

REZUM – nová a nejméně invazivní instrumentální metoda léčby nezhoubného zbytnění prostaty. Alternativa medikamentózní léčby?

REZUM byl pro většinu českých urologů ještě nedávno pojem neznámý. Pro praktické lékaře tím spíše – praktik sice nebude výkon indikovat ani provádět, ale v době internetu se pacienti ptají a ptát budou. Je dobré, když bude orientován.

Jak se to přihodilo a o jakou metodu se jedná?

Nestává se často, že by měl lékař příležitost stát u zrodu nové léčebné metody, navíc metody úspěšné a efektivní, kterou test času v praxi prověřil a která se rozšířila do celého světa. Většinou ani jednou za život. My jsme to štěstí měli.

Samozřejmě za tím byla kapka toho nezbytného štěstí být ve správnou chvíli na správném místě, ale především a hlavně to byla dlouhodobá systematická a poctivá práce.

Metoda REZUM spočívá v kontrolované aplikaci sterilní vodní páry do prostatické žlázy s cílem minimálně invazivního instrumentálního ovlivnění mikčních symptomů provázejících nezhoubné zbytnění prostaty (benigní hyperplazie prostaty – BHP). Kladla si podmínky stát se metodou rychle proveditelnou, bez potřeby použití celkové anestezie i v ambulantním režimu, s minimálními nežádoucími účinky a komplikacemi a přitom s dobrým a pokud možno dlouho přetrvávajícím klinickým efektem.

Tohoto cíle bylo nakonec dosaženo.

V roce 2011 mě na mém tehdejší pracovišti v Brně kontaktoval CEO (Chief Executive Officer) společnosti

NxThera Robert Paulson s nabídkou stát se jedním z center pilotní klinické studie této nové metody. Byla to jedna z nabídek „které se neodmítají“, a když můj zájem dále jen podpořila jeho detailní prezentace a informace prosloušené na kongresu Americké urologické asociace téhož roku ve Washingtonu, DC, dohoda byla uzavřena.

Po splnění všech potřebných formálních náležitostí (vypracování podrobného protokolu, souhlas FDA, SÚKL, etické komise, ustavení subjektu monitora studie etc.) byla otevřena tři centra (Brno, Stockholm, Mayo Clinic) a pilotní klinická studie s metodou REZUM v dané indikaci mohla začít.

V odpovědi na dotaz, kde se zrodil první nápad na využití tepelné energie sterilní vodní páry, se musíme vrátit o více než 20 let zpátky, kdy profesor fyziolog Michael Honey, M.D., (zakladatel společnosti NxThera, který se větší část profesní kariéry zabýval studiem působení tepelné energie na živé tkáně) poprvé dostal nápad zkusit použít vodní páru do zbytnělé prostaty. Tak se také stalo a následovalo několik let experimentů a laboratorních studií, včetně pokusů na zvířeti, kdy se sledovalo a vyhodnocovalo působení vodní páry aplikované do různých tkání, měnily se různé proměnné (doba působení, tlak použitý při aplikaci a jiné) a sledovaly se rozsah působení, histologické



Profesor Dalibor Pacík (druhý zprava) při přebírání ceny České urologické společnosti za umístění v soutěži o nejlepší publikaci ČUS za rok 2021 v kategorii B (Původní vědecká práce publikovaná v časopise Česká urologie) s prací „REZUM – Od prvního nápadu přes experiment a klinické studie až k běžné klinické praxi“.

a histochemické změny ve tkáních. Výsledky byly příznivé, prokázalo se, že pára ve tkáni a speciálně pak ve tkáni prostaty (psa) kromě vytvoření ostře ohraničené léze, která se v poměrně krátkém čase vyhojí, nepůsobí žádné negativní a nežádoucí změny a vede ke zmenšení objemu tkáně. Tak se po přibližně 5–6 letech dospělo k závěru, že metoda je velmi slibná, ale pokud ji máme posunout dále, nezbyvá než ji poprvé aplikovat u člověka.

První pokus na člověku představuje samozřejmě vždy významnou bariéru, kterou není úplně snadné překonat. Souhlas patřičných státních regulačních institucí se nedává na počkání, a je přitom nezbytný, a tak američtí výzkumníci sáhli k ryze pragmatickému přístupu. Se svým týmem a dokonale připraveni odjeli v roce 2010 do Dominikánské republiky, kde v těsné spolupráci s místním urologem oslovili několik pacientů s nezhoubným zbytněním prostaty působícím výrazné obtíže, kteří byli ochotni výkon podstoupit. Výsledek byl pro všechny (možná až nečekaně) příznivý a vše bylo pečlivě dokumentováno. Bariéra byla úspěšně překonána a dále již nic nebránilo standardnímu postupu schválení a provedení pilotní klinické studie.

Tato první pilotní klinická studie s metodou REZUM proběhla v letech 2012–2013 u souboru 65 pacientů zařazených

dle přesně stanovených kritérií. Velmi příznivé výsledky byly z pohledu několika aspektů postupně publikovány v několika prestižních urologických časopisech s impakt faktorem (Urology, Research and Reports in Urology...) a prezentovány na kongresu Americké urologické asociace a Evropské urologické asociace. Na domácím fóru jsem první informací o této metodě prezentoval formou sdělení na výroční konferenci České urologické společnosti v Karlových Varech v roce 2013. Pokud si pamatuji, prezentace tehdy zaujala jednoho(!) urologa z východočeského regionu, který projevil aktivní zájem o větší detaily. Jinak nevyvolala větší pozornost. Postupně vycházející publikace v prestižních odborných časopisech již na sebe upozornily, ale při osobním kontaktu se řada českých kolegů tvářila, „jako že neexistují“. První publikaci našich výsledků v české literatuře jsme s týmem brněnských kolegů uveřejnili v časopise Urologické listy v roce 2015.

V čem metoda REZUM spočívá?

Na jakých principech je metoda REZUM založena, co ve tkáni prostaty vyvolává a k jakým důsledkům vede?

Čím se případně liší od ostatních již existujících méně invazivních metod léčby nezhoubného zbytnění prostaty s použitím tepelné energie?

Metoda REZUM je založena na kontrolované aplikaci sterilní vodní páry do přechodové zóny prostaty. Aplikace se děje cestou močové trubice pomocí speciálně konstruovaného endoskopu (spojeného s generátorem tvorby páry), což lze provést i v lokální anestezii znečítlivujícím gelem. Pro jednu aplikaci, která trvá 9 vteřin, je do prostatické tkáně aplikována pod konstantním tlakem lehce převyšujícím intersticiální tlak pára, která je vytvořena v přenosném generátoru páry z 0,42 ml sterilní vody. Na rozdíl od jiných forem tepelné energie se pára šíří na základě konvektivního principu – instantně se během této doby rozšíří v mezibuněčných prostorách a zaujme ostře ohraničený prostor, který zevně nikdy nepřekročí bariéru pseudofascie tvořící anatomickou hranici přechodové zóny prostaty. Na konci tohoto procesu dojde k opětovné kondenzaci páry a k uvolnění akumulované tepelné energie, která ve tkáni vyvolá nárůst teploty nepřekračující 75 °C. Tato teplota ve tkáni nevyvolá žádné nežádoucí ireverzibilní změny (typu vysušení, karbonizace a jizvení), ale způsobí okamžitou denaturaci buněčných membrán a prostatické buňky se v rozsahu rozšíření páry rozpadnou. V důsledku toho vznikne v rozsahu rozšíření páry ostře ohraničená tkáňová léze. Počet aplikací závisí na objemu prostaty a obvykle se pohybuje mezi 4–8. Tímto způsobem je možno ošetřit také tzv. střední lalok prostaty, pokud je u pacienta vyvinut. Další osud tkáňových lézí byl sledován pomocí zobrazení magnetické rezonancí, které jsme prováděli za jeden týden, pak za měsíc, dále za tři a šest měsíců po výkonu.

Zjistili jsme, že tkáňové léze se postupně působením vlastních reparačních pochodů organismu zmenšovaly, až se za tři měsíce se vyhovily a prakticky vymizely. Na místě zůstala pouze zase normální prostatická tkáň, ale výrazně zmenšená.

Pára aplikovaná do prostaty představovala novinku. Na druhou stranu použití různých forem tepelné energie s cílem prostatu zmenšit a vyhnout se konvenční operaci, včetně její vyšší zátěže i rizik výskytu možných komplikací, bylo za posledních 30 let poměrně častou snahou. Tím, čím se tyto dřívější metody od páry zásadně lišily, byla forma šíření tepelné energie ve tkáni a výše teploty, které je zde dosahováno. Tepelná energie se u těchto dřívějších forem šíří zásadně konduktivně – vedením, tedy krok za krokem, z buňky na sousední buňku a rozsah termické ablace tkáně závisí na velikosti lokálního kontaktu, množství vytvořené energie a době působení. Teplota, jíž je ve tkáni dosahováno, převyší (někdy i výrazně) 100 °C. Tuto teplotu nelze samozřejmě subjektivně vydržet bez použití celkové anestezie, ale především ve tkáni vyvolá změny typu vysušení až karbonizace s následným jizvením. Je tedy dosahováno žádaného efektu zmenšení objemu tkáně, ale za cenu nežádoucích ireverzibilních změn. Jinak to nešlo – něco za něco.

Jak provedení vnímá pacient? V protokolu pilotní studie byla předepsána pouze lokální anestezie a pacienti devítivteřinovou aplikaci vnímali v její druhé její polovině jako velmi nepříjemný tlak a palčivý vjem v oblasti prostaty. Celý výkon trvá zpravidla 3–5 minut. „Dalo se to vydržet“, řekla většina. To je samozřejmě velmi subjektivní a individuální pocit závislý na prahu bolesti. Dnes v běžné klinické praxi

v zájmu dosažení maximálního komfortu a zachování minimální invazivity výkon provádíme v kombinaci anestezie lokální a tzv. analgosedace tak, že po výkonu provedeném dopoledne může pacient odpoledne odejít i řídit automobil. Některá pracoviště užívají kombinaci lokální anestezie a inhalace oxidu dusnatého (NO).

Jak pacient po provedení výkonu močí? V pilotní studii byl předepsán postup bez zavedení močového katétru po výkonu. Za několik hodin jsme u naprosté většiny ovšem museli katétr zavést pro neschopnost vymočit se a nebylo divu – prostatická tkáň po aplikaci páry zduřela, otekla, a kdo močil špatně před výkonem, po něm nemočil vůbec. Nyní je katétr na závěr výkonu standardně zaváděn u každého pacienta a s katétretem napojeným na uzavřenou drenáž pacient odchází domů a 3.–5. den po výkonu je katétr ambulantně extrahován a je sledováno vymočení. V případě standardní indikace pacient močí a po dobu přechodné postakutní fáze (trvajících 3–4 týdny) může (ale nemusí) být močení provázeno nepříjemnými symptomy, jako jsou mírná makroskopická hematurie, strangurie, frekventní močení a urgencye, obtížnější močení (dočasně může být stav i horší než před výkonem). Po této přechodné fázi nepříjemné příznaky mizí a močení se zlepšuje tak, že maximálního zlepšení je dosaženo zhruba za tři měsíce po výkonu.

Jak dlouho zlepšení přetrvává? Publikace amerických autorů sledujících pacienty léčené již v běžné klinické praxi konstatuje, že efekt, kterého bylo dosaženo za tři měsíce, přetrvává u 92–93 % i po pěti letech. Čtyři procenta pacientů podstoupila za pět let nějaký desobstrukční operační zákrok a 11 % mělo nasazenu medikamentózní léčbu.

Velmi důležitou informací je skutečnost, že **metoda nezasahuje negativně do sexuálních funkcí**. V rámci klinických studií nebyl popsán jediný případ pacienta, který měl erekci před výkonem a který by tu erekci ztratil. Naopak u pacientů, kteří mají zhoršenou erekci (ale pouze v důsledku nepříjemných močových symptomů), může následkem zmírnění mikčních symptomů dojít ke zlepšení erekce. REZUM ale není metodou, která léčí erektilní dysfunkci, jedná se o jakousi možnou „přidanou hodnotu“. U většiny pacientů (cca 94 %) zůstává po výkonu zachována i funkce ejakulace.

Co přinesly výsledky první pilotní klinické studie? Prokázaly, že metoda je efektivní, vede k významnému a přetrvávajícímu zlepšení průtoku moči, k významnému poklesu skóre mikčních symptomů i skóre kvality života. Velikost objemu prostaty se přitom významně zmenšila (v průměru přibližně o 40 %). Tyto změny přetrvávaly v rámci sledování v klinické studii u naprosté většiny pacientů po čtyři roky.

Výsledky první pilotní klinické studie byly předloženy americkému Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA), který je přijal kladně, ale před případným schválením metody si vyžádal provedení ještě jedné studie provedené pouze ve Spojených státech amerických a zahrnující větší počet pacientů. Tak se také stalo a v letech 2014–2015 se uskutečnila druhá klinická studie (zahrnující i zaslepenou kontrolní „sham“ větev) u souboru 197 pacientů v 10 centrech v USA. Výsledky naprosto analogicky potvrdily příznivý efekt metody REZUM předchozí pilotní studie. Na podzim roku 2015 FDA schvaluje použití metody na území Spojených států

a v roce 2018 Americká urologická asociace metodu zařazuje do svých doporučených postupů léčby nezhoubného zbytnění prostaty. V témže roce společnost NxThera prodává metodu i s patentem korporaci Boston Scientific, která ji od té doby vlastní, vyrábí a distribuuje do celého světa.

Do České republiky jsem metodu oficiálně formálně uvedl na výroční pracovní konferenci České urologické společnosti konané v Praze v říjnu roku 2019 a první české pacienty v běžné klinické praxi jsem léčil v prosinci 2019 ve FN Brno. S ukončením mého působení ve FN se mnou metoda přechází v roce 2020 do Surgal Clinic, kde je od té doby prováděna. Postupně jsou otvírána další centra provádějící tuto metodu v ČR.

První publikace hodnotící krátkodobé výsledky u českých pacientů byla uveřejněna v časopise s impakt faktorem Urology Journal a **první publikace českého souboru pacientů hodnotící střednědobé výsledky** vyšla v roce 2021 v prosincovém čísle časopisu Česká urologie a na souboru 177 pacientů potvrdila velmi příznivé výsledky u pilotních studijních i dalších zahraničních souborů. Na všechny tři zde položené otázky, které zjišťovaly, zda výkon splnil očekávání pacienta, zda vložené investice nelituje a zda by výkon doporučil svému blízkému, odpovědělo kladně za tři měsíce po výkonu 96 % a za rok po výkonu 94 % pacientů. V případech obou publikací se jednalo o soubor pacientů léčených v brněnském centru (kde jsme k dnešnímu dni léčili již více než 300 pacientů). Poslední zmíněná publikace obdržela v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou práci uveřejněnou v časopise Česká urologie 3. místo a prestižní cena byla předána na kongresu České urologické společnosti v Olomouci 21. října 2022.

Výkon v ČR není hrazen ze zdravotního pojištění a pacient ho hradí jako samoplátce. Ekonomická analýza srovnávající náklady metody REZUM s konvenční operací TURP, s jinými méně invazivními metodami a s medikamentózní léčbou byla provedena a publikována v USA v roce 2018. Metoda REZUM z tohoto srovnání vyšla jako nejméně nákladná, zatímco jako nejdražší byla vyhodnocena kombinovaná medikamentózní léčba. I když ekonomické aspekty nelze bezesbýtku přenášet a srovnávat mezi různými systémy zdravotnictví, nepochybně je tato informace zajímavá.



Více informací na
www.urologiebrno.cz

Jakou pozici zaujímá metoda REZUM dnes?

Jedná se o minimálně invazivní instrumentální metodu léčby nezhoubného zbytnění prostaty vedoucí nejenom ke statisticky významnému, ale především ke klinicky významnému zlepšení průtoku moči, zmírnění nepříjemných symptomů provázejících toto zbytnění a ke zlepšení skóre hodnotícího kvalitu života pacienta. Nedochází přitom k negativnímu zásahu do sexuálních funkcí, průvodní nežádoucí účinky (časté močení, urgencye, dysurie, hematurie) jsou zpravidla mírné intenzity a přechodné doby trvání a metodu lze použít i u pacientů se zvětšením tzv. středního laloku prostaty. Na základě všech těchto informací, důkazů, bezpečnostního profilu, dosahované účinnosti a trvanlivosti efektu lze dnes metodu považovat za alternativu první volby v léčbě BHP.

Standardní a optimální indikaci k léčbě metodou REZUM představuje muž starší 50 let, který má BHP objemu 30–80 ml a jemuž tato prostata způsobuje nežádoucí obtěžující příznaky spojené s močením, kdy medikamentózní léčba není (nebo přestala být) efektivní nebo medikamenty pacient nechce užívat. Pacient nesmí mít močovou infekci ani karcinom prostaty (nebo nemá podezření na jeho přítomnost). Tyto základní indikace jsou postupně rozšiřovány a metoda je dnes používána (s nižší efektivitou) i u pacientů s objemově větší prostatou a rovněž u těch, kteří pro akutní zástavu močení již mají zaveden katétr.

Prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.

Urologie prof. Pacík, s.r.o., Surgal Clinic, s.r.o.
E-mail: rezum.pacik@gmail.com



Generátor tvorby páry