ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS

ΕΚΔΟΤΗΣ - ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΗΛΙΑΣ ΚΑΥΚΑΣ - Δερματολόγος

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ: ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 215, 115 25 ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 2106777590, FAX: 2106756352
E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: www.kafkas-publications.com

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ & ΔΗΜΟΣΙΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ: ..... Μαριάννα Δεληγιαννάκη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: .....Νατάσσα Παπαθανασίου
ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ: .....Μαρία Μηττά, Αναστάσιος Σέντρης, Έλενα Λαγανά, ...Χριστίνα Βάτσα, Κλαίλια Ρόκα
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ: .....Ηλίας Καυκάς
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΥΛΗΣ: .....Βάσω Χαλιώτη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ: ..... Νίκος Τζουρμέτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ Α.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*

ΜΕΛΗ

ΑΝΕΖΙΝΗΣ Π.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκ. Χανίων*
ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ Θ.: *Αναπλ. Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Αγ. Σάββας»*
ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ξ.: *Επίκ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων*
ΖΑΧΑΡΗΣ Γ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Λάρισα*
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Κ.: *Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*
ΛΙΑΚΑΤΑΣ Ι.: *Αν. Διευθυντής Α΄ Ουρολογικής Κλινικής ΓΠΝΑ «Γ. Γεννηματάς»*
ΜΕΛΕΚΟΣ Μ.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θεσσαλίας*
ΠΑΝΟΥΣΑΚΗΣ Γ.: *Αναπληρωτής Διευθυντής Ουρολογίας Νοσ. «Αγ. Σάββας»*
ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ Χ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Νοσοκ. Άρτας*
ΠΙΚΡΑΜΕΝΟΣ Δ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Αθήνα*
ΣΕΡΑΦΕΤΙΝΙΔΗΣ Σ.: *Χειρουργός Ουρολόγος*
ΣΚΡΕΠΕΤΗΣ Κ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσ. Καλαμάτας*
ΣΤΡΑΒΟΔΗΜΟΣ Κ.: *Λέκτορας Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*
ΤΟΥΛΟΥΠΙΔΗΣ ΣΤ.: *Αναπλ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θράκης*
ΦΛΩΡΑΤΟΣ Δ.: *Χειρουργός Ουρολόγος*
ΛΑΜΠΟΥ Χ.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής, «Θριάσειο» Νοσοκ. Ελευσίνας*
ΧΡΥΣΟΓΟΝΙΔΗΣ Ι.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής, Νοσοκ. «Αγ. Δημήτριος Θεσ/νίκης»*

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΥΛΗΣ: Χ. ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ

Η Συντακτική Επιτροπή επισημαίνει ότι οι στήλες της εφημερίδας είναι ανοικτές για κάθε συνεργασία συναδέλφου που θα αφορά σε θεραπευτικό θέμα, ανασκόπηση, βιβλιογραφική ενημέρωση γύρω από επίκαιρα ή κλασικά ουρολογικά θέματα

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO UROLOGY

Το "INFO UROLOGY" έχει βασικό στόχο την ενημέρωση των ουρολόγων και των συναφών ιατρικών ειδικοτήτων. Η ύλη δημοσιεύεται με συντομία, σαφήνεια και ακρίβεια και καλύπτει τομείς και θεματολογία από όλο το φάσμα της ουρολογίας.

Το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση:

• Ανασκοπήσεις ουρολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις (σε αυτή την ενότητα δημοσιεύονται όχι περισσότερα από δύο ονόματα για την επιμέλεια). • Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα. • Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στην ουρολογία. • Επίκαιρα ουρολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της ουρολογίας. • Κλινικοπαθολογικές συζητήσεις. • Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. • Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών. • Ειδικά άρθρα. • Ανασκόπηση του διεθνή Ιατρικού Τύπου. • Ουρολογία και Πληροφορική. • Επιστολές προς τη σύνταξη. • Ουρολογία και Ιστορία. • Βιβλιοπαρουσιάσεις, βιβλιοκρισίες. • Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα. • Ερωτήσεις αυτοελέγχου ουρολογικών γνώσεων. • Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στην ουρολογία. • Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν στον τεχνικό εξοπλισμό του ουρολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων. • Πρακτικά ουρολογικά θέματα. • Γενικά ιατρικά θέματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ουρολογία. • Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.

Επίσης το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά, με την προϋπόθεση να υπάρχει αναφορά στην πηγή και άδεια από το συγγραφέα.

Οδηγίες για τη σύνταξη χειρόγραφων και δισκετών Η/Υ προς αποστολή για το INFO UROLOGY

• Δύο αντίγραφα του χειρόγραφου, δακτυλογραφημένα ή εκτυπωμένα σε εκτυπωτή με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων Α4 (21 x 28 cm).

• Χρησιμοποιήστε ξεχωριστό φύλλο για από τα εξής τμήματα (που πρέπει να αποτελούν το χειρόγραφο) καθένα:

α) Σελίδα τίτλου [περιλαμβάνει τον τίτλο, στοιχεία των συγγραφέων (ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail (αν υπάρχει)]. β) Κείμενο. γ) Βιβλιογραφία, εάν είναι απαραίτητη. δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα). ε) Υπότιτλοι των εικόνων.

• Εικόνες - σχέδια, φωτογραφίες, slides. Τοποθετήστε αυτοκόλλητη επιγραφή στο πίσω μέρος τους με τα εξής στοιχεία: Όνομα συγγραφέα, αριθμός της εικόνας, βέλος που να δείχνει το πάνω μέρος της.

• Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή:

α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy)

β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα "INFO UROLOGY"

Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.

Σημείωση: Χειρόγραφα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, πίνακες, φωτογραφίες, διαφάνειες ή δισκέτες δεν επιστρέφονται.

Παρακαλώ, αποστείλατε τα χειρόγραφα, δισκέτες και το λοιπό έντυπο υλικό προς δημοσίευση, στη διεύθυνση: ΠΡΟΣ: INFO UROLOGY

Υπόψη κ. Χαλιώτη ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ, Δ/νση: Μεσογείων 215, 115 25 Αθήνα
Τηλ.: 210 67.77.590, Fax: 210 67.56.352, E-mail: kafkas@otenet.gr

Η χρήση της βουτυλινικής τοξίνης στην αντιμετώπιση της υπερδραστήριας κύστης και της δυσυνέργειας σφιγκτήρα-εξωστήρα

Ι. ΒΑΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ, Ε. ΧΑΤΖΗΖΗΣΗΣ
Α' Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς»

Εισαγωγή

Η βουτυλινική ή αλλαντική τοξίνη (ΒΤ) παράγεται από το Gram θετικό, αναερόβιο, σπορογόνο βακτήριο Clostridium Botulinum. Θεωρείται το πιο τοξικό για τον άνθρωπο δηλητήριο που υπάρχει στη φύση. Δρα μη επιτρέποντας στην ακετυλοχολίνη (Ach) να απελευθερωθεί από το προσυναπτικό άκρο της νευρομυϊκής σύναψης στη συναπτική σχισμή και να προκαλέσει μυϊκή σύσπαση. Οι επιδράσεις της ΒΤ περιλαμβάνουν από απλή τροφική δηλητηρίαση μέχρι και επίκτητη συμμετρική παράλυση. Έτσι, η επιμόλυνση με ΒΤ μπορεί να προκαλέσει από μια απλή μυϊκή αδυναμία ως και αναπνευστική ανεπάρκεια, κώμα και θάνατο[1].

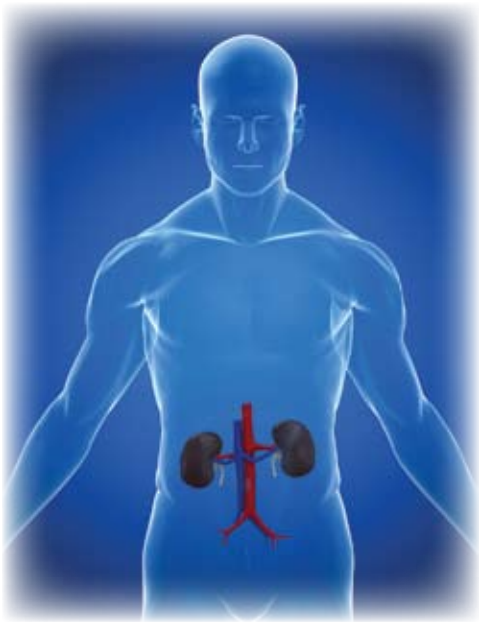
Έχουν απομονωθεί 7 διαφορετικοί τύποι βουτυλινικής τοξίνης, οι A, B, C, D, E, F και G εκ των οποίων οι τύποι A και B χρησιμοποιούνται στην ιατρική πράξη. Κάθε τύπος διαφέρει ως προς το αντιγονικό του προφίλ, τη δράση του ως δηλητήριο και τη διάρκεια δράσης του. Η βουτυλινική τοξίνη A (ΒΤ-A) στις ΗΠΑ κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Botox και στη Μ. Βρετανία ως Dysport (1 μονάδα Botox αντιστοιχεί σε 3μονάδες Dysport). Η βουτυλινική τοξίνη B (ΒΤ-B) κυκλοφορεί στις ΗΠΑ ως Myobloc και στη Μ. Βρετανία ως Neurobloc. Η ΒΤ-A είναι εγκεκριμένη στις ΗΠΑ από το FDA για τη θεραπεία του στραβισμού από το 1989 και για θεραπεία της αυχενικής δυστονίας από το 2000. Η ΒΤ-B εγκρίθηκε για θεραπεία της αυχενικής δυστονίας στις ΗΠΑ το 2000 και στην Ευρώπη το 2001[1,2]. Από το 2002 η ΒΤ-A (Botox) χρησιμοποιείται στην πλαστική χειρουργική για αισθητικούς λόγους χωρίς όμως να έχει πάρει ακόμη επίσημη έγκριση για αυτή τη χρήση, όπως επίσης και για την ουρολογική της χρήση.

Μηχανισμός δράσης

Στο άκρο του κινητικού νευρώνα στην περιοχή της νευρομυϊκής σύναψης βρίσκονται τα συναπτικά κυστίδια, που περιέχουν ακετυλοχολίνη (Ach). Τα κυστίδια αυτά συνδέονται στη βασική μεμβράνη του νευρικού κυττάρου και η ακετυλοχολίνη που περιέχουν απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή μεταδίδοντας το ερέθισμα για σύσπαση του μυϊκού κυττάρου. Η σύνδεση των κυστιδίων στη βασική μεμβράνη γίνεται μέσω ενός συμπλέγματος πρωτεϊνών γνωστών ως Soluble N-ethylamide Sensitive Factor Attachment (SNARE). Η ΒΤ εμποδίζει τη δράση αυτών των πρωτεϊνών και έτσι αναστέλλει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης[1,3]. Αυτό γίνεται σε τέσσερα στάδια:

1. Η ΒΤ, που βρίσκεται στη συναπτική σχισμή συνδέεται μέσω ειδικού υποδοχέα στο νευρικό κύτταρο.
2. Η ΒΤ εγκυστώνεται και εισέρχεται στο νευρικό κύτταρο (προσυναπτικό άκρο).
3. Διασπά το σύμπλεγμα των SNARE πρωτεϊνών.
4. Ως αποτέλεσμα αναστέλλεται η σύντηξη του κυστιδίου Ach με τη βασική μεμβράνη.

Συγκεκριμένα οι βουτυλινικές τοξίνες B, D, F, G καταστρέφουν τις πρωτεΐνες VAMP και συναπτομπρεβίνη, οι



A, E καταστρέφουν τις SNAP-25 και η C τις SNAP-25 και συνταξίνη.

Μετά τη δράση της ΒΤ μία άποψη θέλει το μόνιμο εκφυλισμό του προσυναπτικού άκρου και δημιουργία νέων συνάψεων, ενώ άλλη άποψη θεωρεί ότι οι συνάψεις δεν εκφυλίζονται[3]. Η πιο επικρατής άποψη φαίνεται ότι είναι η δεύτερη με την προσωρινή αναστολή της λειτουργίας του προσυναπτικού άκρου και τη δημιουργία παράπλευρων νευραξονικών εκφύσεων, που λειτουργούν προσωρινά, μέχρι να επανέλθει το αρχικό προσυναπτικό άκρο.

Ο χρόνος, που απαιτείται για να παρέλθει η παράλυση από τη δράση της ΒΤ εξαρτάται από τον τύπο της τοξίνης και της σύναψης. Στα θηλαστικά υπολογίζεται σε 2-4 μήνες για την κινητική νευρομυϊκή σύναψη, ενώ σε σύναψη του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να φτάσει και 1 χρόνο.

Υπάρχουν στοιχεία[1,3,4] ότι η βουτυλινική τοξίνη έχει δράση και κατά του πόνου. Αναφέρεται ότι διάφοροι ισότυποι της ΒΤ μπλοκάρουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, που έχουν να κάνουν με πρόκληση του αισθήματος πόνου.

Υπερδραστήρια κύστη

Η υπερδραστηριότητα του κυστικού εξωστήρα (DOA) χαρακτηρίζεται από την παρουσία μη ελεγχόμενων συσπάσεων του εξωστήρα μυ της κύστης κατά τη διάρκεια πλήρωσης της με ούρα. Όπως φαίνεται στην κυστεομανομετρία, οι συσπάσεις αυτές μπορεί να είναι αυθόρμητες ή προκλητές, αλλά ο ασθενής δεν μπορεί να τις καταστείλει. Η κλινική εικόνα της υπερδραστήριας κύστης (OverActive Bladder OAB) περιλαμβάνει συχνοουρία και έντονη έπειξη για ούρηση (urgency) έως και ακράτεια από έπειξη[15]. Όταν δεν υπάρχουν τοπικοί ή νευρολογικοί παράγοντες, που να εξηγούν τα συμπτώματα, η κατάσταση χαρακτηρίζεται

ιδιοπαθής (Idiopathic Detrusor Overactivity). Όταν υπάρχει βλάβη στη νευρική οδό π.χ. τραυματισμός νωτιαίου μυελού από κάκωση της σπονδυλικής στήλης, η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως νευρογενής (Neurogenic Detrusor Overactivity). Και στις δύο περιπτώσεις παρατηρείται σημαντική αύξηση των ενδοκυστικών πιέσεων κατά την πλήρωση της κύστης, αλλά ιδιαίτερα στη νευρογενή υπερδραστηριότητα η αύξηση των πιέσεων είναι τέτοια, που οδηγεί σε σοβαρή ακράτεια και κυστεουρητηρική παλινδρόμηση με νεφρική βλάβη και κατάληξη σε ΧΝΑ. Η κατάσταση εξελίσσεται ιδιαίτερα γρήγορα, όταν συνυπάρχει και δυσυνέργεια σφιγκτήρα-εξωστήρα.

Η συχνότητά της ιδιοπαθούς υπερδραστήριας κύστης σε ΗΠΑ και Ευρώπη ανέρχεται στο 16-17% και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών[6]. Είναι πιο συχνή στις γυναίκες και μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αν και η πιθανότητα εμφάνισής της αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας[6]. Παράγοντες, που την προκαλούν, φαίνεται να είναι αλλαγές στη λειτουργία των κυττάρων λόγω της ηλικίας, ανωμαλίες κατασκευής, βλάβες που επηρεάζουν τον έλεγχο που ασκεί το κεντρικό νευρικό σύστημα και διαταραχές στα επίπεδα των ορμονών.

Η φαρμακευτική θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης συνίσταται στη χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων και σπανιότερα αποκλειστών διαύλων ασβεστίου και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Η αγωγή αυτή ενίοτε μπορεί να προκαλεί δυσχέρεια αποχέτευσης των ούρων και να απαιτείται η κένωση των υπολειπόμενων ούρων με την εφαρμογή διαλειπόντων αυτοκαθετηριασμών (clean intermittent catheterization- CIC). Οι παρενέργειες από τη χρήση των αντιχολινεργικών και ενίοτε η εμφάνιση αντοχής στη δράση τους και αποφρακτικών συμπτωμάτων μπορεί να οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς δεν μπορούν να ακολουθήσουν CIC[1,7]. Πέρα από τη φαρμακευτική θεραπεία υπάρχουν λύσεις, όπως η νευροδιέγερση του αιδοιϊκού νεύρου με τη χρήση ειδικής συσκευής, η διέγερση του περονιαίου νεύρου κ.λπ. Σε περίπτωση νευρογενούς υπερδραστηριότητας, όπου υπάρχει κίνδυνος για τη νεφρική λειτουργία, προτείνονται περισσότερο επεμβατικές τεχνικές, όπως η σφιγκτηροτομή, η ριζοτομή ιερών νεύρων, η νευροδιέγερση της Ι3 ρίζας και τελικά η μεγενθυτική κυστεοπλαστική[1,7]. Εναλλακτικά της σφιγκτηροτομής τοποθετούνται ουρηθρικά stents[1], τα οποία όμως, με τον καιρό μπορεί να μετακινηθούν απαιτώντας αντικατάσταση ή απομάκρυνσή τους με κίνδυνο απόφραξης της ουρήθρας, λόγω τραυματισμού και δημιουργίας στενωμάτων.

Η χρήση της αλλαντικής τοξίνης στη θεραπεία της DOA

Η χρήση της BT ως εναλλακτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της δυσυνέργειας του έξω σφιγκτήρα, αναφέρεται αρχικά από τον Dykstra το 1988[15]. Πρώτοι όμως οι Shurch και συν.[8] κατάφεραν να θεραπεύσουν NDO σε ασθενείς με κάκωση της σπονδυλικής στήλης, οι οποίοι είχαν αναπτύξει αντοχή στη δράση των αντιχολινεργικών. Στη συνέχεια, η BT χρησιμοποιήθηκε και στη θεραπεία ασθενών με IDO[9-14].

Στις παρακάτω έρευνες δε χρησιμοποιούνται πάντα τα ίδια σκευάσματα BT, ενώ και οι δοσολογίες και η τεχνική μπορεί να διαφέρουν και για αυτό η σύγκριση των αποτελεσμάτων δεν είναι πάντα εύκολη.

Θεραπεία με βουτυλινική τοξίνη Α σε ασθενείς με NDO

Το σημείο πίεσης διαφυγής του εξωστήρα (detrusor leak point pressure) είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για βλάβη στο ανώτερο ουροποιητικό σε ασθενείς με NDO. Αν η πίεση αυτή υπερβαίνει τα 40cm H_2O, η πιθανότητα βλάβης του ανώτερου ουροποιητικού αυξάνεται σημαντικά[1].

Οι Scurch και συν.[8] συμπεριέλαβαν στην έρευνά τους 19 ασθενείς με NDO, που υποβλήθηκαν σε ενέσεις BT στον εξωστήρα μυ της κύστης. 17 εξ αυτών, που τους χορηγήθηκαν 300 μονάδες δεν είχαν ακράτεια μετά από 6 εβδομάδες. Οι δύο, που τους χορηγήθηκαν 200 μονάδες είχαν μεν ακράτεια, αλλά με πιο ήπια συμπτώματα. Γι' αυτό πρότειναν θεραπεία με δόση 300U τοξίνης. Η μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα της κύστης ανήλθε από 296,3ml σε 480,5ml και τελικά σε 457,5ml, 6 και 36 εβδομάδες μετά αντίστοιχα, ενώ η μέγιστη πίεση του εξωστήρα μειώθηκε κατά 46%. Από τους 17 ασθενείς χωρίς ακράτεια, οι 10 μείωσαν τη δόση της αντιχολινεργικής θεραπείας, ενώ οι 7 δε χρειάστηκε να παίρνουν καθόλου. Η δράση της θεραπείας κράτησε για τουλάχιστον 9 μήνες.

Οι Reitz και συν.[23] ακολούθησαν ίδια τεχνική (300U ενέσεις στον εξωστήρα). Μετά από 9 μήνες, 27% των ασθενών συνέχισαν να έχουν ακράτεια, με πιο ήπια όμως συμπτώματα. Πιο αναλυτικά, από 180 ασθενείς σε έλεγχο μετά 12 εβδομάδες 132 ανέφεραν διακοπή της ακράτειας, ενώ οι υπόλοιποι 48 ανέφεραν βελτίωση των συμπτωμάτων τους. Μετά από 36 εβδομάδες, 72 στους 99 ασθενείς συνέχισαν να μην έχουν ακράτεια. Επιπλέον, στις 12 εβδομάδες 45 ασθενείς διέκοψαν την αντιχολινεργική θεραπεία και 118 τη μείωσαν σημαντικά. Η μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα της κύστης αυξήθηκε από 272ml στα 420ml και 352ml και ο υπολειπόμενος όγκος ούρων από 236ml έγινε 387ml και 291ml στις 12 και 36 εβδομάδες μετά την ένεση αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες.

Ο Kuo[10,11] πέτυχε με την ενδοεξωστηριακή ένεση BT A σε ασθενείς με NDO, λόγω Parkinson, εγκεφαλικού επεισοδίου, πολλαπλής σκλήρυνσης ή παροδικών εγκεφαλικών επεισοδίων, 8,3% των ασθενών να θεραπευτούν και 55,4% να βελτιώσουν τα συμπτώματα τους, ενώ στους υπόλοιπους η θεραπεία απέτυχε. Σε άλλη έρευνά του[24] χορήγησε 50U ή 100U BT A. 2-4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία παρατήρησε μείωση της μέγιστης πίεσης ούρησης, της μέγιστης πίεσης σύγκλεισης της ουρήθρας και του υπολειπόμενου όγκου ούρων. Η θεραπεία με BT A πέτυχε μεγαλύτερη μείωση των επεισοδίων ακράτειας και μείωση της μέγιστης ουρηθρικής πίεσης, καθώς και αύξηση της μέγιστης κυστικής χωρητικότητας σε έλεγχο μετά 6, 12 και18 μήνες συγκρινόμενη με τη ρεζινιφερατοξίνη[25].

Η Schurch[26] χορήγησε σε 19 ασθενείς 200U BT A, σε άλλους 19 300U και σε 21 ασθενείς placebo. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας έγινε 4, 8, 12 και 24 μήνες μετά. Τα άτομα που τους χορηγήθηκε BT-A παρουσίασαν σημαντική μείωση των επεισοδίων ακράτειας και της μέγιστης πίεσης του εξωστήρα, καθώς και αύξηση της μέσης κυστεομετρικής χωρητικότητας. Η ποιότητα ζωής ήταν καλύτερη στις ομάδες θεραπείας με BT-A σε σχέση με το placebo. Οι δόσεις των 200 και 300U φάνηκε να πετυχαίνουν παρόμοια αποτελέσματα.

Ο Grosse[27] μελέτησε τα αποτελέσματα μετά από επανάληψη της θεραπείας με BT-A. 8 ασθενείς υποβλήθηκαν σε δυο θεραπείες, 34 σε τρεις, 17 σε τέσσερις, 3 σε πέντε, 3 σε 6 και 1 σε 7. Όλοι παρουσίαζαν σημαντική μείωση των επεισοδίων ακράτειας και της μέγιστης πίεσης του εξωστήρα, καθώς και αύξηση της μέσης κυστεομετρικής χωρητικότητας. Αυτό φαίνεται να επιτυγχάνεται μέχρι και την τέταρτη θεραπεία. Η ανάγκη για επανάληψη των ενέσεων εξαρτάται από την τάση υποτροπής της υπερδραστηριότητας του εξωστήρα, όπως το αντιλαμβάνεται ο ασθενής και υπολογίζεται με ουροδυναμικές παραμέτρους.

Ο Klaphajone[28] χορήγησε 300U σε 10 ασθενείς με τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης και ασυνήθιστα χαμηλή κυστική διατασιμότητα. Η κυστική διατασιμότητα αυξήθηκε από 6,5ml/cm H_2O σε 14,5ml/cm H_2O κατά μέσο όρο 6 και 16 εβδομάδες μετά, ενώ επανήλθε στα αρχικά επίπεδα 36 εβδομάδες μετά.

Η θεραπεία με βουτυλινική τοξίνη Β σε ασθενείς με NDO δεν είναι τόσο διαδεδομένη, όσο η χρήση της τοξίνης Α. Ο Dyskra[29] χορήγησε 5000U BT-B (ένεση σε 10 διαφορετικά σημεία στην κύστη) σε ασθενή με υπερδραστήρια κύστη. Τα συμπτώματα του άρχισαν να υποχωρούν 24 ώρες μετά την ένεση και η ύφεση διήρκεσε τουλάχιστον για 4 μήνες. Οι ουροδυναμικές μετρήσεις βελτιώθηκαν σημαντικά ύστερα από 2 μήνες. Στο συγκεκριμένο ασθενή, η θεραπεία συνεχίστηκε με χορήγηση 7500U και 10000U με μεσοδιαστήματα 4 μηνών χωρίς να εμφανιστούν παρενέργειες. Ο Hirst[30] χορήγησε BT-B σε ασθενείς με IDO ή NDO. Ένδεκα στους εικοσιένα ανέφεραν βελτίωση των συμπτωμάτων τους, αλλά σε κανένα αυτή δεν διήρκεσε πάνω από 10 εβδομάδες, ενώ μετά 6 μήνες όλοι οι ασθενείς επανήλθαν στην αρχική τους κατάσταση. Στις ουροδυναμικές μετρήσεις, 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση υπήρξε βελτίωση και γι αυτό η BT-B θεωρείται αποτελεσματική. Ωστόσο, η μικρή διάρκεια της δράσης της περιορίζει τη χρήση της σε περιπτώσεις που υπάρχει η χρήση BT-A είναι προβληματική, όπως σε ανάπτυξη αντοχής στη BT-A λόγω επανηλειμένης χρήσης της[7].

Θεραπεία με βουτυλινική τοξίνη σε ασθενείς με IDO

Οι Radziszewski και Borowski[31] ήταν οι πρώτοι που εφάρμοσαν τη θεραπεία με BT-A σε ασθενείς με IDO. Ενέσεις 300U έγιναν σε 10-20 σημεία της κύστης. Κανείς ασθενής δεν ανέφερε ακράτεια μετά τη χορήγηση. Η μέγιστη χωρητικότητα της κύστης αυξήθηκε, ενώ παρενέργειες δεν αναφέρθηκαν. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφερε και ο Loch με χορήγηση 200U[3].

Ο Kuo[11] χρησιμοποίησε δόσεις 200U και ανέφερε ότι 12.5% των ασθενών δεν είχαν ακράτεια, 62.5% βελτιώθηκαν, ενώ στο 25% η θεραπεία απέτυχε. Η πίεση ούρησης μειώθηκε, ενώ η μέγιστη χωρητικότητα της κύστης και ο υπολειπόμενος όγκος ούρων αυξήθηκαν. Η θεραπευτική δράση διήρκεσε 3-9 μήνες (μέσος όρος 5,3 μήνες).

Ο Zermann[3] χορήγησε BT-A στο κυστικό τρίγωνο 7 ασθενών, εκ των οποίων στους 4, η κυστική χωρητικότητα αυξήθηκε και η συχνοουρία μειώθηκε. Ο Harper[3] κατάφερε σε 39 ασθενείς με IDO ή NDO βελτίωση των συμπτωμάτων τους και αύξηση της μέσης μέγιστης κυστεομετρικής χωρητικότητας στα 174 ml και 580ml σε διάστημα παρακολούθησης 4 και16 εβδομάδων. Δεύτερη θεραπεία χρειάστηκε 9-12 μήνες μετά.

Ο Govidaraj[32] χορήγησε ενδοκυστικά 300U BT-A σε 15 ασθενείς. Η θεραπεία ήταν ασφαλής και ανεκτή από όλους. Τα συμπτώματα της υπερδραστήριας κύστης εξαφανίστηκαν στους 6 και βελτιώθηκαν σε 3. Σε έλεγχο μετά από 6 εβδομάδες υπήρχε σημαντική βελτίωση στην πρώτη έπειξη για ούρηση (FDV) και στη μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα. Ο όγκος της πρώτης ακούσιας κυστικής συστολής αυξήθηκε σημαντικά σε όλους που ανταποκρίθηκαν, αλλά ο όγκος της πρώτης ακούσιας απώλειας ούρων αυξήθηκε μόνο σε 3. Η θεραπευτική δράση διήρκεσε 5-6 μήνες. Η βελτίωση της συχνοουρίας και της έπειξης για ούρηση εμφανίστηκε νωρίς, ενώ της ακράτειας αργότερα.

Ο Schulte-Baukloh[33] μετά από χορήγηση 300U ανέφερε ότι η ημερήσια συχνότητα ούρησης αυξήθηκε αρχικά, 2-4 εβδομάδες μετά την ένεση από 9 σε 10 φορές, ενώ εν συνεχεία μειώθηκε σε 8, 3 μήνες μετά και σε 4-7 μετά από 6 μήνες. Η νυκτουρία και η χρήση απορροφητικών εσωρούχων μειώθηκαν επίσης. Η μέγιστη κυστική χωρητικότητα μεταβλήθηκε από 325.1ml σε 354.2, 391.2 και 371.2, έναν, τρεις και έξι μήνες μετά τη χορήγηση. Ο όγκος ούρων της πρώτης έπειξης και της έντονης έπειξης για ούρηση μεταβλήθηκε από 149.6ml και 222.5ml σε 233ml και 295.8ml, 230.3ml και 348.2ml, 240ml και 292ml μετά από έναν, τρεις και έξι μήνες αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε σχεδόν καθόλου υπολειπόμενος όγκος ούρων (λιγότερο από 15ml) τόσο πριν, όσο και μετά τη θεραπεία.

Σε άλλη μελέτη[22] η παρακολούθηση 32 ασθενών με ενδοκυστική χορήγηση BT-A αποκάλυψε 40% μείωση των ημερήσιων ουρήσεων και κατά 80% μείωση της χρήσης απορροφητικών εσωρούχων. Η κυστεομετρική χωρητικότητα αυξήθηκε από 153 σε 246ml και δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον υπολειπόμενο όγκο ούρων. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση ή πυελονεφρίτιδα. Η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος φαίνεται ότι αυξάνεται στις επαναλήψεις της χορήγησης. Ο ίδιος ερευνητής σε άλλη έρευνα του χορήγησε σε 44 ασθενείς, που υπέφεραν από υπερδραστήρια κύστη 200-300U BT-A στον εξωστήρα μυ και σε 22 από αυτούς έκανε επιπρόσθετα χορήγηση και στον έξω σφιγκτήρα. Η συχνότητα ούρησης από 9,67 φορές κατά μέσο όρο σε όλους μειώθηκε σε 8.52, 8.09, 8.42 και 8.81 στους έναν, τρεις, έξι και εννέα μήνες μετά τη θεραπεία αντίστοιχα. Ο μέγιστος όγκος ούρησης αυξήθηκε από 227.03ml σε 258.98ml, 269.75ml, 283.35ml και 220.56ml στους έναν, τρεις, έξι και εννέα μήνες μετά τη θεραπεία αντίστοιχα. Η χρήση απορροφητικών εσωρούχων μειώθηκε από 4.2/ημέρα κατά μέσο όρο αρχικά σε 0.82 σε 6 μήνες, αλλά αυξήθηκε πάλι σε 4 μετά από 9 μήνες. Ο όγκος των ούρων σε έντονη έπειξη για ούρηση από 194.92ml έγινε 302.57ml, 266.59ml, 301.50ml και178,75ml στους έναν, τρεις, έξι και εννέα μήνες μετά τη θεραπεία αντίστοιχα. Σε ερωτηματολόγιο ικανοποίησης, που δόθηκε στους ασθενείς 3 μήνες μετά τη χορήγηση, ο μέσος όρος του αποτελέσματος ήταν 6,60 με άριστα το 10, ενώ το 86% αυτών, που υποβλήθηκαν στη θεραπεία, θα την ξαναεπέλεγαν. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές, όσον αφορά στις ουροδυναμικές μετρήσεις μεταξύ αυτών που υποβλήθηκαν σε ενέσεις μόνο στον εξωστήρα μυ της κύστης και σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε ενέσεις και στον εξωτερικό σφιγκτήρα. Στη δεύτερη ομάδα ασθενών υπήρχε ίσως μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ακράτειας από προσπάθεια, αλλά η ικανοποίηση από τη θεραπεία ήταν ίδια και στις δύο ομάδες ασθενών.

Σε έρευνά του, ο Werner[34] χορήγησε 100U BT-A σε 26

γυναίκες ασθενείς και τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν 1, 3 και 8 μήνες μετά. 2 ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν καθόλου στη θεραπεία, 14 στις 24 δεν είχαν ακράτεια 4 εβδομάδες μετά και 13 δεν είχαν και μετά από 3 μήνες. Τα επεισόδια ακράτειας, η συχνότητα ούρησης και η νυκτουρία μειώθηκαν. Ο υπολειπόμενος όγκος ούρων αυξήθηκε από 116.8ml σε 192.2ml και 171.4ml, καθώς και η μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα από 216ml σε 351.9ml και 340.4ml στις 12 και 36 εβδομάδες αντίστοιχα. Βελτιωμένη ήταν και η ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκε με τα King's Health ερωτηματολόγια. Όλοι όσοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία θα την ξαναεπέλεγαν.

Ο Rakjumar[32] χορήγησε 300U BT-A σε 15 γυναίκες ασθενείς. Στις 14 η συχνότητα ημερήσιας ούρησης και τα επεισόδια ακράτειας μειώθηκαν σημαντικά. 13 ασθενείς παρουσίαζαν αυξημένο όγκο ούρων κατά την πρώτη επιθυμία για ούρηση και 10 αυξημένη μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα. 6 ασθενείς δεν είχαν πλέον συμπτώματα υπερδραστήριας κύστης, ενώ στις υπόλοιπες 9 ο ουδός εμφάνισης ακούσιας συστολής του εξωστήρα και ο όγκος ούρων για το πρώτο επεισόδιο ακράτειας αυξήθηκαν. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής και της συχνότητας ούρησης διήρκεσε 24 εβδομάδες.

Ο Schmidt[35] χορήγησε 100U BT-A σε 100 ασθενείς. Η παρακολούθηση γινόταν στις 4, 12 και 36 εβδομάδες με σκοπό την εκτίμηση της ποιότητας ζωής και των ουροδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με και χωρίς αστάθεια του εξωστήρα μυ. Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήθηκαν τα King's Health ερωτηματολόγια. 90% των ασθενών έδειξαν βελτίωση σε τουλάχιστον μία κατηγορία απαντήσεων στις 4 και 12 εβδομάδες. Θετικό ήταν το αποτέλεσμα και στις 36 εβδομάδες. Γενικά, το 88% ανέφερε βελτίωση της λειτουργίας της κύστης, στο 66% δεν υπήρχε πλέον έντονη έπειξη για ούρηση και 88% δεν παρουσίαζε ακράτεια στις 12 εβδομάδες. Η συχνότητα ημερήσιας και νυκτερινής ούρησης μειώθηκε επίσης για περίπου 3 μήνες. Η μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα αυξήθηκε από 246ml σε 381ml σε 12 εβδομάδες, ο όγκος ούρων στην πρώτη έπειξη για ούρηση από 126ml σε 212ml και η μέγιστη κυστική διατασιμότητα από 24ml/cm H_2O σε 41ml/cm H_2O. Πτώση της ανοδικής πορείας των παραπάνω παραμέτρων παρατηρήθηκε στις 36 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν παρατεταμένες επιπλοκές, αν και σε 4 ασθενείς παρατηρήθηκε επίσχεση ούρων και χρειάστηκαν προσωρινά διαλείποντες αυτοκαθετηριασμοί.

Ο Dyskra[29] χορήγησε βουτυλινική τοξίνη Β (BT-B) σε δόσεις 2500, 3750, 5000, 10000 και 15000U σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερδραστήρια κύστη. Η μεγαλύτερη διάρκεια δράσης ήταν 3 μήνες για δόσεις 10000U και 15000U. Από τις 15 ασθενείς μόνο μία, που είχε λάβει 2500U, δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία. 2 ασθενείς, που είχαν πάρει 15000U ανέφεραν κακουχία και ξηροστομία.

Ο Ghei[36] χορήγησε 5000U BT- B σε 20 ασθενείς με IDO και NDO και κατέληξε στην έρευνά του ότι η BT-B καταφέρνει να μειώσει τη συχνότητα ούρησης, τα επεισόδια ακράτειας και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά η διάρκεια δράσης της είναι περίπου 6 εβδομάδες.

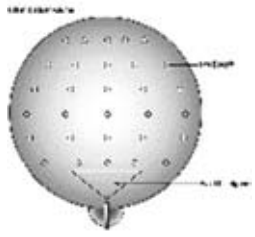
Θεραπεία με βουτυλινική τοξίνη Α σε ασθενείς με DSD (detrusor sphincter dysenergia)

Η ένεση της BT εντός του έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας εφαρμόζεται από παλιότερα για την αντιμετώπιση της νευρογενούς υπερδραστηριότητας με δυσυνέργεια σφιγκτήρα εξωστήρα. Η BT προκαλεί προσωρινή παράλυση του σφιγκτήρα. Τα αποτελέσματα ξεκινούν 2-3 μέρες μετά την ένεση και διαρκούν μέχρι και 6 μήνες[1].

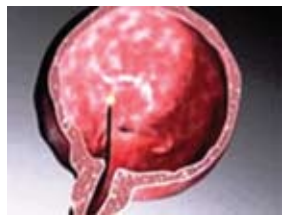
Ο Dyskra[15] εφάρμοσε τρία πρωτόκολλα ενέσεων BT-A ανά εβδομάδα στον έξω σφιγκτήρα ασθενών με DSD για τρεις συνολικά εβδομάδες: διαπερινεϊκά 20-80U και διουρηθρικά 80U-240U ή 120U-140U. Με τη θεραπεία αυτή πέτυχε μείωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων(PVR) κατά 146ml, της μέγιστης ουρηθρικής πίεσης στην προφιλομετρία ουρήθρας(UPP) κατά 27cm H_2O, ενώ δεν επήλθε μεταβολή στην πίεση του εξωστήρα. Η εμφάνιση αυτόνομης υπεραντανακλαστικότητας (AD) βελτιώθηκε σε 5 από 7 ασθενείς. Τα αποτελέσματα διήρκεσαν 50 μέρες.

Οι Dyskra και Sid[16] χορήγησαν διουρηθρικά 120-140U BT-A ανά εβδομάδα για τρεις εβδομάδες. Ο υπολειπόμενος όγκος ούρων μειώθηκε κατά 125ml, η τιμή της μέγιστης ουρηθρικής πίεσης μειώθηκε κατά 30cm H_2O και η AD βελτιώθηκε σε όλους. Η βελτίωση διήρκεσε 60 μέρες.

Η Schurch[17] εφάρμοσε τρία πρωτόκολλα. Στην πρώτη ομάδα χορήγησε διουρηθρικά 100U BT-A και επανέλαβε



Χαρτογράφηση των σημείων ένεσης της βουτυλινικής τοξίνης σε ασθενείς με νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα.



Τεχνική χορήγησης βουτυλινικής τοξίνης.

τη χορήγηση, αν τα συμπτώματα επέμεναν, μετά από 1-3 μήνες, στη δεύτερη ομάδα χορήγησε διουρηθρικά 100U BT-A κάθε μήνα για τρεις μήνες και επανάληψη 6-12 μήνες μετά και στην τρίτη ομάδα χορήγησε διαπερινεϊκά 250U BT-A κάθε μήνα για τρεις μήνες. Παρατήρησε μικρή βελτίωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων, σημαντική αύξηση της μέγιστης ουρηθρικής πίεσης και της βασικής ουρηθρικής πίεσης σε 21 από 24 ασθενείς, ενώ δεν παρατήρησε σημαντική διαφορά στη μέση πίεση της κύστης, στην πίεση πλήρωσής της και στη συχνότητα της AD. Η δράση κράτησε από 3 μήνες (μία ένεση) έως 9 μήνες (τρεις ενέσεις).

Ο Gallian[18] χορήγησε διαπερινεϊκά στο σφιγκτήρα 100U BT-A σε εφ' άπαξ δόση. Δεν σημειώθηκαν μεγάλες αλλαγές στον υπολειπόμενο όγκο ούρων και στη μέγιστη ουρηθρική πίεση. Η μέγιστη πίεση του εξωστήρα μειώθηκε σημαντικά και η AD επιδεινώθηκε σε 1 περίπτωση, ενώ βελτιώθηκε σε 2. Τα παραπάνω αποτελέσματα διήρκεσαν 3-5 μήνες.

Ο Petit[19] χορήγησε 150U BT-A διουρηθρικά. Ο υπολειπόμενος όγκος, η ουρηθρική πίεση κατά την ούρηση και η ενδοκυστική πίεση κατά την ούρηση μειώθηκαν. Το αποτέλεσμα διήρκεσε 2-12 μήνες.

Ο Phelan[20] χορήγησε διουρηθρικά ενδοσφιγκτηριακά 80-100U BT-A. Ο υπολειπόμενος όγκος μειώθηκε κατά 174ml και η εξωστηριακή πίεση κατά 38%, ενώ 67% των ασθενών παρουσίασαν βελτίωση.

Η de Seze[21] χορήγησε διαπερινεϊκά 100U BT-A και τη συνέκρινε με τη χορήγηση λιδοκαΐνης. Ο υπολειπόμενος όγκος ούρων και η μέγιστη ουρηθρική πίεση μειώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τη λιδοκαΐνη.

Ο Smith[22] μελέτησε τη θεραπευτική δράση της BT-A σε 110 ασθενείς με NDO, DSD, IDO, απόφραξη του κυστικού αυχένα και διάμεση κυστίτιδα. Χορήγησε 100-200U στον εξωστήρα μυ ή 100-300U στη βάση της κύστης. Σε 27 ασθενείς η θεραπεία επαναλήφθηκε (μέχρι 6 φορές) με μεσοδιαστήματα 6 μηνών. Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση των συμπτωμάτων τους. Η μέγιστη δράση της τοξίνης εμφανίστηκε 7-30 μέρες μετά τις ενέσεις και κράτησε μέχρι και πάνω από 6 μήνες. Παρενέργειες δεν αναφέρθηκαν. Στο 67,3% των ασθενών δεν υπήρχε πλέον ακράτεια. Από τους 68 ασθενείς στους οποίους οι ενέσεις έγιναν στο σφιγκτήρα της ουρήθρας (βάση της κύστης) ο μέσος υπολειπόμενος όγκος ούρων μειώθηκε από 250 σε 88ml. Η μέγιστη πίεση ούρησης μειώθηκε από 81 σε 52cm H_2O και η κυστεομετρική χωρητικότητα αυξήθηκε από 198ml σε 241ml. Η χρήση καθετηριασμών μειώθηκε κατά 80%. Ποσοστό 4% όμως ανέφερε ακράτεια από προσπάθεια, που χειροτέρεψε ή πρωτοεμφανίστηκε, αν και τα συμπτώματα από DSD βελτιώθηκαν.

Θεραπεία με βουτυλινική τοξίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Νευρογενείς κύστεις σε παιδιά εμφανίζονται κυρίως σε περιπτώσεις μηνιγγομυελοκήλης (MMC) ή ανατομικών ανωμαλιών. DSD εμφανίζεται στο 50% των παιδιών με MMC. Με τη γέννηση η πλειοψηφία των ασθενών έχουν φυσιολογικό ανώτερο ουροποιητικό σύστημα. Παρόλα αυτά, με το χρόνο αναπτύσσεται ουρητηροϋδρονέφρωση στο 72% και κυστεουρητηρική παλινδρόμηση στο 81% (πίεση διαφυγής ούρων >40cm H_2O) των MMC ασθενών με DSD. Η θεραπεία αποσκοπεί αρχικά στην προστασία του ανώτερου ουροποιητικού και στη συνέχεια στην αντιμετώπιση της ακράτειας[37]. Ο εξωστήρας μυς της κύστης μπορεί να είναι υπερδραστήριος, φυσιολογικός ή υποτονικός. Ο έξω σφιγκτήρας της ουρήθρας μπορεί να είναι υπερδραστήριος, φυσιολογικός ή να έχει παραλύσει. Συχνοουρία, έντονη έπειξη για ούρηση, ακράτεια σε συνδυασμό ή όχι με ακράτεια από προσπάθεια είναι τα πιο συχνά συμπτώματα. Ακόμη και λοίμωξη του ουροποιητικού μπορεί να υποκρύπτει δυσλειτουργία της κύστης[13,4]. Ο Schulte-Baukloh[46,47] χορήγησε σε 20 παιδιά με NDO και MMC 12U/Kg BT-A (max 300U). Μετρήθηκε σημαντική αύξηση κατά 35% στη μέση μέγιστη κυστική χωρητικότητα και μείωση κατά 41% στη μέγιστη εξωστηριακή πίεση σε διάστημα παρακολούθησης 2-4 εβδομάδων. Η μέση μέγιστη κυστική χωρητικότητα παρέμεινε αυξημένη για 6 μήνες μετά, ενώ η μέγιστη εξωστηριακή πίεση δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά σε έλεγχο μετά από 3-6 μήνες.

Ο Riccabona[48], στην έρευνά του σε 15 παιδιά μέσης ηλικίας 5,8 ετών, αναφέρει 118% αύξηση της μέσης κυστικής χωρητικότητας και 46% μείωση της μέγιστης εξωστηριακής πίεσης. Η θεραπευτική δράση διήρκεσε 10,5 μήνες και δεν είχε διαφορά μετά από επανάληψη ενέσεων BT-A. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες, που να οφείλονται είτε στην τοξίνη, είτε στη διαδικασία της θεραπείας.

Ο Corcos[49] μελέτησε 20 παιδιά μέσης ηλικίας 10 ετών και μετά την πρώτη ένεση αναφέρει ότι η μέγιστη κυστική χωρητικότητα αυξήθηκε από 197,7ml σε 285,3ml και η μέγιστη εξωστηριακή πίεση μειώθηκε από 44,7ml σε 29,9ml. Η διατασιμότητα της κύστης αυξήθηκε στο 12,75ml/cm H_2O από 4,95. Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονται και μετά τη δεύτερη, τρίτη και τέταρτη θεραπεία.

Σε 11 παιδιά μέσης ηλικίας 10 ετών με IDO και ακράτεια, όπου η φαρμακευτική θεραπεία απέτυχε, ο Verleyen[50] χορήγησε 125 ή 250U BT-A. Παρατηρήθηκε αύξηση της λειτουργικής χωρητικότητας της κύστης, με μείωση των IDO συσπάσεων της κύστης και των συμπτωμάτων της έπειξης. Μόνο ένα κορίτσι χρειάστηκε να αυτοκαθετηριάζεται για 2 εβδομάδες μετά τις ενέσεις BT-A.

Σύγκριση αποτελεσματικότητας BT μεταξύ NDO και IDO

Η Popat[38] σύγκρινε 44 ασθενείς με NDO με 31 ασθενείς με IDO. Στους IDO ασθενείς οι δόσεις BT-A ήταν 200U, ενώ στους NDO 300U. Και οι δυο ομάδες ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με μείωση της συχνότητας ούρησης, των επεισοδίων ακράτειας και της μέγιστης εξωστηριακής πίεσης και αύξηση της μέσης κυστεομετρικής χωρητικότητας, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Στις 4 εβδομάδες, απουσία ακράτειας ανέφερε το 64.1% των ατόμων με NDO και το 57.1% με IDO, ενώ στις 16 εβδομάδες τα ποσοστά ήταν 55.2% και 57.1% αντίστοιχα.

Δύο ασθενείς και στις δυο ομάδες δεν παρουσίασαν βελτίωση. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι Kessler[13] και Chancellor[9].

Ο Reitz[23], αν και παρατήρησε καλύτερη απόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς με NDO, η ομάδα ασθενών με IDO ήταν ιδιαίτερα ανομοιογενής, περιλαμβάνοντας ασθενείς με διαφορετικές αιτίες IDO και ίσως σε αυτό να οφείλονται τα παραπάνω αποτελέσματα.

Μέθοδος έγχυσης και δοσολογία

Οι ενδοκυστικές ενέσεις βουτυλινικής τοξίνης συχνότερα γίνονται με χρήση άκαμπτου κυστεοσκοπίου υπό ραχιαία ή γενική αναισθησία[2]. Ωστόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και εύκαμπτο κυστεοσκόπιο με 27G βελόνες μίας χρήσης και τοπική αναισθησία στην ουρήθρα με αναισθητικό gel[3,14]. Η τοξίνη χορηγείται με εύκαμπτη βελόνα που διέρχεται μέσα από το κυστεοσκόπιο. Γίνονται 20-30 ενέσεις σε διαφορετικά σημεία της κύστης (10U ανά ένεση), ανάλογα με την ποσότητα της τοξίνης που θα χορηγηθεί (200 ή 300U). Η περιοχή του τριγώνου αποφεύγεται, ώστε να μειωθεί ο πόνος του ασθενούς, αλλά και να αποφευχθεί ο κίνδυνος τραυματισμού των ουρητηρικών στομίων, που μπορεί να προκαλέσει κυστεουρητηρική παλινδρόμηση. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως, αν η περιοχή του κυστικού τριγώνου θα πρέπει να αποφεύγεται τελείως, καθώς κάποιοι που το περιλαμβάνουν δεν αναφέρουν επιπλοκές[1,10]. Η διαδικασία διαρκεί περίπου 20 λεπτά και ο ασθενής ήδη από την πρώτη εβδομάδα παρατηρεί βελτίωση των συμπτωμάτων του. Σε ερωτηματολόγιο για τον πόνο από την επέμβαση, η μέση τιμή ήταν 3 με μέγιστο το 10 και όλοι οι ασθενείς θα υποβάλονταν ξανά στη διαδικασία, αν αυτό χρειαζόταν.

Η χορήγηση150-200U BT-A είναι αποτελεσματική για θεραπεία IDO με μικρή πιθανότητα κατακράτησης ούρων. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι 100U έχουν παρόμοια κλινικά αποτελέσματα με υψηλότερες δόσεις[1]. Ίνωση και αλλαγή στη δομή του μυ μετά από τις ενέσεις δεν παρατηρήθηκαν[39].

Έχει υπολογιστεί ότι μία μονάδα σκευάσματος BOTOX

αντιστοιχεί κλινικά σε 3 μονάδες σκευάσματος DYSPORT[24], που είναι η ευρωπαϊκή έκδοση της BT-A. Σε έρευνά του ο Ruffion[45] για την κατάλληλη δόση BT-A για NDO, καταλήγει ότι 500U Dysport δεν είναι αρκετές και ίσως ιδανικότερη δόση να είναι 750U. Θεωρείται ότι μικρότερες δόσεις χορήγησης σημαίνουν και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης κατακράτησης ούρων.

Οι ενέσεις βουτυλυνικής τοξίνης στον έξω σφιγκτήρα μπορούν να γίνουν διουρηθρικά ή διαπερινεϊκά υπό καθοδήγηση με ηλεκτρομυογράφημα. Ο Smith[1] αναμιγνύει 2ml φυσιολογικού ορού με 100U BT-A και κυστεοσκοπικά, μέσω μίας 25G βελόνας, χορηγεί διουρηθρικά 0,5ml στις θέσεις 12, 3, 6, 9 η ώρα στο επίπεδο του γραμμωτού σφιγκτήρα σε άνδρες με DSD. Στις γυναίκες χρησιμοποιείται 25G βελόνα για τη χορήγηση του φαρμάκου σε κάθε πλευρά του ουρηθρικού στομίου. Οι ενέσεις θα πρέπει να γίνονται πιο βαθιά σε σχέση με τις ενέσεις κολλαγόνου, ώστε να φτάνουν στις νευρικές απολήξεις. Η διαπερινεϊκή οδός δεν απαιτεί χρήση κυστεοσκοπίου και έτσι επιτρέπει νευρολόγους και φυσιάτρους να θεραπεύσουν DSD.

Μία θεραπεία στο ιατρείο με χρήση ενδοκυστικής αναισθησίας υπολογίζεται ότι κοστίζει 1000$ ανά 6 μήνες. Οι ασφαλιστικοί φορείς, όμως, δεν καλύπτουν αυτό το κόστος, μέχρι να εγκριθεί η χρήση της για τη θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης. Η χειρουργική προσέγγιση από την άλλη έχει περισσότερα έξοδα στο χειρουργείο, απαιτεί συχνό επανέλεγχο και έχει επιπλοκές[7].

Επανάληψη των ενέσεων

Η δράση της αλλαντικής τοξίνης δεν είναι μόνιμη, γιατί με την πάροδο του χρόνου αναπτύσσονται, όχι όμως σε λιγότερο από 4 μήνες[39], κλάδοι των νευρώνων, που απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη στη συναπτική σχισμή. Αυτό είναι εντονότερο στο γραμμωτό σφιγκτήρα από τον εξωστήρα. Για αυτό ίσως χρειαστεί επανάληψη των ενέσεων, ώστε να διατηρηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι Del Poppolo και συν[51] και Karsenty και συν.[52] επιβεβαίωσαν τη σταθερή αποτελεσματικότητα της βουτυλινικής τοξίνης A με τη μορφή του Dysport και του Botox αντίστοιχα, σε επανειλημμένες χορηγήσεις σε ασθενείς με νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα.

Η βουτυλινική τοξίνη μπορεί να προκαλέσει ανοσολογική απάντηση, με παραγωγή αντισωμάτων που την αδρανοποιούν. Επανάληψη των ενέσεων μπορεί να οδηγήσει σε ανοσολογική απάντηση με σχηματισμό αντισωμάτων και ανοχή στη θεραπευτική δράση της τοξίνης[32]. Ο Riccabona[2] αναφέρει ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, μετά από επανάληψη της διαδικασίας ένα χρόνο μετά είναι παρόμοια με της πρώτης φοράς. Ο Grosse[27] αναφέρει παρόμοια αποτελέσματα για την πρώτη, δεύτερη και τρίτη εφαρμογή της θεραπείας. Διάφορες έρευνες έχουν δείξει ότι αντισώματα, που δημιουργήθηκαν εναντίον ενός τύπου βουτυλινικής τοξίνης, μπορούν να δράσουν και εναντίον άλλων[2]. Αυτό, όμως, μπορεί να περιορίσει τις θεραπευτικές της δυνατότητες. Παρόλα αυτά έχουν αναφερθεί τρεις περιπτώσεις επιτυχημένης χρήσης BT-B σε ασθενείς, που είχαν αναπτύξει αντοχή στη BT-A, λόγω επανειλημμένης χρήσης[2]. Άλλωστε μετά το 1997, η φαρμακευτική δομή της τοξίνης είναι πολύ λιγότερο αντιγονική για τον οργανισμό[32].

Τοξικότητα και παρενέργειες

Οι παρενέργειες είναι γενικά σπάνιες. Μπορεί να οφείλονται σε υψηλές δόσεις ή σε μικρά διαστήματα μεταξύ των ενέσεων. Οι ποσότητες που φτάνουν στη συστηματική κυκλοφορία είναι πολύ μικρές γιατί οι ενέσεις είναι τοπικές και εντοπισμένες, αλλά και η συνολική δόση είναι πολύ μικρότερη από τη θανατηφόρο. Οι Wyndaele και Van Dromme αναφέρουν μόλις μία περίπτωση γενικευμένης μυικής αδυναμίας σε έναν παραπληγικό και μία περίπτωση αδυναμίας των μυών των άνω άκρων σε τετραπληγικό, μετά από ενέσεις στον εξωστήρα μυ[40]. Στην πρώτη περίπτωση χορηγήθηκαν αρχικά 500U και μετά από 3 μήνες 1000U. Η αδυναμία διήρκεσε 3 μήνες μετά τη δεύτερη θεραπεία. Στη δεύτερη περίπτωση, η αδυναμία εμφανίστηκε εντός δυο εβδομάδων από τη χορήγηση 300U και διήρκεσε 3 μήνες. Οφείλονται είτε σε αυξημένη δόση ή σε ένεση σε σημείο της κύστης, που προκάλεσε μεγάλη απορρόφηση της τοξίνης στην κυκλοφορία.

Σε μία έρευνα[16], 3 από 5 ασθενείς που τους χορηγήθηκε BT-A, αρχικά 140U και σε επανάληψη 240U, για DSD είχαν ήπια μυϊκή αδυναμία. Εμφανίστηκε μετά την πρώτη ένεση και διήρκεσε 2-3 εβδομάδες. Ο Grosse[27] ανέφερε 4 περιπτώσεις ασθενών με μυϊκή αδυναμία. Στον ένα χορηγήθηκαν 1000U Dysport και η μυϊκή αδυναμία κράτησε 2 μήνες. Σε 2 ασθενείς χορηγήθηκαν 750U Dysport, ο ένας εκ των οποίων είχε υποβληθεί άλλες δυο φορές σε θεραπεία με 300U, χωρίς κανένα πρόβλημα, και η αδυναμία κράτησε 1 μήνα. Στον τέταρτο ασθενή η αδυναμία διήρκεσε 2, 6 και 6 μήνες μετά τη χορήγηση 1000, 750 και 750U αντίστοιχα. Ίσως το Dysport (125μg αλβουμίνης και 2,5mg λακτόζης ανά σκεύασμα) να έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών από το Botox (500μg αλβουμίνης ανά σκεύασμα), λόγω διαφορετικής συγκέντρωσης αλβουμίνης που προκαλεί και διαφορετική διάχυση.

Μυϊκή αδυναμία παρατήρησε και ο Del Popolo[41] σε 5 από 61 ασθενείς, που τους χορηγήθηκαν 300U. Διαταραχές όρασης, που εξαφανίστηκαν με τη διακοπή συγχορηγούμενης αντιχολινεργικής θεραπείας, παρατηρήθηκαν σε 4 περιπτώσεις. Σε 10 ασθενείς, που τους χορηγήθηκαν 500U δεν παρατηρήθηκε καμία επιπλοκή[2]. Ένας ασθενής ανέπτυξε υψηλό πυρετό που κράτησε 2 εβδομάδες, μετά χορήγηση 50-100U[2].

Τρεις στους έξι ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για σύνδρομο Fowler (χρόνια επίσχεση ούρων) με 200U, ανέπτυξαν ακράτεια από προσπάθεια, που διήρκεσε στους δύο 20 μέρες και στον τρίτο 30[42]. Αλλά και σε μικρότερη δόση 50-60U[2] από 17 ασθενείς ανέπτυξαν πλήρη και 3 είχαν παροξυσμούς ακράτειας από προσπάθεια[19]. Σε χρήση της BT-B σε δόση 15.000U δύο ασθενείς ανέφεραν ξηροστομία και γενική κακουχία[43] και για αυτό δε συστήνονται μεγαλύτερες δόσεις. Μπορεί επίσης να αναπτυχθεί αλλεργική αντίδραση ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη[2].

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης μειωμένης συσταλτικότητας της ουροδόχου κύστης και κατακράτησης ούρων. Αν συμβεί κάτι τέτοιο, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε αυτοκαθετηριασμούς μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

Η θεραπεία με βουτυλινική τοξίνη θα πρέπει να αποφεύγεται, όταν συνυπάρχει περιφερική κινητική νευροπάθεια ή νευρομυϊκή ασθένεια, όπως μυασθένεια Gravis. Δεν ενδείκνυται επίσης να συγχορηγείται αλλαντική τοξίνη με αμινογλυκοσίδες (π.χ. γενταμυκίνη) και άλλους παράγοντες, που επηρεάζουν τη νευρομυϊκή σύναψη (π.χ. κουράριο), γιατί ενισχύεται η τοξική της δράση και τυπικές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές επιπλοκές όπως δυσφαγία και αναπνευστική ανεπάρκεια[44].

Βιβλιογραφία

1. Smith C, Chancelor M. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. The Journal of Urology June 2004; 2128-2137.
2. Ho M, Lin L, Haesler A, Bhatia N. Intravesial injection of botulinum toxin for the treatment of overactive bladder. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17:512-518.
3. Sahai A, Khan M, Fowler CJ, Dasgusta P. Botulinum toxin for the treatment of lower urinary tract symptoms: a review. Neurourology and Urodynamics 2005; 24:2-12.
4. Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, et al. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology 2004; 64:871-875.
5. Abrams P, Cardoso L, Fall M, Gerifiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002; 21:167-178.
6. Schulte-Baukloch H, Weiss K, Stolze T, Herholz J, Sturzebecher B, Miller K, Knipsel H. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. European Urology 2005; 48:98-990.
7. Casanova N, Mcguire E Fenner D.E. Botulnum toxin: A potential alternative to current treatment of neurogenic and idiopathic urinary incontinence due to detrusor overactivity. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2006; 95:305-311.
8. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholoinergic drugs? Preliminary results. J Urol 2000; 164:692-697.
9. Chancellor M, O' Leary M, Erickson J, Cannon T, Chermanky C, Leng WW, et al. Succesful use of bladder botulinum toxin injection to treat refractory overactive bladder. J Urol 2003; 169(suppl.4):351.
10. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O' Connor RC, Gierber GS, Bales GT. Use of Botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. Urology 2004; 63:1071-1075.
11. Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulium A toxin injections in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. Urology 2004; 6:868-872.
12. Schmid DM, Schurch B, John H, Hauri D. Botulinum toxin injections to treat overactive bladder. Eur Urol 2004; 2(suppl.3):131.
13. Kessler TM, Danuser H, Schmacher M, Stuber UE, Burkhard FC. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment I idiopathic and neurogenic detruso overactivity? Neororurol Urodyn 2005; 24:2311-2316.
14. Harper M, Popat RB, Dasgupta R, Fowler CJ, Dasgupta P. A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. BJU Int 2003 Aug; 92(3):325-326.
15. Dysktra D, Sidi A, Scott B, Pagel M, Goldish D. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dysynergia in spinal cord injury patients. J Urol 1988; 139:919-922.
16. Dysktra D, Sidi A. Treatment of detrusor-sphingter dysynergia with botulinum A toxin: a double blind study. Arch Phys Med Rehabil 1990; 71:24-26.
17. Schurch B, Holder J, Rodie B. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor sphincter dysynergia in patients with spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63:474-476.
18. Gallien P, Robineau S, Verin M Le Bot M-P, Nicolas B, Brissot R. Treatment of detrusor sphincter dysynergia by transperineal injection of botulinum toxin. Arch Phys Med Rehabil 1998; 79:715-717.
19. Petit H, Wiart E, Gaujard E, Le Breton F, Ferriere M,Lagueny A, et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor sphincter dysynergia in spinal cord disease. Spinal Cord 1998; 36:91-94.
20. Phelan W, Franks M, Somogyi T, Yokoyama T, Fraser O, Lavelle P, et al. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. J Urol 2001; 165:1107-1110.
21. De Seze M, Petit H, Gallien P, et al. Botulinum A toxin and detrusor sphincter dysynergia: a double blind lidocaine study in 13 patients with spinal cord disease. Eur Urol 2002; 42:56-62.
22. Smith C, Nishiguchi J, O' Leary M Yoshimura N, Chancellor M. Single-Institution Experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. Urology 2005; 65:37-41.
23. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulnum-A toxin injections into the dtrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol 2004; 45:510-515.
24. Kuo HC. Effect of botulinum A toxin urethral injections for the treatment of lower urinary tract dysfunction. J Urol 2003; 170:1908-1912.
25. Giamantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Constantini E, Porena M. Intraversical resiniferatoxin versus botulinum A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. J Urol 2004; 172:240-243.
26. Schurch B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo contro 6-month study. J Urpl 2005; 175:196-200.
27. Grosse J, Krammer G, Stohrer M. Succes of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. Eur Urol 2005; 47:653-659.
28. Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low compliance bladder in patients with spinal cord lesions. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86:2114-2118.
29. Dyskra DD, Pryor J, Goldish G. Use of botulinum toxin type B for the treatment of detrusor hyperreflexia in a patient with multiple sclerosis: a case report. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84:1399-1400.
30. Hirst G, Wareham K, Emery S, Lucas M. Failure of botulinum toxin type B in the treatment of the refractory overactive bladder. In: ICS 2005 Scientific progamm; abstract 432.
31. Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injections for intractable bladder overactivity. Eur Urol 2002; 1.
32. Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn G. A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into dtrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. BJU International 2005; 96:848-852.
33. Schulte-Baukloh H, Weiss K, Stolze T, Sturzebecher B, Knipsel H. Botuinum A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. Urology 2005; 66:82-87.
34. Werner M, Schmid DM, Schussler B. Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective non-randomized study. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1735-1740.
35. Scmid DM, Sauermann P, Werner M, Schluessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinim-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. J Urol 2006; 176:177-185.
36. Patteron M, Chapple C. Botulinum toxin in urinary incontinence. Curr Opin Urol 2006; 4:255-260.
37. Schurch B, Corcos J. Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. Cur Opin Urol 2005; 15:264-267.
38. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, et al. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxi. J Urol 2005; 174:984-989.
39. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type A in overactive neurogenic bladder. Eur Urol 2004; 46:784-791.
40. Wyndaele J, Van Dromme A. Muscular weakness as side effect of outline toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. Spial Cord 2002; 40:599-600.
41. Del Popolo G. Boyulinum A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia. Neurourol Urodyn 2001; 20:522-524.
42. Fowler J, Betts D, Christmas J, Swash M, Fowler G. Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in women. Br J Urol 1992; 70:387-389.
43. Dysktra D, Enriquez A, Valley M. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. Int Urogynecol Pelvic Floor Dysfunct 2003; 14:424-426.
44. Santos I, Swensen P, Glasgow A. Potentation of clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. Paediatrics 1981; 68:50-54.
45. Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Grise A. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity. BJU Int 2006; 97:1030-1034.
46. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Michael T. Botulinum A toxin in the treatment of neurogenic bladder in children. Pediatrics 2002; 110:420-421.
47. Schulte-Bauckloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH. Botulinum-A toxin detrusor injection as anovel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. Eur Urol 2003; 44:139-143.
48. Riccabona M, Koen M, Schindler M, et al. Botulinum-A toxin detrusor injection: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. J Urol 2004; 171:845-848.
49. Corcos J, Al-Taweed W, Robichaud C. Botulinum toxin as an alternative treatment to bladder augmentation in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. J Urol 2004; 171:181.
50. Verleyen P, Hoebeke P, Raes P, et al. The use of botulinum toxin A in children with non-neurogenic overactive bladder: a pilot study. BJU Int 2004; 93:69-7.
51. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. Eur Urol. 2008 May; 53(5):1013-19.
52. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Urology 2006 Dec; 68(6):1193-7