

Hiperaktív (túlműködő) húgyhólyag kezelése botulinumtoxin-A-terápiával

Majoros Attila dr. ■ Romics Miklós dr. ■ Ali Aida dr. ■ Hamvas Antal dr.
Molnár Péter József dr. ■ Keszthelyi Attila dr. ■ Nyirády Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest

Bevezetés: A hiperaktív húgyhólyag szindróma népbetegség mértékű probléma, mely jelentősen rontja az érintettek életminőségét. A konzervatív, gyógyszeres kezelés eredménytelensége esetén másodvonalbeli terápiaként a minimálisan invazív botulinumtoxin intradetrusor injekció javasolható.

Célkitűzés: A nem neurogén eredetű hiperaktív (túlműködő) hólyag szindróma miatt végzett botulinumtoxin intradetrusor injekciós kezelés hatékonyságának, biztonságosságának felmérése saját beteganyagunkon, és annak vizsgálata, hogy az eredményességet befolyásolják-e a vizsgált preoperatív paraméterek.

Módszer: Egy retrospektív vizsgálat során összegyűjtöttük 33, intradetrusor BOTOX® injekción átesett betegünk perioperatív adatait (életkor, testtömegindex, kísérő betegségek, anatómiai eltérések, korábbi műtétek, panaszok, urodinámiai leletek). Az eredményesség és a posztoperatív komplikációk felmérése a betegdokumentáció, telefoninterjúk, kérdőívek segítségével történt. A statisztikai analízis során kapott eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények: Műtét után jelentős szövődményt nem tapasztaltunk ($p > 0,05$), 6 betegnél észleltünk hólyagkatéterezést nem igénylő residuumot ($p = 0,024$). Az urgencia, 'urge' incontinentia, pollakisuria, nycturia előfordulása és mértéke, a vizeletincontinentia miatti betéthatásználát szignifikánsan csökkent ($p < 0,01$), az életminőség, az általános egészségi állapot mutatói szignifikánsan javultak a műtét után ($p < 0,001$). A perioperatív faktorok és a posztoperatív eredményesség (72,7%) között szignifikáns kapcsolat nem igazolódott ($p > 0,05$).

Megbeszélés: A tüneti javulás eredményei megegyeznek az irodalmi adatokkal, a nemzetközi publikációkban közölt eredményekhez képest is jobb mellékhatásprofil pedig az óvatosabb betegszelekcióval és részletesebb kivizsgálással magyarázható.

Következtetés: A botulinumtoxin-A-terápia hatékony, biztonságos, minimálisan invazív kezelése a terápiarefrakter hiperaktív hólyag szindrómának. Nem sikerült olyan preoperatív faktort azonosítanunk, mely szignifikáns hatással bírna a kezelés eredményességének előrejelzésére.

Orv Hetil. 2021; 162(36): 1459–1465.

Kulcsszavak: hiperaktív hólyag, botulinumtoxin-A, terápia

The treatment of overactive bladder syndrome with onabotulinumtoxinA therapy

Introduction: Overactive bladder syndrome is an endemic phenomenon, which has a significant impact on the quality of life. In cases where conservative treatment fails, intradetrusor onabotulinumtoxinA injection can be used as second-line therapy.

Objective: To assess the safety and efficacy of onabotulinumtoxinA treatment in the management of non-neurogenic detrusor overactivity among our patients. Also, to examine the influence of perioperative factors on the effects of the efficacy.

Method: We have retrospectively collected the perioperative data of 33 patients treated with intradetrusor BOTOX®. The assessment of the efficacy and complications was done by the examination of patient files and questionnaires. The results obtained during the statistical analysis were considered significant for $p < 0.05$.

Results: We have not experienced notable complications after the procedures. Only 6 patients had residual urine ($p = 0.024$), none of them needed to be catheterized. We have observed significant decrease in the incidence of frequency, nocturia, urgency and incontinence, just as in the number of pads needed daily ($p < 0.01$). Quality of life and general health were significantly improved ($p < 0.001$). We have not found any significant connection between preoperative factors and efficacy (72.7%).

Discussion: Our results considering the relief of symptoms are well in line with international data. The fact that our rate of complications is – in international comparison – outstanding can be explained by a more careful patient selection and thorough preoperative assessment.

Conclusion: OnabotulinumtoxinA therapy is a safe and effective solution of therapy-refractory overactive bladder. We could not identify any perioperative factor to predict postoperative efficacy of therapy.

Keywords: overactive bladder, onabotulinumtoxinA, therapy

Majoros A, Romics M, Ali A, Hamvas A, Molnár PJ, Keszthelyi A, Nyirády P. [The treatment of overactive bladder syndrome with onabotulinumtoxinA therapy]. *Orv Hetil.* 2021; 162(36): 1459–1465.

(Beérkezett: 2021. április 16.; elfogadva: 2021. május 11.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; COPD = (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség; ICS = (International Continence Society) Nemzetközi Kontinencia Társaság; IU = (international unit) nemzetközi egység; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (az OEP jogutódja); OAB = (overactive bladder syndrome) hiperaktív, vagy túlműködő hólyag szindróma; PTNS = (percutaneous tibial nerve stimulation) nervus tibialis posterior percutan stimuláció; PVR = (post-void residual) maradék vizelet; SE RKEB = a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága; SNAP25 = (synaptosomal nerve-associated protein 25) synaptosomal ideghez kapcsolódó fehérje-25; SNM = (sacral neuromodulation) sacralis neuromoduláció; VAS = vizuális analóg skála

A hiperaktív, vagy más néven túlműködő hólyag szindróma (OAB) a Nemzetközi Kontinencia Társaság (ICS) meghatározása szerint incontinenciával kísért vagy attól függetlenül jelentkező, parancsoló vizelési készletés („urgencia”), mely többnyire gyakori nappali, illetve éjszakai (nycturia) vizeletürítéssel párosul [1]. Az OAB prevalenciáját a nemzetközi irodalom kortól és nemtől függetlenül 12–17% között adja meg [2, 3]. Az állandó, sürgető vizelési készletés, a gyakori vizelés és az esetek felében előforduló járulékos vizeletincontinencia súlyos életminőség-romlást jelent [4]. Fiatalabb életkorban elsősorban a nők érintettek, 70–75 éves korban azonban nincs különbség a nemek között az előfordulás gyakoriságát illetően, sőt az ennél idősebb korosztályokban férfiaknál gyakrabban tapasztaljuk a panaszokat [5]. Az OAB első vonalbeli kezelését a viselkedésterápia, illetve az antikolinerg és béta-3-adrenoreceptor-agonista gyógyszerek jelentik [1, 6]. A konzervatív és gyógyszeres kezelések alkalmazásának korlátját a viselkedésterápia kevésbé népszerű volta, a készítmények okozta mellékhatásokból és az eredménytelenségből fakadó terápiás lemorzsolódás jelenti. Az összes krónikus betegség közül az OAB esetében találjuk az egyik legrosszabb beteggyüttműködést [7]. A másodvonalbeli kezelések között a botulinumtoxin intradetrusor injekciót, a nervus tibialis posterior percutan elektrostimulációját (PTNS) és a sacralis neuromodulációt (SNM) említhetjük [5, 6,

8, 9]. A botulinumtoxin egy potens neurotoxin, melyet a Gram-pozitív anaerob *Clostridium botulinum* baktérium termel. A toxinnak 7 altípusa (A–F) ismeretes, melyek közül a klinikai gyakorlatban az „A” és a „B” típusot alkalmazzák [10]. Urológiai bevezetéséről *Dykstra* írt 1988-ban, detrusor-hiperaktivitás kezelésére pedig *Schurch* használta először 1999-ben [11, 12]. A toxin az SNAP25 fehérje hasításával gátolja az acetil-kolin felszabadulását a preszinaptikus idegvégződésekben. Ennek hatására csökken a húgyhólyag simaizomzatának összehúzódása, így a hólyag ingerlékenysége, kontraktilitása. Ugyanakkor növekszik a húgyhólyag kapacitása és tágu-lékonyága [10, 13]. Az előbbi élettani változások a klinikai tüneteknek (csökken a sürgető vizelési ingerek száma, erőssége, a nappali és éjszakai vizeletürítések és az incontinens epizódok száma) és így az életminőségnek a javulásában is megnyilvánulnak. Hazánkban a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2004-ben történt az első botulinumtoxin-A intradetrusor kezelés OAB panaszai miatt. Akkor azt még nem BOTOX®, hanem Dysport® nevezetű készítménnyel végeztük, mely szintén botulinumtoxin-A-t tartalmazott, de míg az előbbi esetben 100 IU volt az idiopathiás OAB kezelésére javasolt adag, addig az utóbbiból 500 IU-t kellett adni. A budapesti munkacsoport 2005-ben Keszthelyen, a Magyar Kontinencia Társaság I. Kongresszusán számolt be a botulinumtoxin-A (Dysport®) intradetrusor kezeléssel szerzett első eredményekről [14].

Vizsgálatunk célja volt felmérni a nem neurogén eredetű OAB miatt végzett botulinumtoxin-A (BOTOX®) intradetrusor injekciós műtéti kezelés hatékonyságát és biztonságosságát saját beteganyagunkon, másrészt megvizsgálni, hogy az eredményesség (nappali, éjszakai vizelés, 'urge' tünetek, 'urge' incontinencia) alakulását befolyásolják-e a vizsgált preoperatív paraméterek.

Módszer

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2012 júniusától és 2018 novemberéig között 41 betegnél alkalmaztuk nem neurogén eredetű, terápiarefrakter OAB miatt az intradetrusor botulinumtoxin-A injekciós műtéti keze-

lést. Egy retrospektív vizsgálat során összegyűjtöttük a fenti műtéten átesett betegek perioperatív adatait (életkor, BMI, kísérő betegségek, anatómiai eltérések, korábbi műtétek, panaszok, urodinamiás leletek); az eredményességet és a posztoperatív komplikációkat a betegdokumentáció, a betegekkel készített telefoninterjúk, illetve a részükre kiküldött kérdőívek alapján mértük fel (vizsgálati engedély: SE RKEB:103/2020). A visszajelzések után a fenti módszerek segítségével 33 betegnél tudtuk elvégezni a felmérést.

Betegeink átlagéletkora $62,5 \pm 15,6$ (29–87) év volt; 32 nő- és 1 férfi betegnél végeztük el a beavatkozást. Az átlagos utánkövetés $55,8 \pm 23,1$ (23–99) hónap volt. A kérdőívek és a telefoninterjúk részben a betegdokumentációból hiányzó adatok pótlását, részben a kezelés eredményességét voltak hivatottak feltérképezni. A kérdések a műtét előtti és utáni vizelet panaszokra, tünetekre (gyakori nappali [$n \geq 8$] és éjszakai [$n > 1$] vizeletürítés, sürgősségi vizelet készítés, sürgősségi vizeletincontinentia, nehezített vizeletürítés), a vizelet panaszoknak az életminőségre, a munkára, a napi szokásos tevékenységekre, a szexuális életre kifejtett hatására, a posztoperatív szövődményekre (dysuria, húgyúti fertőzés, véres vizelet, fájdalom) és a terápia eredményességére, illetve a betegek elégedettségére vonatkoztak. A kérdésekre igencsak válasszal, illetve VAS 0–10 skálán történő jelöléssel lehetett válaszolni. Eredményességként értékeltük, amennyiben a gyakori nappali vagy éjszakai vizelet, urgencia vagy 'urges' incontinentia legalább egy tünete megszűnt a kezelés után. Vizsgálatunk elsődleges célja annak felmérése volt, hogy a regisztrált preoperatív vizelet panaszok, tünetek, életminőségi és általános egészségi állapotra vonatkozó mutatók javultak-e a műtéti beavatkozás után, illetve mennyi és milyen mértékű szövődmény volt észlelhető. Másodlagos célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, vajon az általunk felmért perioperatív faktorok között van-e olyan, melynek a kezelés eredményessége tekintetében szignifikáns jelentősége lenne. Kizárólag eredménytelen első vonalbeli kezelés (antikolinerg és/vagy béta-3-adrenoreceptor-agonista gyógyszer, illetve viselkedésterápiás kezelés) után javasoltunk botulinumtoxin-terápiát. A betegek panaszait rögzítettük; mindig történt urodinamiás vizsgálat és residuummérés, továbbá vizeletüledék- és vizelettenyésztés-vizsgálatot végeztünk a húgyúti fertőzés kizárására. Vizeletcitológia, cisztoszkópia és szükség esetén húgyhólyagbiopszia történt az intravesicalis malignitás kizárására. A vizelet panaszok megítélésére 3 napos vizelet naplót alkalmaztunk. Az esetleges neurogén hátteret minden beteg esetében neurológiai konzílium során zártuk ki. Klinikánkon neurogén eredetű detrusor-hiperaktivitás miatt is végeztünk botulinumtoxin intradetrusor kezeléseket, ezen esetekben azonban 200 IU botulinumtoxin-A-t tartalmazó oldatot alkalmaztunk.

A műtéteket spinális érzéstelenítésben végeztük; 20 ml fizioiogiás sóoldattal hígított, 100 IU onabotulinumtoxin-A-t tartalmazó oldatból (BOTOX®; Allergan,

Dublin, Írország) a húgyhólyag detrusorizomzatába fecskendeztünk szűrőnként 1-1 ml-t. Az injekciókat szemiflexibilis tűn keresztül szűrtük be a húgyhólyag 20 különböző pontjára operációs cisztoszkóp segítségével. A szűrások során az ureterszájadékok és a hólyagnyak környékét kihagytuk. A húgyhólyagkatétert az első posztoperatív napon eltávolítottuk, majd ultrahangos residuum-ellenőrzés után a betegeket otthonukba bocsátottuk. Vizeletfertőtlenítés céljából antibiotikumprofilaxist és ötnapos posztoperatív antibiotikumkezelést javasoltunk. Az első kontrollvizsgálatot a műtét után 3 héttel végeztük (a panaszok felmérése, a vizelet napló áttekintése, vizeletvizsgálat és residuum-ellenőrzés). Ezt követően panasz esetén, illetve 9–12 hónap múlva javasoltunk kontrollt. Nem javuló vagy teljesen, illetve részben visszatérő panaszok esetén a kezelést követő 3–6 hónappal ismételt gyógyszeres terápiát kíséreltünk meg. A BOTOX®-terápia ismétlését kizárólag jó terápiás hatás esetén, 9–12 hónappal az első kezelés után végeztük el. A betegek demográfiai jellemzőit, kísérő betegségeit, anatómiai eltéréseit, urodinamiás paramétereit az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat | Preoperatív betegjellemezők

Preoperatív jellemzők, n = 33 (100%)	
Életkor, év \pm SD (min.–max.)	62,5 \pm 15,6 (29–87)
BMI, kg/m ² \pm SD (min.–max.)	30,6 \pm 5,0 (22,2–45,5)
Társbetegség, n (%)	27 (81,8)
Diabetes, n (%)	10 (30,3)
COPD, n (%)	5 (15,1)
Hypertonia, n (%)	22 (60,6)
Neuropszichiátriai betegség, n (%)	8 (24,2)
Vízajtó terápia	10 (30,3)
Anatómiai eltérés n ^a (%)	11 (34,3)
Cystokele, n ^a (%)	6 (18,7)
Rectokele, n ^a (%)	4 (12,5)
Uterusdescensus, n ^a (%)	2 (6,2)
Hüvelyconkdescensus, n ^a (%)	2 (6,2)
Enterokele, n ^a (%)	0
Incontinentiagátló, prolapsusműtét, n (%)	11 (33,3)
Hysterectomia, n ^a (%)	10 (31,3)
Urodinamiás eltérés, n (%)	32 (96,9)
Csökkent húgyhólyag-kapacitás, n (%)	31 (93,9)
Detrusor-hiperaktivitás, n (%)	26 (78,8)
Hiperszenzibilis hólyagműködés, n (%)	20 (60,6)
'Uroflow', ml/s \pm SD (min.–max.)	17,1 \pm 4,7 (10–31)

^aAz urogenitalis prolapsusok előfordulásának megadásánál a teljes betegszám, a vizsgálatban szereplő egy férfi beteg miatt, n: 33 – 1 = 32 (100%); a descensus mértéke minden esetben maximum I. fokozatú volt, mely a betegeknek szignifikáns panaszt nem okozott, ezért külön kezelést nem igényelt

BMI = testtömegindex; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; SD = standard deviáció

A vizsgálat statisztikai elemzését GraphPad Prism statisztikai program (v.6.07., GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, Amerikai Egyesült Államok) segítségével végeztük. A numerikus változók esetében kétmintás t-próbát, a nominális (kategorikus) változók esetében Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk. Az eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A BOTOX®-terápián átesett betegek 81,8%-ánál észleltünk kísérő betegséget, melyek közül a leggyakoribb a magas vérnyomás volt. Vízhajtó kezelést a betegek harmada folytatott. Az esetek 34,3%-ában láttunk maximum I. fokozatú urogenitalis prolapsust, mely többnyire

cystokele volt. Az anatómiai eltérések egyike sem jelentett olyan speciális panaszt (hüvelyi diszkomfort, fájdalom, jelentős idegentest-érzés), mely miatt a prolapsus kezelése javasolt lett volna, illetve az eltérések minimális volta miatt nem merült fel szerepük az OAB etiológiai faktoraként. A betegek harmadánál történt korábban incontinenciagátló vagy prolapsusműtét, illetve hysterectomia. Egy kivétellel minden betegnél észleltünk eltérést a preoperatív urodinámiai vizsgálat során. Csökkent húgyhólyag-kapacitás 93,9%-ban, detrusor-hiperaktivitás 78,8%-ban, hiperszenzibilis hólyagműködés 60,6%-ban igazolódott. Beszűkült compliance-t, kontraktilitáscsökkenést vagy alsó húgyúti obstrukciót preoperatívén egyik betegünkönél sem igazoltunk. Az átlagos preoperatív 'flow' (vizeletáramlás) 17,1 ml/s volt (1. táblázat).

2. táblázat | Eredmények: panaszok, életminőség, szövődmények, eredményesség (szignifikanciahatár: $p < 0,05$)

Panasz, életminőség, szövődemény, eredményesség; n = 33 (100%)	Preoperatív	Posztoperatív	p
Gyakori nappali vizeletürítés, n (%)	28 (84,8)	15 (45,4)	0,0016
A nappali vizeletürítések száma, n ± SD (min.–max.)	12,4 ± 4,4 (5–20)	7,9 ± 2,7 (5–15)	<0,001
Nycturia, n (%)	29 (87,9)	18 (54,5)	0,0057
Az éjszakai vizeletürítések száma, n ± SD (min.–max.)	3,1 ± 1,4 (0–6)	1,4 ± 1,2 (0–5)	<0,001
Urgencia, n (%)	33 (100)	15 (45,4)	<0,001
'Urge' incontinentia, n (%)	29 (87,9)	12 (36,4)	<0,001
Betéthasználat vizeletincontinentia miatt, n (%)	28 (84,8)	16 (48,5)	0,0036
Vizeletincontinentia-betét/nap, n ± SD (min.–max.)	3,2 ± 1,9 (0–6)	0,8 ± 1,0 (0–4)	<0,001
A vizeletürítési panaszok akadályozták-e a napi tevékenységet? n (%)	28 (84,8)	8 (24,2)	<0,001
A vizeletürítési panaszok akadályozták-e a munkavégzést? n (%)	23 (69,7)	5 (15,1)	<0,001
A vizeletürítési panaszok befolyásolták-e a szexuális életet? n (%)	11/15 (73,3) ^d	1/17 (5,9) ^e	<0,001
Milyen mértékben rontották a vizeletürítési panaszok az életminőséget? VAS 0–10 átlag ^a ± SD	7,4 ± 3,5	3,8 ± 3,4	<0,001
Milyen volt az általános egészségi állapot? VAS 0–10 átlag ^b ± SD	5,4 ± 1,7	7,5 ± 2,3	<0,001
Intraoperatív szövődemény, n (%)		0	n. é.
Dysuria, n (%)	0	2 (6,1)	0,493
Véres vizelet, n (%)	0	1 (3,0)	>0,999
Húgyúti fertőzés ^h , n (%)	0	1 (3,0)	>0,999
Fájdalom, n (%)	0	3 (9,1)	0,238
Láz, n (%)	0	0	n. é.
Residuum, n (%)	0	6 (18,2)	0,024
A residuum mennyisége ± SD (min.–max.)	0	15,6 ± 37, (0–150)	0,0186
	0	83 ± 42,2 (0–150) ^g	
Elégedettség, n (%)	n. é.	24 (72,7)	n. é.
Az elégedettség mértéke, VAS 0–10 átlag ^c ± SD	n. é.	7,4 ± 3,2	n. é.
Javasolná-e másnak a kezelést? n (%)	n. é.	30 (90,9)	n. é.
Eredményesség ^f , n (%)	n. é.	24 (72,7)	n. é.

^aVAS 0–10: 0 = egyáltalán nem, 10 = elviselhetetlenül

^bVAS 0–10: 0 = teljesen rossz, 10 = teljesen jó, kiváló

^cVAS 0–10: 0 = teljesen elégedetlen, 10 = teljesen elégedett

^d15 esetben volt szexuális élet

^e17 esetben volt szexuális élet

^fA preoperatív értékekhez képest gyógyulás bármely, a következőkben felsorolt tünetek közül legalább egy vonatkozásában: gyakori nappali vizeletürítés, nycturia, urgencia, 'urge' incontinentia

^gA posztoperatívén residuummal vizelő 6 beteg residuumainak átlaga, illetve szórása

^hVizeletgyorsteszt alapján

n. é. = nem értelmezhető; SD = standard deviáció (szórás); VAS = vizuális analóg skála

Jelentős intraoperatív szövődményt nem tapasztaltunk. Műtét előtt egy betegnek sem volt maradék vizelete, posztoperatíván 6 betegnél tapasztaltunk katéterezést nem igénylő, átlagosan (a 6 retenciós beteg residuumai-ból számolva) 83 ml mértékű PVR-t ($p = 0,024$). Csúpan 2 beteg számolt be posztoperatív dysuriáról. A szórványosan előforduló húgyúti infekció, véres vizelet, illetve alhasi fájdalom antibiotikum adása, illetve tüneti kezelés mellett spontán szűnt. A posztoperatív residuum kivételével a szövődmények előfordulása nem volt szignifikáns mértékű ($p > 0,05$).

A gyakori nappali vizelet ($p = 0,0016$), a nycturia ($p = 0,0057$), az urgencia ($p < 0,001$), az 'urge' incontinentia előfordulása ($p < 0,001$), a nappali, éjszakai vizeletürítések száma ($p < 0,001$), a vizeletincontinentia miatt szükséges betéthasználat ($p = 0,0036$), illetve a használt betétek száma ($p < 0,001$) szignifikánsan csökkent a műtét után a preoperatív értékekhez képest. Ugyancsak szignifikánsan javultak a betegek életvitelszerű tevékenységei; a vizeleti panaszok a preoperatív értékekhez viszonyítva

posztoperatíván kevésbé befolyásolták a betegek mindennapi tevékenységét, munkavégzését és szexuális életét ($p < 0,001$). Műtét előtt a vizeleti panaszok jelentősen rontották az életminőséget (VAS: 7,4 vs. 3,8; $p < 0,001$), amelynél a VAS 0–10 skálán a 0 = egyáltalán nincs romlás, a 10 = elviselhetetlen életminőség-romlás). Az általános egészségi állapot – ugyancsak a VAS (0 = teljesen rossz, 10 = teljesen jó, kiváló) skálán megadva – a műtét előtti 5,4-ről 7,5-re javult ($p < 0,001$). A betegek 72,7%-a elégedett volt a műtét eredményességével, és a VAS alapján (0 = teljesen elégedetlen, 10 = teljesen elégedett) megadott, műtét utáni elégedettség hasonlóan jó értéket ($7,4 \pm 3,2$) mutatott. Eredményesnek minősítettük a kezelést, ha a gyakori nappali vizelet, a nycturia, az urgencia vagy az 'urge' incontinentia tünetek közül legalább egynek a megszűnését észleltük, amit az esetek 72,7%-ában tapasztaltunk. A 2. táblázatban részleteztük a betegek panaszainak alakulását, az életminőség változását, a szövődményeket és az eredményességi mutatókat. A vizsgált perioperatív faktorok közül nem találtunk

3. táblázat | A preoperatív faktorok és az eredményesség^b kapcsolata (szignifikanciahatár: $p < 0,05$)

Preoperatív jellemzők, n = 33 (100%)	Eredményesség ^b	p
Életkor, n (%), <70 év vs. >70 év	14/20 (70) vs. 10/13 (76,9)	>0,999
BMI, n (%), <25 kg/m ² vs. >25 kg/m ²	4/5 (80) vs. 20/28 (71,4)	>0,999
Társbetegség, n (%), I vs. N	21/27 (77,8) vs. 3/6 (50)	0,309
Diabetes, n (%), I vs. N	9/10 (90) vs. 16/23 (69,6)	0,382
COPD, n (%), I vs. N	2/5 (40) vs. 22/28 (78,6)	0,110
Hypertonia, n (%), I vs. N	17/22 (77,3) vs. 8/11 (72,7)	>0,999
Neuropszichiátriai betegség, n (%), I vs. N	8/8 (100) vs. 16/25 (64)	0,0731
Vízajtó terápia, n (%), I vs. N	8/10 (80) vs. 16/23 (69,6)	0,685
Anatómiai eltérés ^a , n (%), I vs. N	8/11 (72,7) vs. 16/21 (76,2)	>0,999
Cystokele ^a , n (%), I vs. N	6/6 (100) vs. 18/26 (69,2)	0,269
Rectokele ^a , n (%), I vs. N	2/4 (50) vs. 22/28 (78,6)	0,254
Uterusdescensus ^a , n (%), I vs. N	1/2 (50) vs. 23/30 (76,7)	0,443
Hüvelyconkdescensus ^a , n (%), I vs. N	2/2 (100) vs. 22/30 (73,3)	>0,999
Enterokele ^a , n (%), I vs. N	0/0 vs. 0/0	n. é.
Incontinentiagátló, prolapsusműtét, n (%), I vs. N	9/11 (81,8) vs. 15/22 (68,2)	0,680
Hysterectomia ^a , n (%), I vs. N	8/10 (80) vs. 16/22 (72,7)	0,785
Urodinámiai eltérés, n (%), I vs. N	23/32 (71,9) vs. 1/1 (100)	>0,999
Csökkent húghólyag-kapacitás, n (%), I vs. N	23/31 (74,2) vs. 1/2 (50)	0,477
Detrusor-hiperaktivitás, n (%), I vs. N	20/26 (76,9) vs. 4/7 (57,1)	0,358
Hiperszenzibilis hólyagműködés, n (%), I vs. N	14/20 (70) vs. 11/13 (84,6)	0,431
'Uroflow', n (%), Qmax: <15 vs. >15 ml/s	7/11 (63,6) vs. 18/22 (81,8)	0,223

^aAz urogenitalis prolapsusok előfordulásának megadásánál a teljes betegszám, a vizsgálatban szereplő egy férfi beteg miatt, $n: 33 - 1 = 32$ (100%); a descensus mértéke minden esetben maximum I. fokozatú volt, mely a betegeknek szignifikáns panaszt nem okozott, ezért külön kezelést nem igényelt

^bEredményesség: a gyakori nappali, éjszakai vizeletürítés, urgencia vagy 'urge' incontinentia tünetek közül legalább egynek posztoperatíván észlelt megszűnése

BMI = testtömegindex; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; I = igen; N = nem; n. é. = nem értelmezhető; Qmax = maximális vizeletáramlás

olyat, mely a posztoperatív eredményesség előrejelzésére szignifikáns befolyással lenne (3. táblázat). 4 betegnél végeztük el a terápia ismétlését (ismétlések száma: 4-3-1-1).

Megbeszélés

A botulinumtoxin intradetrusor terápia az OAB-nak évek óta elfogadott és jó eredményességgel, kevés mellékhatással alkalmazott másodvonalbeli kezelése [1, 5, 6]. Sajnos hazánkban ez idáig nem terjedt el széles körben ez a minimálisan invazív, hatékony kezelés. Csúpan a budapesti és a pécsi egyetem urológiai klinikáján alkalmazták az eljárást, de tudomásunk szerint eddig még senki sem közölt a hazai szakirodalomban saját eredményeket bemutató publikációt. A technika itthoni elterjedését több körülmény is hátráltatja. A beavatkozásnak hazánkban nincs a NEAK által regisztrált kódja, így annak ellenére, hogy egyszerű, akár egynapos sebészet keretén belül elvégezhető rövid, kevés megterheléssel és komplikációval járó módszer, finanszírozása nem megoldott, így az intézmények saját forrásból biztosítják a műtéthez szükséges eszközök és a botulinumtoxin beszerzését. Ez pedig – ismervé a hazai egészségügyi finanszírozást – nem jelent kecsegtető és követendő példát az urológiai osztályok számára. A másik tényező a járhatatlanság a túlműködő hólyag kivizsgálásában, kezelésében és így a másodvonalbeli kezelések indikálásában [5, 15]. Bár a nemzetközi irányelvek nem teszik kötelezővé az OAB botulinumtoxin-kezelése előtt az urodinamiás vizsgálatot, a hazai aktuális irányelv minden, OAB/’urge’ incontinentia miatt végzett invazív kezelés előtt elhagyhatatlannak tartja és kötelezőként javasolja ezt a funkcionális vizsgálatot [5]. Ennek tekintetében, csakúgy, mint a funkcionális urológia vonatkozásában pedig nem állunk jól. Bár az egyetemi urológiai klinikák mindegyikén van lehetőség urodinamiás vizsgálatra, számos vezető megyei vagy akár III-as progresszivitású szintű intézményben nem érhető el a vizsgálat. A nőgyógyászati osztályokon vagy az urológiai járóbeteg-szakrendeléseken pedig csúpan elvétve foglalkoznak urodinamikával [16].

Jelen közleményünk fő célja éppen az volt, hogy felhívja a figyelmet az eredménytelen első vonalbeli kezelés után továbbra is túlműködőhólyag-panaszokkal küszködő betegek botulinumtoxin-kezelésének lehetőségére. Saját vizsgálatunk kis elemszáma részben az előbbiekből adódik, hiszen a hazai finanszírozási feltételek között magunk is azon pácienseknél végeztük el elsősorban a műtetet, akik mind a panaszok, mind az urodinamiás eltérések alapján a súlyosabb betegségűek közé tartoztak. Ezt jól mutatja, hogy csúpan egy beteg esetében nem észleltünk a preoperatív urodinamiás vizsgálat során eltérést, holott tudjuk, hogy az urodinamiás abnormalitás nem szükségessége a botulinumtoxin-kezelés indikációjának, az csúpan a tünetekre alapozva is javasolható [1, 6]. Az általunk regisztrált tüneti javulás eredményei megegyeznek a nemzetközi irodalomban közölt adatok-

kal, sőt a saját vizsgálatunkban észlelt, a nemzetközi adatokhoz képest is kifejezetten kedvező mellékhatásprofil pedig a még óvatosabb betegszelekcióval és -kivizsgálással magyarázható.

Nitti és mtsai nagy betegszámú, placebokontrollált vizsgálatában a botulinumtoxin-karon 6,1%-os intermitáló katéterezés szükségességét észlelték jelentős vizeletretenció (>200 ml) miatt [17]. Ezzel szemben saját vizsgálatunkban residuumot csúpan 6 esetben (18,2%) észleltünk, ami bár szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, annak azonban mind az átlagos értéke (82 ml), mind a maximuma (150 ml) olyan tartományt jelentett, mely miatt egy betegünk sem szorult átmeneti vagy tartós katéterezésre. Ennek magyarázata az lehet, hogy csúpan egy férfi (nagyobb az esélye a posztoperatív vizeletretenciónak) betegnél végeztük el a beavatkozást, továbbá csak olyan betegeket operáltunk meg, akiknél az urodinamiás vizsgálat nem mutatta a hólyag kontraktilitásának csökkenését, illetve nem igazolt alsó húgyúti obstrukciót, tehát a beavatkozásra már eleve szelektált, a posztoperatív vizeletretencióra vélhetően kevésbé hajlamos betegek kerültek. A vizeletretenció fokozott kockázatát a betegek általában nem vállalták, inkább maradtak a kevésbé eredményes, de vizeletretenciót nem okozó kezeléseket mellett. Ugyancsak a fentiek magyarázhatják, hogy vizsgálatunkban csúpan 6,1%-ban észleltünk posztoperatív dysuriát, szemben a *Nitti* által közölt 12,2%-os aránnyal [17]. A posztoperatív húgyúti fertőzés alacsony aránya a rutinszerűen alkalmazott antibiotikumprofilaxisnak és -utókezelésnek, illetve az alacsony posztoperatív residuummennyiségnek és -arányának tudható be. A kezelés hatékonyságát az összes objektív és szubjektív tüneti paraméter (panaszok, életminőség, betéthatás, eredményesség) szignifikáns javulása mutatta.

Abbar és munkacsoportja a férfinenmet, a gyengébb preoperatív ’uroflow’-t és a korábbi hysterectomiát azonosította az eredményességre kedvezőtlenül ható rizikófaktoroknak [18]. A jelen vizsgálatban nem észleltünk olyan perioperatív faktort, mely a kimenetet, tehát az eredményességet, illetve a szövődmenyarányt szignifikánsan befolyásolná. Ebben szerepet játszhat, hogy betegeink közül csúpan egy volt férfi, illetve hogy vizsgálati csoportunk elemszáma alacsony volt. Az OAB másodvonalbeli kezelése közül a sacralis neuromoduláció és a PTNS kevesebb mellékhatással (vizeletretenció nem észlelhető) alkalmazható [19, 20]. Sajnos hazánkban ezen kezelési módszerek sem férhetők hozzá széles körben, ami az eljárások urológiai indikáció alapján történő befogadásának hiányával, illetve az ebből következő finanszírozás megoldatlanságával magyarázható. A botulinumtoxin-terápia egyik hátránya, hogy a kezelés hatása átmeneti, így panaszok visszatérése esetén ismétlése válhat szükségessé, ami csökkenti a betegcompliance-t és -adherenciát [18, 20]. Részben ez a magyarázata annak, hogy saját anyagunkban csúpan 4 betegnél történt ismétlő kezelés. Közleményünk gyenge pontjait az alacsony esetszám és a felmérés retrospektív jellege jelenti. A dolgozat legna-

gyobb jelentősége figyelemfelhívó szerepében rejlik, hiszen a hazai szakirodalomban elsőként számolunk be közlemény formájában a botulinumtoxin-A OAB-ban történő alkalmazásáról. A vizsgálat további erősségét a kis esetszám ellenére kapott, statisztikailag igazolt egyértelmű, határozott állásfoglalást biztosító eredmények képezik.

Következtetés

Vizsgálataink alapján úgy ítéljük meg, hogy a botulinumtoxin intradetrusor injekció hatékony és biztonságos, minimálisan invazív műtéti kezelés a terápiarefrakter OAB panaszainak kezelésében. Jelen vizsgálatunkban nem sikerült olyan preoperatív faktort azonosítanunk, mely szignifikáns hatással bírna a terápia kimenetének előrejelzésére.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Tervezés: M. A., Ny. P. Etikai engedély: M. A., R. M. Adatgyűjtés: A. A., R. M., M. A., K. A. Irodalomkutatás: A. A., M. A., M. P. J. Statisztika: M. P. J., M. A. Eredmények kiértékelése: M. A., M. P. J., K. A. A közlemény írása: M. A., R. M., Ny. P. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Abrams P, Cardozo L, Wagg A, et al. (eds.) Incontinence. 6th Edition 2017. 6th International Consultation on Incontinence, Tokyo, September, 2016. ISBN: 978-0-9569607-33.
- [2] Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001; 87: 760–766.
- [3] Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006; 50: 1306–1314.
- [4] Reeves P, Irwin D, Kelleher C, et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol.* 2006; 50: 1050–1057.
- [5] Professional guidelines of the Ministry of Human Resources on non-neurogenic urinary incontinence in adulthood. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a felnőttkorban előforduló, nem neurogén eredetű vizeletinkontinenciáról.] *Eü Közl.* 2016; LXV(6): 1180–1200. [Hungarian]
- [6] Burkhard FC, Bosch JL, Cruz F, et al. European Association of Urology (EAU) guidelines: urinary incontinence. 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence> [accessed: April 15, 2021].
- [7] Dhaliwal P, Wagg A. Overactive bladder: strategies to ensure treatment compliance and adherence. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 755–760.
- [8] Kozma, B. Majoros A, Pytel Á, et al. Efficacy of the percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms. [A percutan nervus tibialis stimuláció szerepe egyes kismencedei kórképek kezelésében.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1735–1740. [Hungarian]
- [9] Romics M, Kiss G, Eröss L, et al. Preliminary experiences with sacral neuromodulation in the treatment of non-obstructive urinary retention. [Kezdeti tapasztalataink sacralis neuromodulációval az idiopathiás vizeletretenció kezelésében.] *Magy Urol.* 2017; 29: 167–172. [Hungarian]
- [10] Dressler D. Basic principles of botulinum toxin therapy. In: Dressler D. (ed.) *Botulinum toxin therapy.* George Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2000; pp. 3–38.
- [11] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988; 139: 919–922.
- [12] Schurch B, Stöhrer M, Kramer G. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000; 164(3 Pt 1): 692–697.
- [13] Majoros A, Pytel Á, Bajory Z. The urinary incontinence. In: Pajor L. (ed.) *Guidelines of urology in Hungary.* [A vizeletinkontinencia. In: Pajor L. (szerk.) *A magyar urológia irányelvei.*] Promenade Publishing House, Budapest, 2010; pp. 36–57. [Hungarian]
- [14] Majoros A, Hamvas A, Keszthelyi A, et al. Botulinum-A toxin (Dysport) therapy for therapy-resistant overactive bladder. [A botulinum A toxin (Dysport) alkalmazása terápiarezisztens hiperaktív hólyagműködés esetén.] *Magyar Kontinencia Társaság I. Kongresszusa, Keszthely, 2005. november 24–26. Abstract.* [Hungarian]
- [15] Majoros A, Romics M. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. [A hiperaktív hólyag kivizsgálása és kezelése.] *Lege Artis Med.* 2020; 30: 131–136. [Hungarian]
- [16] Sipos A, Kovács Á, Nyirády P, et al. Domestic practice of surgical treatment of female urinary incontinence and urogenital prolapse. [A női vizeletinkontinencia és urogenitális prolapszus sebészeti kezelésének hazai gyakorlata.] *Magy Nőorv L.* 2015; 78: 38–45. [Hungarian]
- [17] Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2017; 197: S216–S223.
- [18] Abrar M, Stroman L, Malde S. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin-A for refractory idiopathic overactive bladder. *Urology* 2020; 135: 32–37.
- [19] Pytel Á. Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) in the treatment of the overactive bladder syndrome: first Hungarian experiences. [A perkután nervus tibialis posterior stimuláció (PTNS) a túlműködő hólyagszindróma kezelésében: első hazai tapasztalatok.] *Magy Urol.* 2018; 30: 65–68. [Hungarian]
- [20] He Q, Li B, Zhang C, et al. Treatment for refractory overactive bladder: a systematic review and meta-analysis of sacral neuromodulation and onabotulinumtoxinA. *Int Urogynecol J.* 2021; 32: 477–484.

(Majoros Attila dr.,
Budapest, Üllői út 78/b, 1082
e-mail: majorosat@web.de)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)