

# Využití botulinum toxinu při léčbě inkontinence

MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.<sup>1,2</sup>, MUDr. Jan Mečl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>2</sup>Urologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

Inkontinence moči představuje pro pacienty závažný zdravotní, psychický a společenský problém. Botulinum toxin je látka, která blokuje presynaptické uvolnění acetylcholinu. Při aplikaci do detruzoru močového měchýře dochází k jeho reverzibilní paralýze. Botulinum toxin lze využít k léčbě inkontinence moči způsobené hyperaktivitou detruzoru po selhání konzervativní terapie. V současné době je nejvíce používán k léčbě neurogenní hyperaktivity detruzoru. Efekt léčby je 6 až 9 měsíců, inkontinence je obnovena až u 80 % pacientů. Léčba má také významný vliv na zlepšení urodynamických parametrů jako je zvětšení cystometrické kapacity a pokles detruzorového tlaku. Dle dosavadních zkušeností je léčbu možno opakovat při zachování stejné efektivity. V klinické praxi se také stále více rozšiřuje léčba idiopatické hyperaktivity detruzoru. Po léčbě dochází k poklesu epizod urgentní inkontinence až o 59 %, poklesu urgencí o 38 % a poklesu frekventního močení o 29 %. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hematurie, močová infekce a zvýšení postmiktického rezidua s nutností zahájit intermitentní katetrizaci.

**Klíčová slova:** botulinum toxin, inkontinence moči, neurogenní hyperaktivita detruzoru, idiopatická hyperaktivita detruzoru.

## Use of botulinum toxin in the treatment of urinary incontinence

Urinary incontinence in patients constitute a major health, psychological and social problem. Botulinum toxin is a substance which blocks the presynaptic release of acetylcholine. When applying to the bladder detrusor muscle leads to its reversible paralysis. Botulinum toxin can be used to treat urinary incontinence due to detrusor overactivity. Currently it is mainly used for the treatment of neurogenic detrusor overactivity. The therapeutical effect lasts 6–9 months, continence is restored in up to 80 % of patients. Treatment also has a significant impact on the improvement of urodynamic parameters such as increased cystometric capacity and decrease in detrusor pressure. According to existing experience the treatment may be repeated with same efficiency. In clinical practice it is also increasing expansion of the treatment of idiopathic detrusor overactivity. After treatment there is a decrease of episodes of urgent urinary incontinence by up to 59 %, 38 %, decrease of frequency by 29 %. The most common side effects include hematuria, urinary tract infection and the need for initiation of intermittent self-catheterization due to increased postmicturition volume.

**Key words:** botulinum toxin, urinary incontinence, neurogenic detrusor overactivity, idiopathic detrusor overactivity.

## Úvod

Inkontinence moči představuje pro pacienty závažný zdravotní problém, který zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života a má vliv na jejich společenské uplatnění.

**Neurogenní hyperaktivita detruzoru (NDO)** se vyskytuje jako následek porušení neurální kontroly dolních močových cest při onemocnění nebo úrazech nervového systému. Je charakterizovaná malou kapacitou měchýře,

netlumenými kontrakcemi detruzoru, zvýšeným detruzorovým tlakem, frekventním močením a urgencemi. Při těžkých formách NDO se vyskytuje urgentní inkontinence. Častý je také současný výskyt detruzoro-sfinkterické dyssynergie. V léčbě lze použít konzervativní metody: farmakoterapii, intermitentní katetrizaci, inkontinenční pomůcky. Konzervativní léčba až u 30 % pacientů selhává, navíc část pacientů špatně toleruje léčbu anticholinergiky (1, 2). Mezi invazivní

metody léčby řadíme chirurgické výkony typu augmentace měchýře, derivace moči nebo moderní metody neurostimulace. Pro pacienty, kde selhala konzervativní léčba nebo mají závažné nežádoucí účinky této léčby se nabízí možnost léčby botulinum toxinem A (BTA) aplikovaným do detruzoru močového měchýře.

**Idiopatická hyperaktivita detruzoru** se vyskytuje v evropské populaci s prevalencí 12–16 %. Mezi typické příznaky patří frekventní



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D., vladimir.samal@nemlib.cz

Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Husova 10, 460 63 Liberec

Cit. zkr: Urol. praxi 2016; 17(4): 172–176

Článek přijat redakcí: 4. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 21. 3. 2016

**Tab. 1.** Nové názvosloví pro klinicky používané preparáty botulinumtoxinu

Obchodní název	Starý název	Nový název
Botox	Botulinom toxin A	Onabotulinumtoxin A
Dysport	Botulinom toxin A	Abobotulinumtoxin A
Xeomin	Botulinom toxin A	Incobotulinumtoxin A
MYOBLOC/NEUROBLOC	Botulinom toxin B	Rimabotulinumtoxin B

močení, nykturie, urgencye nebo urgentní inkontinence. Alespoň jedním ze symptomů trpělo až 64 % respondentů ve studii EPIC (3). Zhruba 36 % pacientů má tzv. „wet“ OAB (OverActive Bladder) syndrom s urgentní inkontinencí. Konzervativní léčba OAB syndromu v dnešní době zahrnuje behaviorální terapii, farmakologickou léčbu především anticholinergiky,  $\beta$ -3 mimetiky, intravezikální léčbu nebo elektrostimulaci (3). Také v této indikaci lze v případě selhání konzervativní léčby a perzistence urgentní inkontinence použít léčbu BTA.

**Historie botulinum toxinu.** BTA je produkován gram-pozitivní aerobní bakterií *Clostridium botulinum*, patří mezi nejúčinnější neurotoxiny. První významný klinický objev provedl v roce 1953 Vernon Brooks, který aplikoval experimentálně injekčně BTA do hyperaktivních, spastických svalů a popsal blokádu uvolňování acetylcholinu, která způsobuje reverzibilní chemickou paralýzu v okolí, kam byl toxin aplikován. První použití v urologii bylo k léčbě detruzoro-sfinkterické dyssynergie (4).

**Mechanismus účinku botulinum toxinu.** V příčně pruhozaném svalu BTA způsobuje blokádu presynaptického uvolnění acetylcholinu na neuromuskulární ploténce, která vede během 24–48 hodin k paralýze svalu, na postganglionární přenos nemá vliv. Působení toxinu je reverzibilní. Efekt léčby při aplikaci do příčně pruhozaného svalu je asi tři měsíce, při aplikaci do hladké svaloviny močového měchýře je efekt 6–9 měsíců. Delší doba trvání léčby při aplikaci do detruzoru je způsoben tím, že BTA složitými mechanismy působí na celou řadu dalších receptorů a neurotransmiterů (např. vaniloidní receptory, ovlivňuje uvolnění ATP, neuropeptidů Substance P, CGRP a dalších). Tento multimodální efekt BTA na detruzor, urotel a subslizniční vrstvu může vysvětlovat déle trvající efekt BTA v léčbě hyperaktivity detruzoru v porovnání s efektem léčby v příčně pruhozaném svalu (5, 6).

V klinické praxi se nyní používají sérotypy A a B. Na trhu je pět firemních preparátů sérotypu A:

BOTOX® (Allergan Pharmaceuticals Inc., Irvine, CA, USA), DYSPORT® (Ipsen Biopharm Ltd,

Slough, UK), XEOMIN® (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt/M, Germany), PROSIGNE® (Lanzhou Biological Products, Lanzhou, China), PurTox® (Mentor Corporation, Madison, WI, USA) a dva preparáty sérotypu B: MYOBLOC®/NEUROBLOC® (Solstice Neuroscience Inc. Malvern, PA, USA).

Preparáty jednotlivých výrobců jsou vyráběny z různých mikrobiálních kmenů, odlišnými izolačními a purifikačními procesy. Proto je biologická aktivita jednotlivých sérotypů, včetně antigenní struktury, odlišná. Právě rozdílné biologické a antigenní vlastnosti i mezi jednotlivými preparáty téhož sérotypu vedly k zavedení nového názvosloví. Podrobně uvedeno v tabulce 1. Největší klinické zkušenosti jsou nyní s preparátem OnabotulinumtoxinA (OnaBTA), menší jsou zkušenosti s léčbou preparátem AbobotulinumtoxinA (AboBTA).

## Použití BTA v léčbě urgentní inkontinence

**Neurogení hyperaktivita detruzoru** představuje nejčastější použití BTA v urologii.

Způsob aplikace je pro erudovaného urologa velice jednoduchý. Cystoskopicky (flexibilním či rigidním přístrojem) je flexibilní jehlou aplikován toxin do detruzoru močového měchýře. Výkon je možno provádět jak v celkové anestezii, tak i lokální anestezii. V současné době je pro léčbu schválena dávka 200 U OnaBTA. Existuje velká variabilita v ředění BTA a počtu aplikovaných injekcí. Většina velkých studií byla provedena s použitím dávky 200 U OnaBTA ředěných do 30 ml fyziologického roztoku a aplikací do 30 míst detruzoru vyjma trigona (tedy 6,7U/ml/injekci). V období 24–48 hod dojde k potlačení příznaků hyperaktivního detruzoru. Efekt lze objektivně dokumentovat snížením počtu mikcí/katetrizací, urgencí či urgentních inkontinencí, dále výrazným zlepšením kvality života, signifikantním zlepšením sledovaných urodynamických parametrů jako je zvětšení cystometrické kapacity, snížení maximálního detruzorového tlaku, objemu močového měchýře při první netlumené kontrakci. Zlepšení těchto parametrů má protektivní vliv na horní močové cesty.

Schurch et al. ve studii 59 pacientů s NDO provedli po randomizaci léčbu v dávce 200 U, 300 U OnaBTA nebo placebem do 30 míst detruzoru. Za dvanáct týdnů po léčbě zaznamenali významný pokles denních epizod inkontinence v obou skupinách léčených OnaBTA (300 U a 200 U) o 1,2 resp. o 0,9 epizody inkontinence za den, ale nikoliv u pacientů léčených placebem (0,3 epizody inkontinence). Při kontrolním urodynamickém vyšetření po léčbě OnaBTA zaznamenali signifikantní zvýšení cystometrické kapacity a reflexního objemu močového měchýře v porovnání se skupinou pacientů léčených placebem. Stejně tak zaznamenali významný pokles maximálního detruzorového tlaku a signifikantní pokles počtu epizod inkontinence po léčbě OnaBTA (7).

V české literatuře publikovali nejobsáhlejší práci Krhut et al., kteří u souboru 42 pacientů s neurogení dysfunkcí dolních močových cest po spinálním poranění, s roztroušenou sklerózou a při kongenitálních míšních dysrafizmech aplikovali dávku 1000 U AboBTA. Ve skupině pacientů po spinálním poranění prokázali po léčbě plnou kontinenci u 58 % pacientů a denní kontinenci u 27,6 % pacientů. Došlo k signifikantnímu nárůstu cystometrické kapacity a poklesu maximálního detruzorového tlaku. Délka efektu léčby byla 6,6 měsíce. Také změny urodynamických parametrů v dílčích souborech pacientů s roztroušenou sklerózou a spinálními dysrafizmy byly statisticky signifikantní. Kontinence bylo dosaženo u 100 % pacientů s roztroušenou sklerózou resp. 25 % pacientů se spinálními dysrafizmy (8).

Recentně největší a nejvýznamnější práci publikovali Cruz et al. (9). Jde o multicentrickou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno celkem 275 pacientů s NDO po spinálním poranění nebo při roztroušené skleróze. Po randomizaci v poměru 1:1:1 proběhla léčba dávkou 200 U nebo 300 U OnaBTA resp. placebem. V případě opakování léčby byli již pacienti v placebo skupině léčeni aplikací OnaBTA. Při kontrolách za dva, šest a dvanáct týdnů prokázali signifikantní snížení epizod inkontinence proti skupině pacientů léčených placebem. V obou skupinách léčených OnaBTA prokázali významné zlepšení cystometrické kapacity po léčbě. Statisticky významné byly i změny maximálního detruzorového tlaku, reflexního objemu a compliance močového měchýře.

Další významnou prací je sdělení Ginsberga et al. Do mezinárodní, randomizované, placebem kontrolované studie, zařadili celkem 416 pacientů s NDO po spinálním poranění nebo při roztroušené skleróze. Po randomizaci proběhla léčba aplikací 200 U, 300 U OnaBTA nebo placebem. Také v této studii byla prokázána vysoká efektivita léčby OnaBTA. Za šest týdnů po léčbě došlo k signifikantnímu zlepšení sledovaných urodynamických parametrů a významnému poklesu počtu epizod inkontinence. Změna kvality života dle dotazníku I-QOL byla signifikantní proti léčbě placebem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily retence moče a močová infekce. Retence moče se v podskupině pacientů, kteří se před výkonem nekatetrizovali, vyskytla u 10 % pacientů léčených placebem a 35 % resp. 42 % pacientů léčených dávkou 200 U resp. 300 U OnaBTA (10).

Na rozdíl od některých jiných léků je po aplikaci BTA kromě objektivního vlivu na sledované urodynamické parametry pozorován významný vliv na zlepšení kvality života pacientů. Zlepšení kvality života je v přímé korelaci s poklesem počtu mikcí a poklesem počtu epizod urgentní inkontinence. Naděje na zlepšení kvality života je pro pacienty jedním z nejdůležitějších parametrů při rozhodování, zda podstoupit novou léčbu. Studii 48 pacientů, kteří byli léčeni OnaBTA v dávce 200 U nebo 300 U s akcentem na sledování změny kvality života publikoval Kalsi et al. (11). Po aplikaci OnaBTA prokázal zlepšení kvality života dle standardizovaných dotazníků o  $67,5 \pm 4,5$  % ve skupině pacientů s neurogení hyperaktivitou detruzoru resp.  $70,3 \pm 7,7$  % ve skupině s idiopatickou hyperaktivitou detruzoru. Změna kvality života korelovala se poklesem frekvencí močení, urgencí a inkontinencí. Nekorelovala s vzestupem cystometrické kapacity a poklesem maximálního detruzorového tlaku.

Rychle se rozšiřuje léčba **idiopatické detruzorové hyperaktivity** (IDO). Aplikace léku do detruzoru se provádí stejně jako u pacientů s NDO. Dmochowski et al. hodnotili efektivitu OnaBTA ve stoupající dávce od 50U do 300 U v léčbě IDO v porovnání s placebem. Dávka 100 U OnaBTA se ukázala v této studii jako optimální v poměru zlepšení symptomů a rizika nárůstu rezidua s nutností katetrizace (12).

Velkou studii publikoval Tincelo et al. (13). K léčbě randomizovali 240 žen s IDO, léčba

proběhla aplikací 200 U OnaBTA nebo placebo, vyhodnoceno bylo 227 pacientek. Plně kontinentních bylo 30 % pacientek po aplikaci OnaBTA a 12 % pacientek po aplikaci placebo. Zaznamenali rovněž významné zlepšení urgencí, snížení počtu mikcí a zlepšení kvality života po aplikaci OnaBTA. Šest měsíců po léčbě se muselo katetrizovat 16 % pacientek léčených aplikací OnaBTA (13). Mezi hlavní nevýhody léčby IDO aplikací BTA patří riziko potřeby intermitentní katetrizace. Flynn uvádí po aplikaci 200 U OnaBTA nutnost intermitentní katetrizace u 19,3 % pacientů (14), Kessler et al. uvádí po aplikaci 300 U OnaBTA u 43 % pacientů (15) a Jeffery po aplikaci 500 U AboBTA 35 % nových katetrizací (16). Velké práce autorů Fowler (17) a Denys (18) prokázali optimální efekt dávky 100 U OnaBTA. Metaanalytická data ukazují denní pokles frekventního močení o 29 %, pokles denních urgencí o 38 % a pokles denních epizod inkontinence o 59 %. Cystometrická kapacita se po léčbě zvýší průměrně o 58 % a detruzorový tlak klesá průměrně o 29 % (19). V současné době je pro léčbu IDO registrována dávka 100 U OnaBTA.

**Kontraindikací léčby BTA** jsou myastenia gravis, alergie na botulinumtoxin, současné podávání aminoglykosidových antibiotik, Eaton-Lambert syndrom, kojení, těhotenství, hemofilie a močový měchýř s nízkou compliancí při strukturálních změnách detruzoru. Mezi relativní kontraindikace patří poruchy krevní srážlivosti. **Závažné nežádoucí účinky** jsou mimořádně vzácné, jinak bývá někdy pozorována po aplikaci přechodná svalová slabost (2,2 – 6 %) trvající v intervalu dva týdny až dva měsíce. Mezi další vedlejší příznaky můžeme řadit sucho v ústech (10 %), obstrukci, poruchy vizu (20). Při sledování celkového bezpečnostního profilu preparátu byly v některých studiích popsány subklinické změny EMG vzdálených svalů, změny ventilačních parametrů a motility střeva. Riziko hematurie po výkonu je 3,2–5 %, riziko močové infekce po výkonu 21–32 %. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří nárůst postmikčního rezidua s nutností autokatetrizace. Riziko ČIK de novo (musí se po léčbě začít autokatetrizovat) se uvádí 30–35 % v indikaci NDO (při dávce 200 U OnaBTA) a 6–9 % při léčbě IDO (19). Vymizení či snížení epizod inkontinence je pro pacienty s NDO takový benefit, že intermitentní katetrizaci valná většina z nich nepovažuje za negativum, navíc se části z nich již před léčbou katetrizu-

je. Naopak pacienty s IDO je před léčbou BTA na riziko katetrizace potřeba důrazně upozornit. Některá centra dokonce praktikují nácvik ČIK před léčbou pacientů s IDO.

**Aplikace BTA do trigona je stále diskutovaná.** Většina autorů se snaží oblasti trigona šetřit z obavy před vznikem vezikoureterálního refluxu (VUR). Existují ovšem také práce, které vznik nebo zhoršení preexistujícího VUR po aplikaci BTA do oblasti trigona nepotvrzují. Meguid et al. u skupiny 36 pacientů s NDO léčili jednu skupinu pacientů dávkou 300 U OnaBTA aplikací se šetřením trigona a druhou skupinu dávkou 100 U OnaBTA aplikovanou v deseti injekcích do trigona a dávkou 200 U OnaBTA aplikovanou do detruzoru. Před léčbou měli dva pacienti v první skupině unilaterální reflux 2. resp. 3. stupně, v druhé skupině měli dva pacienti unilaterální VUR 1. resp. 3. stupně. Za osm týdnů po terapii neprokázali nově vzniklý VUR, ani zhoršení stávajícího refluxu (21). Karsenty et al. neprokázali v souboru 12 žen s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou po léčbě 200 U OnaBTA nově vzniklý VUR. Reflux u dvou pacientek byl po léčbě na stejném stupni (22).

**Subslizniční podání je novou alternativou ke klasickému podání roztoku do detruzoru.** Hlavní výhoda této formy podání je v tom, že lze vizuálně snadno kontrolovat cílový distribuční prostor a množství látky, která se dostává mimo něj je prakticky nulové. Nejobsáhlejší práci se subslizniční aplikací publikovali Kuo et al., kteří referovali výsledky léčby u souboru 45 pacientů s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou refrakterních na klasickou anticholinergní medikaci. Soubor rozdělili na třetiny a BTA aplikovali v dávce 100 U OnaBTA do detruzoru močového měchýře se šetřením trigona (100 U OnaBTA/20 ml, 40 injekcí), subslizničně se šetřením trigona (stejně ředění a počet injekcí) a u třetí skupiny aplikovali pouze do trigona a spodiny močového měchýře (100 U OnaBTA/5 ml, 10 injekcí). Úspěšnost hodnotili dle dotazníku, poklesu počtu inkontinencí a efekt dosáhl u 93 %, 80 % resp. 67 % pacientů. Efektivita léčby klesla po 6 měsících u 67 %, 47 % resp. u 13 % pacientů (23). Zkušenosti našeho pracoviště přinesly obdobné výsledky (24).

**Instilační léčba roztoku BTA** do močového měchýře může být alternativou k invazivnímu způsobu podání. Při intravezikální instilaci působí BTA na nervová zakončení v uretlu a ovlivňuje

aferentní nervový přenos. Krhut et al. publikovali pilotní studii 16 pacientek s idiopatickou detruzorovou hyperaktivitou, které byly léčeny instilací 200 U OnaBTA v 50 ml fyziologického roztoku. Při urodynamickém vyšetření za měsíc po léčbě prokázali signifikantní zvýšení kapacity měchýře při první netlumené kontrakci, změny ostatních urodynamických parametrů nebyly statisticky významné. Prokázali také signifikantní snížení počtu epizod urgentní inkontinence. Efekt léčby byl krátký, trval průměrně 6,8 týdne (25).

**Možnost opakování léčby** aplikací BTA patří mezi nezanedbatelné výhody léčby. Reitz et al. u souboru 20 pacientů s NDO léčených OnaBTA prokázali signifikantní zlepšení kontinence, zvýšení cystometrické kapacity a snížení detruzorového tlaku po opakovaných injekcích OnaBTA. Pacienti v souboru byli léčeni nejméně pětkrát. Průměrná délka trvání efektu léčby byla 7 měsíců (19, 26). Del Popolo prezentovali soubor 199 pacientů. Při opakovaných aplikacích bylo 80 % kompletních léčebných odpovědí a efekt trval při opakované aplikaci průměrně šest měsíců, nezávisle na podané dávce. Vliv na sledované urodynamické parametry a zlepšení inkontinence byl stejný po první provedené léčbě i dalších aplikacích (27). Obdobné výsledky prokázali také jiní autoři (28, 29). Také při léčbě IDO ukazuje opakovaná léčba stejnou efektivitu a je bezpečná (30).

Histologické studie potvrdily, že po aplikaci OnaBTA nedochází k histologickým změnám detruzoru. Haferkamp et al. neprokázali histologické změny v denzitě svalových vláken, svalovou atrofií nebo jiné degenerativní změny, ani po opakované aplikaci. Stejně tak neprokázali degeneraci či smrt axonů (31).

**Selhání léčby BTA** je možné, po opakovaných aplikacích existuje možnost vzniku neutralizačních protilátek, které mohou ovlivňovat efekt léčby. Protilátky vznikají zejména proti proteínům, které obsahuje preparát BTA (28, 29). Selhání léčby se udává pro OnaBTA 6–25 % a pro AboBTA 10–32 % (26).

Schulte-Baukloh et al. prokázali po terapii OnaBTA imunoanalýzou protilátky u osmi z 25 léčených pacientů. Ve všech případech šlo o opakovanou aplikaci léčby. U 50 % pacientů byl titr protilátek vysoký, ale souvislost mezi selháním léčby a titrem protilátek nebyla přesvědčivá (32). Zvýšený titr protilátek při imunoanalýze prokázali i jiní autoři (20). Absence komplexních proteinů u nového preparátu incobotulinumtoxinu A snižuje počet ABTF (ABTF – antibody induced therapy failure).

V případech selhání preparátů sérotypu A při imunizaci pacienta, je možno použít preparát sérotypu B (rimabotulinumtoxin B). Problémem zůstává kratší doba efektu proti OnaBTA či AboBTA s častějším výskytem nežádoucích účinků. Při selhání léčby jedním preparátem se doporučuje

zopakovat druhou léčbu stejným preparátem. Při dalším selhání léčby pak použít jiný preparát stejného sérotypu. Vždy je třeba vyloučit, že důvodem selhání léčby nejsou strukturální změny detruzoru s nízkou compliance detruzoru (panel expertů, 27. kongres EAU, Paris, 2012). Na vzniku rezistence se jednoznačně podílí velikost jednotlivé dávky a příliš frekventní aplikace BTA. Vliv má také předchozí rezistence na jiné preparáty a množství antigenního materiálu v preparátu (20).

## Závěr

Inkontinence moči představuje pro pacienty závažný handicap. Její vyřešení je často jedním ze základních předpokladů pro sociální začlenění pacientů a jejich spokojený osobní a partnerský život. Léčba BTA je ve světle dnešních poznatků metodou volby pro pacienty s neurogenní nebo idiopatickou hyperaktivitou detruzoru spojenou s inkontinencí refrakterní na konzervativní léčbu nebo pro pacienty s výraznými nežádoucími účinky této terapie. V současné době je pro použití v urologii oficiálně registrován onabotulinumtoxin A v dávce 200 U pro léčbu NDO a v dávce 100 U pro léčbu IDO. Data na velkém počtu pacientů ukazují vysokou efektivitu a bezpečnost léčby.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATURA

- Novara GA, Galfano S, Secco C, D'Elia S, Cavalleri F, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*, 2008; 54(4): 740–763.
- Fowler CJ. Systematic review of therapy for neurogenic detrusor overactivity. *Can Urol Assoc J*, 2011; 5(5 Suppl 2): S146–148.
- Irwin DE, Milsom IS, Hunskaar K, Reilly Z, Kopp S, Herschorn, 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(6): 1306–1314; discussion 1314–135.
- Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1988; 139(5): 919–922.
- Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol*, 2006; 49(4): 644–650.
- Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, de Groat WC, Smith CP, Somogyi GT, et al. Drug Insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nat Clin Pract Urol*, 2008; 5(6): 319–328.
- Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*, 2005; 174(1): 196–200.

- Krhut J, Kopecký J, Hradílek P, Zapletalová O, Tvrdík J. Výsledky léčby neurogenních dysfunkcí dolních cest močových aplikací botulinumtoxinu do detruzoru. *Česká urologie*, 2007; 11(3): 154–158.
- Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2011; 60(4): 742–750.
- Ginsberg D, Cruz F, Herschorn S, Gousse A, Kepenne V, Aliotta P, et al. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity [corrected] regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther*, 2013; 30(9): 819–833.
- Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol*, 2006; 49(3): 528–535.
- Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol*, 2010; 184(6): 2416–2422.
- Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, et al. Botulinum toxin A versus placebo for

- refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol*, 2012; 62(3): 507–514.
- Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL. The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *J Urol*, 2004; 172(6 Pt 1): 2316–2320.
- Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn*, 2005; 24(3): 231–236.
- Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, Williams L, Morley R. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int*, 2007; 100(6): 1302–1306.
- Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechberger T, et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol*, 2012; 62(1): 148–157.
- Denys P, Le L, Normand, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol*, 2012; 61(3): 520–509.
- Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE, Dasgupta P, Giannantonio A, Roehrborn C, et al. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean out-



comes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders. *Eur Urol*, 201 65(5): 981–990.

20. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil*, 2007; 29(23): 1761–1768.

21. Abdel-Meguid TA. Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder—to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2010; 184(6): 2423–2428.

22. Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2007; 177(3): 1011–1014.

23. Kuo HC. Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum a toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology*, 2006; 67(2): 232–236.

24. Šámal V. První zkušenosti s podslizniční aplikací botulinumtoxinu a v léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru. *Česká urologie*, 2010; 14(4): 230–230.

25. Krhut J, Zvara P. Intravesical instillation of botulinum toxin A: an in vivo murine study and pilot clinical trial. *Int Urol Nephrol*, 2011; 43(2): 337–343.

26. Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol*, 2011; 60(4): 784–795.

27. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*, 2008; 53(5): 1013–1019.

28. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic det-

rusor overactivity and incontinence. *Eur Urol*, 2005; 47(5): 653–659.

29. Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology*, 2005; 66(4): 865–870; discussion 870.

30. Cui Y, Wang L, Liu L, Zeng F, Niu J, Qi L, et al. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2013; 91(4): 429–438.

31. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krenkel U, Grosse J, Kramer G, et al. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol*, 2004; 46(6): 784–791.

32. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann J, et al. Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol*, 2008; 15(5): 407–415; discussion 415.