoršující se epidemiologickou situaci a platná omezení pro konání hromadných akcí nad 500 osob rozhodl Výbor České urologické společnosti ČLS JEP, že se 66. výroční konference ČUS uskuteční v distanční on-line podobě.

Rozhodnutí to nebylo jednoduché, ale převážily jednak obavy z možných důsledků eventuálního výskytu onemocnění COVID-19 mezi účastníky kongresu, což by okamžitě znamenalo karanténu pro převážnou část urologů v ČR se všemi důsledky pro fungování zdravotní péče v našem oboru, ale i obavy z vážných ekonomických dopadů pro naši společnost, které by s sebou neslo eventuální zrušení akce těsně před datem konání (vysoké stornopoplatky za nájem kongresových prostorů, AV techniky, cateringu atd.). Toto rozhodnutí nás staví do zcela neznámé situace, kterou ale vnímáme jako příležitost oprostit se od zaběhnutých schémat a pokusit se vytvořit zcela nový, moderní a interaktivní formát konference, který by v mnoha ohledech mohl být zajímavější, než její dosavadní pojetí.

prof. MUDr. Roman Zchoval, Ph.D., MBA, prezident ČUS ČLS JEP
prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., prezident 66. výroční konference ČUS ČLS JEP
doc. MUDr. Jan Krhut, Ph.D., vědecký sekretář 66. výroční konference ČUS ČLS JEP



Pořadatel konference:
Česká urologická společnost ČLS JEP

Organizační zajištění:
4Education s.r.o.





Registrace

66. výroční konference ČUS ČLS JEP se z důvodu koronavirové pandemie koná v on-line formátu.

Účast na konferenci bude možná jen pro registrované. Registraci provedete vyplněním a odesláním formuláře na webových stránkách konference www.cus2020.cz.

Registrace je pro členy České urologické společnosti ČLS JEP, Slovenské urologické společnosti SLS, zdravotní sestry pracující v urologii i jiné lékařské odbornosti ZDARMA.

Registrační poplatky uhrazené na letošní výroční konferenci budou automaticky převedeny na příští rok, vrácení poplatků je možné na vyžádání prostřednictvím e-mailové zprávy na crepova@4educa.cz.

Jak se připojit

Všichni registrovaní účastníci dostanou před termínem konání mailem podrobné pokyny pro sledování živého vysílání.

Akreditace, certifikáty

Konference je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a je zařazena do kreditního systému vzdělávání České asociace sester. Účastníci z řad lékařů obdrží 12 kreditních bodů, účastníci z řad sester obdrží 11 kreditních bodů. Potvrzení o účasti bude odesláno mailem po skončení konference.

Abstrakta, e-postery a videa

Začátkem října, budou na webových stránkách konference www.cus2020.cz dostupná abstrakta konference, e-postery a videa přijatá do odborného programu konference.

Odborný program

Kompletní odborný program je uvedený na webových stránkách konference www.cus2020.cz/program.html

Vědecký výbor 66. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP děkuje všem partnerům za účast a podporu

Navštivte doprovodnou výstavu partnerů konference, která se bude konat v podobě virtuálních stánků na webových stránkách konference www.cus2020.cz

Obsah

EDITORIAL

Editorial

Kamil Belej. 170

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Role urologa v léčbě komplikací roztroušené sklerózy

Gabriel Varga 173

Nové perspektivní jednotky: nádory ledvin popsané v době po WHO histopatologické klasifikaci z roku 2016

Ondřej Hes, Milan Hora, Tomáš Pitra, Monika Šedivcová, Jiří Kolář, Adriana Veselá, Ondřej Fiala 183

Minimálně invazivní operační metody léčby benigní hyperplazie prostaty jako alternativa klasických desobstrukčních výkonů

Lukáš Fišer, Milan Čermák, Lubomír Hyršl, Jiří Kočárek 191

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Prevence recidivujících cystitid pomocí roztoku hyaluronátu sodného Flaveran®

Jakub Horňák, Štěpán Veselý, Klára Havlová, Marek Babjuk 207

KAZUISTIKY

Metastáza karcinomu prostaty do varle

Jaroslav Novotný, Vladimír Šámal, Jan Mečl 214

Parciální amputace penisu jako léčba verukózního karcinomu

Iveta Štrajtová, Rostislav Kuldán 217

Arterio-ureterální píštěl – vzácná příčina masivní hematurie?

Barbora Žemličková, Klára Havlová 221

Z UROLOGICKÉ PRAXE V OBRAZECH

Šetření hrdla močového měchýře při RARP

Jan Schraml, Marek Broul, Martin Hlavička, Miloš Bočan 226

NEKROLOG

as. MUDr. Jaroslav Droppa, CSc. (*1938 – † 2020)

Pavla Toufarová. 229



TECENTRIQ®

PEVNÝ ZÁKLAD DLOUHODOBÁ ÚČINNOST



TECENTRIQ®
atezolizumab

INDIKACE¹

Přípravek TECENTRIQ® je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK)

- po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo
- u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$.

TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok • Zkrácená informace o přípravku • Účinná látka: atezolizumab **Indikace:** *Uroteliální karcinom:* Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. *Nemalobuněčný karcinom plic:* 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-positivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivními mutacemi EGFR nebo ALK pozitivním NSCLC je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností cílené léčby. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. *Malobuněčný karcinom plic:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. **Dávkování:** *Monoterapie:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 1200 mg podávána i.v. každé tři týdny. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. *V kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje bevacizumab, paklitaxel, a pak karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg, a po něm bevacizumab. *V kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje nab-paklitaxel a karboplatina každé tři týdny během čtyř nebo šesti cyklů. Přípravek Tecentriq, nab-paklitaxel a karboplatina jsou podávány v den 1 každého 21 denního cyklu. Nab-paklitaxel se podává navíc ve dnech 8 a 15. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. *V kombinaci s karboplatinou a etoposidem:* Doporučená dávka přípravku Tecentriq v úvodní fázi je 1 200 mg podaná intravenózní infuzí, po které následuje karboplatina, a pak etoposid formou intravenózní infuze v den 1. Etoposid se dále podává intravenózní infuzí ve dnech 2 a 3. Tento režim se podává každé tři týdny po dobu čtyř cyklů. Po úvodní fázi následuje udržovací fáze bez chemoterapie, ve které se formou intravenózní infuze každé tři týdny podává přípravek Tecentriq 1 200 mg. **Způsob podání:** Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Léčba by měla trvat, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu nebo k nevládnutelné toxicitě. Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** *Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.* Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab s cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10 %) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, kašel, dušnost, horečka, průjem, vyrážka, muskuloskeletální bolest, bolest zad, zvracení, astenie, artralgie, pruritus a infekce močových cest. *Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými látkami* byly anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, trombocytopenie, průjem, vyrážka, zácpa, periferní neuropatie, snížená chuť k jídlu. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 5 % pacientů, zahrnovaly: pneumonitida, kolitida, *hepatitida*. U < 1 % pacientů se vyskytly: hypertyreóza, insuficience nadledvin, hypofyziáda, diabetes mellitus, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida a myozitida. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým akvarimiovým odtrhávacím víčkem obsahující 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 **Poslední revize textu:** 19.08.2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je v monoterapii hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC TECENTRIQ®, www.sukl.cz, datum poslední revize 19. 08. 2020.



Content

EDITORIAL

Editorial

Kamil Belej. 170

REVIEW ARTICLES

The role of urologist in the treatment of multiple sclerosis complication

Gabriel Varga 173

New emerging entities: renal tumors described after WHO Classification 2016

Ondřej Hes, Milan Hora, Tomáš Pitra, Monika Šedivcová, Jiří Kolář, Adriana Veselá, Ondřej Fiala 183

Minimally invasive surgical methods for the treatment of benign prostatic hyperplasia as an alternative to classic desobstructive procedures

Lukáš Fišer, Milan Čermák, Lubomír Hyršl, Jiří Kočárek 191

ORIGINAL ARTICLES

Prevention of recurrent cystitis with intravesical instillation of hyaluronic acid Flaveran®

Jakub Horňák, Štěpán Veselý, Klára Havlová, Marek Babjuk 207

CASE REPORTS

Prostate carcinoma metastasis to the testis

Jaroslav Novotný, Vladimír Šámal, Jan Mečl 214

Partial amputation of penis as a treatment for verrucous carcinoma

Iveta Štrajtová, Rostislav Kuldán 217

Arterio-ureteral fistula – a rare cause of gross haematuria?

Barbora Žemličková, Klára Havlová 221

FROM UROLOGICAL PRACTICE IN PICTURES

Bladder neck preservation with RARP

Jan Schraml, Marek Broul, Martin Hlavička, Miloš Bočan 226

OBITUARY

as. MUDr. Jaroslav Droppa, CSc. (*1938 – † 2020)

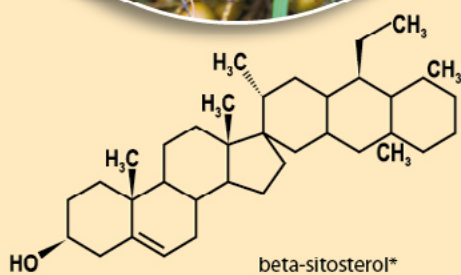
Pavla Toufarová 229

Prostamol[®]

Extrakt z plodů Serenoy

UNO[®]

- Tradiční rostlinný léčivý přípravek určený k úlevě od příznaků dolních močových cest v souvislosti s benigní hyperplazií prostaty.¹
- Nenarušuje sexuální funkce.¹
- Pro úspěšnost léčby je důležité zejména pravidelné užívání přípravku každý den.¹
- Jedna měkká tobolka obsahuje 320 mg extraktu ze *Serenoa repens*. Extrakční rozpouštědlo: ethanol 96% V/V.¹



Zkrácená informace o přípravku Prostamol UNO

Složení: Serenoae extractum (9–11:1) 320 mg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Tradiční rostlinný léčivý přípravek určený k úlevě od příznaků dolních močových cest v souvislosti s benigní hyperplazií prostaty, po vyloučení závažných příčin obtíží lékařem. Použití tohoto tradičního rostlinného léčivého přípravku je založeno výlučně na zkušenosti z dlouhodobého použití. **Dávkování:** 1x denně 1 měkkou tobolku po jídle, vždy ve stejnou denní dobu. Měkké tobolky se polykají celé a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Délka léčby závisí na povaze, závažnosti a průběhu onemocnění a není časově omezena. Pro úspěšnost léčby je důležité zejména pravidelné užívání přípravku každý den. Zlepšení obtíží lze očekávat až po cca 30 dnech. Může trvat až 3 měsíce, než je dosaženo plné účinnosti přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky přípravku. **Upozornění:** Prostamol UNO pouze zlepšuje obtíže při hyperplazii prostaty, aniž by upravoval samotné zbytnění prostaty. Proto by měl pacient navštěvovat pravidelně lékaře. Pokud se obtíže zhorší nebo pokud se během užívání tohoto léčivého přípravku objeví příznaky, jako je horečka, křeče nebo krev v moči, bolestivé močení nebo zadržování moči, je třeba se poradit s lékařem. **Interakce:** Bylo hlášeno několik případů podezření na interakci s warfarinem. Byly popsány zvýšené hodnoty INR. **Nežádoucí účinky:** Méně časté: nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha (zejména při užívání na lačno). Neznámé frekvence: alergické reakce, hypersenzitivní reakce, bolest hlavy. **Uchovávání:** Při teplotě do 30 °C. **Balení:** 30, 60 nebo 90 měkkých tobolek. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG, Berlín, Německo. **Reg. číslo:** 94/437/00-C. **Datum poslední revize:** 5.6.2019. Přípravek je vydáván i bez lékařského předpisu a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.

* Beta-sitosterol je jednou ze složek Serenoy repens, patří do skupiny tytosterolů.²

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Prostamol UNO. Poslední revize textu: 5.6.2019. 2. Penugonda K, Lindshield BL. Fatty acid and phytosterol content of commercial saw palmetto supplements. *Nutrients*. 2013 Sep;5(9):3617-33.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb. Materiál schválen: květen 2020

Berlin-Chemie/A. Menarini Ceska republika s.r.o.

Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4; tel.: 267 199 333; fax: 267 199 336; e-mail: office@berlin-chemie.cz



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ŠÉFREDAKTOR / EDITOR-IN-CHIEF

prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA / Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA / EXECUTIVE EDITORIAL BOARD

doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc. / Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol Praha

doc. MUDr. Jan Krhut, Ph.D. / Urologická klinika LF OU a FN Ostrava

doc. MUDr. Viktor Soukup, Ph.D. / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Michal Staník, Ph.D. / Oddělení onkourologie, Masarykův onkologický ústav Brno

doc. MUDr. Roman Zchoval, Ph.D. / Urologické oddělení FTN Praha

REDAKČNÍ RADA / EDITORIAL BOARD

prof. MUDr. Marko Babjuk, CSc. / Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D. / Urologická klinika LF a FN Hradec Králové

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. / Onkologické oddělení FTN Praha

doc. MUDr. Jan Doležal, Ph.D. / Oddělení onkologické urologie, Masarykův onkologický ústav Brno

prof. dr hab. n. med. Tomasz Drewa, FEBU / Urology Department, Nicolaus Copernicus Hospital, Bydgoszcz, Poland

prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc., FCMA / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Erik Havranek, MBBS, MD, FEBU, FRCS (Urol) / Consultant Urological Surgeon, Northwick Park Hospital, Harrow a Central Middlesex Hospital, Londýn, GB

doc. MUDr. Richard Fiala, CSc., FEBU, FRCS / Altnagelvin Area Hospital Western Health and Social Care Trust, Londonderry, UK

doc. MUDr. Robert Grill, Ph.D. / Urologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc. / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

doc. MUDr. Jiří Heráček, Ph.D., MBA / Urologické oddělení ÚVN, Praha

prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D. / Šiklův patologicko-anatomický ústav, LF UK a FN Plzeň

Piotr L. Chlost, MD, PhD, DSci, FEBU / Professor and Chairman Department of Urology, Jagiellonian University in Krakow, Poland

doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc. / Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

prim. MUDr. Oto Köhler, CSc. / Chirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

MUDr. Milan Král, Ph.D. / Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. Michaela Matoušková / Urocentrum Praha

doc. MUDr. Ivan Minčík, Ph.D. / Klinika urológie, FZO PU v Prešově, Slovenská republika

PD Dr. habil. Vladimír Novotný, Ph.D. / Urologische Klinik, Städtisches Klinikum Görlitz

Peter Nyirády M.D., Ph.D., D.Sc., FEBU / Department of Urology and Centre for Urooncology, Semmelweis University, Budapest

prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc. / Urologická klinika FN Brno

MUDr. Aleš Petřík, Ph.D. / Urologické oddělení FN České Budějovice

MUDr. Jan Schraml, Ph.D. / Klinika urologie a robotické chirurgie Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně

a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem

prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D. / Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

prof. MUDr. Ján Švihra, Ph.D. / Urologická klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

doc. MUDr. Peter Weibl, Ph.D. / Urologie, Landesklinikum Korneuburg, Rakousko

doc. MUDr. František Zátura, Ph.D. / Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Peter Zvara, M.D., Ph.D. / Department of Urology and Biomedical Laboratory, University of Southern Denmark Odense, Denmark

Česká urologie

2020 – ročník/volume 24

ISSN 2336–5692

www.czechurol.cz

Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Šéfredaktor: prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA, horam@fnplzen.cz

Nakladatel: Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Redakce: Mgr. Zdeňka Bartáková, SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Rukopisy: Posílejte prostřednictvím redakčního systému ACTAVIA na webových stránkách

www.czechurol.cz nebo do redakce na Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Kristýna Javůrková, DTP Solen

Inzerce: Mgr. Veronika Črepová, Urologická klinika UK 3. LF a Thomayerova nemocnice,

Vídeňská 800, 140 00 Praha 4, sekr@cus.cz

Redakční uzávěrka tohoto čísla: 22. 9. 2020

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá publikací příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerce odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**ODDALTE PROGRESI*
u nemetastatického CRPC**

THE
**POWER TO
CHOOSE**

VÍCE ČASU NA ŽIVOT
U METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY***



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ERLEADA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakkoliv podezření na nežádoucí účinky. **NÁZEV:** ERLEADA® 60 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** apalutamidum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** K léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím, kastráčně rezistentním karcinomem prostaty, u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění k léčbě dospělých mužů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s androgen deprivační terapií. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčba má být zahájena a kontrolována odbornými lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty. Doporučená dávka je 240 mg jako perorální denní dávka. Tablety je nutno polykat celé a lze je užívat bez ohledu na jídlo. Farmakologické kastrace pomocí analogu gonadotropin uvolňujícího hormonu musí během léčby pokračovat, kteří nebyli kastráčními chirurgicky, pokračovat. Pokud je dávka vymečena, je nutno ji užít, jakmile to bude možné ve stejný den a následující den se vrátit k obvyklému schématu. Další tablety nemají být užity pro nahrazení vymečaných tablet. Pokud se u pacienta vyskytne toxicita \geq stupeň 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být podávání přípravku spíše pozastaveno, než trvale vysazeno, do té doby než se příznaky nezlepší na \leq stupeň 1 nebo na stupeň původní. Potom má být léčba obnovena ve stejné nebo snížené dávce (180 nebo 120 mg), pokud to bude potřeba. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Epileptické záchvaty: Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predisponujících faktorů. Pokud se objeví během léčby přípravkem Erleada záchvaty, je nutno je trvale ukončit. Riziko vzniku záchvatů může být zvýšeno u pacientů současně léčených přípravky, které snižují křečový práh. **Pády a fraktury:** U pacientů léčených apalutamidem se vyskytl pády a fraktury. U pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnocena možnost fraktur a rizika pádu a mají být dále sledovány a léčeny. **Ischemická choroba srdce:** U některých pacientů léčených apalutamidem se vyskytl ischemická choroba srdce, včetně příchod vedoucích k úmrtí. Většina těchto pacientů měla srdeční rizikové faktory. U pacientů má být sledovány známky a příznaky ischemické choroby srdce a standardní péči má být optimalizována léčba kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako je hypertenze, diabetes nebo dyslipidemie. **Současné podávání s jinými léčivými přípravky:** Apalutamid je silným induktorem enzymů a jeho podávání může vést ke zkrácení účinnosti mnoha běžně používaných léčivých přípravků. Je nutno se vyhnout současnému podávání apalutamidu s warfarinem a kumarinovými antikoagulanty. Pokud se přípravek Erleada podává současně s antikoagulantem metabolismem závislým prostřednictvím CYP2C9 (jako je warfarin nebo acenocumarol), je nutno provádět dodatečné sledování mezinárodního normalizačního poměru. **Nedávě kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců byli z klinických studií vyloučeni. Jestliže je přípravek Erleada předepsán, je nutné u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním sledovat rizikové faktory, jako jsou hypercholesterolemie, hypertiglyceridemie nebo jiné kardiometabolické poruchy. Je-li to vhodné, mají být pacienti s uvedenými stavy po zahájení léčby přípravkem Erleada léčeni dle doporučených postupů. **Androgenní deprivační léčba může prodloužit QT interval:** U pacientů, kteří mají v anamnézě rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu a u pacientů současně léčených přípravky, které mohou interval QT prodloužit, musí lékaři před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnotit poměr přínosu a rizik, včetně potenciálu k torsade de pointes. **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** Starší pacienti: U starších pacientů není nutná úprava dávky. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost, protože apalutamid nebyl u této populace pacientů studován. Jestliže byla léčba započata, je nutné pacience sledovat s ohledem na nežádoucí účinky a dávku snížit dle Dávkování. **Porucha funkce jater:** U pacientů s výchozí lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** U pediatrické populace nemá apalutamid k léčbě nemetastazujícího, kastráčně rezistentního karcinomu prostaty žádné významné použití. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Těhotné ženy a ženy, které mohou otěhotnět. **INTERAKCE:** V důsledku léčebných interakcí s inhibitory nebo induktry CYP2C8 nebo CYP3A4 se nepředpokládají žádné klinicky významné změny. **Potenciál apalutamidu ovlivnit expozici jiných léčivých přípravků:** Apalutamid je silným induktorem enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto se předpokládá interakce s mnoha běžnými léčivými přípravky, které jsou substráty enzymů nebo transportérů. Snížení plazmatických koncentrací může být podstatné a může vést ke zkrácení nebo snížení klinického účinku. Je zde rovněž riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů. **Enzymy metabolizující léčivé přípravky:** Jestliže jsou substráty CYP2B6 (např. efavirenz) podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné sledovat nežádoucí účinky a vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plazmatických koncentrací. U člověka je apalutamid silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C9. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které se primárně metabolizují prostřednictvím CYP3A4 (např. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (např. diazepam, omeprazol) nebo CYP2C9 (např. warfarin, fenytoin) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Tam, kde je to možné, se doporučuje nahradit těchto léčivých přípravků nebo je nutno vyhodnocovat ztrátu účinnosti, pokud se léčivý přípravek podává dál. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty UGT (např. levofloxylin, kyselina valproová) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud s přípravkem Erleada musí být substráty UGT podávány, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plazmatických koncentrací. **Lékové transportéry:** Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty P gp (např. kolchicin, dabigatran-etezilat, digoxin), BCRP nebo OATP1B1 (např. lapatinib, methotrexát, rosuvastatin, repaglinid) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud jsou substráty P gp, BCRP nebo OATP1B1 podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plazmatických koncentrací. Na základě údajů in vitro nelze vyloučit inhibici transportéru organického kationtu 2 (OCT2), transportéru organického aniontu 3 (OAT3) a extracelulárních transportérů léčiv toxinů (multidrug and toxin extrusion - MATE) apalutamidem a jeho N-desmethyl metabolitem. **Léčivé přípravky, které prodloužují interval QT:** Jelikož ADT může prodloužovat QT interval, je nutno současně podávat přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodloužují, nebo s léčivými přípravky schopnými navodit torsade de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika (např. haloperidol) atd., pečlivě vyhodnotit. **Pediatrická populace:** Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Antikoncepce: Není známo, zda jsou apalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Přípravek Erleada může být pro vyvíjející se plod škodlivý. Pacienti žijící pohlavním životem s ženami ve fertilitní věku musí během léčby přípravkem Erleada a 3 měsíce po poslední dávce používat kondom spolu s další vysoce účinnou antikoncepční metodou. **Těhotenství:** Přípravek Erleada je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. Na základě mechanismu účinku může přípravek Erleada vyvolat poškození plodu, pokud se podává v těhotenství. **Kojení:** Není známo, zda se apalutamid/metabolity vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Přípravek Erleada se nesmí užívat během kojení. **Fertilita:** Na základě studií na zvířatech může přípravek Erleada u samců v plodném věku snížit fertilitu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava (26 %), kožní vyrážka (26 %), jakéhokoli stupně a 6 % stupeň 3 nebo 4, hypertenze (22 %), návaly horka (18 %), artralgie (17 %), průjem (16 %), pád (13%) a snížení tělesné hmotnosti (3 %). Další významné nežádoucí účinky zahrnují křeče (10 %) a hypotenzii (8 %). **Hlášené podezření na nežádoucí účinky:** Hlášené podezření na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Na předávkování apalutamidem neexistuje žádné specifické antidotum. Při předávkování ukončete podávání přípravku Erleada, přijměte obecná podpora opatření do doby, než se klinická toxicita zmírní nebo vymizí. Nežádoucí účinky nebyly při předávkování dosud pozorovány, předpokládá se, že by takové účinky připomínaly nežádoucí účinky. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ZYTIGA

NÁZEV: ZYTIGA® 250 mg tablety, ZYTIGA® 500 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** abirateroni acetat. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivační léčbou; k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivační léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučená dávka je 1 000 mg (čtyři 250 mg tablety, resp. dvě 500 mg tablety) jako jednorázová denní dávka. Přípravek ZYTIGA® je určen k perorálnímu podání. ZYTIGA® se užívá alespoň jednu hodinu před nebo alespoň dvě hodiny po jídle. Užívá se s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu (10mg denně u mCRPC a 5mg denně u mHSPC). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Jednou měsíčně je nutno kontrolovat krevní tlak, hladinu draslíku v séru a retenci tekutin. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** ZYTIGA® může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie nebo retence tekutin negativně ovlivnit jejich základní onemocnění (např. kardiovaskulární). Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnastavého srdečního selhání je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí; je třeba léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. U pacientů s hypokaliemií bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou přípravkem ZYTIGA®. Vyvině-li se u pacientů, kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT odpovídající 20násobku horní hranice normálu), je nutno léčbu ukončit. Vyvině-li se u pacientů během léčby hepatotoxicita (ALT nebo AST nad 5násobek horní hranice normálu), je nutno léčbu přerušit a léčbu obnovit až po návratu jaterních testů k východnímu stavu snížené dávky 500 mg denně. Objeví-li se hepatotoxicita i u snížené dávky 500 mg denně, má být léčba ukončena. Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní hepatitidy, některé s fatálními následky. Podávání přípravku ZYTIGA® v kombinaci s glukokortikoidy může zhoršovat sníženou kostní hustotu a zvyšovat hyperglykémii. Tento léčivý přípravek obsahuje látko ZYTIGA®. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třídy B) je nutno důkladně zvážit podání přípravku ZYTIGA®, u pacientů s těžkou poruchou jater (Child Pugh třídy C) se přípravek ZYTIGA® nesmí podávat. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky, doporučuje se však opatrnost. Neexistuje žádné relevantní použití tohoto léčivého přípravku u pediatrické populace, protože u dětí a mladistvých se karcinomem prostaty nevyskytuje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku. Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět. Závažná porucha funkce jater (Child Pugh třídy C). V kombinaci s Ra-223. **INTERAKCE:** Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateronu acetátu. Opatrnost je nutná při současném podávání přípravku ZYTIGA® s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6. Podle údajů in vitro je ZYTIGA® substrátem CYP3A4. Během léčby je nutno se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 nebo je používat s opatrností. Pokud se ZYTIGA® kombinuje s léky eliminovanými CYP2C8, je nutno monitorovat projevy toxicity těchto léků. Je doporučena opatrnost, pokud je přípravek ZYTIGA® užíván spolu s léčivými přípravky, které prodloužují interval QT nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat Torsade de pointes. Užívání spironolaktону s přípravkem ZYTIGA® se nedoporučuje z důvodu schopnosti spironolaktónu vázat se na androgenní receptory s možností zvyšovat hladinu PSA (prostatický specifický antigen). Pro úplnou informaci čtěte, prosím, poslední verzi Souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro lék ZYTIGA®. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** ZYTIGA® nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a zabývat se obsluhování stroje. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Neexistují údaje o podání přípravku ZYTIGA® v těhotenství, tento přípravek není určen ženám v plodném věku. Stejně platí i pro kojící ženy. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu, při sexuální aktivitě s ženou v plodném věku je třeba použít kondom a další účinnou antikoncepci. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** V analýze nežádoucích účinků složených studií fáze 3 s přípravkem ZYTIGA byly nežádoucí účinky pozorovány u 410% pacientů periferní otok, hypokalemie, hypertenze, infekce močových cest a zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo zvýšení aspartátaminotransferázy. Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční onemocnění, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickou alveolitidu. Kompletní přehled nežádoucích účinků je uveden v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** V případě předávkování je nutno ukončit podávání a zahájit monitoraci arytmií, kalemie, příznaků retence tekutin a jaterních funkcí. **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Doba použitelnosti 2 roky. **BALENÍ:** ZYTIGA® 250mg tablety: každé balení obsahuje 1 lahvičku obsahující 120 tablet. ZYTIGA® 500 mg potahované tablety: 1 krabička obsahuje 56, resp. 60 potahovaných tablet. **DŘÍTEL ROZHODNUTI O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/003. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 27/01/2020 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

CRPC - kastráčně rezistentní karcinom prostaty

**Statisticky signifikantní redukce rizika vzniku metastáz nebo úmrtí (MFS) u přípravku ERLEADA® + ADT oproti ADT samotnému u vysoce rizikového nemetastatického CRPC.

**Statisticky významné prodloužení celkového přežití s přípravkem ZYTIGA® spolu s nízkou dávkou prednisonu v porovnání s prednisone samotným u pacientů s mCRPC v indikaci po ADT i po chemoterapii; statisticky významné prodloužení celkového přežití u nově diagnostikovaných, vysoce rizikových pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty při kombinaci přípravku ZYTIGA® spolu s nízkou dávkou prednisonu a ADT v porovnání s ADT samotným.¹

¹ZYTIGA® je indikována k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivační léčbou; k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivační léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.

REFERENCE

1. ZYTIGA® Souhrn údajů o přípravku 12/2019.
2. ERLEADA® Souhrn údajů o přípravku 1/2020.



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice

www.janssen.com

Datum přípravy: září 2020
CP-176145

Editorial

Současná situace v českém zdravotnictví i v celé společnosti svádí k hodnocení vlivu pandemie SARS-CoV-2 na nás a naši práci. Jelikož tento problém podrobně analyzoval pan doktor Trávníček v úvodníku předchozího čísla České urologie, budu se věnovat oblasti, která s tím sice velmi úzce souvisí, ale má větší časový dosah. Jedná se o otázku vzdělávání.

Každý na své úrovni ať již v ambulancích, na menších odděleních nebo klinikách ve velkých fakultních nemocnicích jsme na vlastní kůži zažili, jak lze zvládnout krizovou situaci či krátké krizové období, organizovat svoji práci a zařadit se do systému. Krizový management je vysokoškolské studium a vzdělání v této oblasti lze získat na několika místech v České republice. Krize ukázala, že těchto lidí je na všech úrovních extrémní nedostatek a jejich význam do budoucna jen vzroste. Souvisí s tím i obecné povědomí v této oblasti, které není nijak vysoké a bude se muset promítnout do výchovy a vzdělávání. Samozřejmě ne v podobě nácviku krizových situací, kterou jsme všichni zažívali ve školách nebo v zaměstnání, ale v sofistikované a strukturované podobě, která již existuje v sýla-bech uvedeného oboru krizového řízení.

Navzdory specifické situaci při výskytu infekce ohrožující celou populaci a jejího významného dopadu na zdravotnickou péči, existují obecná pravidla, která je nutné dodržet v jakýchkoliv zátěžových situacích. Z dosavadního průběhu pandemie vyplynula naléhavá potřeba orientace v uvedené problematice, a to na úrovni každého z nás a samozřejmě i celých organizací, rezortu a státu. Je jasné, že jednotlivci nejsou schopni obsáhnout celou problematiku a jsou odkázáni na krizové plány, schopnost reagovat na aktuální doporučení a omezení a na efektivitu plánování a předpovědi vývoje stavu. Z pohledu lékaře v nemocnici hlavního města s dlouhodobě největším výskytem nového koronaviru mohu říci, že byly důležité všechny uvedené faktory. Tuto zkušenost bychom měli určitým způsobem zhodnotit, zdokumentovat a hlavně předat dál tak, aby příští podobná situace byla z menší části improvizací (schopnost ceněnou

u Čechů po celém světě) a z větší části koordinovanou akcí s nějakou podobou. V mnoha ohledech jsme narazili na věci, které jsme viděli, zažili a řešili poprvé a možná naposledy, ale určitě jsme nebyli první v Evropě ani na světě. Schopnost poučit se ze zkušenosti jiných může mít v budoucnu velkou cenu, protože se může jednat o krizi s mnohem hlubším a dramatictějším dosahem, jako je ta současná. V této souvislosti máme určitě co dohánět a integrace vzdělávání v této oblasti do praxe je nezbytná. Je velmi povzbudivé, že krize ukázala organizační a odborné schopnosti všech zainteresovaných – lékařů, nelékařského zdravotnického personálu, managementu a dalších, a nutno říci, že se v mnoha ohledech nemáme za co stydět. Již zapojení mediků, studentů zdravotnických škol a mnoha dobrovolníků je svědectvím potenciálu, který máme a jenž je potřeba rozvíjet. Bohužel závislost na strategickém plánování (což je rovněž vysokoškolský obor) v systému přinesla neřešitelné situace a mnoho zbytečných problémů, které ale vyžadují politické a hlavně systémové řešení. Nevím, jestli toho jsou a budou volení zástupci a státní správa schopni.

Pokud zobecním závěry a zkušenosti z krize a promítnu je do systému vzdělávání ve zdravotnictví a urologii, je jasné, že je potřeba se zaměřit na všechny úrovně, od výuky na lékařských fakultách, přes specializační přípravu až po celoživotní vzdělávání. Nabídka je velmi široká a vyžaduje velký cit pro efektivitu při výběru způsobu a obsahu. Celou situaci velmi pěkně zhodnotil pan docent Minčík (prezident Slovenské urologické společnosti) svým výrokem, že rezidenti se nikdy neměli tak dobře jako v současnosti. Určitě je pravda, že nabídku možností vzdělávání nelze s minulostí srovnávat, ale k tomu, aby k něčemu bylo, je nutné učinit další kroky. Kromě jiných to je integrace systematického (celooborového) vzdělání, kdy by všichni urologové a uroložky měli mít možnost „zažít“ různé podoby urologické péče a to, co považují za možná nejdůležitější – péči o talenty. Myslím si, že každý z nás dokáže vyjmenovat kolegy, se kterými se radí, spolupracuje a které považuje za autority, a to nezávisle na věku nebo

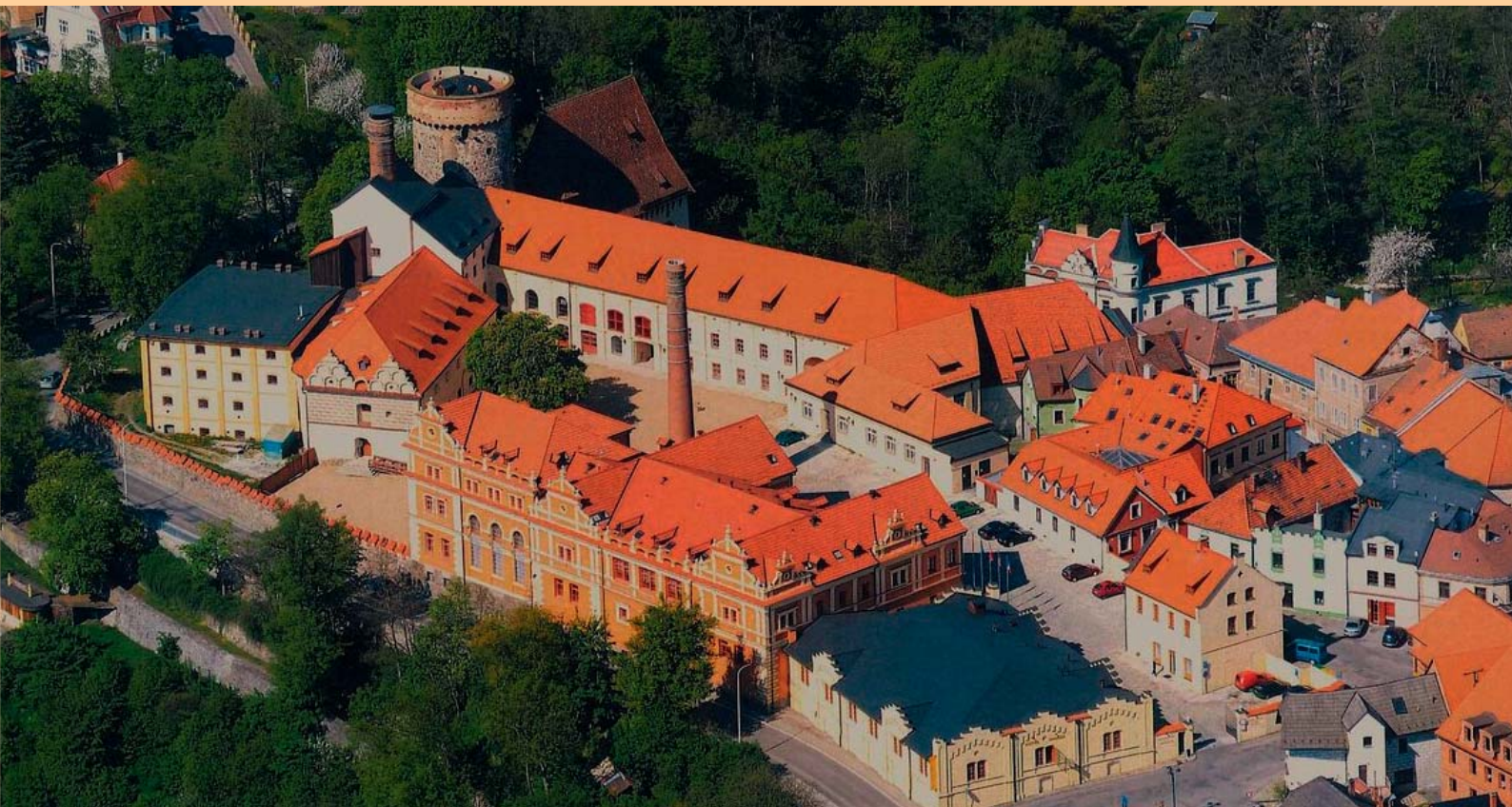
místě jejich působení. Na to, že kromě obecných dovedností je potřeba pěstovat „elitu“ a podporovat „menšiny“, přišli už dávno velké nadnárodní společnosti a organizace a mnoho let vytváří systém výchovy těch nejlepších a podpory části zaměstnanců, kteří tvoří jejich budoucí potenciál. V našem unitářském pojetí zapadají ti, kteří mají schopnosti posouvat věci dál a zkušenosti těch před nimi určitě mohou přispět k jejich rozvoji. Příkladem pro náš obor může být například Leaders Generation Programme nebo Women for Oncology Forum Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO), kde se nejedná o odborné medicínské vzdělávání, ale o rozvoj osobních dovedností, schopností plánovat, organizovat, tvořit strategie, zvládat krizové situace apod. Opět platí, že mnoho situací a problémů už před námi řešilo spoustu jiných a je lepší se poučit, než zakoušet na vlastních chybách. V případě vytvoření podobného programu pro urology a uroložky v České

republice by bylo možné vytvořit k odbornému vzdělání jakousi přidanou hodnotu. Ta by mohla posílit naši pozici v systému a být faktorem, který zvýší přitažlivost oboru a zařazení našich kolegů a kolegyně do managementu zdravotnických zařízení, pozic ve státní správě a dalších oblastech. Osobně velmi přeji mladším kolegům a hlavně kolegyním, aby mohli v našem oboru kromě odborné přípravy získat i další dovednosti důležité pro jejich rozvoj a naplnění svých ambicí ve prospěch urologie.

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA
Urologické oddělení
Ústřední vojenská nemocnice –
Vojenská fakultní nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6
kamil.belej@uvn.cz
Praha, 4. 7. 2020

JARNÍ EDUKAČNÍ 2021 UROLOGICKÉ SYMPÓZIUM

16. — 17. 4. 2021 • LH Hotel Dvořák, Tábor



Záštita:

České urologické společnosti ČLS JEP
České akademie urologie ČUS ČLS JEP



Pořadatel:

Česká urologická společnost ČLS JEP

Organizační zajištění:

4Education

Role urologa v léčbě komplikací roztroušené sklerózy

The role of urologist in the treatment of multiple sclerosis complication

Gabriel Varga

Urologická klinika FN Brno, Brno
Lékařská fakulta MU Brno, Brno

Došlo: 6. 1. 2020

Přijato: 16. 4. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Gabriel Varga, Ph.D., FEBU
Urologická klinika FN Brno,
Jihlavská 20, Brno 625 00
e-mail: varga.gabriel@fnbrno.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý článek.

Hlavní stanovisko práce: Cílem tohoto přehledového sdělení je rekapitulace léčebných postupů urologických problémů spojených s roztroušenou sklerózou. Článek pojednává zejména o současných možnostech léčby dysfunkcí dolních močových cest, které představují dominantní problém v této populaci pacientů. Okrajově se článek zabývá i problematikou uroinfekcí a sexuálních dysfunkcí.

Major statement: The aim of this review is to recapitulate the treatment of urological problems associated with multiple sclerosis. In particular, the article discusses the current treatment options for lower urinary tract dysfunction, which represent a dominant problem in this patient population. The article also deals with urinary tract infections and sexual dysfunction.

SOUHRN

Varga G. Role urologa v léčbě komplikací roztroušené sklerózy.

Přehledové sdělení rekapituluje současné léčebné postupy urologických problémů spojených s roztroušenou sklerózou. Článek se převážně zaměřuje na léčbu dysfunkcí dolních močových cest jako na dominující symptomatologii v této populaci pacientů. Okrajově se však zmiňuje i o přístupu k uroinfekcím a sexuálním dysfunkcím, které jsou odbornou veřejností často přehlíženy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Roztroušená skleróza, neurogenní dysfunkce dolních močových cest, uroinfekce, sexuální dysfunkce.

SUMMARY

Varga G. The role of urologist in the treatment of multiple sclerosis complication.

The review recapitulates the current treatment of urological problems associated with multiple sclerosis. The article is focused on the treatment of lower urinary tract dysfunction as the dominant symptomatology in this patient population. However, it also marginally mentions treatment options for urinary tract infections and sexual dysfunction, which are often overlooked by the professional community.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, uroinfection, sexual dysfunction.

.....

ÚVOD

Roztroušená skleróza (RS) je chronické neurodegenerativní zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které vede jak k demyelinizaci nervových vláken, tak i následně k jejich přímé ztrátě. Nemoc je jednoznačně řazena mezi autoimunitní zánětlivá onemocnění, kde cílovými antigeny pro autoimunitní agresi jsou antigeny myelinové pochvy, která obaluje nervová vlákna CNS. Toto záludné onemocnění je v naší zeměpisné šířce nejčastější neurologickou příčinou invalidity pacientů mladších věkových skupin (1). RS postupně atakuje všechny orgánové systémy postiženého, z čehož plyne i poměrně pestrá klinická symptomatologie. Prvním historicky zdokumentovaným případem RS byl vnuk anglického krále Jiřího III. a bratranec královny Viktorie Augustus d'Este (1794–1848). Tento šlechtic si pečlivě po dobu 22 let vedl deník, ze kterého vyplývá, že se u něho onemocnění objevilo ve 28 letech a prezentovalo se optickou neuritidou, paraparézou, mikčnými potížemi a impotencí. Zemřel ve věku 54 let. Jedná se o první dokumentovaný případ s typickým průběhem onemocnění včetně urologické symptomatologie (2).

V průběhu posledních dekád jsme ke skupině pacientů s RS přistupovali jako ke každému jinému pacientovi se symptomy neurogenního měchýře. V případě RS je problémem fakt, že se jedná o nestabilní onemocnění, u kterého se s progresí nemoci mění i klinická symptomatologie. Je pozitivní, že na úrovni národních urologických společností existuje snaha změnit přístup k pacientům s RS formou doporučených postupů v diagnostice a léčbě komplikací spojených s touto nemocí.

Cílem tohoto sdělení je rekapitulace léčebných postupů urologických problémů spojených s RS, které lze dělit do tří skupin: 1. dysfunkce dolních močových cest, 2. uroinfekce a 3. sexuální dysfunkce.

LÉČBA NEUROGENNÍCH DYSFUNKCÍ DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST

Více než 80 % pacientů postižených RS trpí určitým stupněm neurogenně podmíněné dysfunkce dolních močových cest (DMC). U pacientů s dobou onemocnění trvající více než deset let se přítomnost urologické symptomatologie objeví dokonce až v 97 % případů (3, 4). I když se ložiska demyelinizace mohou vyskytovat kdekoli v CNS, je predilekční oblastí jejich výskytu cervikální segment míšni a hlavně laterální kortikospinální a retikulospinální dráhy. Tyto dráhy se podílejí na inervaci detruzoru a vnějšího svěrače uretry. K problémům s mikčí se samozřejmě přidávají i potíže se stolicí z důvodu společné neuroregulace (5). Klinický význam těchto dysfunkcí, které řešíme v denní praxi, spočívá v tom, že až 94 % pacientů s RS hodnotí „mikční funkci“ jako „vysoce problematickou“ (6). Typ neurogenní dysfunkce DMC závisí na lokalizaci plaků demyelinizace v CNS, které se v případě progresu RS, jak již bylo zmíněno, mohou vyskytovat prakticky kdekoli v CNS. Dynamika patofyziologických změn v CNS se v průběhu nemoci dynamicky projevuje i změnou typu dysfunkce DMC (6, 7). V časném stadiu RS dominují nejčastěji symptomy jako urgence, urgentní inkontinence a frekvence v důsledku neurogenní hyperaktivity detruzoru (DO – detrusor overactivity). Prevalence tohoto typu dysfunkce je v literárních zdrojích uváděna v rozmezí 37–99 %. Obstrukční mikční symptomatologie se z důvodů detruzorosfinkterické dyssynergie (DSD) vyskytuje u 34–79 % pacientů a v 25 % případů se můžeme setkat s chronickou močovou retencí. Současná koexistence jímací a mikční symptomatologie byla zjištěna u 59 % mužů a 51 % žen s RS (tab. 1).

Hlavní cíle léčby neurogenních dysfunkcí DMC jsou ochrana horních močových cest, zlepšení močové inkontinence, zlepšení kvality života a podle možností obnova normální funkce DMC (8). V případě RS je léčba primárně konzervativní a nutno říci, že v případě pokročilých form RS je založena spíše na tradici než na důkazech. I proto se cení snaha národních urologických společností zabezpečit kvalitní péči formou lokálních doporučení. V ČR máme

doporučení pro diagnostiku a léčbu symptomů DMC u pacientů s RS k dispozici od roku 2016 (9).

REŽIMOVÉ A BEHAVIORÁLNÍ OPATŘENÍ

Behaviorální metody jsou jednoduché, bezpečné, neinvazivní, časově a finančně nenáročné, a proto by měly být doporučeny všem pacientům s RS s dysfunkcí DMC. V případě hyposenzitivního močového měchýře neexistuje farmakologická terapie, která by byla schopná zlepšit vnímání náplně v měchýři. Pacientům proto doporučujeme tzv. „**bladder training**“, tedy mikci „podle hodinek“. Nesmíme opomenout poučit pacienta o adekvátním příjmu tekutin (cca 1 500–2 500 ml tekutin denně). Vyšší příjem tekutin může způsobit zhoršení symptomů DCM u pacientů s dominujícími jímacími symptomy. Naopak dlouhodobý nižší příjem může vést ke komplikacím, jako je obstrukce nebo riziko tvorby litiázy (9, 10).

REHABILITAČNÍ POSTUPY V TERAPII JÍMACÍCH SYMPTOMŮ

Posilování pánevního dna (PD) tak, jak ho prezentoval Kegel v roce 1948 pro léčbu stresové inkontinence, se osvědčilo jako účinná léčba symptomů dolních močových cest (LUTS) u pacientů s RS, kdy došlo ke zlepšení symptomů a potlačení DO (11). Některé studie potvrdily účinnost posilování PD jako „sólo“ léčby u žen s remitentní formou RS. Autoři dosáhli zmírnění LUTS, snížení počtu epizod inkontinence, redukce počtu vložek a také snížení nykturií ve srovnání s kontrolní skupinou (12). Podobných výsledků bylo dosaženo i pomocí **elektrostimulace svalstva PD** jako i **elektrostimulace sakrálních dermatomů** u pacientů s RS s DO (13, 14). Také kombinace cviků PD, elektrostimulace a biofeedback může přispět k významné redukci symptomů DMC u pacientů s RS (11). **Opakovaná transkraniální magnetická stimulace (rTMS)** motorické oblasti kortexu indukuje déle trávající modulaci spinální excitability. Proto tato metoda, prozatím experimentální, představuje do budoucna potenciální možnost léčby neurogení dysfunkce

Tab. 1. Procentuální výskyt mikčních a jímacích symptomů v populaci pacientů s RS (7)

Tab. 1. Percentage of voiding and storage symptoms in MS population (7)

Jímací symptomy 32–86 %	Mikční symptomy 25–56 %	Postmikční symptomy
Urgence	Slabý proud moči	Odchod moči po ukončení mikce
Frekvence	Přerušovaný proud moči	Pocit neúplného vyprázdnění
Nykturie	Nutnost tlačení při močení	
Inkontinence 36–72 %	Retardace mikce	
	Chronická retence moči 25 % Akutní retence 34 %	

DMC. U 9 z 10 pacientů s RS, kteří si stěžovali na potíže s močením, došlo po aplikaci této metody ke zlepšení mikční fáze a k signifikantní redukci postmikčního rezidua (PVR) (15). Nedostatek efektivních léků dělá z této metody atraktivní volbu. Vzhledem k nedostatečné účinnosti farmakologické léčby RS byla rTMS použita v kombinaci s léky a dosáhla významné účinnosti zejména ve zlepšení spasticity, únavy a deprese, dysfunkce dolních močových cest, chůze a jemné motoriky horních končetin. Většina z těchto studií má však určité metodické limitace, jako je malý počet účastníků a prokázaná nízká až střední úroveň účinnosti, což ukazuje na potřebu dalších studií (16).

KONZERVATIVNÍ METODY V TERAPII MIKČNÍCH I JÍMACÍCH SYMPTOMŮ

Evakuace močového měchýře za pomoci **břišního lisu** nebo manuálního tlaku na podbřišek (tzv. **Credého hmat**) nelze považovat za fyziologické způsoby mikce. Lze je však akceptovat v selektovaných případech při ověřené dobré funkci horních močových cest (HMC), nepřítomnosti klinicky významného PVR a infekce močových cest a/nebo pokud není pro pacienta přijatelný jiný způsob

vyprázdnění močového měchýře (9). **Kondomové urinaly** se často používají jako pohodlné řešení inkontinence, ale je potřebné myslet na možnost maskování vysokotlakého močového měchýře. Proto by se měly jako permanentní řešení používat až po urodynamickém (UD) vyšetření u pacientů s přijatelnou evakuací močového měchýře. I přes riziko infekce a kožních problémů může být dlouhodobé používání těchto pomůcek užitečné u vybraných pacientů v pokročilém stadiu RS (17).

FARMAKOTERAPIE V TERAPII JÍMACÍCH SYMPTOMŮ

Současná farmakoterapie poskytuje pro nás, urology, dostatečné spektrum více i méně selektivních účinných preparátů. Jejím cílem je, na základě výsledku UD vyšetření, ovlivnění DO, detruzorosfinkterické dyssynergie (DSD) nebo posílení evakuační schopnosti měchýře. Základem farmakologické léčby jímacích symptomů u pacientů s RS jsou **anticholinergika**. Výběr konkrétního preparátu a jeho dávkování by měl být individuální. Maximální účinek anticholinergik v případě perzistující DO lze dosáhnout vyššími dávkami medikamentů, postupnou titrací dávky nebo také jejich kombinací. V průběhu léčby je důležité monitorovat vedlejší účinky (obstipace, sucho v ústech, zvyšování PVR), které se vyskytují s vysokou incidencí a které mohou vést k časnému přerušení léčby. I přesto pacienti s neurogení DO vykazují obecně lepší adherenci k léčbě ve srovnání s idiopatickou DO (10). U některých pacientů je naopak účelné nepravidelné podávání anticholinergik podle potřeby (tzv. „on demand“). Tam, kde podávání anticholinergik nebylo dostatečně efektivní, nebo bylo spojeno s neakceptovatelnými nežádoucími účinky, je možno zvážit podání **beta-3-mimetik** „off label“. Jejich účinek v případě RS pacientů je prozatím nejasný. I přes subjektivní zlepšení nedošlo k ovlivnění detruzorového tlaku a kapacity měchýře (18).

U pacientů s RS, kde dominuje nykturie na podkladě noční polyurie (tj. výdej více než 1/3 celkové diurézy v nočních hodinách), lze zvážit podání syntetického analoga **desmopresinu** (19). Před zavedením

této léčby se musí brát v úvahu riziko vodní intoxikace a hyponatremie. Prevencí této komplikace jsou pravidelné kontroly iontů v séru, adekvátní restrikce tekutin a použití nižších terapeutických dávek (20). Kontraindikací léčby jsou těžké poruchy kognitivních funkcí, které znemožňují validně zhodnotit příjem tekutin a spolupráci pacienta v průběhu léčby.

V současnosti probíhá intenzivní výzkum účinků **marihuany** (kanabisu), která může ovlivnit řadu symptomů RS, jako je spasticita, tremor, únava, bolest a mikční potíže. Počáteční výsledky však naznačují, že se jedná spíše o subjektivní než objektivní zlepšení v mnoha symptomech RS (21). Současné zlepšení mikčních symptomů OAB bylo hlášeno u pacientů s RS, kteří denně užívali **tadalafil**, k léčbě neurogení erektilní dysfunkce (22).

INTRAVEZIKÁLNÍ APLIKACE A INTRADETRUSOROVÁ APLIKACE LÉKŮ

K ovlivnění DO mohou být antimuskarínika aplikována také intravezikálně. Účinnost, bezpečnost a snášenlivost tohoto přístupu byla v případě **0,1% oxybutynin hydrochloridu** prokázána v randomizované kontrolované studii (23). Tento způsob léčby může významně snížit vedlejší účinky v důsledku odlišného metabolismu léčiva (24). Prozatím však tato léková forma není v ČR registrovaná. V případě selhání předchozí perorální farmakologické léčby DO můžeme pacientům s RS nabídnout intradetruzorovou aplikaci **onabotulotoxinu A** (BTX-A). BTX-A způsobuje dlouhodobou, ale zároveň reverzibilní chemickou denervaci detruzoru, která trvá přibližně devět měsíců. Standardní dávkou v případě neurogeního močového měchýře je 200 IU. Účinnost této léčby byla ověřena u pacientů s různými neuro-urologickými poruchami včetně RS ve více randomizovaných klinických studiích a metaanalýzách (25). Kromě evidentního efektu je také výhodou této léčby možnost opakované aplikace bez ztráty účinnosti. Nejčastějším vedlejším účinkem je uroinfekce a zvýšené PVR. Pacienty je proto nutné poučit o možnosti potřeby dočasné selfkatetrizace (9).

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA MIKČNÍCH SYMPTOMŮ

Nejčastější příčinou evakuační dysfunkce je hypokontraktilita detruzoru a/nebo subvezikální obstrukce. V praxi může být obtížné určit příčinu evakuační dysfunkce, ale pro stanovení dalšího léčebného postupu je důležité odlišit anatomickou subvezikální obstrukci (striktura uretry, BPH apod.) a funkční subvezikální obstrukci (DSD). **Podávání alfa-blokátorů** může zlepšit evakuační symptomy pomocí snížení výtokového odporu jak v případě BPH, tak i DSD. V indikaci neurogenního měchýře byl jejich pozitivní vliv ověřen u doxazosinu, tamsulosinu a silodosinu (10). Klinický význam PVR je nutno hodnotit u pacientů individuálně a na základě opakovaných vyšetření. Za klinicky nevýznamné PVR lze zpravidla považovat reziduum do výše 50 % mikční porce (např. 200 ml vymočeno + 100 ml reziduum), pokud nepůsobí sekundární komplikace, jako zhoršení funkce HMC, snížení funkční kapacity močového měchýře, zvýšení frekvence mikce nebo recidivující infekty močových cest apod. (9, 10).

Betanechol a distigmin se považují za látky s cholinergními účinky, které zvyšují kontraktilitu detruzoru a podporují vyprazdňování močového měchýře. V klinické praxi se ale často nepoužívají a jejich preskribce v indikaci léčby hypoaktivního detruzoru se také nedoporučuje (9, 10).

MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ LÉČBA MIKČNÍCH SYMPTOMŮ

U pacientů s klinicky významným PVR je volbou po selhání předchozích metod **intermitentní katetrizace** (IK). Možnost jejího provádění v domácím prostředí samotným pacientem nebo pečovatelem činí z této metody excelentní způsob řešení evakuační dysfunkce. Správné nastavení frekvence IK může významně redukovat i epizody inkontinence (26). Samozřejmě s progresí RS může dojít ke ztrátě jemné motoriky horních končetin, ke spazmům s nedostatečnou abdukci dolních končetin nebo k poruše kognitivních funkcí, které znemožní další provádění IK (17). V tomto případě,

kdy jsme vyčerpali veškeré terapeutické metody ke zlepšení evakuace močového měchýře, lze pacientům nabídnout **permanentní katetrizaci** pomocí permanentního katétru nebo epicystostomie. Musíme si ale uvědomit, že permanentní drenáž močového měchýře není primárním prostředkem řešení inkontinence moči, ale evakuační dysfunkce DMC. Je také mylnou představou, že permanentní katetrizace poskytne ochranu HMC před jejich deteriorací. Rozhodujícím faktorem této komplikace je intravezikální, resp. detruzorový tlak, ne však objem nebo kapacita měchýře (27). Studie dále prokázaly, že dlouhodobá katetrizace způsobuje různé komplikace, jako je uretrální trauma a krvácení, uretritida, uretrokutánní fistula, urolitiáza, akutní a chronická infekce močových cest, eroze meatu a sfinkteru, inkompetence hrdla měchýře a karcinom měchýře (28). Toto jsou důvody, proč bychom měli permanentní katetrizaci u našich pacientů co nejvíce oddalovat. Pokud je však dlouhodobá katetrizace nevyhnutelná, měly by se upřednostňovat silikonové katetry nebo katetry potažené hydrogelovou vrstvou (29). V případě nutnosti permanentní drenáže DMC provádíme výměnu epicystostomie nebo permanentního katétru zpravidla každých 3–6 týdnů, i když v tomto údaji je evidence dosud nedostatečná (9).

CHIRURGICKÁ LÉČBA

V případě vyčerpání nebo selhání konzervativních metod se lze ještě uchýlit v určitých indikacích k chirurgickým metodám. Minimálně invazivní metody léčby stresové inkontinence pomocí allogenních vaginálních pásek (TVT, TOT, TVTs) jsou u žen s RS indikovány zejména v případech stresové inkontinence na podkladě hypermobility uretry (9). Tyto metody by měly být indikovány a prováděny urologem erudovaným v problematice diagnostiky a léčby neurogenních dysfunkcí DCM (9). Další chirurgické metody léčby neurogenní hyperaktivity detruzoru u pacientů s RS jsou v současnosti v éře intravezikální aplikace onabotulotoxinu indikovány výjimečně. Literární zdroje se zmiňují o **neuromodulaci pomocí sakrální stimulace** u pacientů s RS

s refrakterní DO (30). Metoda byla vhodná pro pacienty se stabilní formou RS. Pacienty bylo potřebné informovat o možnosti narušení dalšího průběhu neuromodulace v případě progresu RS. Sporadická data se v literatuře objevovala i o využití **augmentační ileocystoplastiky**. V roce 2003 Zachoval s kolektivem publikovali výsledky této metody v souboru 9 pacientů (7 žen, 2 muži) s refrakterní DO. Pooperačně, v průběhu 6 až 19měsíčního sledování, bylo pozorováno zlepšení ve všech sledovaných parametrech (nárůst kapacity, pokles Pdet, subjektivní zlepšení, zlepšení skóre QoL) (31). Autoři hodnotili tuto metodu jako efektivní a bezpečnou, pokud se indikuje uváženě. Přesto je potřebné chirurgickou léčbu zvažovat přísně individuálně s přihlédnutím na handicap pacienta, na možné komplikace související s výkonem, kvalitou života a samozřejmě na přání pacienta. Nejdůležitějším faktorem při zvažování chirurgické léčby je prognóza quoad vitam. Je potřebné myslet na skutečnost, že se jedná o imunokompromitované pacienty, pro které je jakákoliv intervence spojena s obrovskou zátěží pro organismus i pro samotný průběh RS.

LÉČBA UROINFEKCE

Uroinfekce (UTI) u pacientů s RS představují mediální problém z několika důvodů: 1. postihují osoby s narušenou imunitou, 2. případně vzplanutí původně asymptomatické UTI nese riziko relapsu RS s trvalejším neurologickým poškozením, 3. z důvodu nedostatku důkazů, na základě kterých by byl jasně stanoven postup, kdy a jak léčit symptomatickou nebo asymptomatickou infekci. Obecně platí, že pravděpodobnost vzniku infekce je větší u pacientů s delší dobou trvání onemocnění a vyšším skóre EDSS („Expanded Disability Status Scale“). UTI však může nastat v jakémkoli okamžiku onemocnění (32). Patří mezi tři hlavní důvody hospitalizace pacientů s RS a jsou zodpovědné za 30 až 50 % všech hospitalizací (32, 33). K rozvoji UTI může dojít demaskováním původně asymptomatické bakteriurie v důsledku terapie relapsu RS vysokými dávkami kortikoidů (34). Sibley s kolektivem jako první definovali rizikové období 2–5 týdnů po nástupu infekce, během kterého je v důsledku vysoké imunitní

aktivity indukované infekcí významně zvýšené riziko relapsu RS (35). Z toho pohledu musíme při podezření na symptomatickou uroinfekci zaujmout aktivní přístup s nasazením empirické širokospektrální antibiotické terapie s následnou korekcí podle výsledků bakteriologické analýzy moči. Problémem ale zůstává asymptomatická bakteriurie zejména u pacientů v režimu intermitentní selfkatetrizace nebo permanentní katetrizace. Evidence je v této oblasti nedostatečná, přičemž platí, že asymptomatická bakteriurie by neměla být léčena antibiotiky z důvodu rizika rozvoje polyrezistence. Výjimkou jsou však gravidní pacientky, pacienti před invazivními diagnostickými nebo terapeutickými výkony, pacienti, u nichž je podezření na souvislost asymptomatické bakteriurie s aktivitou RS apod. (9). Recidivující infekty DMC jsou indikací k podrobnému urologickému vyšetření, stejně jako v případě recidivujících komunitních uroinfekcí. U pacientů s recidivujícími infekty DMC jsou indikována opatření k prevenci dalších recidiv. Týče se to úpravy pitného režimu, léčby obstipace, nasazení subinhibiční dávky antibiotik, užívání manózy, probiotik, imunomodulací nebo rostlinných extraktů (9).

Určitý problém z pohledu neurologa i urologa představuje i rozrůstající se léčebné portfolio imunomodulační a imunosupresivní léčby RS. Nové potentní imunomodulační preparáty se svým výrazným účinkem na imunitní systém jsou doprovázeny i novým spektrem vedlejších účinků. Mezi ně patří i různé infekční komplikace, uroinfekce nevyjímaje (tab. 2). Zvláště použití biologických látek, jako jsou monoklonální protilátky, může vést k závažným infekčním komplikacím. Aby se těmto komplikacím s možným fatálním následkem zabránilo, je nutné intenzivní a dlouhodobé sledování s multidisciplinárním dohledem (36). Z tohoto pohledu se budou zvyšovat i nároky na urologickou péči pro pacienty s RS s cílem minimalizovat infekční rizika, která jsou s touto léčbou spojená.

SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE

Sexuální dysfunkce jsou významným, ale často podceňovaným příznakem RS, které postihují 50–90 % mužů a 40–80 % žen (37). Erektilní dysfunkce

Tab. 2. Přehled preparátů v léčbě RS, u kterých byl zaznamenán výskyt uroinfekce jako vedlejší účinek léčby (IL – interleukin, INF- γ – interferon gama, TNF- α – tumor nekrotizující faktor alfa, VLA-4 – „very late antibody 4“) (36)

Tab. 2. Overview of agents in the treatment of MS in which uroinfection has been reported as a side effect of treatment (IL – interleukin, INF- γ -interferon gamma, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, VLA-4 – very late antibody 4) (36)

Výskyt uroinfekce	Aktivní látka	Název preparátu	Vliv na imunitní systém	Poznámka
Velmi častý ($\geq 1/10$)	methylprednisolon	Solu-medrol	Inhibice migrace imunitních buněk, redukce prozánětlivých cytokinů (IL-2, INF- γ , TNF- α)	Způsobuje exacerbaci latentní infekce a maskování klinických projevů infekce
	mitoxantron	Refador	Cytostatikum	Již se nepoužívá
	rituximab	MabThera	Deplece B lymfocytů	
	alemtuzumab	Lemtrada	Deplece B a T lymfocytů	
Častý ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	glatiramer acetát	Copaxone	Zvyšuje produkci protizánětlivých cytokinů jako IL-4, IL-6, IL-10	Cystitida
	natalizumab	Tysabri	Snížení migrace VLA-4 pozitivních leukocytů	
	teriflunomide	Aubagio	Blokáda aktivace a proliferace T a B lymfocytů	
Méně častý ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	glatiramer acetát	glatiramer acetát	Viz výše	Pyelonefritida

(ED) se vyskytuje až u 70 % mužů s RS. Průměrná doba pro rozvoj sexuální dysfunkce a ED je asi devět let. Muži s RS a ED mohou mít i nadále zachovanou noční a psychogenní erekci, neznamená to však, že mají psychogenně podmíněnou ED. ED je v tomto případě projevem míšního poškození (38). Sexuální problémy mohou být identifikovány na třech úrovních: primárně v důsledku přímého neurologického poškození, sekundárně v důsledku tělesného poškození a terciárně v důsledku psychosociálních a emocionálních faktorů (39). Sexuální dysfunkce je u pacientů s RS také úzce spjatá s neurogení dysfunkcí DMC (40).

LÉČBA EREKILNÍ DYSFUNKCE

V léčbě neurogení erektilní dysfunkce (ED) se v první linii doporučují **inhibitory fosfodiesterázy typu 5** (PDE5i) (10, 41). Všechny v současné době dostupné PDE5i se zdají být účinné a bezpečné, ačkoli u neuro-urologických pacientů je evidence jejich účinnosti a vedlejších účinků nedostatečná. U pacientů s RS byly publikovány dvě studie popisující významné zlepšení ED při použití sildenafilu a tadalafilu. Jedna studie naopak prokázala u sildenafilu jeho neúčinnost (10). Předpokladem pro úspěšnou

terapii PDE5I je zachování reziduální nervové funkce, potřebné k indukci erekce.

Z dalších léků, u kterých se pozorovalo zlepšení ED u mužů s RS, je **fampridine**. Jedná se o lék, který je standardně indikován ke zlepšení chůze u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s EDSS skóre 4–7 s poruchou chůze. Ukázalo se, že fampridin, který je primárně určený pro léčbu neurogení spasticity, je prospěšný pro zlepšování ED ve dvou doménách dotazníku IIEF-15 u pacientů s RS, avšak s vysokým rizikem přerušení léčby v důsledku závažných nežádoucích účinků (42).

Z mechanických pomůcek lze v léčbě ED doporučit **vakuovou pumpu**, která je v neurogení populaci vysoce úspěšná, ale na druhé straně je mezi pacienty málo populární (10). Limitace jejího použití jsou omezená manuální obratností, finančními faktory, nedostatkem spontánnosti, pocitem arteficiální erekce, obezitou/vnořeným penisem nebo antikoagulační léčbou (38).

Pacientům nereagujícím na perorální terapii lze nabídnout **intrakavernózní injekce** nebo **intrauretrální aplikaci vazoaktivních látek** (alprostadil, papaverin a fentolamin). Bylo prokázáno, že tyto látky jsou účinné v řadě neurologických stavů, kromě jiných i v případě RS, ale jejich použití vyžaduje pečlivou

titraci dávky a některá bezpečnostní opatření (19, 24). Intrakavernózní injekční aplikace vazomotorických léků je také první léčebnou možností u pacientů užívajících nitráty. Nejčastější komplikace této léčby jsou bolest, priapismus a fibróza topořivých těles. Vliv intrakavernózních injekcí na ejakulaci a orgasmické funkce, stejně jako jejich účinnost a dlouhodobá snášenlivost, nejsou doposud jasné (41). Intrauretrální aplikace alprostadilu je možnou, méně invazivní alternativou, ale ve srovnání s intrakavernózní aplikací je tato metoda méně efektivní (10, 38).

Implantace **penilní protězy** u pacientů s RS je riziková z hlediska možných závažných pooperačních komplikací, jako je infekce nebo protruze protězy.

ŽENSKÁ SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE

I když jsou sexuální dysfunkce (SD) u žen s RS velmi časté, lékaři odborníci tuto problematiku často přehlížejí (43). Pozornost urologů se koncentruje zejména na inkontinenci, která představuje největší fyzickou bariéru sexuální aktivity. Byla potvrzena korelace mezi rozvojem SD a urodynamickým nálezem nízké kapacity, „compliance“ měchýře a vysokým detruzorovým tlakem (P_{detmax}) (10). Nejčastěji popisovanou SD u žen s RS je snížení libida, orgasmická porucha (hypo/anorgasmie), snížení dotekových vjemů ze stehenních a genitálních oblastí v důsledku porušení senzitivní inervace a nedostatečná vaginální lubrikace s následnou dyspareunií (37). Bohužel u žen nemáme k dispozici tolik terapeutických možností jako v mužské populaci. Údaje o sildenafilu v léčbě poruchy libida a orgasmu jsou nedostatečné a hlavně kontroverzní (10). Ačkoli existují dobré důkazy o tom, že **psychologická intervence** je účinná při léčbě poruchy libida a orgasmických poruch u žen,

v neurologické populaci pacientek chybí studie, které by toto tvrzení podpořily (10). Psychoterapie SD vyžaduje multidisciplinární týmovou spolupráci specialistů, obou partnerů a společnosti. Spolupráce by měla být založena na víře pacientů, že i přes jejich postižení jsou stále sexuálními osobami se schopností sdílet lásku, intimitu a navazovat vztahy (37). Psychoterapeutické postupy vyžadují dostatečný prostor a hlavně čas, který urologové nejsou schopni v denní klinické praxi poskytnout. I proto existuje potřeba vzniku specializovaných doporučení nebo center zabývajících se touto problematikou (9).

SHRNUTÍ

Současná medicína dokáže vyřešit většinu dysfunkcí spojených s RS, a tím zlepšit kvalitu života postižených pacientů. Integritu osobnosti pacienta s RS lze zachovat jenom v případě, že se nebudeme upínat pouze na dominující dysfunkci, ale pokusíme se vyřešit všechny jeho problémy, které nám pacient sdělí jenom v případě, že si získáme jeho důvěru. Je pozitivní, že v případě mikčních dysfunkcí máme k dispozici doporučení, která nás mohou vést v naší denní praxi. Také v případě uroinfekcí můžeme cílevědomým přístupem minimalizovat jejich riziko, a tím uchránit pacienta i před rizikem vzplanutí a následně progresu RS. Horší situace je ale v případě sexuálních dysfunkcí. Specifická farmakoterapie je v současné době k dispozici pouze pro léčbu erektilní dysfunkce. Doporučení pro léčbu SD u žen s RS jsou útržkovitá a nedostatečná, a proto by se naše snažení mělo ubírat i tímto směrem. Podmínkou takového přístupu je samozřejmě mezioborová spolupráce zainteresovaných specialistů.

LITERATURA

1. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Praha: Maxdorf 2005; 11.
2. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Este (1794–1848). *Neurol Sci* 2010; 31(1): 29–33.
3. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, et al. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol*. 1995; 154(1): 169–173.
4. Litwiler SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*. 1999; 161(3): 743–757.

5. **Zachoval R.** Mikční dysfunkce u pacientů s roztroušenou sklerózou. In: Krhut J, editor. *Neuroulogie*. Praha: Nakladatelství Galén 2005; 11: 77–83.
6. **Khan F, Pallant JF, Shea TL, et al.** Multiple sclerosis: prevalence and factors impacting bladder and bowel function in an Australian community cohort. *Disabil Rehabil* 2009; 31(19): 1567–1576.
7. **de Seze M, Ruffion A, Denys P, et al.** The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007; 13(7): 915–928.
8. **Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, et al.** Neurologic urinary and faecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*, 4th Edition. Plymouth: Health Publication Ltd. 2009: 793–960.
9. **Krhut J, Zapletalová O, Zachoval R, et al.** Doporučení pro diagnostiku a léčbu symptomů dolních močových cest u pacientů s roztroušenou sklerózou v České republice – mezioborový mezioborový konsenzus expertů dle metodiky DELPHI. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113(2): 233–237.
10. **Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al.** *Neuro-urology*. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2019.
11. **McClurg D, Ashe RG, Marshall K, Lowe-Strong AS.** Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol Urodyn*. 2006; 25(4): 337–348.
12. **Lucio AC, Campos RM, Perissinotto MC, et al.** Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(8): 1410–1413.
13. **McClurg D, Ashe RG, Lowe-Strong AS.** Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis – a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Neurourol Urodyn* 2008; 27(3): 231–237.
14. **Fjorback MV, Van Rey FS, Rijkhoff NJM, et al.** Electrical stimulation of sacral dermatomes in multiple sclerosis patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(4): 525–530.
15. **Centonze D, Petta F, Versace V, et al.** Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(2): 269–271.
16. **Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Papathanasopoulos P.** Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. *Behav Neurol* 2018; doi: 10.1155/2018/8584653.
17. **De Ridder D, Ost D, Van der Aa F, et al.** Conservative bladder management in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(6): 694–699.
18. **Krhut J, Borovicka V, Bilkova K et al.** Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity-prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(7): 2226–2233.
19. **Valiquette G, Herbert J, Maede-D, Alisera P.** Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol* 1996; 53(12): 1270–1275.
20. **Odeh M, Oliven A.** Coma and seizures due to severe hyponatremia and water intoxication in an adult with intranasal desmopressin therapy for nocturnal enuresis. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(5): 582–584.
21. **Abo Youssef N, Schneider MP, Mordasini L, et al.** Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2017; 119(4): 515–521.
22. **Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, et al.** Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(3): 275–279.
23. **Schroder A, Albrecht U, Schnitker J, Reitz A, Stein R.** Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: a randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn* 2016; 35(5): 582–588.

24. **Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, et al.** Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 1998; 160(3 Pt 1): 892–896.
25. **Cheng T, Shuang W-b, Jia D-d, et al.** Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A in patients with neurogenic detrusor overactivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2016; 11(7): e0159307.
26. **De Ridder D, Van Poppel H, Baert L, et al.** From time dependent intermittent selfcatheterisation to volume dependent selfcatheterisation in Multiple Sclerosis using the PCI 5000 Bladdermanager(R). *Spinal cord* 1997; 35: 613–616.
27. **Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, et al.** Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn* 1998; 17(2): 89–98.
28. **Wall BM, Dmochowski RR, Malecha M, et al.** Inducible nitric oxide synthase in the bladder of spinal cord injured patients with a chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 2001; 165(5): 1457–1461.
29. **Ozawa H, Uematsu K, Ohmori H, et al.** Long-term usefulness and safety of the contemporary balloon catheter. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2005; 96(5): 541–547.
30. **Chartier-Kastler EJ, Ruud Bosch JL, Perrigot M, et al.** Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2000; 164(5): 1476–1480.
31. **Zachoval R, Pitha J, Medova E, et al.** Augmentation cystoplasty in patients with multiple sclerosis. *Urol Int* 2003; 70(1): 21–26.
32. **Phé V, Pakzad M, Curtis C, et al.** Urinary tract infections in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(7): 855–861.
33. **Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al.** Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83(10): 929–937.
34. **Mahadeva A, Tanasescu R, Gran B.** Urinary tract infections in multiple sclerosis: under-diagnosed and under-treated? A clinical audit at a large University Hospital. *Am J Clin Exp Immunol* 2014; 3(1): 57–67.
35. **Sibley WA, Bamford CR, Clark K.** Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1(8441): 1313–1315.
36. **Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, et al.** Multiple sclerosis treatment and infectious issues: update 2013. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(3): 425–438.
37. **Guo ZN, He SY, Zhang HL, et al.** Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2012; 14(4):530–535.
38. **Shridharani AN, Brant WO.** The treatment of erectile dysfunction in patients with neurogenic disease. *Transl Androl Urol* 2016; 5(1): 88–101.
39. **Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V.** Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7(6): 417–421.
40. **Fragala E, Russo GI, Di Rosa A, et al.** Relationship between urodynamic findings and sexual function in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction. *Eur J Neurol* 2015; 22(3): 485–492.
41. **Lombardi G, Musco S, Wyndaele JJ, et al.** Treatments for erectile dysfunction in spinal cord patients: alternatives to phosphodiesterase type 5 inhibitors? A review study. *Spinal Cord* 2015; 53(12): 849–854.
42. **Cardenas DD, Ditunno JF, Graziani V, et al.** Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2014; 52(1): 70–76.
43. **Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN.** Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(3): 341–350.

Nové perspektivní jednotky: nádory ledvin popsané v době po WHO histopatologické klasifikaci z roku 2016

New emerging entities: renal tumors described after WHO Classification 2016

Ondřej Hes¹, Milan Hora², Tomáš Pitra², Monika Šedivcová¹,
Jiří Kolář², Adriana Veselá², Ondřej Fiala³

¹Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

²Urologická klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

³Onkologická a radioterapeutická klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

Došlo: 7. 7. 2020

Přijato: 18. 8. 2020

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.

Oddělení speciální diagnostiky ŠÚP

Fakultní nemocnice Plzeň

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

e-mail: hes@fnplzen.cz

Střet zájmů: Žádný střet zájmů.

Prohlášení o podpoře: Tento výstup vznikl v rámci projektu Specifického vysokoškolského výzkumu SVV 2020–2022 č. 260 539.

Hlavní stanovisko: Nové perspektivní nádory ledvin.

Major statement: New emerging renal tumors.

SOUHRN

Hes O, Hora M, Pitra T, Šedivcová M, Kolář J, Veselá A, Fiala O. Nové perspektivní jednotky: nádory ledvin popsané v době po WHO histopatologické klasifikaci z roku 2016.

Histopatologická klasifikace renálních tumorů je každým rokem komplikovanější. Nové perspektivní nádorové jednotky jsou definovány nejen na podkladě morfologických a imunohistochemických vlastností, ale častěji na základě molekulárně genetických vlastností.

V tomto přehledném článku představujeme nové jednotky, které mají jasně definován genetický podklad. V současnosti jsou popisovány nádory s postiženou mTOR dráhou. Jde o eosinofilní solidní a cystický renální karcinom, „high-grade“ onkocytický tumor a „low-grade“ onkocytický tumor. Všechny tyto podtypy, přes přítomnost „high-grade“ cytologických vlastností se chovají indolentně. Další jsou MiTF renální (translokační) karcinomy, které jsou zařazeny do WHO klasifikací od roku 2004. Nově se ale rozpoznává renální karcinom s amplifikací *TFEB* genu. Jde o léze agresivní (oproti *TFEB* translokovaným renálním karcinomům) a jsou bez molekulární genetiky obtížně diagnostikovatelné. Dále jsou zmíněny další intenzivně studované jednotky nádorů ledvin. Jejich současné postavení vzhledem k oficiální WHO klasifikaci zůstává nejasné. Přes rychlý pokrok v diagnostice renálních nádorů se

zdá, že využití těchto poznatků v rutinní klinické praxi bude limitované (rok 2020).

Závěr: Urologové a onkologové musí v brzké době očekávat novou poměrně složitou klasifikaci nádorů ledvin založenou z části na molekulárně genetickém vyšetření. Dalším krokem by měla být personalizace léčby, k tomu však klinikům zatím chybí vhodné portfolio léčebných možností zejména u systémové léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

Ledviny, renální karcinom, molekulárně genetická diagnóza.

SUMMARY

Hes O, Hora M, Pitra T, Šedivcová M, Kolář J, Veselá A, Fiala O. New emerging entities: renal tumors described after WHO Classification 2016.

Histopathological Classification of renal tumors is more complicated every year. New emerging entities are defined not only by morphology and immunohistochemical profile, but also more frequently using molecular genetic techniques.

In this review, new perspective entities with clearly defined molecular-genetic background are introduced. Groups of renal tumors sharing abnormalities in the mTOR pathway were recognized recently. It is eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma, high grade oncocytic tumor, and low grade oncocytic tumor. All subtypes follow an indolent non aggressive course despite presence of high-grade nuclei.

MitF related renal cell carcinomas (translocation) renal cell carcinomas were listed in WHO classification since 2004. New member of RCC with impaired *TFEB* gene is renal cell carcinoma with *TFEB* amplification. This subtype is aggressive (contrary to *TFEB* translocated RCC) and very difficult to diagnose.

Several other entities are intensively studied and examined. Their current status is questionable and more likely they will not be listed in upcoming WHO classification. Despite the rapid progression in diagnostic abilities, practical impact for routine clinical practice is (in 2020) limited.

Conclusions: Urologists and oncologists should expect new, relatively complicated classification of renal tumors, partly based on molecular genetic features. However, a more personalized approach to individual patients is desirable, clinical specialists do not dispose appropriate spectrum of systemic treatment modalities.

KEY WORDS

Kidney, renal cell carcinoma, new entities, molecular genetic diagnosis.

.....

ÚVOD

Histopatologická klasifikace nádorů ledvin zažívá v posledních deseti letech nebývalý přerod. Z poměrně jednoduché a snadno uchopitelné sestavy několika typů karcinomů a pár benigních jednotek se stává seznam nádorových typů, který si nezádá svojí délkou a komplikovanou strukturou s klasifikací nádorů ovária či například s lymfomy (1, 2). V současné době je platná klasifikace WHO z roku 2016 (3). V krátké době začne příprava nové WHO klasifikace. Zdá se, že žádná z nádorových jednotek u ledviny uváděných v klasifikaci WHO 2016 nebude vypuštěna, naopak zařazeny budou nové typy nádorů. V tomto krátkém přehledu se pokusíme představit perspektivní typy nádorů, které by se mohly v nové klasifikaci nově vedle zavedených jednotek objevit. Každá WHO klasifikace je výsledkem rozsáhlých diskuzí mezi autory, řady kompromisů a pečlivého zvažování, a proto je tvorba nového klasifikačního systému komplikovaná.

Je evidentní, že přestože je to trend, který kliničtí lékaři nevítají s nadšením, bude nejspíše komplikované dělení nádorů ledviny s často těžko zapamatovatelnými popisnými názvy a složitou definicí pokračovat. Pokud se podíváme do oblastí mimo urologii, je stratifikace nádorových jednotek na stále užší a užší skupiny běžná všude a molekulárně genetické rysy nádorů se stávají naprosto nedílnou součástí diferenciativně diagnostického vyšetřovacího algoritmu.

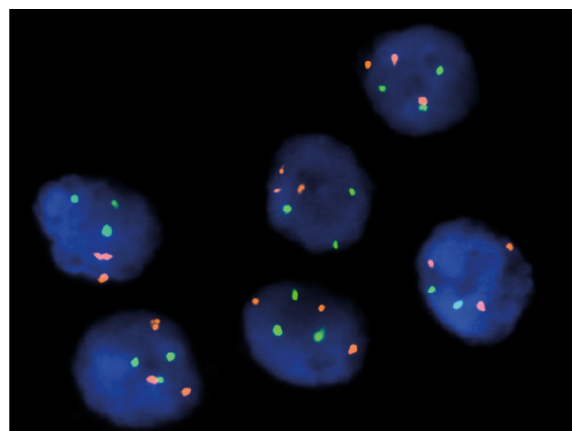
Z pohledů klinických lékařů by měla nová klasifikace směřovat k lepšímu léčebnému ovlivnění. Pokud se podíváme na současné možnosti léčby nádorů ledvin a požadavky na histopatologickou klasifikaci, musíme si léčbu rozdělit dle pokročilosti nádoru. U nádorů lokalizovaných s nízkým rizikem je a patrně ještě dlouho bude dostatečná léčba chirurgická (T1N0M0 záchovné výkony – resekce, je-li technicky možné, u pokročilejších nefrektomie) s následným sledováním. U pečlivě vybraných jedinců lze zvolit aktivní sledování či termální ablační metodiky. Role histopatologie bude mít zásadnější vliv u rizikových lokalizovaných nádorů (velké nádory, agresivnější typy). Zde by mohla histopatologie pomoci s výběrem vhodné adjuvantní léčby. Bohužel zatím klinické studie s adjuvantní léčbou nevykazují uspokojivé výsledky. Pravda, jsou založeny hlavně na užití TKI (inhibitorů tyrosinkinázy – sunitinib, axitinib a další), studie s novější imunoterapií zatím nejsou k dispozici. Zcela zásadní bude ale úloha histopatologie s genetickou stratifikací v přesné diagnostice generalizovaných nádorů. Přesná stratifikace bude základem tzv. personalizované medicíny, tedy určení individualizované léčby pro každého konkrétního nemocného. Limitujícím i u přesnější stratifikace bude dostupnost vhodných léčebných metod systémové léčby založené nyní zejména na kombinaci imunoterapie dvěma preparáty či kombinace imunoterapie s TKI. Zmíněnou v současnosti dostupnou imunoterapií jsou inhibitory PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) resp. PD-L1 (avelumab) a léky cílící na CTLA-4 (ipilimumab). Nutno však doufat v další vývoj nových principů systémové léčby (4).

Jelikož molekulární genetika proniká do každodenních histopatologických diagnostických postupů, na úvod považujeme za vhodné alespoň krátce zmínit základní technologie, které se v současné době využívají v této diagnostice nádorů ledvin. Je třeba zdůraznit, že genetikou se ve většině světových laboratoří zabývají genetici, nikoliv lékaři a i velká část patologů, kteří výsledky běžně využívají a o analýzy žádají, jsou pouze „uživatelé“. Technologií je velké množství, lze je kombinovat a různě modifikovat. Podrobnější popis metod molekulární genetiky je zcela mimo

rámec tohoto článku, zde je uveden jen stručný výčet pro klinické urology.

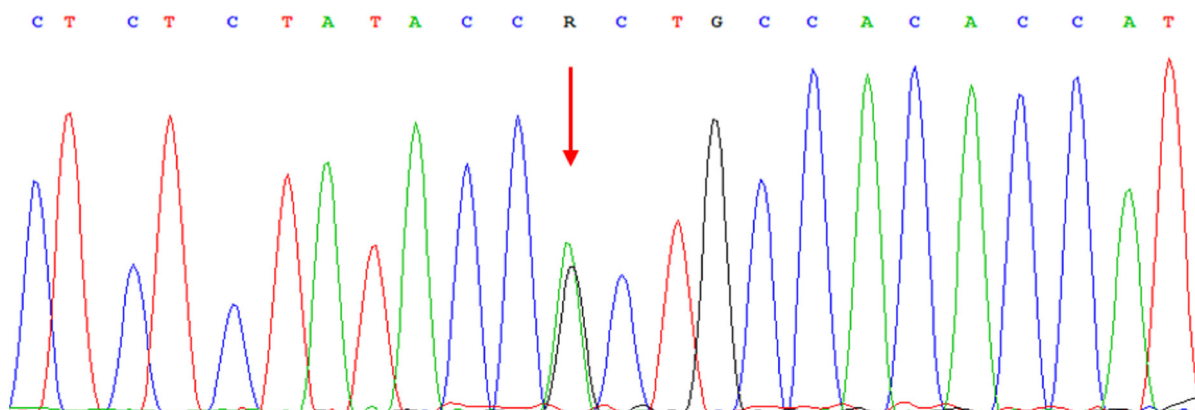
Jednak je to klasická FISH (*Fluorescence In Situ Hybridisation*), kterou používáme například ke určení zlomu pátého genu (například u genu *TFE3*, *TFEB*) (Obr. 1). Dále rutinně využíváme mutační analýzu ke zjištění přítomnosti/nepřítomnosti mutace určitého genu (například u *FH*, *SDHB* nebo *BHD*) (5) (Obr. 2). Další často využívanou technologií je NGS (Next Generation Sequencing), kterou mimo jiné používáme ke screeningu mutací na daném panelu genů (komerčně zakoupená nebo individuálně vyrobená sestava). NGS je schopna v jedné analýze prověřit desítky i stovky genů. Technologie NGS se používá například k vyhledávání partnera při translokacích (translokační renální karcinomy) (Obr. 3). aCGH (Array Comparative Genomic Hybridisation) je technologie, která detekuje ztráty a zisky (losses and gains) u jednotlivých chromozomů a bývá používána například pro analýzu chromozomu 7 a 17 u papilárních renálních karcinomů.

Vývoj, který se pokusíme představit, je tedy logickým důsledkem výše uvedených diagnostických možností. Pevně věříme, že jde o cestu správným směrem, na jejímž konci bude skutečná cílená léčba určitého konkrétního nádoru u našeho pacienta. Současnou snahou renální patologie je nalézt jasné znaky nádorové jed-



Obr. 1. FISH – 7/17 trisomie u papilárního renálního karcinomu, typ 1

Fig. 1. FISH – 7/17 trisomy in papillary renal cell carcinoma, type 1



Sequence ID: [NG_012340.1](#) Length: 42449 Number of Matches: 1

Range 1: 36408 to 36574 [GenBank](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
305 bits(165)	6e-86	166/167(99%)	0/167(0%)	Plus/Plus
CDS: Putative 1 Query	1			A Y R W M I D S R 60
Sbjct	36408	TGGCAGCTCAGCTAATCATCCCTGGTTTTCCAGGCCTATCGCTGGATGATTGACTCCAGA		36467
CDS:succinate dehydr	215	~~~~~ A Y R W M I D S R		
CDS: Putative 1 Query	10	D D F T E E R L A K L Q D P F S L Y X C 120		
Sbjct	36468	GATGACTTCACAGAGGAGCGCCTGGCCAAGCTGCAGGACCCATTCTCTATACCRCTGC		36527
CDS:succinate dehydr	224	D D F T E E R L A K L Q D P F S L Y R C		
CDS: Putative 1 Query	30	H T I M N C T R T C P K 167		
Sbjct	36528	CACACCATCATGAACTGCACAAGGACCTGTCTAAGGTACGTGGGGC		36574
CDS:succinate dehydr	244	H T I M N C T R T C P K ~~~~~		

Obr. 2. SDHB deficientní renální karcinom s nalezenou mutací: NM_003000.2(SDHB): c.725G>A (p.Arg242His). Sanger sequencing

Fig. 2. SDHB deficient renal cell carcinoma with mutation: NM_003000.2(SDHB): c.725G>A (p.Arg242His). Sanger sequencing

notky, které jsou specifické pro daný typ a které pokud možno reflektují její genetické vlastnosti či zužují výběr potřebných vyšetření k přesnějšímu určení. Genetické testy nelze dělat „naslepo“ a je nutné přemýšlet v rámci diferenciální diagnostiky.

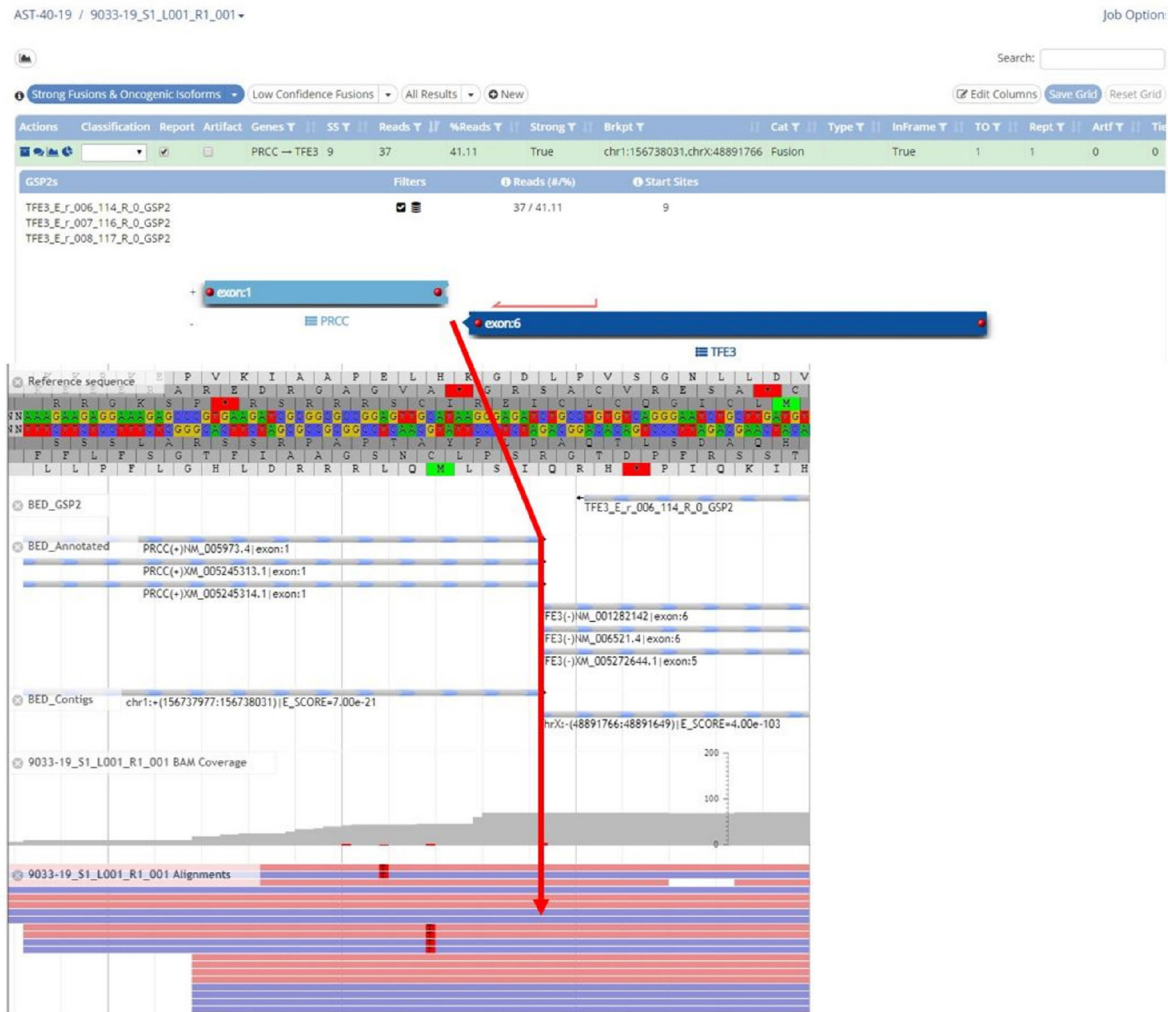
V posledních několika letech bylo popsáno několik perspektivních typů nádorů, zdá se, že nalezena byla celá skupina nádorů, která má společné poškození mTOR dráhy a tvoří tak protipól nádorům, které mají poškozeny geny ovlivňující Krebsův cyklus (FH deficientní renální karcinom nebo SDH deficientní renální karcinom).

Do nádorů, které jsou zcela nové a které mají porušenou mTOR dráhu, patří nádory, jejichž jméno je tvořeno akronymem: ESC, HOT a pravděpodobně

LOT (viz níže). Jména nejsou důležitá, podstatné je, že jde o morfologicky kompaktní jednotky, které jsou snadno rozpoznatelné v běžném hematoxylinovém-eosinovém barvení bez nutnosti složitě podporovat diagnostické úsilí drahou genetikou. Samozřejmě správně určená diagnóza vyžaduje zvýšené úsilí v laboratoři, ale 90 % diagnostické práce odvede patolog s „obyčejnými sklíčky“.

ESC – eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma

Tento typ nádoru byl poprvé popsán v rámci dvou studií mapujících renální karcinomy u pacientů s tuberózní sklerózou (6, 7). Spektrum nádorů je poměrně pestré. Později byly tyto nádory popsány také u sporadických pacientů. Zde se vyskytují spíše



Obr. 3. Translokační Xp11 (TFE3-PRCC) renální karcinom. Výstup z NGS: fúze genů PRCC/TFE3

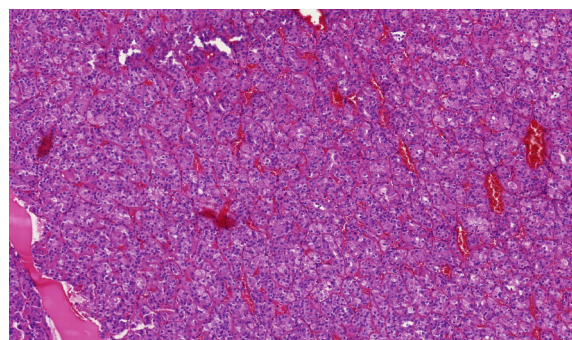
Fig. 3. Xp11 (TFE3-PRCC) translocation renal cell carcinoma. NGS analysis: fusion of genes PRCC/TFE3

u starších žen (8). Přes poměrně „divoký“ vzhled a grade 3 (ISUP/WHO) se chovají v převážně většině případů neagresivně a případy s metastatickou aktivitou jsou spíše výjimečné. Tyto nádory mají jak ve své familiární formě, tak ve formě sporadické mutace v genech *TSC1*, *TSC2* (Obr. 4) (9). Pro klinické lékaře tedy platí, že pokud je ESC diagnostikován u jejich pacienta, měli by vždy pomyslet na možnost familiárního výskytu v rámci tuberózní sklerózy.

HOT – High Grade Oncocytic Tumor

Tumor byl publikován poprvé v roce 2018 (10). Jedná se o onkocytický typ nádoru, který vypadá agresivně, grade je minimálně 3 dle ISUP/WHO systému, ale zatím nebyl popsán nádor, který by metastazoval. V roce 2019 byla popsána skupina totožných nádorů, ale byla u nich objevena poškozená MTOR dráha

s mutacemi v genech *TSC1*, *TSC2*, *MTOR* (11). Kazuistika byla publikována ve stejném roce, navíc u pacienta s tuberózní sklerózou (12). A v roce 2020, zatím ve formě abstraktu, byla představena další sestava po-



Obr. 4. Typický ESC (eosinofilní solidní a cystický renální karcinom)

Fig. 4. Typical ESC (eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma)

pisující a potvrzující patologický nález v mTOR dráze, kde navíc přibyl další gen – folikulin (*BHD* gen) (13).

Zdá se tedy, že HOT je nádor, který má společný genetický základ, velmi uniformní morfologii a přes high-grade vzhled jader se nechová agresivně (Obr. 5).

LOT – Low Grade Oncocytic Tumor

Jedná se o lézi, která není vzácná. Tyto nádory jsou v archivech schovány pod diagnózou neobvyklého chromofobocelulárního renálního karcinomu s nestandardním imunofenotypem nebo jako léze hybridní (onkocyticko-chromofóbní), popřípadě jako neklasifikovatelné renální karcinomy. Připomínají svojí stavbou chromofobocelulární karcinom, ale imunofenotyp je zcela charakteristický (Obr. 6). Jsou difuzně CK 7 pozitivní (jako chromofobocelulární renální karcinom), ale zároveň CD117 negativní (14). Stavba je však natolik charakteristická, že diagnózu lze snadno určit již ze základního hematoxylinového-eosinového barvení. Doposud není znám agresivní případ. Vzhledem k probíhajícím studiím lze říci, že s vysokou pravděpodobností i tyto nádory mají poškozenou mTOR dráhu.

Stejný genetický základ jako předchozí nádory má s vysokou pravděpodobností tzv. **renální karcinom s leiomyomatózním stromatem** (15). Jde o nádor, který morfologicky lze jen nanejvýš obtížně odlišit od světlobuněčného renálního karcinomu s leiomyomatózním stromatem. Přestože jsou si nádory podobné, druhý ze jmenovaných má větší agresivní potenciál.

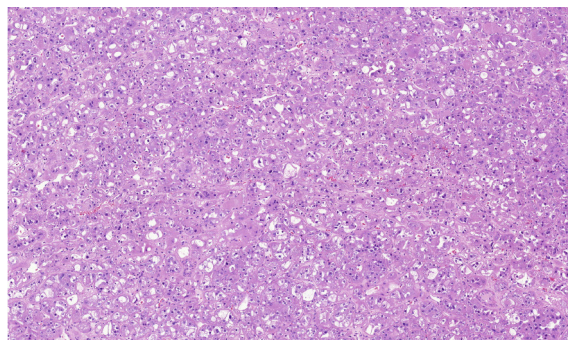
Molekulárně geneticky je nutné diagnostikovat další z nádorů, které jsou potencionálně perspektivní pro budoucí klasifikace (16):

Renální karcinomy s přestavbou *ALK* genu

Jsou nádory onkology bedlivě sledované vzhledem k možnosti využití *ALK* inhibitorů. Léze jsou vzácné, avšak z velké části hlavně nerozpoznávané v běžném rutinním diagnostickém provozu (17).

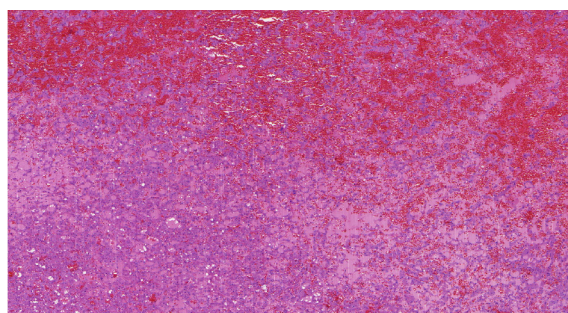
TFEB amplifikované renální karcinomy

Jedná se o morfologicky variabilní nádory, které se ve většině případů nepodobají již dobře známým *TFEB* translokačním karcinomům. Již v roce 2014 byl publikován názor, že amplifikace genu *TFEB* by mohla



Obr. 5. *HOT* (high-grade oncocytic tumor) je nádorová léze spojená s mutacemi v *MTOR*, *TSC1*, *TSC2* nebo *BHD* genu

Fig. 5. *HOT* (high-grade oncocytic tumor) is neoplastic lesion associated with mutations in *MTOR*, *TSC1*, *TSC2* or *BHD* genes



Obr. 6. *LOT* (low-grade oncocytic tumor) je nádor, který vykazuje abnormality v *MTOR* pathway

Fig. 6. *LOT* (low-grade oncocytic tumor) is tumor with abnormalities in *MTOR* pathway

vysvětlovat agresivní chování toho nádoru (18). *TFEB* translokované karcinomy obvykle nevykazují agresivní klinický průběh. Velmi vzácně lze najít *TFEB* translokované a současně amplifikované karcinomy. A to jsou ty nádory, které se chovají maligně. Následně práce mapující právě renální karcinomy s amplifikací *TFEB* genu potvrdily prvotní domněnku a roli amplifikace *TFEB* genu v predikci biologického chování (19, 20, 21).

V současné době existují práce popisující **další nádorové jednotky**, které jsou velmi pravděpodobně „distinktní“ druhy nádorů („atrophic-like“ renální tumor, „*TCEB1* mutated“ renální karcinom, „*NF2* mutated“ renální karcinom, atd.) (16). V současné chvíli je brzy na jejich hodnocení a bude třeba vyčkat publikací, které tyto jednotky dále definují.

Z krátkého přehledu je patrné, jak komplikovaná diagnostika renálních nádorů je. Je jasné, že za několik let budeme muset přehodnotit procentuální složení renálních nádorů. Přesnější

určení podílu jednotlivých podtypů renálního karcinomu je velmi obtížné, jelikož nově popsané jednotky se nepromítnou statisticky do počtu celosvětově diagnostikovaných nádorů ledvin, respektive se promítnou s velkým zpožděním.

Je rovněž zřejmé, že dělení renálních karcinomů na světlobuněčné a na ostatní (označované zejména ve studiích s metastatickým renálním karcinomem jako „nesvětlobuněčné renální karcinomy“) (Non-Clear Cell RCC) nemůže do

budoucnosti obstát. Pokud je snahou nabídnout pacientovi skutečně cílenou onkologickou léčbu, bude nutné renální nádory detailně popsat a precizně klasifikovat. Cesta k personalizovanému přístupu bude ale ještě dlouhá a v nejbližších letech asi ještě není zcela reálná. Limitující je nízké zastoupení vzácnějších lézí s téměř nemožností organizovat kvalitní prospektivní randomizované studie, omezená škála léčiv pro systémovou terapii.

LITERATURA

1. Hora M, Hes O. Histologie nádorů ledvin dospělých. *Ces Urol* 1998; 2: 29–32.
2. Hora M, Úrge T, Kalusová K, et al. Novelizovaná klasifikace nádorů ledvin 2013 (International society of urological pathology vancouver classification of renal neoplasia). *Ces Urol* 2014; 18: 9–20.
3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, VE R. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Organs. IARC Lyon 2016.
4. Ljungberg BAL, Bensalah K, Bex (Vice-chair) A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, ISBN 978-94-92671-07-3 2020.
5. Kolář J, Pitra T, Pivovarčíková K, et al. Hereditární renální nádorové syndromy. *Ces Urol* 2020; 24: 26–41.
6. Guo J, Tretiakova MS, Troxell ML, et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. *Am J Surg Path* 2014; 38: 1457–1467.
7. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Path* 2014; 38: 895–909.
8. Trpkov K, Hes O, Bonert M, et al. Eosinophilic, solid, and cystic renal cell carcinoma: clinicopathologic study of 16 unique, sporadic neoplasms occurring in women. *Am J Surg Path* 2016; 40: 60–71.
9. Palsgrove DN, Li Y, Pratilas CA, et al. Eosinophilic solid and cystic (ESC) renal cell carcinomas harbor TSC mutations: molecular analysis supports an expanding clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Path* 2018; 42: 1166–1181.
10. Hes H, Trpkov K, Martinek P, et al. „High-grade oncocytic renal tumor“: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 14 cases. *Virchows Arch.: an international journal of pathology* 2018; 473: 725–738.
11. Chen YB, Mirsadraei L, Jayakumaran G, et al. Somatic mutations of *TSC2* or *mtor* characterize a morphologically distinct subset of sporadic renal cell carcinoma with eosinophilic and vacuolated cytoplasm. *Am J Surg Path* 2019; 43: 121–131.
12. Trpkov K, Bonert M, Gao Y, et al. High-grade oncocytic tumour (HOT) of kidney in a patient with tuberous sclerosis complex. *Histopathology* 2019; 75: 440–442.
13. Farcas M, Gatalica Z, Swensen J, et al. High-grade oncocytic tumor (HOT) of kidney is characterized by frequent *TSC1*, *TSC2* and *mtor* mutations – a further characterization of an emerging entity. *Lab Invest* 2020; 10: 885.
14. Trpkov K, Williamson SR, Gao Y, et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (cd117-negative, cytokeratin 7-positive): A distinct entity? *Histopathology* 2019; 75: 174–184.
15. Shah RB, Stohr BA, Tu ZJ, et al. „Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma“ harbor somatic mutations of *TSC1*, *TSC2*, *MTOR*, and/or *ELOC (TCEB1)*: clinicopathologic and molecular characterization

of 18 sporadic tumors supports a distinct entity. *The American Journal of Surgical Pathology* 2020; 44(5): 571–581.

16. **Trpkov K, Hes O.** New and emerging renal entities: a perspective post-who 2016 classification. *Histopathology* 2019; 74: 31–59.

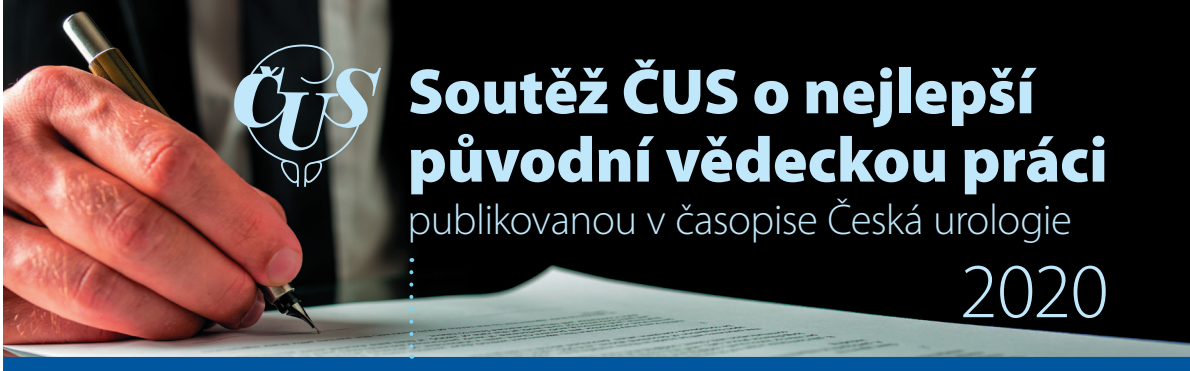
17. **Kuroda N, Trpkov K, Gao Y, et al.** Alk rearranged renal cell carcinoma (ALK-RCC): a multi-institutional study of twelve cases with identification of novel partner genes *clip1*, *kif5b* and *kiaa1217*. *Mod Pathol: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2020. Online ahead of print.

18. **Peckova K, Vanecek T, Martinek P, et al.** Aggressive and nonaggressive translocation t(6; 11) renal cell carcinoma: Comparative study of 6 cases and review of the literature. *Annals of Diagnostic Pathology* 2014; 18: 351–357.

19. **Argani P, Reuter VE, Zhang L, et al.** Tfeb-amplified renal cell carcinomas: an aggressive molecular subset demonstrating variable melanocytic marker expression and morphologic heterogeneity. *The American Journal of Surgical Pathology* 2016; 40: 1484–1495.

20. **Williamson SR, Grignon DJ, Cheng L, et al.** Renal cell carcinoma with chromosome 6p amplification including the tfeb gene: a novel mechanism of tumor pathogenesis? *The American Journal of Surgical Pathology* 2017; 41: 287–298.

21. **Skala SL, Xiao H, Udager AM, et al.** Detection of 6 tfeb-amplified renal cell carcinomas and 25 renal cell carcinomas with mitf translocations: Systematic morphologic analysis of 85 cases evaluated by clinical tfe3 and tfeb fish assays. *Modern Pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2018; 31: 179–197.



Soutěž ČUS



Všechny původní vědecké práce publikované v časopise Česká urologie v roce 2020 budou do soutěže zařazeny automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2021.

Následně budou výsledky zveřejněny v časopisu Česká urologie a na webových stránkách ČUS.

Minimálně invazivní operační metody léčby benigní hyperplazie prostaty jako alternativa klasických desobstrukčních výkonů

Minimally invasive surgical methods for the treatment of benign prostatic hyperplasia, as an alternative to classic desobstructive procedures

Lukáš Fišer¹, Milan Čermák¹, Lubomír Hyršl¹, Jiří Kočárek^{1,2}

¹Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno, a. s., Kladno

²Urologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Došlo: 17. 7. 2020

Přijato: 15. 9. 2020

Kontaktní adresa

MUDr. Lukáš Fišer

Urologické oddělení,

Oblastní nemocnice Kladno, a. s.

Vančurova 1548, 27201 Kladno 1

e-mail: lukfiser@seznam.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Článek byl podpořen obrazovou dokumentací firmy SurgiCare (zástupcem pro český trh) firmy Boston Scientific Marlborough, Massachusetts, USA. Autoři za podporu děkují.

SOUHRN

Fišer L, Čermák M, Hyršl L, Kočárek J. Minimálně invazivní operační metody léčby benigní hyperplazie prostaty jako alternativa klasických desobstrukčních výkonů.

Od roku 1885 a 1886, kdy Belfield a Dittel provedli první v literatuře popsanou transvezikální prostatektomii (TVPE), a od roku 1926, kdy Maxi-

milian Stern provedl první transuretrální resekcii prostaty (TURP), jsou tyto techniky považovány za „zlatý standard“ v chirurgické léčbě benigního zvětšení prostaty (BHP). Obě operační metody vedou k výraznému zlepšení jak subjektivních, tak funkčních a laboratorních výsledků, konkrétně ke snížení mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS), zvýšení maximální průtokové rychlosti moči (Q_{max}), snížení objemu postmikčního rezidua (PMR), zmenšení objemu prostaty (PV) a v některých případech ke snížení hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA). Přesto bychom zde našli i několik „vad na kráse“. Mezi hlavní nevýhody výše uvedených operačních výkonů patří nutnost hospitalizace, anestezie a katetrizace močového měchýře, plus vysoká perioperační morbidita a možné pooperační komplikace, jako jsou například krvácení, infekce, retence moči, inkontinence moči, striktury močové trubice a sexuální dysfunkce. Proto bylo v průběhu let vyvinuto mnoho nových operačních technik, které měly za cíl tyto nedostatky minimalizovat. Některé z nich se dostaly do standardního algoritmu operační léčby BHP, jako jsou například transuretrální enukleace prostaty

(TUEP), enukleace prostaty holmiovým laserem (HoLEP) nebo thuliovým laserem (ThuLEP) nebo fotoselektivní vaporizace prostaty (PVP). Jiné se zase plně neprosadily, příkladem jsou transuretrální mikrovlnná termoterapie (TUMT), transuretrální jehlová ablace (TUNA) anebo prostatické stenty.

I přes výborné operační výsledky výše uvedených desobstrukčních výkonů při léčbě BHP zůstává řada mužů, kteří je nemohou nebo nechtějí podstoupit. Mezi nejčastější důvody nemožnosti provedení operační léčby patří polymorbidita pacienta, strach z možných perioperačních a pooperačních komplikací. I proto probíhá intenzivní vývoj nových minimálně invazivních operačních technik, které by nevyžadovaly nutnost hospitalizace, anestezie, v některých případech katetrizace a současně by vedly ke snížení nebo eliminaci nežádoucích účinků standardní operační léčby BHP. Mezi tyto metody patří systém AquaBeam®, systém UroLift®, systém Rezüm®, systém TIND.

KLÍČOVÁ SLOVA

AquaBeam®, benigní zvětšení prostaty (BHP), minimálně invazivní operační metody, Rezüm®, TIND, UroLift®.

SUMMARY

Fišer L, Čermák M, Hyršl L, Kočárek J. Minimally invasive surgical methods for the treatment of benign prostatic hyperplasia as an alternative to classic desobstructive procedures.

Since 1885 and 1886, when Belfield and Dittel performed the first transvesical prostatectomy (TVPE) described in the literature, and since 1926, when Maximilian Stern performed the first transurethral resection of the prostate (TURP), these techniques are considered the “gold standard” in surgical treatment of benign prostatic enlargement (BPH). Both surgical methods lead to a significant improvement in subjective, functional and laboratory results, namely a reduction in the International Prostate Symptom Score Questionnaire (IPSS), an increase in maximum urine flow rate (Q_{max}), a reduction in post-micturition residue volume (PMR), a reduction in prostate volume (PV)

and in some cases to reduce the value of prostate specific antigen (PSA). Nevertheless, we would find here several “defects in beauty”. The main disadvantages of the above surgical procedures include the need for hospitalization, anesthesia and bladder catheterization, plus high perioperative morbidity and possible postoperative complications such as bleeding, infections, urinary retention, urinary incontinence, urethral strictures and sexual dysfunction. Therefore, many new surgical techniques have been developed over the years to minimize these shortcomings. Some of them have entered the standard algorithm for surgical treatment of BPH, such as transurethral prostate enucleation (TUEP), prostate enucleation by holmium laser (HoLEP) or thulium laser (ThuLEP), or photoselective prostate vaporization (PVP). Others have not been fully established, such as transurethral microwave thermotherapy (TUMT), transurethral needle ablation (TUNA) and prostate stents.

Despite the excellent surgical results of the above-mentioned desobstructive procedures in the treatment of BPH, there remain a number of men who cannot or do not want to undergo them. The most common reasons for the impossibility of performing surgical treatment include the patient’s polymorbidity, fear of possible perioperative and postoperative complications. That is why there is intensive development of new minimally invasive surgical techniques that would not require hospitalization, anesthesia and catheterization and at the same time would lead to a reduction or elimination of side effects of standard surgical treatment of BPH. These methods include the AquaBeam® system, the UroLift® system, the Rezüm® system and the TIND system.

KEY WORDS

AquaBeam®, benign prostate hyperplasia (BPH), minimally invasive surgical methods, Rezüm®, TIND, UroLift®.

.....

AQUABLACE

Aquablance je technologie, která využívá vysokotlaký solný roztok k odstranění tkáně pomocí netepelného mechanismu hydrodisekce. Poprvé byla popsána při resekci jaterních lézí na psích modelech. Následně byla využita i při resekci jater u člověka. Postupně dochází k využívání této techniky i v jiných oborech medicíny jako například v plicní chirurgii, neurochirurgii nebo urologii, kde se může využít k resekci nádoru močového měchýře, ledvin nebo k dále detailněji probírané desobstrukční operaci prostaty.

Systém AquaBeam®

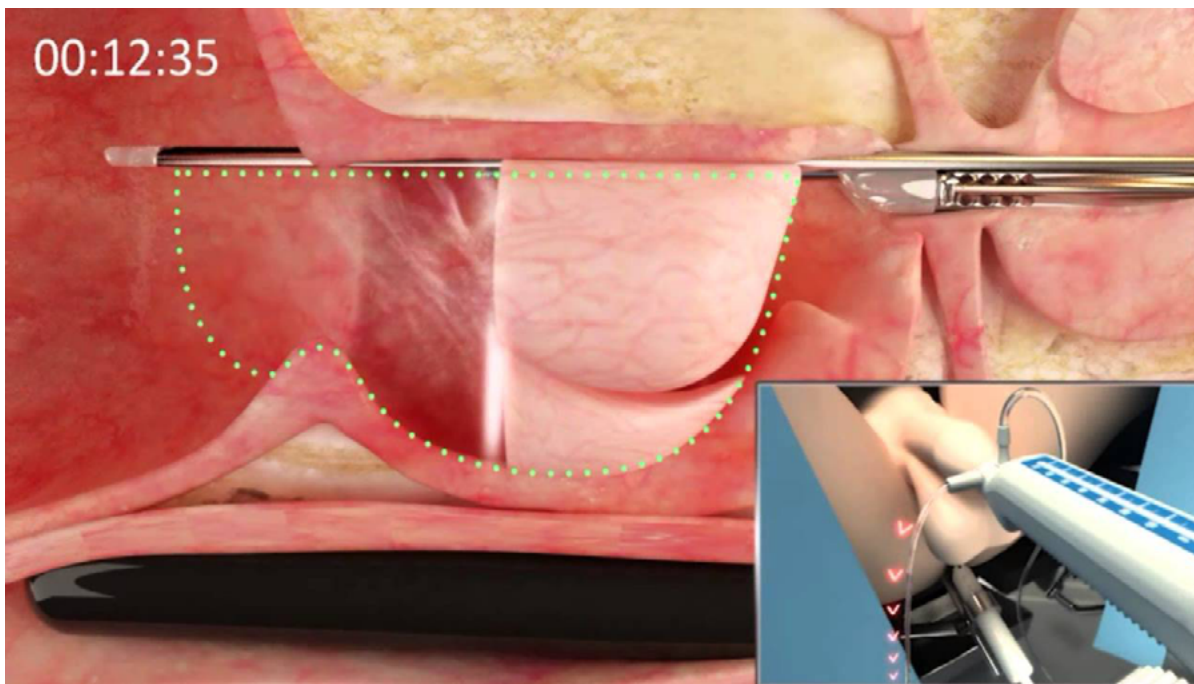
Systém AquaBeam® (Procept BioRobotics, Redwood Shores, CA, USA) představuje jednu z nejnovějších aplikací robotické technologie v urologii. Jedná se o minimálně invazivní technologii odstranění benigního zvětšení prostaty pomocí principu hydrodisekce. Celý proces, plánování i samotná resekce, probíhá pod ultrazukovou kontrolou. K resekci se využívá vysokotlaký solný roztok, který je veden ortogonálně (pod úhlem 90°) s maximál-

ním postranním rozsahem 225° a hloubkou resekce maximálně 25 mm. Cílem uvedené technologie je šetření kolagenních struktur a to zejména chirurgického pouzdra prostaty a krevních cév. Tímto lze docílit snížení rizika výskytu retrográdní ejakulace, erektilní dysfunkce či krvácení, jež se mohou vyskytovat u standardních desobstrukčních výkonů.

Provedení

Systém AquaBeam® se skládá ze tří komponent – konzole, robotického ramene a sondy na jedno použití. Dále využívá biplanární transrektální ultrazukovou sondu, konkrétně BK Medical Endocavity Biplane. Výkon může probíhat v celkové i spinální anestezii. Pacient je během výkonu v lito-tomické poloze. Pacientovi se standardně podává předoperační antibiotická (ATB) profylaxe.

Na začátku výkonu je do konečníku umístěna ultrazuková sonda, která je následně usazena do stepperu. Poté se přes močovou trubici do močového měchýře zavede AquaBeam® sonda o velikosti 24 F. Její hrot je uložen 1–2 cm nad hrdlo močového měchýře. Následně je pomocí integrované optiky zkontrolována pozice hrdla močového



Obr. 1. Schematický průřez prostatou při užití technologie AquaBeam®, vpravo dole pak pohled na extrakorporální část

Fig. 1. Schematic cross-section of the prostate using AquaBeam® technology, bottom right is a view of the extracorporeal part

měchýře, seminálního kolikulu a svěrače. Po této kontrole je sonda připojena pomocí magnetického zámku k robotickému rameni. Důležitou součástí výkonu je dostatečná komprese transrektální sondy, aby bylo dosaženo dobré vizualizace prostaty a zavedené AquaBeam® sondy. Po nastavení všech komponent dochází k vlastnímu plánování resekce, jež probíhá softwarově. Operatér postupně nastaví hloubku, délku a postranní rozsah resekce a označí důležité body jako například zevní svěrač močové trubice. Samotná resekce je ovládána pomocí nožního pedálu, jež musí operatér na začátku zmáčknout a po celou dobu výkonu držet. Systém AquaBeam® má několik integrovaných bezpečnostních systémů a mechanismů kontroly resekce, z nichž lze například uvést využití integrované optiky umístěné v oblasti zevního svěrače, který je současně tímto způsobem chráněn. Po ukončení resekce bylo krvácení původně stavěno pomocí nízkoenergetického laseru. Nyní ve většině studií probíhá hemostáza pomocí monopolární či bipolární elektrokauterizace, balonkem močového katétru umístěného do resekční kavity nebo hrdla močového měchýře. Na konci výkonu je do močového měchýře zaveden trojcestný močový katétr, který je připojen obvykle na dvě hodiny na laváž. Ve většině studií je močový katétr odstraněn první pooperační den a pacienti jsou propuštěni do domácího léčení.

Klinické studie

Gilling a kol. (2) v roce 2016 publikovali první použití systému AquaBeam® na lidech, konkrétně na souboru 15 mužů. Jednalo se o nerandomizovanou studii z novozélandského centra, při které byla potvrzena účinnost a bezpečnost této technologie. Délka sledování byla šest měsíců. Průměrná IPSS před výkonem bylo 23,1 bodů, Q_{\max} 8,4 ml/s a objem PMR 91 ml. Průměrná IPSS se snížila na 8,6 bodu, Q_{\max} se zvýšilo na 18,6 ml/s a objem PMR se snížil na 30 ml.

V roce 2017 Gilling a kol. (3) publikovali klinickou studii druhé fáze, konkrétně jednoramennou, prospektivní a multicentrickou studii s pooperační délkou sledování 12 měsíců ze tří urologických center v Austrálii a na Novém Zélandu. Do studie

bylo postupně zařazeno 21 mužů s průměrným objemem prostaty 57,2 (30–102) ml, který se po výkonu snížil na konečnou průměrnou hodnotu 35 ml. Průměrná hodnota IPSS se snížila o 16 bodů z počáteční hodnoty 23,0 bodů na konečnou hodnotu 6,8 a Q_{\max} se zvýšil o 9,6 ml/s z počáteční hodnoty 8,7 na 18,3 ml/s.

Studie WATER I byla první klinickou prací srovnávající aquablaci s klasickou transuretrální resekci prostaty. Její název je odvozen ze začátečních písmen anglického Waterjet Ablation Therapy for Endoscopic Resection of prostate tissue (4). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, prospektivní a multicentrickou studii, která probíhala v 17 urologických centrech, z nichž 12 bylo v USA. Do studie bylo zařazeno 181 mužů se středně těžkými až těžkými mikčními potížemi a byli randomizováni v poměru 2:1, konkrétně 116 podstoupilo aquablaci a 65 TURP. Základními vstupními kritérii byla velikost prostaty 30 až 80 ml, IPSS ≥ 12 bodů, $Q_{\max} < 15$ ml/s. Vstupní průměrné hodnoty IPSS byly 22,9 bodu pro muže léčené pomocí aquablace a 22,2 bodu pomocí TURP. IPSS QoL byla v obou skupinách 4,8 bodu. Q_{\max} bylo 9,4 versus 9,1 ml/s a objem PMR 97 versus 112 ml. Celkově došlo v obou skupinách k podobnému poklesu IPSS (14,7 bodů u aquablace oproti 14,9 bodům u TURP) a IPSS QoL (3,2 oproti 3,3 bodům). Výraznější zlepšení Q_{\max} bylo zaznamenáno u mužů po aquablaci, konkrétně 11,2 ml/s oproti 8 ml/s. Naopak signifikantnější snížení objemu PMR bylo detekováno u mužů, kteří podstoupili TURP, konkrétně 57 oproti 70 ml.

Studie WATER II vznikla jako reakce na jedno z detailnějších zjištění studie WATER I (5). Konkrétně roboticky asistovaná aquablace dosahovala lepšího snížení mikčních potíží u podskupiny mužů s prostatami o objemu 50 až 80 ml v porovnání s transuretrální resekci prostaty. Jedná se o prospektivní, multicentrickou a mezinárodní klinickou studii, která hodnotí účinnost a proveditelnost aquablace pomocí systému AquaBeam® u mužů s velikostí prostaty 80 až 150 ml. Studie probíhala v 15 urologických centrech v severní Americe, konkrétně 12 v USA a 3 v Kanadě. Celkem bylo do studie zařazeno 101 mužů s průměrným objemem prostaty

107,4 ml, IPSS 23,2 (12–35) bodů, IPSS QoL 4,6 (2–6) bodů, Q_{\max} 8,7 ± 3,4 ml/s a objemem PMR 131 ml. Průměrná hodnota IPSS se zlepšila o 17 bodů na konečnou hodnotu 6,2 bodů a IPSS QoL o 3,3 bodu na hodnotu 1,3 bodu. Průměrný Q_{\max} se zvýšil o 12,4 ml/s na hodnotu 21,1 ml/s. Naopak objem PMR se snížil o 80 ml na hodnotu 51 ml.

Shrnutí

Roboticky asistovaná aquablance prostatické tkáně pomocí systému AquaBeam® představuje jednu z nejnovějších aplikací robotické technologie v urologické operativě. Konkrétně se jedná o netepečnou ablaci prostatické tkáně pomocí vysokotlakého solného roztoku. Systém AquaBeam® se skládá z konzole, robotického ramene a vlastní endoskopické sondy na jedno použití. Celý proces je kontrolován a nastavení probíhá

pod ultrazvukovou kontrolou transrektálně zavedené sondy. Rozsah aquablance je nastaven operátorem a řízen softwarově. Výkon se provádí v celkové nebo spinální anestezii. Po výkonu je pacientovi zaveden močový katétr, který se využívá k hemostáze a který se většinou odstraňuje první pooperační den. Indikační a vylučující kritéria aquablance jsou uvedena v tabulce č. 1. Dle výše uvedených klinických studií vede aquablance k výraznému zlepšení IPSS, IPSS QoL, Q_{\max} , PMR a změně velikosti prostaty při minimálních změnách sexuálních funkcí. Aquablance dle studie WATER dosáhla stejných funkčních výsledků jako TURP při nižším výskytu sexuálních dysfunkcí. Na ni navazující studie WATER II prokázala proveditelnost aquablance u prostat velikostí až 150 ml. Podrobné výsledky klinických studií jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Tab. 1. Indikační nebo vylučující kritéria aquablance (8)

Tab. 1. Indication or exclusion criteria for aquablation

Indikační kritéria	Vylučující kritéria
✓ Věk ≥ 50 let	✗ Objem prostaty nad 150 ml
✓ Objem prostaty 25 až 80 ml	✗ PMR > 100 ml
✓ IPSS > 12 bodů	✗ Akutní infekce močových cest
✓ $Q_{\max} \leq 12$ ml/s	✗ Abnormální renální parametry
✓ LUTS nereagující na medikamentózní léčbu	

IPSS – dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů; LUTS – příznaky dolních močových cest; Q_{\max} – maximální průtoková rychlost; PMR postmikční reziduum

Tab. 2. Klinické výsledky aquablance v léčbě příznaků dolních močových cest u mužů s BHP

Tab. 2. Clinical results of aquablation in the treatment of lower urinary tract symptoms in men with BPH

Studie	Počet jedinců	Výsledky			Délka sledování
		Mikční	Sexuální	Ostatní	
Gilling a kol. (2)	15	IPSS -14,5 Q_{\max} +10 ml/s PMR -61 ml	nehodnoceno	PV -18 ml IPSS QoL -2,5 PSA -0,6 ng/ml	6 měsíců
Gilling a kol. (3)	21	IPSS -16 Q_{\max} +9,6 ml/s PMR -82,6 ml	IIEF +2,5	PV -18 ml IPSS QoL -3,3 PSA -0,59 ng/ml	12 měsíců
WATER I (4)	117	IPSS -14,7 Q_{\max} +11,2 ml/s PMR -57 ml	MSHQ-EjD bez výrazné změny	PV -17,3 ml IPSS QoL -3,2 PSA -1,2 ng/ml	24 měsíců
WATER II (5)	101	IPSS -17 Q_{\max} +12,4 ml/s PMR: -80 ml	IIEF +1,2 MSHQ-EjD -1,5	IPSS QoL -3,3 PSA -2,7 ng/ml	12 měsíců

IPSS – dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů; Q_{\max} – maximální průtoková rychlost; PMR – objem postmikčního rezidua; IIEF – mezinárodní dotazník sexuálního zdraví muže; MSHQ-EjD dotazník Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction; PV – objem prostaty; IPSS QoL – poslední otázka dotazníku mezinárodního skóre prostatických symptomů týkající se kvality života; PSA – prostatický specifický antigen; * – hladina statistické významnosti p > 0,05

PROSTATIC URETHRAL LIFT

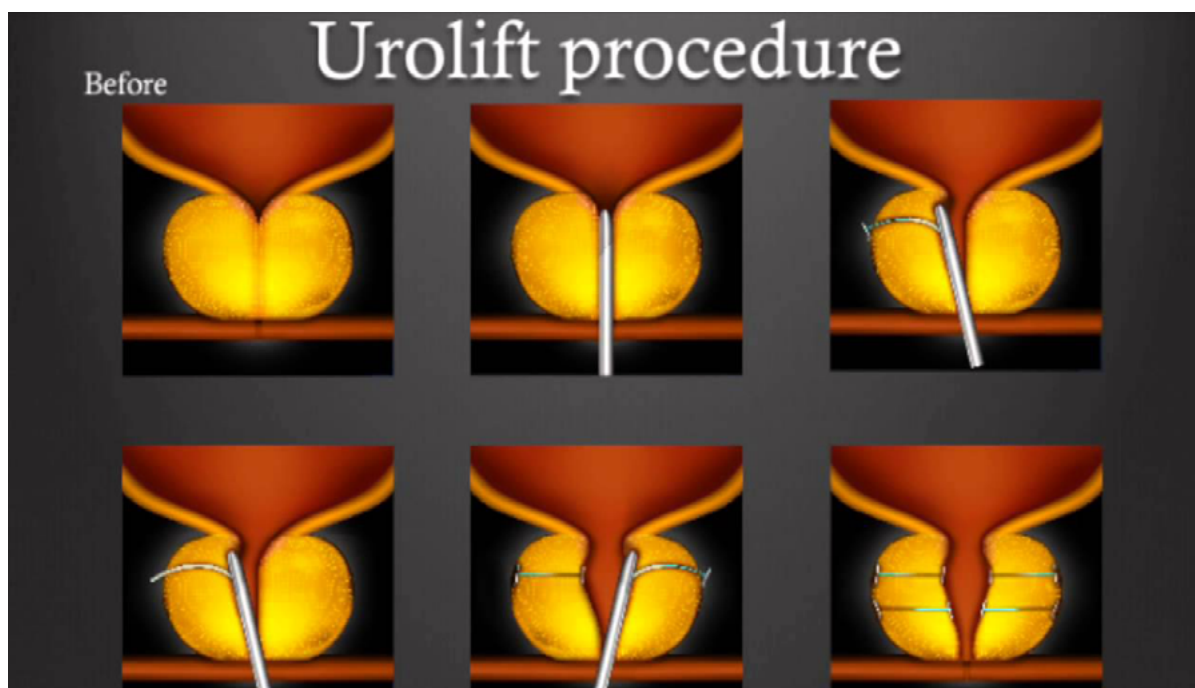
Název Prostatic urethral lift by se asi nejlépe dal přeložit do češtiny jako odtlačení nebo nadzvednutí tkáně prostatické uretry. Jedná se o novou minimálně invazivní endoskopickou metodu desobstrukční operace prostaty, při které dochází k mechanickému odtlačení komprimujících postranních laloků prostaty. Z uvedeného vyplývá, že se jedná o symptomatickou léčbu na rozdíl od ostatních kauzálních resekčních, ablačních nebo enukleačních operačních technik, při kterých většinou dochází k termickému poškození vedoucímu ke vzniku krátkodobých i dlouhodobých komplikací, jako jsou například sexuální dysfunkce.

UroLift®

Systém UroLift® (NeoTract, Pleasanton, CA, USA) se skládá ze dvou hlavních komponent, z vlastního aplikačního endoskopického zařízení a UroLift® implantátu. UroLift® implantát je složen ze tří částí – nitinolové kapsulární části velikosti $0,6 \times 8$ mm, uretrální části z nerezové oceli velikosti $8 \times 1 \times 0,5$ mm a monofilního polyethylentereftalátového (PET) vlákna s šířkou 0,4 mm

s nastavitelnou délkou. Dle stránek výrobce pacientům se zavedenými UroLift® implantáty není doporučováno absolvovat vyšetření magnetickou rezonancí a jsou vybaveni speciální bezpečnostní kartičkou. Dle neklinických studií nedocházelo k žádným změnám v magnetickém poli o síle 3 T nebo méně. Vlastní aplikační UroLift® endoskopické zařízení je instrumentarium s přímou optikou (0°) a vnitřní šířkou 2,9 mm, které se vkládá do cystoskopického pláště. První varianta se zaváděla do cystoskopického pláště o velikosti 25 F, současně verze se zavádějí do pláště o velikosti 20 F. Distální konec endoskopického zařízení je osazen vysouvací jehlou o velikosti 19 G s možnou hloubkou penetrace 33 mm. UroLift® endoskopické zařízení obsahuje jeden UroLift® implantát, je jednorázové a nesmí být resterilizováno.

Dle dostupné literatury je systém UroLift® účinný a bezpečný u prostat do velikosti 80 ml a bez zvětšeného středního laloku. Jeho použití je kontraindikováno u mužů s akutní infekcí močových cest, inkontinencí moči, hematurií a strikturou močové trubice. Vliv na sexuální funkce je minimální. Ve většině studií nebyl prezentován žádný výskyt nově vzniklé erektilní dysfunkce nebo retrográdní ejakulace (6).



Obr. 2. Schéma průběhu aplikace systému UroLift®

Fig. 2. UroLift® application flow diagram

Provedení

Výkon se provádí v litotomické poloze v peri-prostatickém bloku s topickou anestézií močové trubice a lze ho provést ambulantně.

Výkon začíná klasickou endoskopií močové trubice a močového měchýře. Po panendoskopii se do cystoskopického pláště vloží UroLift® endoskopické zařízení. Vybere se vhodné místo aplikace UroLift® implantátu. Dle doporučení výrobce je to proximální část prostatické části močové trubice na čísle 2 až 3 nebo 9 až 10. Uvedené pozice snižují možnost poranění nervově-cévního svazku. Po lokalizaci místa aplikace se postranní lalok prostaty stlačí anterolaterálním směrem. V prvním kroku pronikne jehla skrz tkáň prostaty. Přes ní je zavedena kapsulární nitinolová část. Po zatažení jehly dojde k natažení PET vlákna, usazení kapsulární části a nastavení délky implantátu. Následně je usazen i uretrální konec z nerezové oceli pohybem směrem do močového měchýře. Poté jsou usazovány další UroLift® implantáty až do zprůchodnění prostatické části močové trubice, což je jednoduše ověřeno vizualizací hrdla močového měchýře z pohledu od seminálního kolikulu. Při nedostatečném efektu nebo zvětšeném středním laloku se dle doporučení výrobce mají usadit UroLift® implantáty na čísle 3 až 4 nebo 8 až 9. Výkon končí závěrečnou panendoskopií, kdy vyloučíme implantaci do močového měchýře. Výkon trvá průměrně jednu hodinu a obvykle se zavádějí 4 UroLift® implantáty (6).

Klinické studie

Woo a kol. (7) v roce 2011 prezentovali první studii bezpečnosti a proveditelnosti systému UroLift®. Konkrétně šlo o prospektivní, nerandomizovanou studii ze dvou australských center. Do studie bylo zařazeno celkem 19 mužů s pooperační délkou sledování 12 měsíců. Chin a kol. (8) byla druhou prací potvrzující bezpečnost a proveditelnost systému UroLift®, ve které podstoupilo zavedení UroLift® systému 64 mužů v šesti australských centrech. Pooperační doba sledování byla 24 měsíců. Obě studie popsaly výrazné zlepšení hodnot IPSS, IPSS QoL a Q_{max} . Ve studii Woo a kol. (7) došlo ke zlepšení IPSS a Q_{max} ve všech sledovaných intervalech – po 2 týdnech, po 3, 6 a 12 měsících, konkrétně snížení

IPSS o 37 %, 57 %, 51 % a 39 % a o zvýšení Q_{max} o 2,4 ml/s, 2,9 ml/s, 1,9 ml/s a 2,5 ml/s. Ve studii Chin a kol. (8) došlo ke zlepšení IPSS po 2 týdnech o 42 %, po 6 měsících o 49 % a po 24 měsících o 42 %. Q_{max} se zlepšilo o více jak 30 %, konkrétně o více jak 2,4 ml/s, ve všech intervalech sledování.

Roehrborn a kol. (9, 10) prezentovali největší a nejrozsáhlejší práci zabývající se systémem UroLift®. Konkrétně se jednalo o multicentrickou, randomizovanou a kontrolovanou studii L.I.F.T. Studie se zúčastnilo 206 mužů starších 50 let, kteří byli operováni v 19 centrech v Severní Americe nebo Austrálii. Soubor byl randomizován v poměru 2 : 1, konkrétně 140 mužů podstoupilo zavedení UroLift® implantátů a 66 mužů podstoupilo simulovaný postup představovaný rigidní cystoskopií. Studie L.I.F.T. prokázala dlouhodobou účinnost systému UroLift®, konkrétně po dobu pěti let. Podmínky pro zařazení byly IPSS > 12 bodů, Q_{max} < 12 ml/s a objem prostaty 30 až 80 ml. Studie prokázala výrazné a rychlé zlepšení všech sledovaných parametrů po třech měsících oproti kontrolní skupině. Dále prokázala trvalost jejich zlepšení i po delší době, konkrétně po třech a pěti letech. Hodnota IPSS se zlepšila o 48,3 % a 35,0 %, Q_{max} z 7,9 na 11,1 a 11,0 ml/s

Studie BHP6 (11, 12) byla další významnou prací zabývající se porovnáním systému UroLift® s TURP. Jednalo se o prospektivní, randomizovanou, kontrolovanou a otevřenou studii probíhající v deseti evropských centrech a bylo do ní zařazeno celkem 80 mužů s příznaky dolních močových cest randomizovaných v poměru 1 : 1. Během sledování došlo v obou skupinách k výraznému zlepšení hodnot IPSS, IPSS QoL a Q_{max} . Konkrétně došlo ke zlepšení IPSS o 9,2 bodů (z 21,4 na 12,2) a hodnoty Q_{max} o 5,0 ml/s (z 9,3 na 14,3 ml/s) v rameni s UroLift® systémem a ke zlepšení IPSS o 15,3 bodů (z 22,8 na 7,4) a hodnoty Q_{max} o 15,8 ml/s (z 9,6 na 25,5 ml/s) v rameni po TURP. Studie BHP6 zjistila, že systém UroLift® dosahuje dvoutřetinového zlepšení IPSS a třetinového zlepšení Q_{max} oproti transuretrální resekci prostaty.

Studie MedLift autorů Rukstalis a kol. (13) z roku 2018 byla první studií zkoumající účinnost a bezpečnost systému UroLift® při ošetření zvětšeného středního laloku. Všechny předchozí studie se zabývaly ošetřením zvětšených postranních laloků prostaty

systémem UroLift®. Jednalo se o prospektivní, nerandomizovanou, bezpečnostní studii navazující na klinickou studii L.I.F.T., jako její rozšíření. I proto byla kritéria pro zařazení do studie stejná. Studie proběhla v devíti centrech po celých Spojených státech amerických a délka sledování byla 12 měsíců. Do studie MedLift bylo zařazeno 45 mužů se zvětšeným středním lalokem prostaty, kteří podstoupili jeho ošetření systémem UroLift®. Průměrná změna IPSS byla ve všech sledovaných intervalech vyšší než 53 %, konkrétně po roce sledování dosáhla hodnoty 13,5 bodu (o 55,1 %). Průměrné zlepšení Q_{max} bylo o 6,4 ml/s (o 108,4 %) a pouze po šesti měsících bylo procentuální zlepšení pod 100 %, konkrétně 89,8 %.

Klinická studie MedLift prokázala, že ošetření zvětšeného středního laloku prostaty systémem UroLift® není odlišné od ošetření postranních laloků a vede k rychlému, výraznému a trvalému vylepšení IPSS, IPSS QoL a Q_{max} bez vzniku sexuální dysfunkce.

Shrnutí

UroLift® systém je nová minimálně invazivní operační technika BHP, kterou lze provést v lokální anestezii nebo analgosedaci. Principem je endoskopické umístění permanentního intraprostatického implantátu, který působí mechanické odtažení zvětšeného postranního laloku. Systém se skládá z vlastního endoskopického aplikátoru,

Tab. 3. Indikační nebo vylučující kritéria systému UroLift® [8]

Tab. 3. Indication or exclusion criteria of the UroLift® system

Indikační kritéria	Vylučující kritéria
✓ Věk > 50 let	✗ Zvětšený střední lalok
✓ Objem prostaty 20 až 70 ml	✗ PSA > 10 ng/ml
✓ IPSS > 12 bodů	✗ Akutní infekce močových cest
✓ Q_{max} < 15 ml/s	✗ Anamnéza prostatitidy
✓ PMR < 350 ml	✗ Anamnéza retence moči
	✗ Anamnéza operace prostaty
IPSS – dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů; Q_{max} – maximální průtoková rychlost; PMR – objem postmikčního rezidua; PSA – prostatický specifický antigen	

Tab. 4. Klinické výsledky systému UroLift® v léčbě příznaků dolních močových cest u mužů s BHP

Tab. 4. Clinical results of the UroLift® system in the treatment of lower urinary tract symptoms in men with BHP

Studie	Počet jedinců	Výsledky			Délka sledování
		Mikční	Sexuální	Ostatní	
Woo a kol. (7)	19	IPSS -8,6 * Q_{max} +2,5 ml/s * PMR -39 ml	nehodnoceno	IPSS QoL -2,2 * PSA -0,9 ng/ml	12 měsíců
Chin a kol. (8)	64	IPSS -9,2 Q_{max} +2,8 ml/s * PMR +34 ml	IIEF +1,1 MSHQ-EJD -1,1	IPSS QoL -2,2 PSA -0,2 ng/ml	24 měsíců
Roehrborn a kol. (9, 10)	140	IPSS -7,56 Q_{max} +3,48 ml/s	IIEF -0,37 MSHQ-EJD +0,3	IPSS QoL -2,32	60 měsíců
Gratzke a kol. (11, 12)	37	IPSS -9,2 Q_{max} +5 ml/s * PMR -10,6 ml	IIEF -0,2 MSHQ-EJD +0,3	IPSS QoL -2,5	24 měsíců
Rukstalis a kol. (13)	45	IPSS -13,5 Q_{max} +6,4 ml/s	IIEF +0,7 MSHQ-EJD 2,0	IPSS QoL -3,0	12 měsíců
IPSS – dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů; Q_{max} – maximální průtoková rychlost; PMR – objem postmikčního rezidua; IIEF – mezinárodní dotazník sexuálního zdraví muže; PV – objem prostaty; IPSS QoL – poslední otázka dotazníku mezinárodního skóre prostatických symptomů týkající se kvality života; PSA – prostatický specifický antigen; * – hladina statistické významnosti $p > 0,05$					

kteřý obsahuje pouze jeden implantát. Operační výkon obvykle trvá hodinu a jsou při něm aplikovány průměrně čtyři UroLift® implantáty. Indikační a vyřazovací kritéria pro systém UroLift® jsou uvedena v tabulce č. 3. Mezi hlavní výhody patří minimální nežádoucí účinky, neovlivnění sexuálních funkcí a možnost provedení implantace ambulantní formou. Mezi nevýhody patří riziko pooperační retence, které je až 19 %. Systém UroLift® vedl v klinických studiích k výraznému snížení IPSS, zlepšení Q_{max} a IPSS QoL bez ovlivnění sexuálních funkcí. Studie L.I.F.T. prokázala dlouhodobou účinnost systému UroLift®, konkrétně po dobu pěti let. Studie BPH6 zjistila, že systém UroLift® dosahuje dvoutřetinového zlepšení IPSS a třetinového zlepšení Q_{max} oproti transuretrální resekci prostaty. Studie MedLift prokázala účinnost a proveditelnost systému UroLift® u mužů se zvětšeným středním lalokem prostaty. Detailní výsledky klinických studií systému UroLift® jsou uvedeny v tabulce č. 4.

CONVECTIVE WATER VAPOUR ENERGY ABLATION

Convective water vapour energy ablation v překlade do češtiny znamená ablace pomocí konvektivně vedené energie vodní páry. Zásadní rozdíl od

ostatních ablačních metod léčby BHP je ve druhu vedení tepelné energie konvektivním způsobem nebo-li šířením tepla prouděním. Při transuretrální mikrovlnné termoterapii a při transuretrální jehlové ablaci je energie dodána kondukcí, při které vzniká teplotní gradient mezi dvěma povrchy různé teploty. Je tedy potřeba vyšší energie k dosažení terapeutického účinku v cílové tkáni. Musí tedy dojít k aplikaci vyšší teploty po delší dobu. Díky konvektivnímu vedení se pára rychle a homogenně rozptýlí do mezibuněčných prostor a při styku s prostatickou tkání kondenzuje do vodného skupenství. Tím jí předává velké množství tepelné energie, konkrétně 540 J/ml H_2O . Díky uvedenému dochází k poškození buněčných membrán a následné nekróze buněk. Během tří měsíců po provedení výkonu dochází k odstraňování odumřelých buněk, a tím ke zmenšování objemu prostaty se zlepšováním mikčních potíží nemocného (14).

Systém Rezüm®

Systému Rezüm® (NxThera, Maple Grove, MN, USA) je nová a minimálně invazivní metoda léčby BHP, která využívá konvektivní tepelnou energii vodní páry. Sterilní vodní pára je transuretrálně a pod tlakem aplikována do prostatické tkáně, kde působí termickou lézí. Výsledkem je zmenšení objemu prostaty. Systém Rezüm® je vhodný pro muže starší



Obr. 3. Ukázka generátoru páry a aplikátoru s jehlou – nahoře, schéma způsobu aplikace vodní páry – dole
Fig. 3. Example of a steam generator and an applicator with a needle-up, a diagram of the method of applying steam – bottom

50 let s objemem prostaty 30 až 80 ml a lze jej provést i u pacientů se zvětšeným středním lalokem. Je však kontraindikován u nemocných s umělými implantáty, jako jsou například penilní protéza nebo močový svěrač (14).

Systém Rezūm® se skládá ze dvou komponent – radiofrekvenčního generátoru a vlastního jednorázového aplikačního nástroje. Radiofrekvenční generátor zajišťuje tvorbu sterilní vodní páry o teplotě 103 °C. Lze ho opakovaně použít a nemusí být sterilizován (15). Vlastní aplikační nástroj je endoskopické zařízení se dvěma kanály. Jeden slouží jako optický kanál a druhý jako přívod vodní páry do aplikační jehly. Na distálním konci zařízení je aplikační jehla o velikosti 18 G s 12 malými otvory ve vzájemné úhlu 120°, jež umožňuje rovnoměrné rozložení vodní páry. Maximální hloubka penetrace jehly je přibližně 10 mm (16).

Provedení

Výkon se provádí v litotomické poloze. Výraznou výhodou systému Rezūm® je možnost provedení v jakémkoliv typu anestezie – od celkové až po lokální. Většinou je výkon prováděn v periprostatickém bloku, analgosedaci nebo místním znecitlivění intrauretrálně. Po výkonu je nutná katetrizace po dobu 3–5 dní. Doba katetrizace je přímo úměrná velikosti prostaty a mikčným potížím pacienta.

Na začátku výkonu se aplikační nástroj připojí k radiofrekvenčnímu generátoru. Pod optickou kontrolou je nástroj zaveden až do prostatické části močové trubice. Při zavádění je aplikační jehla zatažená a zajištěná pojistkou. Po vybrání správného místa aplikace, začíná se cca 1 cm od hrdla močového měchýře, se pojistka uvolní a jehla se zavede do prostatické tkáně. Následně se aktivuje dodávka sterilní páry, která trvá přibližně 9 sekund. Po aplikaci je jehla opět zatažena a operátor umístí aplikační nástroj cca o 1 cm distálně, směrem k apexu prostaty. Úkon se opakuje, dokud nejsou ošetřeny všechny prostatické laloky. Celkový počet aplikací jehly je individuální a záleží na velikosti prostaty (15).

Klinické studie

Studie Dixon a kol. (17) byla první klinickou prací zkoumající účinnost a proveditelnost systému Re-

zūm®. Jednalo se o mezinárodní, prospektivní a otevřenou studii, do které bylo zařazeno 65 mužů. Testování probíhalo ve třech mezinárodních centrech v Dominikánské republice, Švédsku a také v České republice, konkrétně na Urologické klinice LF MU přednosta prof. MUDr. Dalibora Pacíka, CSc. Délka sledování byla 24 měsíců. Hodnota IPSS se snížila z průměrné hodnoty 21,7 na hodnotu 9,6 a Q_{max} se zvýšila z hodnoty 8,3 ml/s na 12,0 ml/s.

V současnosti stále probíhá studie McVary a kol. (18). Jedná se o prospektivní, multicentrickou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii s plánovaným sledování pět let. Poslední výsledky byly publikovány v roce 2018, konkrétně po třech letech sledování. Do studie bylo původně zařazeno 196 mužů se středně těžkými a těžkými příznaky dolních močových cest, kteří byli randomizováni v poměru 2:1, kdy kontrolní skupina podstoupila fiktivní aplikaci systému Rezūm®, konkrétně šlo o rigidní cystoskopii se zvukovou simulací aplikace vodní páry. Do studie byli zařazeni i muži se zvětšeným středním lalokem prostaty, konkrétně 42 ze 135 ošetřených vodní parou. Systém Rezūm® dosáhl o 160 % většího zlepšení hodnot IPSS oproti kontrolní skupině. Celkové zlepšení hodnoty IPSS po třech měsících bylo o 50 % s udržením po celou dobu sledování tří let, konkrétně z hodnoty 21,4 na 10,4 bodu. Průměrné Q_{max} se zlepšilo z 9,7 ml/s na 13,2 ml/s s nejlepším výsledkem po třech měsících (16,4 ml/s) a postupným poklesem až na uvedenou hodnotu. Dále se ve studii zaměřili na srovnání změn při ošetření zvětšeného středního laloku, konkrétně na změnu IPSS, Q_{max} a objemu PMR. Hodnoty IPSS byly na začátku srovnatelné, konkrétně 21,7 bodu u pacientů bez středního laloku oproti 22,4 bodu u pacientů se středním lalokem, avšak většího zlepšení dosáhla skupina pacientů bez středního laloku. I když zlepšení po třech měsících bylo výraznější ve skupině pacientů se středním lalokem, konkrétně o 12,5 bodu. Bohužel postupem času docházelo v uvedené skupině k postupnému zhoršování. Oproti tomu ve skupině mužů bez středního laloku bylo IPSS od 12. měsíce konstantní. Vstupní průměrná hodnota Q_{max} byla nižší u mužů se středním lalokem, konkrétně

9,3 ml/s versus 10,3 ml/s. Měsíc od operačního výkonu bylo průměrné zlepšení Q_{max} v obou skupinách stejné, ale od 3. měsíce byl zaznamenán lepší výsledek u mužů s ošetřeným středním lalokem. Rozdíl v Q_{max} mezi oběma skupinami se zachoval i přes mírný a stálý pokles Q_{max} v obou skupinách od třetího měsíce. Po 36 měsících sledování byly detekovány podobné hodnoty Q_{max} , 13,5 ml/s bez a 13,6 ml/s se středním lalokem. Jako poslední byla hodnocena změna objemu PMR, které bylo větší ve skupině se středním lalokem, konkrétně 77,7 ml oproti 90,2 ml. Ve skupině bez středního laloku během sledování nedošlo ke snížení hodnoty PMR. Dokonce jeho průměrná hodnota ve 24. měsíci byla vyšší než průměrná hodnota před operačním výkonem. Konečné zlepšení u pacientů bez středního laloku bylo 14,2 ml. Oproti tomu ve skupině mužů se zvětšeným středním lalokem byl detekován postupný pokles objemu PMR, i když první zlepšení bylo zaznamenáno až ve třetím měsíci. Průměrné zlepšení PMR v této skupině dosáhlo hodnoty 54,8 ml. Na konci sledování dosáhla skupina s ošetřeným středním adenomem lepší hodnoty průměrného objemu PMR, konkrétně 59,5 ml oproti 43,7 ml.

Studie Darson a kol. (19) je retrospektivní a multicentrická studie hodnotící účinnost a zkušenosti se systémem Rezūm®. Do studie bylo zařazeno 131 mužů, kteří podstoupili ošetření prostaty systémem Rezūm® až po jeho schválení FDA a byli operováni v urologických centrech nebo urology s různou praxí s tímto systémem. Průměrný objem prostaty byl 45,1 (12,9–183) ml, průměrný objem PMR byl 216,6 (0–2 000) ml, přičemž 26 % pacientů mělo PMR vyšší než 250 ml a tři byli léčeni pro re-

tenci moči. Průměrná změna IPSS dosáhla 9,4 bodu, tedy změny z 19,5 na 10,1. Průměrný Q_{max} se po 12 měsících zvýšil z 8,5 na 10 ml/s, kdy největší změny byly sledovány mezi 3. až 6. měsícem. Dále došlo ke snížení průměrné hodnoty PMR o 159 ml, kdy stejných hodnot bylo dosaženo už po třech až šesti měsících. Uvedená práce poprvé prezentovala proveditelnost systému Rezūm® u prostat o objemech vyšší než 80 ml s největší velikostí 183 ml.

Shrnutí

Systém Rezūm® je minimálně invazivní endoskopická operační technika řešení BHP, která využívá konvekční energii vodní páry k ablaci prostatické tkáně. Lze jí provádět ambulantně nebo formou jednodenní chirurgie a většinou v lokální anestezii nebo analgosedaci. Systém se skládá ze dvou komponent, jednorázového aplikačního nástroje a radiofrekvenčního generátoru, který se nemusí měnit ani sterilizovat. Mezi výhody systému Rezūm® patří možnost ošetření prostat o velikostech větších než 80 ml anebo ošetření zvětšených středních laloků. Dle preklinických studií dochází k ablačním změnám pouze v tranzitorní zóně prostaty, a tím je sníženo riziko poranění okolních struktur, jako je močový měchýř, konečník a zevní svěrač. Systém Rezūm® je primárně určen pro muže, kteří netolerují medikamentózní léčbu a obávají se nežádoucích účinků operační léčby, hlavně vlivu na sexuální funkce. V klinických studiích došlo k výraznému zlepšení IPSS a IPSS QoL, zlepšení Q_{max} a PMR, to vše při zachování sexuálních funkcí. Hlášené nežádoucí účinky byly většinou mírného charakteru, byly krátkodobé a přechodné, jako například dysurie, hematurie, urgence, retence moči, infekce močo-

Tab. 5. Indikační nebo vylučující kritéria systému Rezūm® (8)

Table 5. Indication or exclusion criteria of the Rezūm® system

Indikační kritéria	Vylučující kritéria
✓ Věk ≥ 45 let	✗ PMR > 300 ml
✓ Objem prostaty < 120 ml	✗ PSA > 2,5 ng/ml
✓ IPSS ≥ 13 bodů	✗ Akutní nebo chronické infekce močových cest
✓ Q_{max} 5 až 15 ml	✗ Anamnéza operace prostaty
✓ PMR < 250 ml	
IPSS – dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů; Q_{max} – maximální průtoková rychlost; PM – objem postmikčního rezidua; PSA – prostatický specifický antigen	

vých cest, anejakulace a pánevní bolest. Detailní výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 6. Indikační a vylučující kritéria systému Rezūm® jsou uvedena v tabulce č. 5.

TIND

TIND (Medi-Tate; Medi-Tate Ltd., Or Akiva, Israel) je zkratkou složenou z prvních písmen anglického názvu Temporary Implantable Nitinol Device neboli dočasně implantovatelné nitinolové zařízení. Jedná se o novou minimálně invazivní endoskopickou metodu řešení benigní hyperplazie prostaty. Mezi výhody systému TIND patří krátká operační doba, krátká doba učení a absence pooperační katetrizace močového měchýře.

Princip

Principem výkonu je dočasné implantování zařízení s tvarovou pamětí do oblasti hrdla močového měchýře a prostatické části močové trubice. Zařízení je složeno s podlouhlých vzpěr a kotvícího zařízení vyrobených z nitinolu (slitiny niklu a titanu). Jeho délka je 50 mm a šířka 33 mm. Vzpěry působí na prostatickou tkáň radiální silou, která komprimuje zvětšené laloky a působí ischemickou nekrózu v definovaných oblastech. Hypotéza je, že tyto ischemicko-nekrotické řezy „přetvarují“ hrdlo močového měchýře a prostatickou část močové

trubice a tím sníží subvezikální obstrukci. Nedávno byly prezentovány TIND implantáty druhé generace, které se liší tvarem vzpěr.

Provedení

TIND zařízení je implantováno i odstraňováno pod endoskopickou kontrolou, konkrétně cystoskopem o velikosti 22 F s optikou 30°. Implantace se provádí v litotomické poloze, pod analgosedací a „single-dose“ intravenózní ATB profylaxií. Na začátku výkonu je provedena klasická panendoskopie. Následně je do cystoskopu vloženo zaváděcí zařízení. Samotný TIND se rozvine až v močovém měchýři a až poté je usazen do předdefinované polohy – kotvící zařízení je umístěno na 6. hodině a distálně od hrdla močového měchýře. Nakonec je provedeno vyprázdnění močového měchýře a odstranění cystoskopu. Po pěti dnech je TIND zařízení ambulantně odstraněno pod endoskopickou kontrolou při lokální anestezii 20 ml lidokainového gelu.

Klinické studie

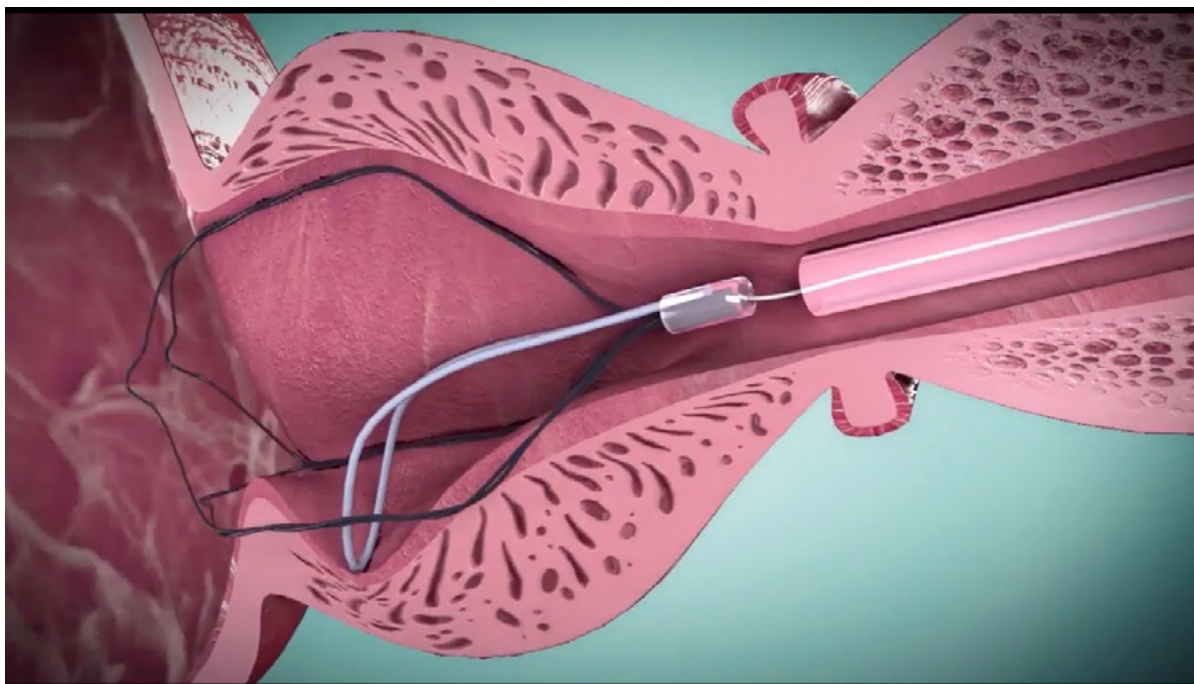
První klinické zkušenosti se systémem TIND prezentovala studie Porphiglia a kol. (20) z roku 2015. Jednalo se o jednoramennou, prospektivní a unicentrickou studii z italského Turína. Do studie bylo nakonec zařazeno celkem 32 mužů s průměrným věkem $69,4 \pm 8,2$ let, objemem prostaty $29,5 \pm 7,4$ ml, IPSS 19 (14–23) bodů, IPSS QoL 3 (3–4) body a Q_{\max} $7,6 \pm 2,2$ ml/s. Bylo zaznamenáno zlepšení ve

Tab. 6. Klinické výsledky systému Rezūm® v léčbě příznaků dolních močových cest u mužů s BHP

Tab. 6. Clinical results of the Rezūm® system in the treatment of lower urinary tract symptoms in men with BPH

Studie	Počet jedinců	Výsledky			Délka sledování
		Mikční	Sexuální	Ostatní	
Dixon a kol. (17)	65	IPSS -12,1 Q_{\max} +3,7 ml/s * PMR -15,6 ml	IIEF +3,6 MSHQ-EJD +2,4	IPSS QoL -2,6	24 měsíců
McVary a kol. (18)	136	IPSS -11,0 Q_{\max} +3,5 ml/s * PMR - 26,4 ml	IIEF -1,9 MSHQ-EJD -1,4	IPSS QoL -2,2 * PSA -0,2 ng/ml	36 měsíců
Darson a kol. (19)	131	IPSS -9,4 Q_{\max} +1,5 ml/s PMR -159 ml	bez de novo sexuálních dysfunkcí	IPSS QoL -1,9	12 měsíců

IPSS – dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů; Q_{\max} – maximální průtoková rychlost; PMR – objem postmikčního rezidua; IIEF – mezinárodní dotazník sexuálního zdraví muže; MSHQ-EJD dotazník Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction; IPSS QoL – poslední otázka dotazníku mezinárodního skóre prostatických symptomů týkající se kvality života; PSA – prostatický specifický antigen; * – hladina statistické významnosti $p > 0,05$



Obr. 4. Ilustrační zobrazení roztažené nitinolové kličky TIND

Fig. 4. Illustration of an expanded nitinol loop TIND

všech sledovaných parametrech, které se ustálilo po šesti týdnech od operačního výkonu. Konkrétně IPSS pokleslo za 12 měsíců sledování na průměrnou hodnotu 9 (7–13) bodů, IPSS QoL na 1 (1–2) bodů a Q_{\max} se zvýšilo na $11,9 \pm 4,7$ ml/s.

Porpiglia a kol. (21) v roce 2018 publikoval výsledky výše uvedené klinické studie po třech letech sledování. Bohužel došlo k celkovému zhoršení všech sledovaných parametrů. Hodnota IPSS postupně vzrostla na 12 (6–24) bodů, IPSS QoL na 2 (1–4) body a Q_{\max} pokleslo na 10,1 ml/s.

Porpiglia a kol. (22) publikoval klinické zkušenosti s implantací TIND druhé generace. Jedná se o prospektivní, jednoramennou a multicentrickou studii s délkou sledování 12 měsíců. Do studie bylo zařazeno celkem 81 mužů s průměrným věkem $65 \pm 8,9$ let, objemem prostaty $40,5 \pm 12,3$ ml, IPSS $22,5 \pm 5,6$ (14–23) bodu, IPSS QoL 4 (2–5) body a Q_{\max} $7,3 \pm 2,6$ ml/s. Bylo zaznamenáno zlepšení ve všech sledovaných parametrech, kdy k hlavnímu zlepšení došlo během prvního měsíce po implantaci. Následné zlepšení bylo spíše pozvolné. Konkrétně IPSS pokleslo za 12 měsíců sledování na průměrnou hodnotu $8,8 \pm 6,4$ bodu, IPSS QoL na $1,6 \pm 1,3$ bodu a Q_{\max} se zvýšilo na $14,7 \pm 8,1$ ml/s.

Shrnutí

TIND je nová a technicky jednoduchá miniinvasivní metoda léčby BHP, která využívá mechanických účinků dočasně implantovaného zařízení s tvarovou pamětí na hrdlo močového měchýře a prostatickou část močové trubice. Vzhledem k jednoduchosti implantace a explantace zařízení, nenáročnosti na přístrojové vybavení, absenci nutnosti hospitalizace a katetrizace je tato metoda velice lákavá pro užití v ambulantní urologii. Výsledky publikovaných studií se zařízeními první i druhé generace dokazují bezpečnost a účinnost této operační metody léčby BHP, kdy došlo k výrazným změnám v IPSS, ke zlepšení v Q_{\max} a IPSS QoL, bez změny sexuálních funkcí. Tyto výsledky jsou sice dočasné, ale přetrvávají u většiny pacientů po delší dobu. Další výhodou TIND je minimum nežádoucích účinků. Indikační a vylučující kritéria společně s výsledky klinických studií TIND jsou uvedeny v tabulkách č. 7 a 8.

ZÁVĚR

Oblast nových minimálně invazivních operačních technik léčby BHP je velmi zajímavý a dynamicky se rozvíjející obor, jenž si klade za úkol na-

Tab. 7. Indikační nebo vylučující kritéria TIND (8)**Tab. 7.** Indicative or exclusion criteria TIND

Indikační kritéria	Vylučující kritéria
✓ Věk > 50 let	✗ Karcinom prostaty
✓ Objem prostaty < 60 ml	✗ Předchozí operace prostaty
✓ IPSS ≥ 10 bodů	✗ Striktura močové trubice
✓ $Q_{max} \leq 12$ ml/s	✗ Kameny močového měchýře
	✗ Zvětšený střední lalok
IPSS – dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů; Q_{max} – maximální průtoková rychlost	

Tab. 8. Klinické výsledky TIND v léčbě příznaků dolních močových cest u mužů s BHP**Tab. 8.** Clinical results of TIND in the treatment of lower urinary tract symptoms in men with BPH

Studie	Počet jedinců	Výsledky			Délka sledování
		Mikční	Sexuální	Ostatní	
Porpiglia a kol. (20)	32	* IPSS -10 Q_{max} +4,3 ml/s	bez sexuálních dysfunkcí	* IPSS QoL -2	12 měsíců
Porpiglia a kol. (21)	32	* IPSS -7 * Q_{max} +2,5 ml/s	bez sexuálních dysfunkcí	* IPSS QoL -1	36 měsíců
Porpiglia a kol. (22)	81	IPSS -12,9 Q_{max} +7,3 ml/s PMR -39,5 ml	bez sexuálních dysfunkcí	IPSS QoL -3	12 měsíců
IPSS – dotazník mezinárodního skóre prostatických symptomů; Q_{max} – maximální průtoková rychlost; PMR – objem postmikčního rezidua; IPSS QoL – poslední otázka dotazníku mezinárodního skóre prostatických symptomů týkající se kvality života; * – hladina statistické významnosti $p > 0,05$					

lezení technologie léčby BHP s minimálními nebo žádnými nežádoucími účinky. Ačkoliv je většina výše uvedených operačních technik stále ve fázi klinického vývoje a experimentálních studií, představují určitý posun v léčbě BHP.

Například TIND je díky své jednoduché implantaci a explantaci v lokální anestezii, absenci nutnosti hospitalizace, katetrizace a pořízování dalšího přístrojového vybavení ideálním představitelem pro ambulantní operační léčbu BHP. Bohužel se zdá, že jeho účinky na prostatickou tkáň jsou pouze dočasné. Otázkou zůstává, jak tento fakt změní druhá generace těchto samoexpanzivních dočasných nitinolových zařízení.

Dalším vhodným adeptem ambulantní operační léčby BHP je systém UroLift®, který lze provádět v lokální anestezii nebo analgosedaci bez nutnosti pooperační katetrizace. Mezi nevýhody uvedené léčby patří: vysoké riziko pooperační retence moči, delší operační čas (okolo 60 minut) a vyšší provozní náklady, jelikož aplikační

nástroj obsahuje pouze jeden UroLift® implantát. Na druhou stranu systém UroLift® prokázal dlouhodobou účinnost po dobu pěti let, srovnatelné výsledky s TURP a efektivitu při ošetření zvětšených středních laloků.

Systém AquaBeam® je jednou z nejnovějších aplikací robotické technologie v urologii, která dle uvedených klinických studií vede k významnému zlepšení mikčních potíží srovnatelných s transuretrální resekci prostaty, to vše při minimálním ovlivnění sexuálních funkcí a výskytu nežádoucích účinků. Další výhodou uvedené technologie je ošetření prostaty o velikosti 150–180 ml anebo se zvětšeným středním lalokem.

Mezi silné stránky systému Rezüm® patří možnost provedení ambulantní formou nebo formou jednodenní chirurgie, ošetření prostaty o velikosti až 180 ml, ošetření zvětšených středních laloků a udržení konstantního zlepšení funkčních výsledků až po dobu tří let. Mezi nevýhody této metody patří nutnost katetrizace trvající tři až pět dní.

Závěrem je vhodné dodat, že všechny v textu uvedené operační metody vedly ke snížení IPSS, IPSS QoL a zvýšení Q_{max} při minimálních změnách sexuálních funkcí. Nežádoucí účinky byly většinou mírné a přechodné. Až dlouhodobé

používání v běžné klinické praxi nám ukáže, zda se některá z hodnocených metod stane součástí standardního algoritmu léčby mužů se středně těžkými až těžkými mikčními potížemi způsobenými BHP.

LITERATURA

1. **Srinivasan A, Wang R.** An Update on Minimally Invasive Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia: Techniques, Risks, and Efficacy. *The world journal of men's health*, 2019.
2. **Gilling P, Reuther R, Kahokehr A, Fraundorfer M.** Aquablation-image-guided robot-assisted waterjet ablation of the prostate: initial clinical experience. *BJU international*. 2016; 117(6): 923–929.
3. **Gilling P, Anderson P, Tan A.** Aquablation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: 1-year results. *The Journal of urology*. 2017; 197(6): 1565–1572.
4. **Gilling P, Barber N, Bidair M, et al.** WATER: a double-blind, randomized, controlled trial of Aquablation® vs transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*. 2018; 199(5): 1252–1261.
5. **Gilling P, Barber N, Bidair M, et al.** Two-Year Outcomes After Aquablation Compared to TURP: Efficacy and Ejaculatory Improvements Sustained. *Advances in therapy*. 2019; 36(6): 1326–1336.
6. **Pham H, Sharma P.** Emerging, newly-approved treatments for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hypertrophy. *The Canadian journal of urology*. 2018; 25(2): 9229.
7. **Woo HH, Chin PT, McNicholas, TA, et al.** Safety and feasibility of the prostatic urethral lift: a novel, minimally invasive treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU international*. 2011; 108(1): 82–88.
8. **Chin PT, Bolton DM, Jack G, et al.** Prostatic urethral lift: two-year results after treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2012; 79(1): 5–11.
9. **Roehrborn CG, Rukstalis DB, Barkin J, et al.** Three year results of the prostatic urethral LIFT study. *The Canadian journal of urology*. 2015; 22(3): 7772–7782.
10. **Roehrborn CG, Barkin J, Gange SN, et al.** Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral LIFT study. *The Canadian journal of urology*. 2017; 24(3): 8802–8813.
11. **Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, et al.** Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH 6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU international*. 2017; 119(5): 767–775.
12. **Sønksen J, Barber NJ, Speakman MJ, et al.** Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *European urology*. 2015; 68(4): 643–652.
13. **Rukstalis D, Barber NJ, Speakman MJ, et al.** Prostatic Urethral Lift (PUL) for obstructive median lobes: 12 month results of the MedLift Study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018: 1.
14. **Das A, Leong J, Roehrborn C.** Office-based therapies for benign prostatic hyperplasia: a review and update. *The Canadian journal of urology*. 2019; 26(4S1): 2–7.
15. **Cantrill CH, Zorn KC, Elterman DS, Gonzalez RR.** The Rezūm System – a minimally invasive water vapor thermal therapy for obstructive benign prostatic hyperplasia. *The Canadian journal of urology*. 2019; 26: 3.
16. **Westwood J, Geraghty R, Jones P, Rai BP, Somani BK.** Rezūm: a new transurethral water vapour therapy for benign prostatic hyperplasia. *Therapeutic advances in urology*. 2018; 10(11): 327–333.
17. **Dixon CM, Cedano ER, Pacik D, et al.** Two-year results after convective radiofrequency water vapor thermal therapy of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Research and reports in urology*. 2016; 8: 207.

18. **McVary KT, Roehrborn CG.** Three-year outcomes of the prospective, randomized controlled Rezūm system study: convective radiofrequency thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2018; 111: 1–9.

19. **Darson MF, Alexander EE, Schiffman ZJ, et al.** Procedural techniques and multicenter postmarket experience using minimally invasive convective radiofrequency thermal therapy with Rezūm system for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Research and reports in urology*. 2017; 9: 159.

20. **Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al.** Temporary implantable nitinol device (TIND): a novel, minimally invasive treatment for relief of lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH): feasibility, safety and functional results at 1 year of follow-up. *BJU international*. 2015; 116(2): 278–287.

21. **Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al.** 3-Year follow-up of temporary implantable nitinol device implantation for the treatment of benign prostatic obstruction. *BJU international*. 2018; 122(1): 106–112.

22. **Porpiglia, F, Fiori, C, Amparore, D, et al.** Second generation of temporary implantable nitinol device for the relief of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results of a prospective, multicentre study at 1 year of follow up. *BJU international*. 2019; 123(6): 1061–1069.

Do České urologie č. 4 / 2020 připravujeme

- Úvod do problematiky urogenitálních pístěli: incidence, etiologie, klasifikace, symptomatologie a diagnostika
- Výsledky operační léčby lokálních recidiv karcinomu ledviny
- Atypická hladkosvalová neoplazie prostaty nejistého maligního potenciálu – leiomyom/leiomyosarkom prostaty
- Raritní případ gigantických kondylomat (Busche-Löwenstein) v urologické praxi
- Léčba následků strangulačního poranění penisu

Prevence recidivujících cystitid pomocí roztoku hyaluronátu sodného Flaveran®

Prevention of recurrent cystitis with intravesical instillation of hyaluronic acid Flaveran®

Jakub Horňák, Štěpán Veselý, Klára Havlová, Marek Babjuk

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Došlo: 23. 7. 2020

Přijato: 28. 8. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Jakub Horňák

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

e-mail: jakub.hornak@fnmotol.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Nezávislý projekt.

Hlavní stanovisko práce: V rámci prospektivní studie byl u selektovaného souboru pacientek s prokázanými recidivujícími cystitidami intravezikálně aplikován roztok kyseliny hyaluronové (preparát Flaveran®). Efekt léčby byl vyhodnocen pomocí validovaných dotazníků i kontrolních kultivačních vyšetření moče a potvrzen při závěrečné statistické analýze.

The main objective: In our prospective study we administered a solution of hyaluronic acid (Flaveran®) intravesically to a selected group of patients with recurrent bacterial cystitis. Evaluation of the effect of the treatment was based on validated questionnaires, control urine cultures and was confirmed with final statistical analysis.

SOUHRN

Horňák J, Veselý Š, Havlová K, Babjuk M. Prevence recidivujících cystitid pomocí roztoku hyaluronátu sodného Flaveran®.

Cíl: Prokázat efekt preparátu Flaveran® při prevenci recidivujících cystitid a léčbě s tím spjatých příznaků dolních močových cest (LUTS).

Soubor pacientů (materiál) a metoda: V rámci prospektivní studie jsme v letech 2018 a 2019 zařadili celkem sedm pacientek ve věku 22 až 44 let, splňující kritéria pro recidivující cystitidy dle European Association of Urology (EAU), tedy tři kulturačně 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, kulturační vyšetření moče, uroflowmetrii a v případě přetrvávající 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, šestiměsících 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 kulturačními vyšetřeními moče.

Výsledky: 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.

Závěr: 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 jsme nezaznamenali jediný nežádoucí účinek.

KLÍČOVÁ SLOVA

Cystitida, intravezikální instilace, kyselina hyaluronová, recidivující infekce močových cest.

SUMMARY

Hornák J, Veselý Š, Havlová K, Babjuk M. Prevention of recurrent cystitis with intravesical instillation of hyaluronic acid Flaveran®.

Objectives: Our aim was to investigate the efficacy of Flaveran®, when treating recurrent urinary tract infections (UTIs) and concomitant lower urinary tract symptoms (LUTS).

Methods: In a prospective non-randomised study, from 2018–2019, we included 7 patients aged 22 to 44 years. All were diagnosed with recurrent UTIs according to European Association of Urology (EAU) criteria, meaning three confirmed UTIs per year or two symptomatic UTIs in a span of six months. During a baseline examination they

underwent a cystoscopy with a mucosal biopsy, ultrasound of urinary tract, urine culture, uroflowmetry and in case of persistent strong urinary urgencies cystometry. The treatment comprised of 10 intravesical instillations in one-week intervals. The efficacy was evaluated after 6 weeks, 3, 6, 12 months using the following validated questionnaires; Pelvic Pain, Urgency, and Frequency (PUF), OverActive Bladder syndrom questionnaire (OABq), Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI), Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI) and urine cultures.

Results: Four patients had a positive baseline urine culture that was treated by a short course of antibiotic therapy. Out of 7 patients, one was excluded because of non-compliance. During the follow up we recorded two episodes of asymptomatic bacteriuria in two patients and one episode of symptomatic UTI in the third one. All cases were resolved by a course of antibiotics. Data from validated questionnaires demonstrated positive effect on LUTS and the general quality of life compared to the baseline information. Statistically significant differences were achieved during the last visit at 12th month, PUF ($p < 0,05$), OABq ($p < 0,05$), ICSI ($p < 0,05$) and ICPI ($p < 0,05$).

Conclusion: Intravesical instillation of hyaluronic acid (Flaveran®) proved to have a statistically significant effect when treating recurrent UTIs and concomitant LUTS. Over a 12-month follow-up period, we recorded only one episode of symptomatic UTI. The treatment was well tolerated and no side effects were recorded.

KEY WORDS

Cystitis, hyaluronic acid, intravesical instillation, recurrent urinary tract infections.

.....

ÚVOD

Infekce močových cest (UTI) jsou považovány za nejčastější bakteriální infekce, přičemž ženy jsou postiženy častěji než muži. Udává se, že každá třetí žena do věku 24 let prodělá alespoň jednu epizodu

uroinfektu vyžadující antibiotickou terapii. Za život je tímto onemocněním postižena více než polovina žen (1, 2). Typická je i vysoká míra rekurence, kdy až třetina UTI je následována reinfekcí v době mezi třetím a šestým měsícem (2, 3). Jedním z předpokládaných mechanismů patogeneze recidivujících UTI je poševní kolonizace uropatogeny a jejich následné ascendentní zanesení do močového měchýře přes močovou trubici. Tuto teorii podporuje skutečnost, že 68–77 % reinfekcí je způsobeno kmeny *Escherichia coli* geneticky nerozeznatelnými od kmene, který vyvolal předchozí epizodu UTI (4).

Standardní postupy léčby UTI a prevence jejich následné recidivy představují krom režimových opatření a imunobioterapie především antimikrobiální terapie v terapeutické a profylaktické dávce. Rostoucí rezistence na antibiotika spolu s potenciálními nežádoucími účinky této terapie však vytváří tlak na vznik nových léčebných strategií (5, 6).

Role glykosaminoglykanové (GAG) nebo též mukopolysacharidové vrstvy, jakožto složky ochranné bariéry na povrchu urotelu, byla prokázána na zvířecích modelech již v 70. letech (7). Jednou z prvních molekul z této skupiny, která byla léčebně použita s cílem obnovení popsané přirozené bariéry, byla kyselina hyaluronová (8). 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 (9). Ve výsledku tak byla vytvořena teorie dominového efektu. Na jeho počátku je narušení GAG vrstvy například vlivem bakteriálních toxinů (10). 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 (11).

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 (12).

Cílem této studie bylo prokázat efekt preparátu Flaveran®. Flaveran® je roztok nízkomolekulární-

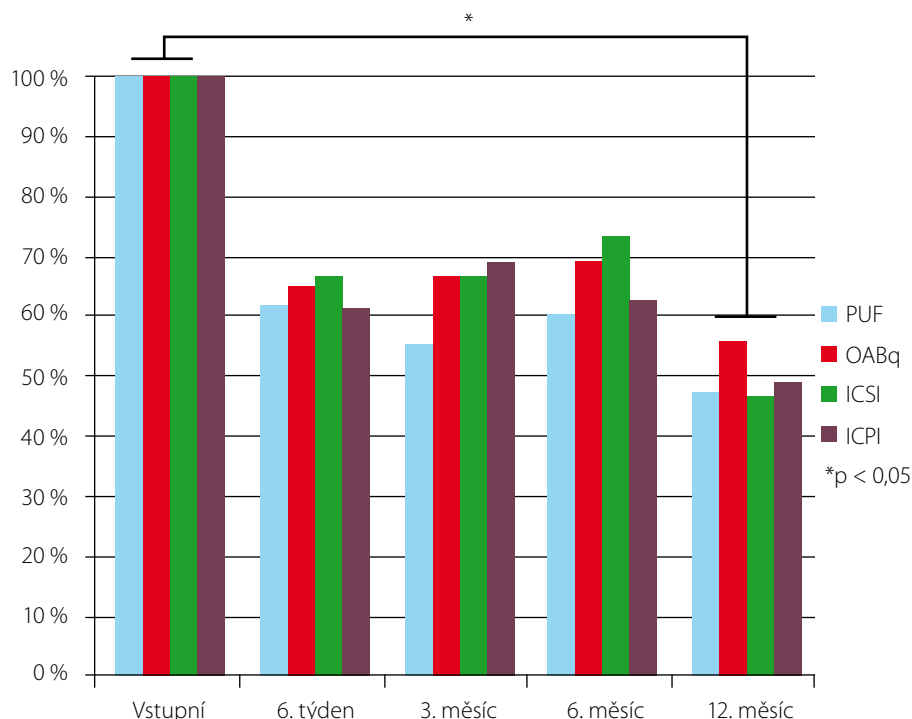
ho hyaluronátu sodného určený k ochraně sliznic močového měchýře a močové trubice. Naším záměrem bylo prokázat tento efekt v podobě prevence symptomatických uroinfektů a ve snížení tíže doprovázejících příznaků dolních močových cest (LUTS) i v ambulantních podmínkách našeho pracoviště.

SOUBOR PACIENTŮ (MATERIÁL) A METODA (METODIKA)

V rámci náboru do studie byly zařazeny pacientky s diagnózou recidivující cystitidy, která byla definována v souladu s doporučeními Evropské urologické asociace (EAU) jako tři kultivačně potvrzené epizody cystitidy za jeden rok nebo dvě symptomatické infekce za posledních šest měsíců. Dalšími kritérii pak bylo ženské pohlaví a premenopauzální věk. Kritéria vylučující zařazení do studie představovalo těhotenství, imunologem prokázaný imunodeficit, neurogenní měchýř (míšň léze, demyelinizační onemocnění apod.) a předchozí intravezikální instilační léčba. Nábor probíhal od 01/2018 do 01/2019.

Při vstupním vyšetření bylo krom získání důkladné osobní anamnézy provedeno celkové fyzikální vyšetření, kompletní ultrasonografické vyšetření urotraktu se zaměřením na postmikční reziduum, kultivační vyšetření moče, kalibrace uretry a diagnostická cystoskopie s odběrem slizniční biopsie. Před kalibrací uretry pacientky absolvovaly uroflowmetrické vyšetření. V případě, že udávaly urgentní symptomatologii i v období mimo akutní uroinfekt, byla vyšetření dále doplněna o invazivní urodynamické vyšetření v podobě plnicí cystometrie. V rámci vstupních vyšetření byla vyžadována i kontrola u registrujícího gynekologa s kultivačním vyšetřením vaginálních výtěrů.

Před zahájením léčby všechny zařazené pacientky vyplnily validované dotazníky Pelvic Pain, Urgency, and Frequency (PUF), OverActive Bladder syndrom questionnaire (OABq), Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) a Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI). Vůči získaným vstupním hodnotám pak byl porovnáván efekt terapie na LUTS. Samotná terapie pak probíhala



Graf 1. *Percentuálně vyjádřené průměrné hodnoty jednotlivých dotazníků vůči vstupním hodnotám, včetně výsledků statistické analýzy rozdílů mezi vstupními dotazníky a dotazníky 12. měsíc (Wilcoxon test)*

Chart 1. *Relative mean values of validated questionnaires compared to the baseline values. Monitoring happened at 6th week, 3rd, 6th and 12th month. Results of statistical analysis of difference between baseline questionnaires and final questionnaires are included (Wilcoxon test)*

Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI), Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI), Pelvic Pain, Urgency, and Frequency (PUF), Overactive bladder syndrom questionnaire (OABq)

v podobě deseti ambulantních aplikací 100 mg hyaluronátu sodného v 50 ml roztoku Flaveran® (jedno balení) přes zavedený jednorázový močový katétr 12 Ch do vyprázdněného měchýře. Výrobce následně doporučuje udržet přípravek v měchýři po dobu minimálně 30 minut. Pacientky tak po aplikaci odcházely domů a při následné kontrole oznámily čas do první mikce po aplikaci. Ve všech případech byl interval delší než 60 minut. Mezi jednotlivými aplikacemi byly týdenní rozestupy a byly podány tak, aby neinterferovaly s menstruačním cyklem pacientek. Celková délka terapie tedy představovala deset týdnů.

Kontroly s opětovným vyplněním dotazníků, kontrolním kulturačním vyšetřením moče, fyzikálním vyšetřením a ultrasonografickou kontrolou postmikčního rezidua se odehrály 6. týden, 3., 6. a 12. měsíc od zahájení terapie. Změny v hodnocení dotazníků byly statisticky analyzovány pomocí Wilcoxonova neparametrického testu. Hladina významnosti byla definována jako $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

V období 01/2018 až 01/2019 bylo zařazeno sedm pacientek ve věku 22 až 44 let. Medián doby, po kterou se léčily pro recidivující uroinfekty byl čtyři roky. Všechny zařazené pacientky byly již minimálně jednou léčeny dlouhodobou antibiotickou profylaxií a imunoprofylaxií, a to buď s žádným, nebo pouze krátkodobým efektem. V rámci základních vstupních vyšetření bylo u tří pacientek doplněno invazivní urodynamické vyšetření, z toho u jedné byl paradoxně zjištěn idiopatický hyposenzitivní vysokokapacitní měchýř bez poruchy kontraktility a s minimálními postmikčními rezidui do 20 ml. U čtyř pacientek byla vstupně zjištěna asymptomatická bakteriurie, která byla před zahájením instilací přeléčena antibiotiky. Samotné aplikace probíhaly zcela bez komplikací a za celou dobu nebyly zaznamenány komplikace související s touto léčbou. Kontrolní dotazníky a kulturační vyšetření moče byly

Tab. 1. Konkrétní hodnoty z jednotlivých validovaných dotazníků, rozdělené dle pacientek a času kontroly, pacientka číslo 4 byla ze závěrečné statistické analýzy vyřazena

Tab. 1. Actual values of validated questionnaires sorted by patient and visit. Monitoring happened pretreatment at 6th week, 3rd, 6th and 12th month; patient number 4 was excluded from the final statistical analysis

	Vstupně				6. týden				3. měsíc				6. měsíc				12. měsíc			
	PUF	OABq	ICSI	ICPI	PUF	OABq	ICSI	ICPI	PUF	OABq	ICSI	ICPI	PUF	OABq	ICSI	ICPI	PUF	OABq	ICSI	ICPI
1.	16	41	2	6	8	45	1	1	9	48	4	6	7	33	1	1	7	33	2	2
2.	30	158	15	13	15	52	7	6	10	44	4	4	19	88	10	8	11	33	7	5
3.	16	77	4	5	7	75	2	3	7	74	3	4	8	67	3	4	0	37	0	0
4.	21	154	16	16	4	38	2	2	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
5.	15	102	5	7	12	83	4	5	9	68	3	5	6	50	3	4	7	60	3	2
6.	15	101	4	8	11	50	4	5	11	83	4	5	11	80	4	4	12	80	2	5
7.	10	95	4	10	10	70	5	10	11	67	5	10	11	80	4	10	12	80	2	10

odebírány v předem stanovených intervalech 6. týden, 3., 6. a 12. měsíc od zahájení instilací. Jedna z účastnic byla po sedmé aplikaci z dalšího sledování vyřazena z důvodu non-compliance.

Pokles tíže příznaků byl zřetelný již při první kontrole (graf 1, tab. 1). Celkové bodové rozmezí přitom představovalo 0–34 bodů pro PUF, 33–197 bodů pro OABq, 0–17 bodů pro ICSI a 0–16 bodů pro ICPI. K signifikantnímu poklesu průměrných hodnot dotazníků došlo při poslední kontrole 12. měsíc, PUF (o 52 %, $p < 0,05$), OABq (o 44 %, $p < 0,05$), ICSI (o 53 %, $p < 0,05$), ICPI (o 51 %, $p < 0,05$).

Efekt léčby na snížení frekvence recidiv symptomatického uroinfektu byl zřejmý průkazem pouze jediné epizody UTI za celou dobu sledování. Asymptomatická bakteriurie byla prokázána u dvou pacientek. Všechny tři epizody se odehrály s odstupem minimálně tří měsíců po aplikacích přípravku Flaveran® a neinterferovaly tak s námi stanoveným léčebným schématem. Ve všech případech byla situace vyřešena krátkodobou antibiotickou kúrou s dobrým efektem a negativním kontrolním kultivačním vyšetřením moče.

DISKUZE

Infekce močových cest představují nejčastější bakteriální infekce, přičemž ženy jsou postiženy častěji než muži. Každá epizoda uroinfektu u premenopauzální ženy představuje v průměru 2,4 dne omezení fyzické aktivity, 1,2 dne mimo práci a 0,4 dne klidu na lůžku (2). V USA dosáhl počet hospitalizací

pro uroinfekt zhruba 400 000 za rok 2011, s předpokládanými náklady 2,8 miliardy dolarů. Ženy tvořily 71,4 %. Mezi roky 1998 a 2011 to pak představuje 52% nárůst incidence hospitalizací z této indikace. Simmering et al. vidí, jako možnou příčinu tohoto nárůstu zvyšující se bakteriální rezistence vůči perorálním antibiotickým preparátům. Pacienty s jinak mírným průběhem není možné léčit jinak než za hospitalizace parenterálními antibiotiky (13).

Standardní léčba UTI a prevence jejich recidiv je primárně postavena na antibiotické terapii, která s sebou přináší nejen výše zmíněné riziko rostoucí rezistence mezi uropatogeny, ale i riziko nežádoucích účinků léčby samotné. Albert X et al. ve své metaanalýze udává efektivitu profylaktického podávání antibiotika po dobu jednoho roku na prevenci recidiv UTI v podobě relativního rizika $RR = 0,15$. Tato terapie má však relativní riziko $RR = 1,58$ vzniku závažných nežádoucích účinků, převážně v podobě gastrointestinálních příznaků a slizničních kandidóz, vedoucích k přerušení léčby (14). Tyto údaje dále zesilují potřebu nových terapeutických přístupů.

Naše pracoviště postupuje v souladu s obecnými doporučeními. U pacientek s recidivujícími UTI po vyloučení organické příčiny onemocnění zahajujeme dlouhodobou profylaktickou terapii perorálními a intravaginálními antibiotickými preparáty spolu s imunomodulační léčbou. Zkušenosti s instilační terapií GAG s cílem obnovit tuto narušenou vrstvu byly omezeny na jejich použití u pacientů s míšňí lézí. Rejchrt et al. prokázali na omezeném souboru pacientů efekt nejen na pokles frekvence symptomatických uroinfektů, ale i na pokles frekvence

asymptomatické bakteriurie. Vedlejším nálezem pak byla regrese multirezistence patogenů (15).

V rámci naší studie bylo snahou zdokumentovat zkušenosti s použitím roztoku GAG u pacientek s recidivujícími UTI. Byly tak zařazeny ženy primárně splňující definici recidivujících uroinfektů dle EAU. Zařazeny byly pouze premenopauzální pacientky k vyloučení možného vlivu snížené hladiny estrogenů. V budoucnu by jistě přicházely v úvahu studie kombinující efekt jak instilační GAG terapie, tak estrogen substituční terapie, která sama o sobě nabízí slibné výsledky (16, 17). Ačkoliv se nejednalo o zařazující kritérium, snahou bylo podat léčbu pouze dobře motivovaným pacientkám na základě vstupního pohovoru. Všechny měly za sebou již minimálně jednu dlouhodobou kúru antibiotiky v profylaktické dávce spolu s imunomodulační léčbou bakteriálními lyzáty. Z tohoto pohledu nelze zcela vyloučit podíl pozitivního zkreslení ze strany pacientek při vyplňování validovaných dotazníků. Dal by se tak částečně vysvětlit i výrazný pokles hodnot tíže LUTS při první kontrole šestý týden od zahájení terapie (Tab. 1). Během následných kontrol k takovému poklesu již nedocházelo. Nicméně obdobný vývoj stran tíže příznaků byl viditelný i u zahraničních prací, z nichž některé byly placebem kontrolované (11, 18).

Hodnocení efektu léčby tedy nebylo opřeno pouze o sledování četnosti epizod UTI či intervalů mezi nimi, ale bylo rozšířeno o sledování tíže LUTS pomocí validovaných dotazníků. Vycházelo se z práce Arya et al., která prokázala přítomnost iritační mikční symptomatologie u pacientek s recidivujícími UTI i v období mimo symptomatické uroinfekce (19).

Během studie jsme nezaznamenali žádný nežádoucí účinek. Částečně tak může jít o vliv malého

souboru pacientů, nicméně v dostupné literatuře nejsou nežádoucí účinky vyplývající ze samotné invazivity výkonu nějak časté. Goddard a Janssen ve své metaanalýze zdokumentovali, že z celkového počtu 800 pacientů byla mírná až střední iritační symptomatologie popsána u 116 pacientů. Léčba pomocí nesteroidních antiflogistik pak byla nezbytná pouze u 29 z nich (12).

Většina prací řešících tuto problematiku využívala preparáty kombinující více molekul. Nejčastěji se jednalo o kyselinu hyaluronovou (HA) s chondroitin sulfátem (CS). Toto bylo zohledněno i ve výše zmíněné metaanalýze, jejíž doporučení se týká primárně kombinovaných preparátů. Gülpinar et al. však ve své studii porovnávaly efekt preparátu HA vs. HA+CS při léčbě intersticiální cystitidy neshledal statisticky významný rozdíl (20).

Limitací této studie tak zůstává omezený soubor pacientek a absence kontrolní skupiny. Nicméně i s ohledem na v poslední době rostoucí počet dobře designovaných studií zabírajících se touto problematikou představuje instilační léčba pomocí GAG resp. přípravkem Flaveran® terapeutickou možnost (18, 21).

ZÁVĚR

Terapie recidivujících uroinfektů a s tím spjatých příznaků dolních močových cest pomocí intra-vezikálních aplikací GAG prokázala efekt v obou námi sledovaných kritériích. Byla tak na našem pracovišti zařazena do spektra léčebných modalit u pacientek, kde byly vyloučeny organické příčiny onemocnění a standardní léčebné modalit měly žádný anebo pouze minimální účinek.

LITERATURA

1. **Foxman B.** Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1 A: 5S–13S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9.
2. **Ronald A.** The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1 A: 14S–19S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01055-0.
3. **Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al.** Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151(12): 1194–1205. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010170.
4. **Gupta K, Trautner BW.** Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013; 346: f3140. Published 2013 May 29. doi: 10.1136/bmj.f3140.

5. **Poršová M, Kolombo I, Porš J, Pabišta R.** Možnosti prevence recidivujících infekcí močových cest. *Urolog. praxi* 2006; 5: 204–209.
6. **Ciani O, Arendsen E, Romancik M, et al.** Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case – control study. *BMJ Open* 2016; 6: e009669. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009669.
7. **Parsons CL, Greenspans C, Mulholland S.** The primary antibacterial defense mechanism of the bladder. *Invest Urol* 1975; 13: 72–76.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **Cicione A, Cantiello F, Ucciero G, et al.** Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(9–10): E721–E727. doi: 10.5489/cuaj.1989.
12. **Goddard JC, Janssen DAW.** Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018; 29(7): 933–942. doi: 10.1007/s00192-017-3508-z.
13. **Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, Polgreen LA, Polgreen PM.** The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998–2011. *Open Forum Infect, DiS.* 2017; 4(1): ofw281. Published 2017 Feb 24. doi: 10.1093/ofid/ofw281.
14. **Albert X, Huertas I, Pereiró II, et al.** Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2004(3): CD001209. doi: 10.1002/14651858.CD001209.pub2.
15. **Rejchrt M, Havlová K, Kříž J.** Prevence recidivujících uroinfekcí intravezikální instilací kyseliny hyaluronové a chondroitinsulfátu u pacientů po míšním poranění. *Urol. praxi* 2015; 16: 43.
16. **Erikse BA.** Randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(5): 1072–1079. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70597-1.
17. **Raz R, Stamm WE.** A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329(11): 753–756. doi: 10.1056/NEJM199309093291102.
18. **Damiano R, Quarto G, Bava I, et al.** Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial [published correction appears in *Eur Urol*. 2011 Jul; 60(1): 193]. *Eur Urol* 2011; 59(4): 645–651. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.039.
19. **Arya LA, Northington GM, Asfaw T, Harvie H, Malykhina A.** Evidence of bladder oversensitivity in the absence of an infection in premenopausal women with a history of recurrent urinary tract infections. *BJU Int.* 2012; 110(2): 247–251. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10766.x.
20. **Gülpınar O, Kayış A, Süer E, et al.** Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(9–10): E610–E614. doi: 10.5489/cuaj.2036.
21. **De Vita D, Giordano S.** Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: a randomized study. *Int Urogynecol J* 2012; 23(12): 1707–1713. doi: 10.1007/s00192-012-1794-z.

Metastáza karcinomu prostaty do varlete

Prostate carcinoma metastasis to the testis

Jaroslav Novotný¹, Vladimír Šámal^{1,2}, Jan Mečl¹

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

²Urologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

Došlo: 23. 7. 2020

Přijato: 6. 9. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Jaroslav Novotný

Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Husova 357/10, 460 63 Liberec

e-mail: jaroslav1novotny@seznam.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Novotný J, Šámal V, Mečl J. Metastáza karcinomu prostaty do varlete.

Karcinom prostaty (KP) nejčastěji metastazuje do pánevních lymfatických uzlin a skeletu, méně častěji pak do plic a jater. Metastáza do varlete patří mezi raritní. Toto postižení bývá většinou jednostranné a vyskytuje se u starších mužů. Prezentujeme kazuistiku pacienta, kde metastáza KP do varlete byla jedním z projevů onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty, metastáza do varlete, komplikace, infekce.

SUMMARY

Novotný J, Šámal V, Mečl J. Prostate carcinoma metastasis to the testis.

In most cases, prostate carcinoma metastasizes into pelvic lymph nodes, and into skeleton; less frequently into lungs and liver. Testis metastasis is rare. The disease is usually unilateral and occurs by elderly males. Here we present a case history of a patient, where a prostate carcinoma metastasizing into a testis was one of the symptoms of the disease.

KEY WORDS

Prostate carcinoma, testis metastasis, complications, infection.

.....

ÚVOD

Karcinom prostaty je nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů a po karcinomu plic druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Jeho incidence stoupá s věkem, s maximem v 7. a 8. dekádě. Ročně je v České republice diagnostikován karcinom prostaty asi u 7 300 mužů (1). U většiny pacientů je onemocnění diagnostikováno v časném stadiu, zhruba 20 % pacientů přichází v pokročilém stadiu onemocnění. Takto vysoká detekce časných stadií je dána rozšířením sledování hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v klinické praxi. Karcinom prostaty nejčastěji metastazuje do pánevních lymfatických uzlin, skeletu a plic. Méně často metastazuje do jater, ledvin, nadledvin, vzácně do varlat.

KAZUISTIKA

Pacient, 68 let, léčený hypertonik, diabetik, byl vyšetřen u ambulantního urologa pro symptomy dolních močových cest. Do nemocnice byl odeslán k provedení transrektální ultrasonografie (TRUS) a biopsie prostaty s nálezy: PSA 65 ug/l, elevací renálních parametrů: urea 8,1 mmol/l, kreatinin 158 μmol/l, per rektum: prostata tužší, zvětšená, špatně ohraničená, v oblasti pravého laloku hmatné vyklenutí, bez jasné fluktuace. Výpočetní tomografie břicha s kontrastní látkou zobrazila výrazně zvětšenou prostatu vyklenující se do rekta, suspektní prorůstání do rekta a spodiny močového měchýře, zvětšený pravý semenný váček, zvětšenou uzlinu podél ilického svazku v krátké ose o rozměru 18 mm a sraštělou pravou ledvinu. Pravá ledvina vylučuje, levá ledvina je kompenzatorně zvětšená. V ambulantním režimu byla provedena TRUS, biopsie prostaty v antibiotické cloně 1,5 g cefuroximu, který byl aplikován perorálně před vyšetřením. TRUS: prostata 60 mililitrů, špatně ohraničená, nehomogenní, v oblasti pravého váčku patrné hypoechogenní cystické ložisko velikosti 50 × 60 × 20 mm. Provedli jsme biopsii prostaty s odběrem deseti vzorků a punkci tekutinového ložiska s aspirací starosanguinolentně zbarvené řídké tekutiny, která byla odeslána na mikrobiologické vyšetření. Pacienta jsme zaléčili Amoksiklavem, 1 g po 8 hodinách, a po vyšetření byl dimitován do domácí péče. Před vyhodnocením histologie byl pacient hospitalizován na interní jednotce intenzivní péče pro akutní renální selhání. Při příjmu byly v laboratorním vyšetření prokázány hodnoty: urea 70,4 mmol/l, kreatinin 1 763 μmol/l, K 8 mmol/l, CRP 54 mg/l. Zevní genitál byl při příjmu klidný, varlata bilaterálně bez hmatné patologické rezistence. Při sonografii byl močový měchýř prázdný, ledviny bilaterálně bez dilatace kalichopánvičkového systému, pravá ledvina sraštělá, levá ledvina zvětšená. Vzhledem k anurii při absenci obstrukce močových cest byla zahájena akutní hemodialýza, infuzní a ATB terapie infekce močových cest ampicilinem aplikovaném intravenózně 3 g po 6 hodinách. Hemodialýza byla provedena celkem sedmkrát. Stav byl uzavřen jako renální selhání prerenální etiologie při infekci mo-

čových cest. Během hospitalizace došlo k rozvoji pravostranné orchiepididymitidy. Lokální nález na skrotu i přes antibiotickou terapii progredoval do obrazu abscedující orchiepididymitidy. Pacienta jsme indikovali k pravostranné orchiektomii. Histologie z prostaty prokázala acinární adenokarcinom GS 4+3, histologie pravého varlete překvapivě s nálezem metastázy acinárního adenokarcinomu prostaty a akutní hnisavé orchiepididymitidy. Z pravého varlete a punktátu pravého semenného váčku byla vykultivována *Escherichia coli*, kvalitativně dobře citlivá na běžná antibiotika. Pacient byl propuštěn šestý pooperační den s hladinou kreatininu 308 mmol/l. Na doplněné scintigrafii skeletu nebyla prokázána patologická ložiska. Nález jsme uzavřeli jako generalizovaný karcinom prostaty cT4N1M1c. U pacienta byla zahájena hormonální terapie analogem LHRH. Po třech měsících terapie poklesl PSA na 0,638 μg/l, po šesti měsících na 0,52 μg/l. Pro zlepšení lokální kontroly onemocnění byla provedena radioterapie prostaty a malé pánve dávkou 78 Gy. Pacient je nyní dva roky po léčbě na pokračující hormonální terapii v klinicky dobrém stavu s hladinou PSA 0,026 μg/l a kreatininu 173 μmol/l.

DISKUZE

Metastatické postižení varlat solidními tumory je poměrně vzácné, zatímco u hematologických malignit se jedná o poměrně běžný jev. Leukemická infiltrace varlat se vyskytuje až u 65 % pacientů s akutní leukemií a u 40 % pacientů s chronickou leukemií (2). Metastázy solidních tumorů bývají většinou jednostranné, zatímco leukemická infiltrace bývá oboustranná. Do varlat může metastazovat celá řada solidních tumorů. Nejčastěji se jedná o karcinom prostaty, žaludku, střeva, ledviny (3). Relativně vyšší frekvence záchytu karcinomu prostaty ve varlatech je spojována s rutinním vyšetřováním preparátů po orchiektomii provedené v rámci androgenní blokády. Johansson a Lannes zjistili, že 4 % metastáz do varlat se vyskytují náhodně během orchiektomie u pokročilého karcinomu prostaty (4). Metastatické postižení varlat se vyskytuje zejména u starších pacientů, zatímco

primární nádory varlat se vyskytují nejčastěji mezi 15.–35. rokem života, kde tvoří nejčastější nádorové onemocnění mužů. První případ metastazování karcinomu prostaty do varlat byl popsán Semansem v roce 1938 (5). Ve velké pitevni studii pacientů starších 40 let bylo v letech 1967 až 1995 provedeno 19 316 patologicko-anatomických pitev. Bubendorf a kolektiv analyzovali zprávy od 1 589 pacientů s karcinomem prostaty, 35 % z nich mělo hematogenní metastázy, nejčastěji postihující kosti (90 %), plíce (46 %) a játra (25 %), metastázy ve varlatech byly nalezeny pouze v 0,5 % (6).

Obecně jsou akceptovány čtyři cesty metastatického šíření nádorových buněk do varlat: retrográdní žilní proudění, arteriální embolizace, kanalikulární šíření přes ductus deferens a retrográdní lymfatické šíření. Retrográdní lymfatické šíření je způsobeno postižením chlopní lymfatických cév, při jejich okluzi či dilataci, při šíření nádoru do mizních cév, nebo retroperitoneálních mizních uzlin.

Důvodem nízkého výskytu metastáz do varlat může být nízká teplota šourku, která představuje nepříznivé podmínky pro vznik metastáz (7). Dalším důvodem je také krevní testikulární bariéra ze Sertoliho buněk. Proč některé nádorové buňky mohou tuto bariéru snáze narušit, není jasné (8). Grignon

jako důležitý faktor nízkého výskytu metastáz do varlat uvádí jejich anatomickou lokalizaci mimo hlavní lymfatické a krevní cesty (9).

Při transrektální biopsii prostaty pronikají střevní bakterie do tkáně prostaty. Nejčastěji se jedná o *Enterococcus faecalis* a anaerobní druh *Bacteroides*. Tyto bakterie většinou nezpůsobují větší klinické příznaky. Při rozvinutí uroinfekce či sepse je většinou vykultivována *Escherichia coli* (10). Při transrektální biopsii prostaty se standardně používá antibiotická profylaxe. Většina pracovišť používá chinolony, které dobře pronikají do prostatické tkáně a mají vysokou účinnost. Dle doporučení European Medicines Agency by se již neměly při profylaxi chinolony používat.

ZÁVĚR

Metastatické nádory varlat, s výjimkou lymfomů a akutní lymfocytární leukemie, jsou vzácné.

Metastáza KP do varlete je obecně považována za příznak pokročilého onemocnění. Klinicky manifestující se metastáza do varlete je extrémně vzácná, ale je nutno na ni pomýšlet v rámci diferenciální diagnostiky expanzivního procesu šourku u starších mužů.

LITERATURA

1. Novotvary 2016 ČR. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2016: 12–13.
2. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. vyd. 1. Praha: Galén 2005; 483–484.
3. Macík D, Křejič E, Staník M, Doležel J. Krvácení do skrota jako první příznak metastazování karcinomu prostaty do nadvarlete. Ces Urol 2012; 16: 121–124.
4. Johansson JE, Lannes P. Metastases to the spermatic cord, epididymis and testicles from carcinoma of the prostate five cases. Scand J Urol Nephrol 1983; 17(2): 249–251.
5. Semans JH. Carcinoma of the prostate with metastases to the testes. J Urol. 1938; 40: 524–529.
6. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol 2000; 31(5): 578–583.
7. Palička L, Domes L. Karcinom žaludku metastazující do obalů varlete a nadvarlete. Ces Urol 2005; 9: 44–49.
8. Fink C, Weigel R, Hembes T, et al. Altered expression of ZO-1 and ZO-2 in Sertoli cells and loss of blood-testis barrier integrity in testicular carcinoma in situ. Neoplasia 2006; 8(12): 1019–1027.
9. Grignon DJ, Shum DT, Hayman WP. Metastatic tumours of the testes. Can J Surg 1986; 29(5): 359–361.
10. Zámečník L, Novák K, Šafařík L, Stolz J. Antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty. Urolog. Praxi 2003; 2: 46–48.

Parciální amputace penisu jako léčba verukózního karcinomu

Partial amputation of penis as a treatment for verrucous carcinoma

Iveta Štrajtová, Rostislav Kuldán

Urologické oddělení, Městská nemocnice, Ostrava

Došlo: 20. 6. 2020

Přijato: 27. 7. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Iveta Štrajtová

Urologické oddělení Městské nemocnice

Nemocniční 898/20 A

728 80 Ostrava

e-mail: iveta.strajtova@email.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Článek vznikl bez podpory grantu.

SOUHRN

Štrajtová I, Kuldán R. Parciální amputace penisu jako léčba verukózního karcinomu.

V této kazuistice prezentujeme 72letého muže vyšetřeného na našem pracovišti pro fimózu s náhodným nálezem verukózního karcinomu penisu. Tento vzácný typ karcinomu se projevuje především exofyticky destruktivním růstem a rizikem lokálních recidiv po nedostatečně radikálním chirurgickém odstranění léze. Po zvážení míry postižení penisu a vzhledem k non-compliance pacienta včetně jeho vlastních preferencí jsme zvolili jako metodu volby parciální amputaci penisu. Po výkonu dochází ke zhojení rány, pacient je následně bez recidivy tumoru.

KLÍČOVÁ SLOVA

Verukózní karcinom, penis, parciální amputace, recidiva.

SUMMARY

Štrajtová I, Kuldán R. Partial amputation of penis as a treatment for verrucous carcinoma.

In this case report, we present a 72-year-old man examined in our workplace for phimosis with an incidental finding of penile verrucous carcinoma. This rare type of carcinoma is characterized primarily by exophytic and destructive growth and the risk of local recurrence after insufficient surgical removal of the lesion. After considering the degree of penile involvement and with respect to non-compliance of the patient, including his preferences, we chose partial penile amputation as the method of choice. After the surgery, the wound healed, and the patient is subsequently without recurrence of the tumor.

KEY WORDS

Verrucous carcinoma, penis, partial amputation, recurrence.

.....

ÚVOD

Verukózní karcinom penisu (VC) je léze nemající souvislost s HPV, dříve často směřována s jednotkou

Buschke-Löwensteinův nádor, který se ovšem podle platné klasifikace řadí mezi low risk HPV indukované léze. VC je vzácná dobře diferencovaná varianta dlaždicobuněčného karcinomu. Poprvé jej popsal Ackerman v roce 1948 v ústní dutině, kde se spolu s penisem, anem a vulvou také může vyskytovat. Podle některých zdrojů je srovnatelná s histologickou jednotkou condyloma giganteum (1), která ale na rozdíl od VC nevykazuje maligní znaky a není tudíž řazena mezi karcinomy. Toto rozdělení je však do jisté míry arteficiální, rozdíl mezi oběma histologickými jednotkami je čistě akademický.

Makroskopicky se jedná o rychle, expanzivně rostoucí exofyt, který tvoří rozpadající se páchnoucí nekrózy a invaduje do okolních tkání, které destruuje. Téměř nikdy nemetastazuje, avšak při pouhé tkáně šetřící excizi má tendenci lokálně recidivovat. Tumor je radiorezistentní (1, 2). Vyskytuje se ve 3–8 % všech malignit penisu (3).

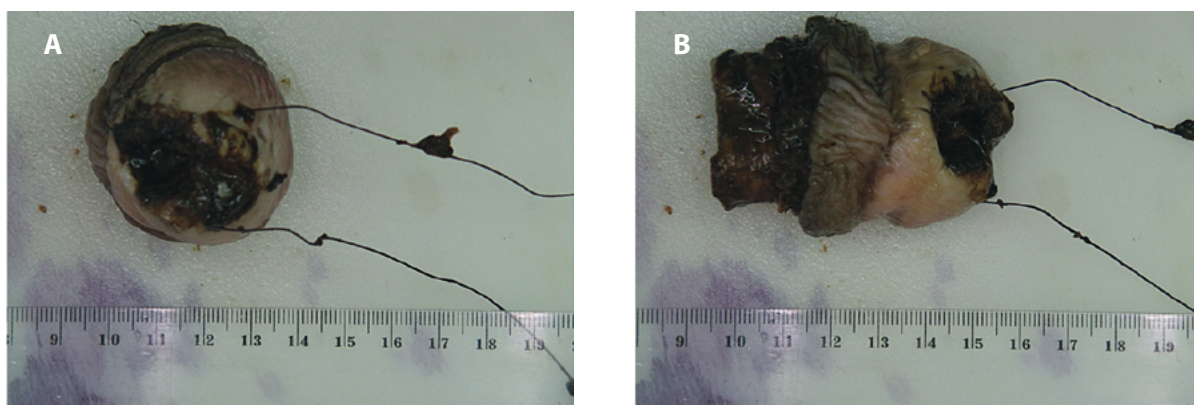
KAZUISTIKA

Kazuistika pojednává o 72letém muži, který byl na našem pracovišti vyšetřen pro fimózu s výrazným bolestivým otokem předkožky, trvajícím několik měsíců. Taktéž zaznamenal občasný běložlutý výtok z předkožkového vaku. Z urologické anamnézy podstoupil v roce 2013 transuretrální resekci tumoru močového měchýře s histologickým závěrem low grade uroteliálního karcinomu, dále

taktéž v roce 2013 resekci pravé ledviny pro angio-myolipom a v roce 2017 meatotomii pro strikturu zevního ústí uretry. Pacient nebyl zcela compliantní, dohodnuté kontroly plnil sporadicky.

Pacient byl indikován k cirkumcizi, v jejímž průběhu jsme zaznamenali exofyticky rostoucí květákovitý tumor velikosti 3 cm v oblasti frenula a v těsné blízkosti zevního ústí uretry s endofyticky se táhnoucím infiltrátem směřujícím proximálně podél uretry. Z míst tumoru jsme provedli probatorní excizi několika vzorků k histologickému vyšetření. Patologický rozbor vyslovil podezření na některou z lézí spektra condyloma giganteum s možností až malignity ve smyslu verukózního karcinomu se zaznamenaným endofyticky expanzivním růstem a bez přítomnosti koilocytárních atypií. Konzultačním vyšetřením na vyšším pracovišti byl potvrzen histologický nález verukózního karcinomu. Cílená imunohistochemická analýza p16, p53 a ki-67, kde p16 exprese je v limitech histologické normy, taktéž hovoří pro VC, jelikož pozitivita p16 proteinu by znamenala přítomnost HPV léze. Mimo to byl zachycen ve tkáních i lichen sclerosus a různě intenzivní zánětlivá celulizace.

Z důvodu výrazného postižení glandu, a především pro endofyticky se šířící infiltrát podél uretry, jsme zvolili jako léčebnou metodu parciální amputaci penisu. Resekční linii jsme vedli ve vzdálenosti 5 mm od makroskopicky viditelného a hmatného okraje tumoru (Obr. 1a–b). Definitivní histologie potvrzuje verukózní karcinom kategorie pTa bez cévní a neurogenní invaze a bez postižení spon-



Obr. 1 a–b. Amputát distální části penisu; je patrný klínovitý defekt po předchozí excizi vzorku tumoru

Fig. 1 a–b. An amputate of the distal part of the penis; a wedge-shaped defect is evident after previous excision of the tumor sample

giózního tělesa. Tumor nedosahoval k resekcčním okrajům. Ke kompletnímu zhojení rány dochází za měsíc od operace, hojení je primární, délku hojení do jisté míry ovlivňuje obezita pacienta se sklonem k extenzivnímu pocení. Před ani po operaci nebyly palpačně hmatné tříselné uzliny, CT břicha taktéž neprokazuje lymfadenopatii či metastatické postižení. Pacient je nadále ambulantně dispenzarizován na našem pracovišti. V době vzniku tohoto článku se jedná o jeden rok od operace, pacient bude pro další urologické komorbidity nadále ve sledování. Klinicky je bez potíží, bolesti vymizely. Penis je nyní jeden rok bez recidivy onemocnění.

DISKUZE

Verukózní karcinom zastává v oblasti malignit penisu rozporuplné postavení vyplývající jednak z nepříliš častého výskytu tohoto onemocnění, a tudíž z malého počtu případů, jednak ze specifického histopatologického obrazu a chování tumoru. Dle platných guidelines je doporučeno pro nižší T kategorie karcinomu (Tis, Ta, T1–2) použití tkáně šetřících chirurgických metod, jako je široká excize ložiska s cirkumcizí, v případě výraznějšího postižení glandu pak glansektomie. U malých a lokalizovaných tumorů lze uplatnit i nechirurgické metody, jako je zevní radioterapie a brachyterapie a laserablace. Management chirurgického postupu se řídí velikostí a lokalizací tumoru, stagingem a gradingem, histologií a v neposlední řadě přáním pacienta (3).

Vzhledem ke shodě panující v biologickém chování VC, kdy tento tumor téměř nikdy nemetastazuje a roste především expanzivně a lokálně destruktivně, se přístup k léčbě tohoto tumoru ve většině případů vztahuje na maximální šetření tkání penisu a excizi ložiska s následnou dispenzarizací a časnou detekcí lokální recidivy. I přes snahu o nemutilující výkony musí být dodrženy chirurgicky negativní okraje v šířce 3–8 mm dle gradingu tumoru (3). Vzhledem k rediorezistenci tohoto typu tumoru nejsou nechirurgické modalitě uplatňovány.

V případech, kdy byla zaznamenána recidiva po cirkumcizi, resp. lokální excizi ložiska, které se po histopatologickém rozboru ukázalo jako VC, bylo nutno

provést v prvním případě parciální amputaci penisu pro výrazný rozsah postižení glandu a distální třetiny penisu (4), a ve druhém případě glansektomii (5). V těchto dvou konkrétních případech byla recidiva tumoru zaznamenána po třech letech (4), resp. po třech měsících (5), přičemž v obou případech bylo původní odstranění ložiska kompletní. Za zmínku stojí, že pacient, u něž došlo k růstu ložiska po třech letech, nevyhledal lékaře ještě následujících pět let z důvodu studu a dostavil se k vyšetření až při výrazně pokročilém onemocnění. Tento fakt podporuje myšlenku, že chirurgicky konzervativní přístup lze upřednostnit u compliantních pacientů, u nichž očekáváme, že budou pravidelně dodržovat termíny kontrol k zachycení brzké recidivy.

Dle dalších zkušeností s několika zveřejněnými případy VC penisu byla jako první metoda léčby použita glansektomie (6, 7) s dobrými pooperačními výsledky a bez následné recidivy onemocnění. Tento rozsah chirurgické intervence se jeví jako dostatečně radikální a zároveň minimálně mutilující. V případě této kazuistiky jsme ovšem zvolili radikálnější přístup v podobě parciální amputace, a to především z důvodu hmatného tuhého infiltrátu, endofyticky se šířícího od makroskopicky viditelného tumoru proximálně podél uretry a velmi suspektního z tumorózní infiltrace. Z důvodu vyššího věku pacienta a jeho přidružených onemocnění se Mohsova mikrografická operace nejevila jako vhodné řešení.

Nejednoznačná shoda v léčbě VC panuje i v zahraniční literatuře, kdy některá pracoviště upřednostňují tkáně šetřící metody v podobě radikální excize (8), jiná prokazují pozitivní výsledky s dobrou prognózou na souboru pacientů po parciální či radikální operaci (9).

ZÁVĚR

V léčebném přístupu k VC penisu jako vzácně se vyskytující variantě dlaždicobuněčného karcinomu nepanuje zcela jasný konsenzus. Z doposud zveřejněných případů lze vysledovat reálné riziko lokální recidivy po tkáně šetřící chirurgické intervenci ve smyslu excize či cirkumcize v různém časovém rozmezí od primárního výkonu. Naopak glansek-

tomie zaznamenává dobré výsledky a je snahou ji upřednostnit před parciální či totální amputací penisu jako mutilujícím výkonem. Stále ovšem platí nutnost zachovat chirurgicky negativní okraje, a to i při excizích tohoto zdánlivě nepříliš agresivního typu karcinomu. Chirurgická metoda léčby VC by se měla taktéž řídit konkrétním případem, kdy by měla být zohledněna velikost a lokalizace tumoru, ale také osoba pacienta, jeho compliance pro budoucí pečlivé sledování ev. lokální recidivy, sexuální život

a psychologický postoj k amputačnímu výkonu. Po zvážení všech těchto hledisek jsme v tomto konkrétním případě přistoupili k parciální amputaci, kterou jsme odstranili celou lézi a minimalizovali tak riziko brzké recidivy u noncompliantního pacienta bez aktivního sexuálního života a s dobrou psychickou odezvou na operaci. V souhrnu tedy platí snaha o maximální šetření tkání, avšak parciální amputace má i v těchto histologických případech stále své místo.

LITERATURA

1. Kawaciuk I. Urologie. 1. ed. Praha: Galén 2009; 423.
2. Povýšil C, Šteiner I, et al. Speciální patologie. 2. ed. Praha: Galén 2007; 231.
3. Hakenberg OW (Chair), Compérat E, Minhas S, et al. EAU Guidelines. Guidelines on Penile cancer. Uroweb (online) 2020. <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/#6>.
4. Schneider H, Sokol L, Valanský L, et al. Verukózní karcinóm penisu – zriedkavý variant dlaždicovobunkového karcinómu. Ces Urol 2000; 2: 43–46.
5. Nevoralová Z, Drábek M, Pock L, et al. Verukózní karcinóm penisu. Dermatol. praxi 2014; 8(4): 154–156.
6. Hora M, Pizinger K, Bursa V, et al. Glansektomie v léčbě karcinomu penisu. Ces Urol 2011; 15(1): 15–23.
7. Klátil S. Glansektomie při léčbě verukózního karcinomu penisu. Urol. praxi 2016; 17(1): 32–34.
8. Philippou P, Kitsios C, Miliatou M, et al. Organ-Sparing Surgery for a Giant Verrucous Carcinoma of the Penile Shaft: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Urology 2019 [online]. Article ID 1537379, 4 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/1537379>.
9. Chen GX, Li ZH, Zhang XS, et al. Clinicopathological features and management of penile verrucous carcinoma. Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology 2018; 24(1): 62–66.

Arterio-ureterální píštěl – vzácná příčina masivní hematurie?

Arterio-ureteral fistula – a rare cause of gross haematuria?

Barbora Žemličková, Klára Havlová

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Došlo: 30. 6. 2020

Přijato: 31. 8. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Barbora Žemličková
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol,
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: barbora.zemlickova@fnmotol.cz

Střet zájmů: Prohlašuji, že v souvislosti s příspěvkem, jehož jsem autorem, nemám žádný střet zájmů.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Žemličková B, Havlová K. Arterio-ureterální píštěl – vzácná příčina masivní hematurie?

Arterio-ureterální píštěl je vzácná život ohrožující příčina masivní hematurie. Cílem práce je prezentovat dvě kazuistiky s touto komplikací. Oba případy spojuje přítomnost makroskopické hematurie, operace v oblasti pánve s následnou radioterapií, cévní a urologické výkony zahrnující pravidelné výměny stentu v anamnéze. Přestože se jedná o komplikaci vzácnou, zdá se, že její výskyt dle dostupných kazuistik není zcela raritní. Zároveň lze očekávat i nárůst její incidence vzhledem ke stárnutí populace a extenzivní léčbě onkologických pacientů související s prodloužením doby přežití a vyšším rizikem výskytu sekun-

dárních komplikací. V diagnostice je proto stěžejní na možnou přítomnost píštěle myslet a v terapii poté multioborový přístup zejména ve spolupráci s intervenčními radiology a cévními chirurgy.

KLÍČOVÁ SLOVA

Arterio-ureterální píštěl, makroskopická hematurie.

SUMMARY

Žemličková B, Havlová K. Arterio-ureteral fistula – a rare cause of gross haematuria?

Arterio-ureteral fistula is a rare life threatening cause of gross haematuria. The aim is to present two cases with this condition. Both cases presented with gross haematuria and had a history of vascular and pelvic surgery with radiotherapy and regular ureteral stent reinsertion. Even though it is a rare condition, it appears to be more frequent than we previously thought according to described cases in literature. Moreover its incidence can be expected to increase with aging population, extensive oncological treatment, improved cancer survival and thus higher risk of secondary complications. Therefore it is crucial to consider this possible complication and use multidisciplinary treatment especially in cooperation with interventional radiologist and vascular surgeon.

KEY WORDS

Arterio-ureteral fistula, gross haematuria.

.....

ÚVOD

Arterioureterální píštěl je vzácná život ohrožující příčina masivní hematurie spojená s vysokou morbiditou a mortalitou. V 15 % se jedná o píštěl primární vznikající na podkladě cévních onemocnění (aneurysma či arteriovenózní malformace), zatímco v 85 % je etiologie sekundární, přičemž mezi rizikové faktory patří především operace a radioterapie v pánevní oblasti zahrnující urologické a cévní výkony související s možnou přítomností ureterálního stentu či stentgraftů v pánevních tepnách. Předpokládaným patofyziologickým mechanismem vzniku je chronický zánět stěny ureteru spolu s jeho poškozením pulzatickým tlakem v místě kontaktu s arterií (1). U obou prezentovaných kazuistik došlo ke vzniku sekundární píštěle za přítomnosti výše zmíněných rizikových faktorů.

SOUBOR PACIENTŮ

Prvním případem je 74letá pacientka, která byla opakovaně vyšetřována na naší klinice pro masivní hematurii nejasného původu od března 2017. V roce 2004 pacientka absolvovala hysterektomii, bilaterální adnexektomii s adjuvantní radioterapií pro karcinom děložního čípku. Navíc byla pacientce provedena resekce střeva kvůli stenóze po radioterapii. Pro postradiační strikturu levého ureteru jsme pacientce zavedli a pravidelně měnili dlouhodobý stent od roku 2010. Ve stejném roce byl pacientce vytvořen iliko-profundální a protézo-popliteální bypass pro ischemickou chorobu dolních končetin na levé straně. Druhý cévní výkon pacientka absolvovala v roce 2016, kdy jí byla vytvořena bilaterální neobifurkace vzhledem k přítomnosti významného oboustranného zúžení a. iliaca communis, vpravo následně ještě s akutní tromboektomií. Od března 2017 se u pacientky intermitentně objevovala makroskopická hematurie, v dubnu 2018 poprvé s nálezem suspektní komunikace. Pomocí CT angiografie byla vizualizována tekutinová kolekce v okolí bypassu, který těsně naléhal na levý močovod se zavedeným stentem (Obr. 1) a angiograficky bylo



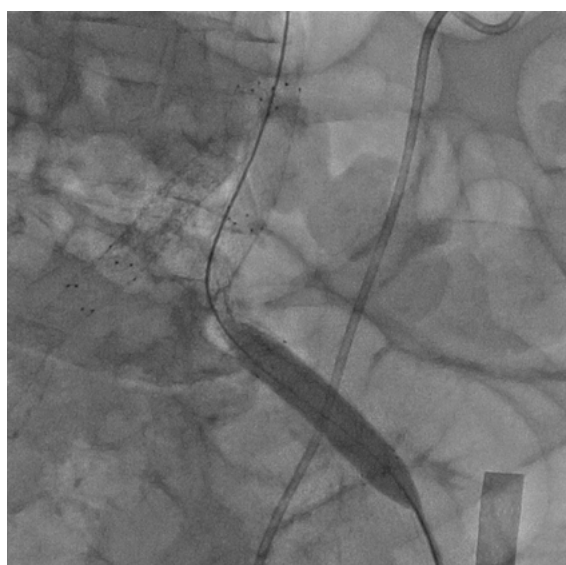
Obr. 1. Tekutinová kolekce v okolí bypassu

Fig. 1. Fluid collection surrounding bypass



Obr. 2. Pseudoaneurysma

Fig. 2. Pseudoaneurysm



Obr. 3. Stentgraft a. iliaca communis sinistra

Fig. 3. Left common iliac artery stent graft

nalezeno pseudoaneurysma (Obr. 2), načež byla pacientka indikována k implantaci stentgraftu do a. iliaca sinistra přesahujícího anastomózu bypassu

(Obr. 3). Přesto přetrvávalo recidivující masivní krvácení a pacientku jsme tudíž v lednu 2019 indikovali k levostranné nefroureterektomii. Operace proběhla bez komplikací, nicméně v místě křížení močovodu s levou ilickou tepnou byl tuhý infiltrát zasahující do pánve, pro který by byl výkon v této oblasti extrémně cévně rizikový, a proto zde byl močovod přerušen. Časný pooperační průběh proběhnul bez pozoruhodností. Necelý měsíc od operace však pacientku akutně přijali na kardiochirurgii se sanguinopurulentní sekrecí z rány v třísele a nálezem kolekce tekutiny v okolí protézy na CT angiografii, nejspíše při infekci protézy. Cévní chirurgové explantovali umělý materiál a aorto-femorální bypass nahradili alogenním cévním štěpem. Od posledního výkonu je pacientka v uspokojivém stavu.

Druhým případem je 61letá pacientka po operaci s adjuvantní chemoradioterapií pro karcinomu probíhající mezi roky 2004 a 2006. V roce 2010 byl pacientce vytvořen aortofemorální bypass vpravo pro akutní uzávěr pánevního řečiště. Kvůli postradiační striktuře ureterů docházela pacientka od listopadu 2015 k pravidelné oboustranné výměně stentů. V roce 2017 byla pacientka reoperována pro výtok a bolesti v oblasti konečníku, přičemž histologické vyšetření neprokázalo recidivu onemocnění. V lednu 2019 jsme u pacientky provedli plánovanou výměnu stentů, během které se jednorázově objevila hematurie z pravého močovodu bez dalšího krvácení. Od května 2019 byla však nemocná opakovaně vyšetřována pro ztrátovou hematurii. Pro podezření na přítomnost arterio-ureterální píštěle byla provedena CT angiografie, jež však její přítomnost nepotvrdila. Diagnostika byla stanovena až na základě pravostanné ascendentní ureteropyelografie (Obr. 4) a angiografie. Vzhledem ke komplikovanému stavu pacientky, kdy jsme kromě ztrátové hematurie řešili sekreci moče do pánve, bylo rozhodnuto o založení bilaterálních nefrostomií a stenty byly z obou močovodů extrahovány. Pro přetrvávající hematurii byl do a. iliaca interna dextra zaveden stentgraft (Obr. 5). Pacientka nadále dochází na pravidelné výměny nefrostomií, je bez hematurie a v uspokojivém stavu.



Obr. 4. Ascendentní ureterografie s nálezem leaku kontrastní látky

Fig. 4. Leakage of contrast agent during retrograde ureterography



Obr. 5. Stentgraft a. iliaca interna dextra

Fig. 5. Right internal iliac artery stent graft

DISKUZE

Arterio-ureterální píštěl představuje obtížně diagnostikovatelnou život ohrožující komplikaci. Projevy mohou být variabilní od mikroskopické hematurie, přes intermitentní makroskopickou hematurii až po masivní krvácení. Mimo krvácení do močových cest může však píštěl způsobit i infekci cévní protézy a tudíž pro pacienta představuje i vysoké infekční riziko (2, 3). Rizikové faktory pro

vznik arterio-ureterální píštěle jsou především urologické, cévní a jiné operace v pánevní oblasti, se kterými souvisí možná přítomnost cizích těles v močových cestách či pánevním řečišti, a dále radioterapie. Vzhledem k extenzivní léčbě onkologických pacientů, kdy je často využíváno vícero modalit a pacienti podstupují i opakované chirurgické zákroky a radioterapii, je potřeba počítat s nárůstem podobných komplikací. V souladu s tímto trendem je možné dohledat hned několik kazuistik výskytu arterio-ureterální píštěle v České republice v posledních letech, kdy od roku 2014 doposud bylo publikováno celkem pět dalších prací popisujících kazuistiku arterio-ureterální píštěle u celkem šesti pacientů, přičemž u všech se vyskytovaly alespoň některé z vyjmenovaných rizikových faktorů (3, 4, 5, 6, 7). Popsané případy spojuje manifestace makroskopickou hematurií a naneštěstí také obtížná diagnostika, kdy není výjimkou její stanovení až při chirurgické revizi (4). Při podezření na přítomnost arterio-ureterální píštěle je potřeba využít různých diagnostických metod včetně CT vyšetření, angiografie a endoskopických výkonů vzhledem ke skutečnosti, že píštěl nemusí být často pomocí samostatných zobrazovacích metod detekována. U CT vyšetření je v dostupné literatuře senzitivita udávána 50 % (8). Nejspíše je tomu tak kvůli malé velikosti píštěle a jejímu horšímu zobrazení v těsné blízkosti stentu. Při negativním nálezu píštěle na CT se však můžeme setkat s přítomností pseudoaneurysmatu, které se vyskytuje u více než třetiny pacientů (9), s čímž je v souladu i naše první kazuistika. Endoskopické výkony mají však též své limity, které spočívají v jejich bezpečnosti a omezené výtěžnosti při intermitentním výskytu makroskopické hematurie, která tak cystoskopicky nemusí být prokázána. Aby byla píštěl zobrazena při retrográdní ureteropyelografii, je nutné dosáhnout dostatečného tlakového gradientu mezi močovodem a arterií. Ureteroskopie není doporučována

vzhledem k riziku rozšíření píštěle či odstranění tamponujícího koagula (10). Jak z uvedeného vyplývá, diagnostika pacientů s arterio-ureterální píštělí je velice komplikovaná a stěžejní roli v ní hraje podezření na její přítomnost vzhledem k anamnestickým údajům. V léčebném postupu navíc není stanoven doporučený algoritmus, proto si tento stav vyžaduje multioborový přístup za účasti urologa a zejména intervenčního radiologa, dále cévního chirurga a anesteziologa k posouzení vhodných terapeutických možností. Řešení ze strany urologa zahrnuje výkony od derivace močových cest v podobě zavedení nefrostomie (event. ureterálního stentu v kombinaci s otevřenou cévní operací) po otevřené výkony – resekci močovodu, nefrektomii s ligací močovodu či nefroureterektomii. V řešení arteriálního poškození se nejčastěji uplatňují metody intervenční radiologie zahrnující implantaci stentgraftu či embolizaci, možností jsou však i otevřené cévní výkony (od podvazu postižené cévy po extraanatomické bypassy) (8).

ZÁVĚR

Arterio-ureterální píštěl je vzácná život ohrožující příčina hematurie, nicméně ne zcela raritní. Vzhledem k extenzivní léčbě onkologických pacientů související s prodloužením jejich života a vyšším rizikem výskytu sekundárních komplikací lze očekávat další nárůst její incidence. V diagnostice je stěžejní na arterio-ureterální píštěl myslet, a to především u pacientů s předchozí anamnézou operace či radioterapie v oblasti pánve a zavedeným ureterálním stentem. Suspekci na přítomnost píštěle je nutné též sdělit vyšetřujícímu radiologovi a zvýšit tak šanci její detekce, která je jinak velice obtížná. V terapii uplatňujeme multioborový přístup v součinnosti především s intervenčními radiology a cévními chirurgy.

LITERATURA

1. Bergqvist D, Pärsson H, Sherif A. Arterio-ureteral fistula – a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22(3): 191–196.

2. **Perrenoud AL, Heiberger G, Shriver J, et al.** Endoleak and Pseudoaneurysm Formation in the Setting of Stent Graft Infection Following Endovascular Uretero-Arterial Fistula Repair: The Dreaded Complication *Cureus* 2020; 12(6): e8830.
3. **Czinner P, Štádlér P.** Infekce aortálních a pánevních cévních rekonstrukčních výkonů. Sborník abstrakt z připravených přednášek VII. sjezdu ČSKVCH 2016; 18.
4. **Lakomý T, Svoboda P, Tůma J, Tom J.** Uretero-arteriální píštěl. *Urol. praxi* 2016; 17(5): 230–232.
5. **Luňáček L, Krajča J, Míka D, Krhut J.** Ilikoureterální píštěl jako příčina život ohrožující hematurie. *Ces Urol* 2017; 21(3): 231–235.
6. **Leško M, Guňka I, Jiška S, Holub L, Lojík M.** Aorto-ureterální a ilikoureterální píštěl: 2 kazuistiky. Sborník abstrakt z připravených přednášek VII. sjezdu ČSKVCH 2016; 33.
7. **Valová Z, Čapoun O, Macek P, et al.** Arterio-ureterální píštěl u pacienta s kolorektálním karcinomem. *Urol. praxi* 2015; 16(5): 229–232.
8. **Krambeck AE, DiMarco DS, Gettman MT, Segura JW.** Ureteroiliac artery fistula: diagnosis and treatment algorithm. *Urology* 2005; 66(5): 990–994.
9. **Van den Bergh RC, Moll FL, de Vries JP, Lock TM.** Arterio-ureteral fistulas: unusual suspects-systematic review of 139 cases. *Urology* 2009; 74(2): 251–255.
10. **Turo R, Hadome E, Somov P, et al.** Uretero-Arterial Fistula – Not So Rare? *Curr Urol.* 2018; 12(1): 54–56.



Soutěž ČUS



Všechna videa publikovaná v časopise Česká urologie v roce 2020 budou do soutěže zařazena automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2021.

Následně budou výsledky zveřejněny v časopisu Česká urologie a na webových stránkách ČUS.

Šetření hrdla močového měchýře při RARP

Bladder neck preservation with RARP

Jan Schraml, Marek Broul, Martin Hlavička, Miloš Bočan

Klinika urologie a robotické chirurgie, Masarykova nemocnice, o. z., KZ, a. s., Univerzita Jana Evangelisty Purkyně, Ústí nad Labem

Došlo: 14. 6. 2020

Přijato: 18. 6. 2020

snižuje riziko dehiscence – leaku z anastomózy a pozitivně přispívá k obnovení kontinence moči.

Kontaktní adresa:

MUDr. Marek Broul, Ph.D.

Klinika urologie a robotické chirurgie,

Masarykova nemocnice, o. z., KZ, a. s.,

Univerzita Jana Evangelisty Purkyně,

Sociální péče 3316/12a, 401 13 Ústí nad Labem

e-mail: marek.broul@kzcr.eu

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

.....

HRDLO ŠETŘÍCÍ RARP

Prezentujeme možnost prezervace hrdla močového měchýře pomocí robotického systému daVinci XI při roboticky asistované radikální prostatektomii. Dokonalé 3D zobrazení (vyšší rozlišení a zvětšení obrazu při stabilitě kamery) nám, při využití flexibility konců nástrojů (Endowrist), umožňuje tangenciální preparaci vůči prostatě, a tak je možné zachovat hrdlo močového měchýře.

Maximální možné šetření hrdla měchýře, při zachování onkologické radikality, usnadňuje následnou rekonstrukci veziko-uretrálního spojení, a tím

DISKUZE

O zachování hrdla močového měchýře během roboticky asistované radikální prostatektomie se snažíme při každém výkonu, ale někdy to může být značně obtížné. Rekonstrukce hrdla močového měchýře je ztížena či zcela znemožněna anatomickými poměry, velikostí prostaty, asymetrií jejích laloků či přítomností středního laloku. Dále stav komplikují předchozí operace prostaty (TURP, TVPE, laser, enukleace apod.) (1). Široké hrdlo se obtížněji našívá na uretru a je rizikem pro netěsnost anastomózy. To může vést ke špatnému hojení anastomózy a zhoršení kontinence moči (2). Tradičně se provádí u RARP tzv. „tennis racket reconstruction“, při které se zužuje velké hrdlo měchýře na č. 6. Seaman et al. porovnali skupinu 29 pacientů s touto rekonstrukcí a 30 kontrol a zjistili tříměsíční míru kontinence 93 % ve skupině s rekonstrukcí oproti 33 % u kontrol (3). Inovaci této klasické metody představili Tolkach et al. Po provedení standardní „tennis racket“ rekonstrukce přidali další hluboký steh přes všechny vrstvy dorzální plochy detruzoru, kterým toto zúžené hrdlo ještě překryli a zmenšili, čímž dosáhli lepší kontinence oproti kontrole (4). Provedení těchto technik je však obtížnější u RARP a LRP, protože není na zadní plochu měchýře dobře vidět, a také nelze při jejím užití ideálně „překrýt“ ureterální ústí, která se obvykle nacházejí blízko okraje resekováného hrdla

měchýře a mohou tak zůstat příliš blízko u anastomózy. V případě nutnosti se právě proto provádí toto zúžení na přední straně. Lin et al. publikovali výsledky 279 pacientů, přičemž u 27 % provedli transverzální rekonstrukci měchýře. Míra kontinence u těchto pacientů byla za 1, 3, 6 a 12 měsíců od operace 29,8 %, 91,8 %, 97,3 % a 97,3 % (5).

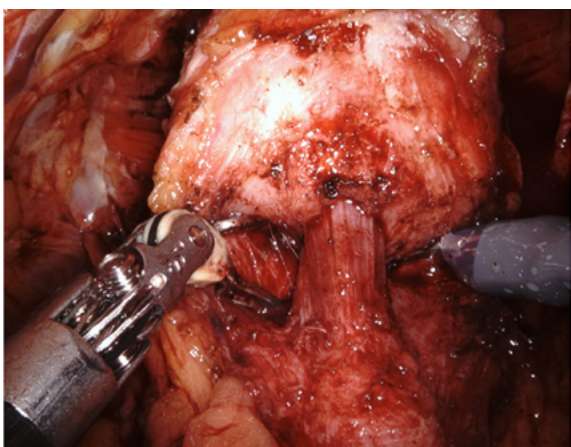
ZÁVĚR

Všechny tyto publikované techniky nás vedou k maximálnímu možnému zachování co nejužšího hrdla močového měchýře i s prezervací části

prostatické uretry při zachování onkologické radikality. To vše je umožněno lepším zobrazením a manipulací v této oblasti při využití všech výhod robotického systému daVinci ve srovnání s klasickou či laparoskopickou technikou.

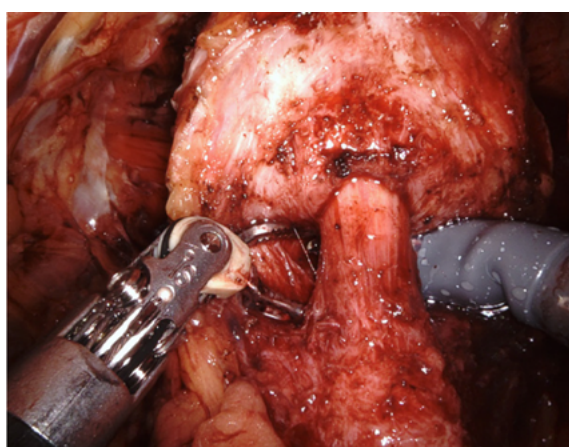
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

- LRP – laparoskopická radikální prostatektomie
- RARP – roboticky asistovaná radikální prostatektomie
- TURP – transuretrální resekce prostaty
- TVPE – transvezikální prostatektomie



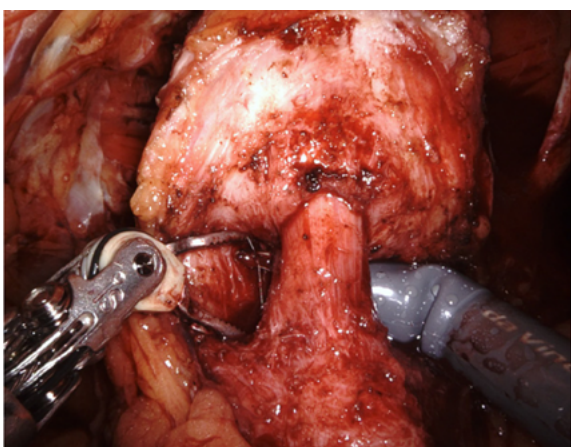
Obr. 1. Ukazuje prezervaci hrdla močového měchýře využitím endowristu robotických nástrojů

Fig. 1. Bladder neck preservation using EndoWrist robotic instruments



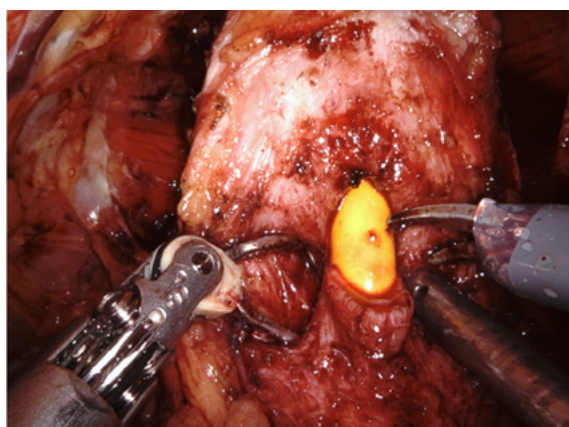
Obr. 3. Detail kompletně uvolněného hrdla

Fig. 3. Detail of the bladder neck having been separated completely



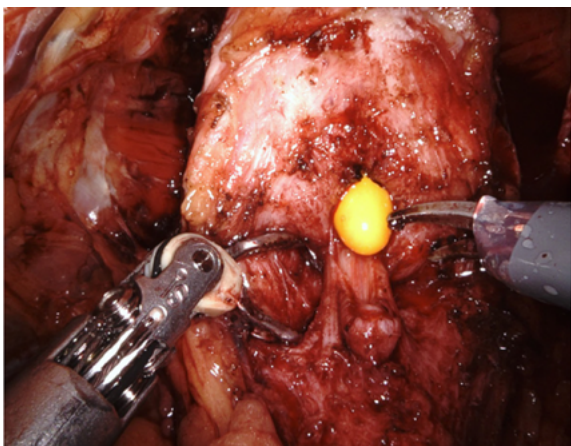
Obr. 2. Ukazuje další fázi při šetření hrdla, kdy je již hrdlo kompletně uvolněno od prostaty a obejito nástroji

Fig. 2. The subsequent phase of bladder neck preservation with the neck being completely separated from the prostate and with instruments placed around it

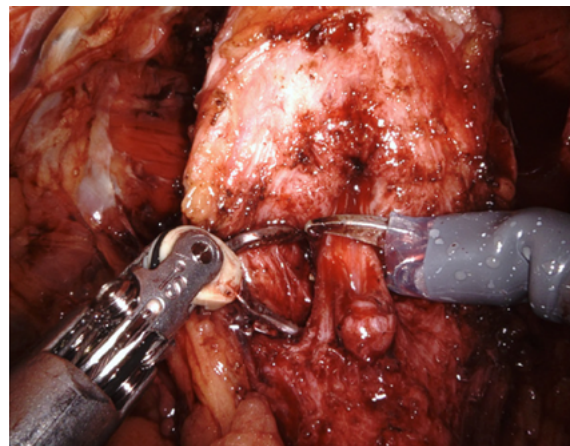


Obr. 4. Ukazuje fázi přerušení hrdla močového měchýře na zavedeném permanentním močovém katétru stříhem nůžek bez použité koagulace

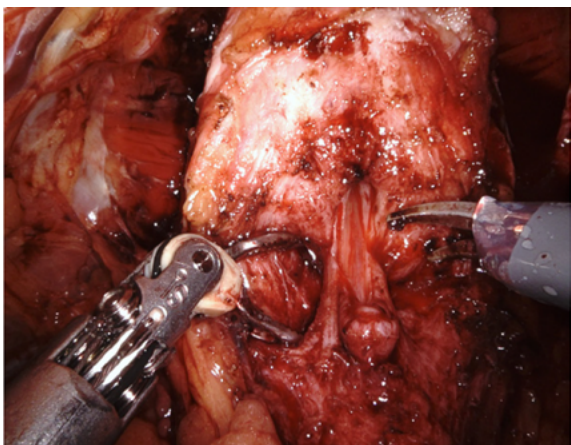
Fig. 4. The phase of bladder neck transection on an indwelling urinary catheter using scissors with no coagulation



Obr. 5. Na snímku je vidět vtažení cévky do prostaty tak, aby byla přístupná zadní strana hrdla k odstřížení
Fig. 5. The catheter has been retracted into the prostate in order to make the posterior aspect of the bladder neck accessible for dissection



Obr. 7. Poslední stříh
Fig. 7. The final cut



Obr. 6. Ukazuje stav před posledním stříhem, kdy už je močový katétr zcela odstraněn
Fig. 6. The situation before the final cut with the catheter having been removed completely

LITERATURA

1. Verze P, Greco F, Scuzzarella S, et al. The impact of previous prostate surgery on the outcomes of laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 2017; 69(1): 76–84.
2. Študent V, Šarapatka J, Švihra J, et al. Faktory ovlivňující kontinenci po radikální prostatektomii. *Urolog. praxi* 2017; 18(3): 115–118.
3. Seaman EK, Benson MC. Improved continence with tubularized bladder neck reconstruction following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1996; 47(4): 532–535.
4. Tolkach Y, Godin K, Petrov S, et al. A new technique of bladder neck reconstruction during radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *International braz j urol* 2015; 14(3): 455–465.
5. Lin VC, Coughlin G, Savamedi S, et al. Modified transverse plication for bladder neck reconstruction during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *BJU international* 2009; 104(6): 878–881.

as. MUDr. Jaroslav Droppa, CSc.

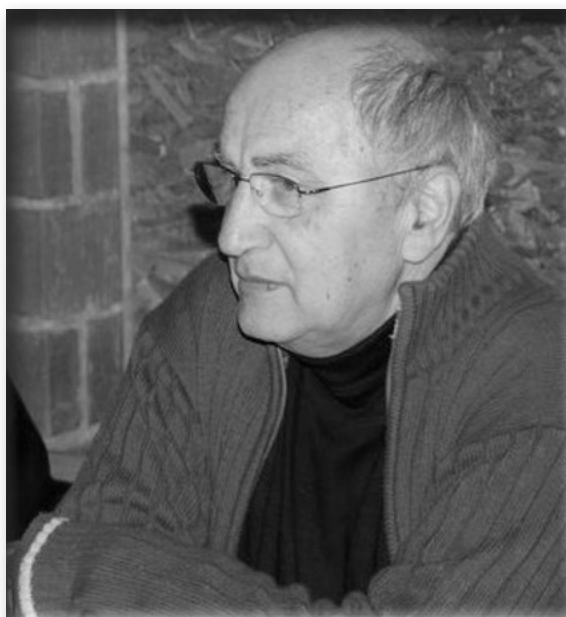
(*1938 – †2020)

Po návratu z letních dovolených zastihla personál Urologické kliniky FN v Plzni smutná zpráva o úmrtí našeho bývalého kolegy as. MUDr. Jaroslava Droppy, CSc., skvělého, vlídného člověka, lékaře, učitele a kamaráda. Zemřel 10. 8. 2020 po delší těžké nemoci, obklopen svými blízkými.

As. Droppa se narodil na Slovensku v Liptovském Jáně 23. 2. 1938. Po středoškolských studiích zamířil do Prahy, kde zvažoval mezi studiem medicíny nebo studiem techniky. Zvítězil zájem o medicínu, kterou studoval na Hygienické Fakultě UK Praha (dnešní 3. LF UK) a studium zde ukončil v roce 1964.

V roce 1965 nastoupil jako sekundární lékař na urologické oddělení tehdejšího KÚNZ Plzeň (Krajského ústavu národního zdraví), později FN Plzeň, kde pracoval pod vedením primáře Pražáka. Výrazně se zasloužil mj. o zkvalitnění hygienických postupů a řešení epidemiologických otázek na tehdejší technicky i personálně nedostatečně vybavené urologii.

Získal atestace z chirurgie I. stupně a z urologie. V roce 1975 se stal odborným asistentem pro výuku studentů LF a této činnosti se věnoval až do konce svého působení na klinice v r. 2004.



Obr. 1. As. MUDr. Jaroslav Droppa, CSc. (*1938 – †2020)

Svou kandidátskou práci na téma Kryochirurgie prostaty obhájil v r. 1985.

Byl mimořádně oblíbeným učitelem, studentům vždy ochotně přibližoval obor urologie se snahou o praktické zapojení při výuce. Proto také obdržel ocenění a zvláštní medaili LF UK Plzeň za letitou a skvělou práci vysokoškolského učitele v roce 2005.



Obr. 2. As. Droppa na semináři s kolegy z Urologické kliniky LF UK Plzeň v roce 2004



Obr. 3. As. Droppa blahopřeje MUDr. Mířovi Rosenbergoví k jeho životnímu jubileu (2008)

Jeho technické schopnosti byly mimořádné a právě díky jeho zaujetí pro nové technologie získávala Urologická klinika řadu pomůcek a přístrojů, které nám pomáhaly v každodenní práci. Jarda byl také naším prvním školitelem při praktickém užívání počítačů na naší klinice, kde bravurně zaškolil nejen lékaře, ale i sestry.

Mohla bych pokračovat a jmenovat řadu jeho dalších pozitivních vlastností, pro které jsme ho měli rádi. Zmíním již jen jeho vlídný humor, který

nám také často pomáhal překlenout někdy docela obtížné medicínské i společenské problémy.

Čest jeho památce

MUDr. Pavla Toufarová
emeritní primářka Urologické kliniky
LF UK a FN Plzeň
V Plzni 22. 8. 2020

Časopis **Česká urologie**

využívá unikátní redakční systém Actavia, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.



Využívejte redakční systém **ACTAVIA** naplno

Jste autor?

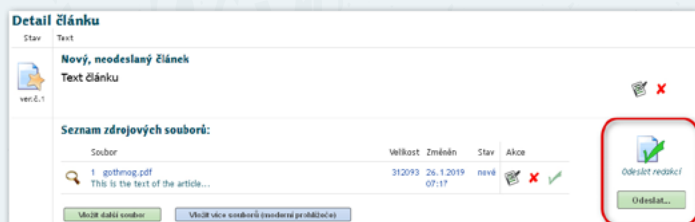
Přihlaste se



Pod přihlašovacími okénky naleznete i postup, co dělat, pokud jste zapomněli heslo nebo zatím jméno a heslo do systému nemáte.

Vložte článek do redakčního systému a odešlete jej redakci

S vloženým textem lze průběžně pracovat, ale nezapomeňte si jej ukládat (pozor na automatické odhlášení systému při delší nečinnosti – neuložené pasáže už nebudete mít k dispozici).



Tento krok je velmi důležitý. Před odesláním redakce o vašem textu neví.

Další práce s vaším článkem probíhá kompletně v redakčním systému Actavia

- recenzní posudky dostanete z Actavie automaticky e-mailem
- novou verzi článku vložíte opět do Actavie
- potvrzení o přijetí článku k publikaci získáte e-mailem z Actavie

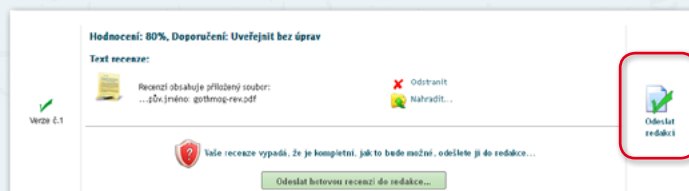
Jste recenzent?

Postupujte podle pokynů systému

Přijetí/odmítnutí žádosti o recenzi, vypracování recenze, informace o stavu recenzovaného článku...

Na co dát pozor?

Vloženou recenzi lze upravovat, ale nezapomeňte si ji průběžně ukládat (pozor na automatické odhlášení systému při delší nečinnosti – neuložené pasáže už nebudete mít k dispozici).



Hotovou recenzi je třeba odeslat redakci – před odesláním o ní redakce neví.

Kompletní představení
redakčního systému
ACTAVIA najdete na
www.actavia.cz



V případě nejasností
kontaktujte:

Mgr. Zdeňka Bartáková
bartakova@solen.cz / +420 777 557 416



- **Betmiga má prokázanou perzistenci při léčbě OAB^{1,2}**
- **Mirabegron je dobře tolerován s incidencí sucha v ústech na úrovni placeba³**
- **Účinnost a bezpečnost ověřená ve velkých klinických studiích⁴**

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Betmiga (mirabegronum)

Složení: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje mirabegronum 25 mg nebo 50 mg. **Indikace:** Symptomatická léčba urgencye, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB). **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (včetně starších pacientů): 50 mg jednou denně. Tableta se zapije tekutinami, polyká celá, nesmí se kousat, dělit, drtit. Může být užívána s jídlem nebo nezávisle na jídle. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost mirabegronu do 18 let věku nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Závažná neléčená hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak ≥ 180 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 110 mm Hg. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** *Insuficience ledvin:* Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin (GFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo pacienti vyžadující hemodialýzu), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie se u této populace doporučuje snížení dávky na 25 mg. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A. *Insuficience jater:* Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně závažným poškozením jater (Child-Pugh B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A. *Hypertenze:* Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak by měl být měřen při zahájení léčby a poté při léčbě mirabegronem pravidelně sledován, zejména u pacientů s hypertenzí. U pacientů s hypertenzí 2. stupně (systolický krevní tlak ≥ 160 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mm Hg) je k dispozici omezené množství údajů. *Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu:* Při používání přípravku Betmiga v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně, vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu, nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát zvýšené opatrnosti. *Pacienti s obstrukcí výtoků z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarínika k léčbě OAB:* Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoků z močového měchýře (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarínika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u pacientů s BOO léčených přípravkem Betmiga nebylo prokázáno zvýšení retence moči, nicméně, přípravek Betmiga by měl být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Přípravek Betmiga by měl být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarínika, léčivé přípravky k léčbě OAB. **Interakce:** Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, ovlivňují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů nebo přenašečů CYP se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6. Betmiga je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří mají pomalý metabolismus CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu. Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci přípravku Betmiga a digoxinu, by měla být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných CYP3A nebo P-gp induktorů. Při kombinaci přípravku se substráty citlivými k P-gp by měl být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem. Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením tepové frekvence. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se podávat těhotným ženám a ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Během kojení by přípravek neměl být podáván. Vliv na fertilitu není stanoven. **Nežádoucí účinky:** *Souhrn bezpečnostního profilu:* Bezpečnost přípravku Betmiga byla hodnocena u 8433 pacientů s OAB, z nichž 5648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo přípravek Betmiga nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušilo léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Betmiga 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %). Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednoho (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarínovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. *Tabulkový přehled nežádoucích účinků:* Níže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. *Infekce a infestace:* časté: infekce močových cest; méně časté: vaginální infekce, cystitida. *Psychiatrické poruchy:* není známo: insomnie*, stav zmatenosti*. *Poruchy nervového systému:* časté: bolest hlavy*, závrat*. *Poruchy oka:* vzácné: edém očních víček. *Srdeční poruchy:* časté: tachykardie; méně časté: palpítace, fibrilace síní. *Cévní poruchy:* velmi vzácné: hypertenzní krize. *Gastrointestinální poruchy:* časté: nauzea*, obstrukce*, diarhoea*; méně časté: dyspepsie, gastritida; vzácné: edém rtů. *Poruchy kůže a podkožní tkáně:* méně časté: kopřivka, vyrážka, vyrážka makulární, vyrážka papulózní, svědění; vzácné: leukocytoklastická vaskulitida, purpura, angioedém*. *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:* méně časté: otékání kloubů. *Poruchy ledvin a močových cest:* vzácné: retence moči*. *Poruchy reprodukčního systému a prsu:* méně časté: vulvovaginální pruritus. *Vyšetření:* méně časté: zvýšený krevní tlak, zvýšení GGT, zvýšení AST, zvýšení ALT. (*Na základě zkušeností z postmarketingového sledování). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky pro uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/809/001-018. **Datum revize textu:** 02/04/2019. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku.

β_3 agonista k léčbě hyperaktivního močového měchýře⁴

Betmiga™
mirabegronum

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference:

- 1) Freeman R, Foley S, Rosa Arias J, Vicente E, Grill R, Kachirova Z, Stari A, Huang M, Choudhury N Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study Curr Med Res Opin. 2018; 34(5):785-793 Study No: 178-MA-1002
- 2) Daisuke Kato, Hiroimi Tabuchi, Satoshi Uno Three-Year Safety, Efficacy and Persistence Data Following the Daily Use of Mirabegron for Overactive Bladder in the Clinical Setting: a Japanese Post-Marketing Surveillance Study LUTS. 2018, Aug 6 [ePub ahead of print] Study No: BE0002.
- 3) Nitti VV, Khullar V, van Kerrebroeck P et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013 Jul;67(7):619-32.
- 4) Zdroj: SPC Betmiga



astellas

Astellas Pharma s. r. o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8, Karlín. www.astellas.cz