

DEFLUX – NOVÁ PERSPEKTIVA V LÉČBĚ VEZIKOURETERÁLNÍHO REFLUXU U DĚTÍ

MUDr. Zdeněk Dítě

Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha, Subkatedra dětské urologie IPVZ, Praha

V současné době ověřujeme bezpečnost a klinický efekt léčby vezikoureterálního refluxu vysokého stupně u dětí nejnižších věkových kategorií endoskopickou transuretrální instilací biokompatibilního materiálu Deflux (kopolymer dextranomeru a hyaluronové kyseliny – Dx-Ha) ve srovnání s dlouhodobou antibakteriální chemoprophylaxí. V preklinických a úvodních klinických studiích byla prokázána vysoká účinnost a dobrá dlouhodobá efektivita tohoto způsobu léčby a vysoká tolerance Defluxu i v nejnižších věkových skupinách.

Klíčová slova: vezikoureterální reflux, endoskopická transuretrální instilace, antibakteriální chemoprophylaxe, Deflux.

DEFLUX – A NEW PERSPECTIVE IN TREATMENT OF VESICoureTERAL REFLUX IN CHILDREN

We investigate at present safety and clinical effect in the treatment of high grade vesicoureteral reflux of smallest children using endoscopic transurethral instillation of biocompatible material – Deflux dextranomer – hyaluronic acid co-polymer (Dx-Ha) comparing with long-term antibacterial chemoprophylaxis. In preclinical and early clinical studies high effectivity and good long-term effectivity of such a type of endoscopic treatment and sufficient tolerability of Deflux was demonstrated in smallest children as well.

Key words: vesicoureteral reflux, endoscopic transurethral instillation, antibacterial chemoprophylaxis, Deflux.

Úvod

Vezikoureterální reflux (VUR) postihuje asi 1 % dětí. Jeho velmi častým důsledkem je vznik pyelonefritidy s následným ledvinovým zjizvením. U 24 % takto postižených dětí nacházíme chronickou renální insuficienci a u 38 % pacientů hypertenzi. Díky těhotenské depistáži v současnosti narůstá počet dětí, u kterých se daří zachytit VUR již prenatálně nebo časné po porodu, což umožňuje zasáhnout léčebně včas a předejít vzniku pyelonefritidy se všemi komplikacemi.

Základním způsobem léčby je konzervativní postup. Podle IRSC (International reflux study in children) VUR u 80 % dětí spontánně mizí. U dětí s refluxem vyššího stupně přetrvává nález v pětiletém sledování až u 50–84 % pacientů. Birminghamská studie (Birmingham reflux study) prokázala přetrvávání pokročilého refluxu v pětiletém sledovacím období až u poloviny dětí.

Na základě dlouhodobých výsledků IRSC je konzervativní léčba doprovázena vyšším počtem pyelonefritid, i když vznik nových zjizven na ledvinách je stejný jako u operační terapie. Tento typ léčby vyžaduje dlouhodobé podávání antimikrobiálních léčiv, které může vést i k nárůstu bakteriální rezistence. Vyžaduje opakované provádění mikční cystografie (spojené s opakovanou instrumentací a radiační zátěží).

Alternativou otevřených operací, prováděných při selhání léčby konzervativní, je endoskopická podslizniční instilace pod ústí močovodu nebo intraureterálně pod sliznici v ústí ureteru. Nejčastěji se tato metoda používá u dětí starších jednoho roku věku

s VUR III. a IV. stupně. Byla úspěšně použita i v kojeneckém věku u VUR V. stupně, kdy je nejvyšší riziko poškození ledvin refluxovou nefropatií, a to s prokázanou dlouhodobou účinností. V nedávném období byla rozšířena také na pacienty se sekundárním VUR při dysfunkci dolních močových cest.

Historie

Metodu miniinvazivní endoskopické korekce VUR prezentoval nejprve Matouschek v roce 1981 a dále O'Donnell a Puri v roce 1984. K prvním instilacím byl použit polytetrafluoretylen. Postupně se stala v Evropě standardní léčebnou metodou dětí i dospělých. Poněkud později byla přijata na americkém kontinentě. V USA byl vzhledem k debatám o bezpečnostních rizicích povolen Deflux až v září 2001.

Problémem byl do současnosti výběr vhodného materiálu k instilaci. Teflonové a silikonové preparáty mají sice dobré dlouhodobé výsledky, ale jsou spojeny s možnou migrací částic a s tvorbou granulomů. V ČR je jen málo prací týkajících se použití teflonové pasty. Bovinní kolagen může alergizovat a má obvykle krátkou trvanlivost. Na některých pracovištích je preferována i instilace autologní krve.

Současnost

V posledních letech byl do klinické praxe zaveden kopolymer dextranomerových mikrosfér (obrázek 1) v gelu stabilizovaném hyaluronovou kyselinou (Dx-Ha, Deflux®), který je v ČR již registrován.

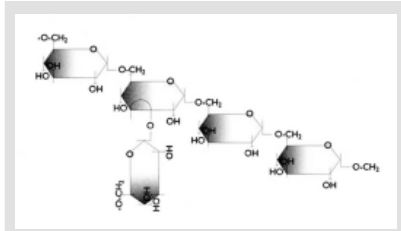
Deflux je tvořen dextranomerovými mikrosférami o velikosti 80–120 µm v 1 % vysokomo-

lekulárním roztoku glukosaminoglykanu hyaluronanu sodného. Po aplikaci roztoku se hyaluronan vstřebává (za normální situace do jednoho týdne). Dextranomer je vytvářen sítí křížovými vazbami spojených molekul dextranu.

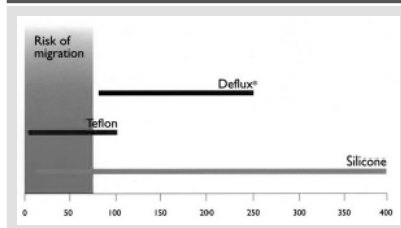
Tento preparát nevyvolává alergické či imunologické reakce ani tvorbu granulomů a velikost jeho částic brání vzdálené migraci (obrázek 2). Dextranomer umožňuje vrůstání fibroblastů a kolagenu mezi mikrosféry během degradace hyaluronové kyseliny, což napomáhá stabilizaci implantátů.

Instilace je prováděna operačním cystoskopem (obrázek 3). Pomocí k tomuto účelu vyrobené jehly, kryté polytetrafluoretylenovým pláštěm o průměru 3,5 Ch, je instilováno u dětí většinou maximálně 1 ml substance, která obsahuje 0,5 ml dextranomerových mikrosfér

Obrázek 1. Chemická struktura dextranomeru



Obrázek 2. Riziko migrace léčiva



Obrázek 3. Dětský endoskop a léčivo



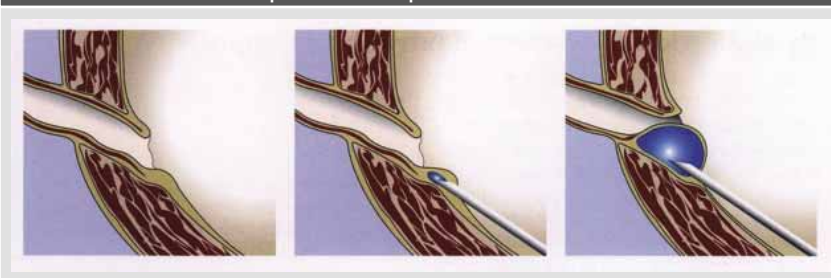
na č. 6 pod ureterální ústí resp. intraureterálně (obrázek 4). Výkon je proveden pod clonou antibiotik. Ke zlepšení přehledu v oblasti ureterálního ústí se používá metoda hydrodistenze. Proud irigační tekutiny z endoskopu je nasměrován přímo do ureterálního ústí, které se tlakem vody rozepne a zlepšuje přehled, zejména při intraureterální instilaci. Někteří autoři doporučují frakcionovanou instilaci Defluxu, která zabezpečí lepší fixaci instilovaného materiálu v ústí a brání migraci materiálu pod sliznicí z ústí distálně. Po aplikaci Defluxu se doporučuje ponechat jehlu krátce v místě tak, aby se pokud možno zabránilo úniku materiálu punkčním kanálem. Není-li již prvním vpichem vytvořena v ústí dostatečná překážka, je nezbytné proceduru opakovat.

Celý výkon trvá 10–15 minut a není zatížen prakticky žádným specifickým rizikem. Riziko vzniku obstrukce v ústí je také minimální.

Děti jsou po instilaci sledovány ve spolupráci s nefrology. V bezprostředním pooperačním období je prováděno pouze bakteriologické vyšetření moči a ultrazvukové vyšetření. Přetrvává-li při kontrolní mikční cystourethrografii (MCUG), která je v rámci grantové studie prováděna formou videourodynamického vyšetření vyšší stupeň vezikorenálního refluxu, je indikována opakovaná aplikace Defluxu. Antibakteriální chemoprophylaxe je podávána do kontrolní MCUG, déle pouze při přetrvávání VUR v nezměněné podobě.

Již 14 dnů po instilaci bylo v experimentu na prasatech prokázáno prorůstání fibroblastů,

Obrázek 4. Schéma endoskopické instilace při léčbě VUR



nově vytvořených cév a kolagenu mezi dextranomerové mikrosféry. Histologické studie dále potvrzují redukcí objemu implantátu po jednom roce pouze o 23%. Nebyly zaznamenány žádné známky migrace, materiál zůstal v tkáni stabilní a sliznice nad implantovanou látkou zůstala inaktivní, bez známek hyperreakce okolních tkání.

Trvanlivost účinku preparátu potvrzují výsledky až sedmileté studie. Endoskopická léčba VUR Dx-Ha má dle dosavadních výsledků pozitivní terapeutický efekt u 76–81% pacientů (zmírnění VUR), u 68–75% případů vyléčení VUR při absenci nežádoucích účinků. Zatím jediná randomizovaná studie u dětí s VUR II.–IV. stupně (ve věkové skupině <1 rok) prokázala pozitivní odpověď na léčbu v 69% po aplikaci Dx-Ha oproti 38% pacientů na konzervativní léčbě. Přes správně vedenou medikamentózní léčbu přichází 30–40% dětí s recidivou infekce močových cest (IMC). Patogeneze IMC však v tomto případě může souviset s dysfunkcí močového měchýře. Po aplikaci Dx-Ha byla popsána IMC u 8% dětí v pětiletém sledovacím období.

Na Urologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze je v současnosti v rámci grantového výzkumného úkolu srovnáván efekt nitibakteriální chemoprophylaxe s endoskopickou aplikací Dx-Ha. V rámci studie bude aplikován Dx-Ha u 25 dětí ve věkové skupině 0–3 roky s vezikorenálním refluxem 3.–5. st. Léčba je zaměřena na primární VUR, při přítomnosti dysfunkce nebo infravezikální obstrukce jsou děti léčeny mimo studii.

Budoucnost

Předpokládáme, že klinická praxe v bezprostřední budoucnosti prokáže, že metoda miniinvasivní endoskopické antirefluxní instilace Dx-Ha by mohla díky zanedbatelné zátěži, krátkému operačnímu času a prakticky nulovému riziku při vysoké účinnosti částečně nahradit jak konzervativní léčbu, tak do určité míry i klasickou operační reimplantaci. Jedná se přitom nejenom o indikaci u starších dětí s refluxem 3. a 4. stupně, ale i věkové skupiny 0–3 roky s VUR vysokého stupně. V budoucnosti bude pravděpodobně, soudě podle dostupných klinických informací, Dx-Ha použitelný za určitých podmínek i u některých pacientů se sekundárním VUR.

Závěr

Snahou je dosáhnout celkově nižší morbidit dětí, konkrétně nižšího rizika IMC a pyelonefritidy a současně snížit zátěž, kterou představují současné léčebné alternativy. Podle dostupných zahraničních studií dává tato léčebná metoda přednost i větší část rodičů postižených dětí. Nevýhodou v našich zemích zůstává ekonomická nedostupnost preparátu (vysoká cena).

Práce je součástí grantového výzkumného úkolu IGA MZ ČR NR 8021 – 3/2004.

Literatura u autora.