

## Refrakter Aşırı Aktif Mesanede Tekrarlanan Botulinum Toksin Uygulamalarının Etkinliği

Mehmet Nuri Bodakçı, Mansur Dağgüllü

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

### Özet

Aşırı aktif mesane (AAM) tanısı alan ve ilk basamak medikal tedaviden fayda görmeyen hastalar refrakter AAM olarak değerlendirilmektedir. Refrakter AAM olgularında ikinci basamak tedavi olarak Botulinum toksin enjeksiyonu önerilmektedir. Bu hasta grubunda çoğunlukla tekrarlanan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede tekrarlanan Botulinum toksin enjeksiyonlarının etkinlik ve güvenilirliği mevcut literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Refrakter aşırı aktif mesane, botulinum toksin A, onabotulinum toksin A

### Giriş

Ürolojide botulinum toksinin kullanımı ilk defa 1980 yılında Dykstra ve ark. (1) tarafından spinal kord yaralanması olan detrusor sfinkter dissinerjili hastalarda tedavi amacıyla eksternal sfinkter içine enjeksiyon yapılmasıyla başladı. Bu ilk öncü çalışmadan sonra nörojenik detrusor aşırı aktivitesi (DAA) olan veya aşırı aktif mesanesi (AAM) olan hastalarda botulinum toksinin kullanımı giderek yaygınlaştı.

Anaerobik gram pozitif bir bakteri olan Clostridium botulinumdan insan için bilinen en güçlü nörotoksin 1895'de Van Ermengem (2) tarafından izole edilmiştir. Bakteri genellikle toprakta bulunur ve A-G olarak adlandırılan 7 farklı toksinden birini üretir. Günümüzde bleforospazm, şaşılık ve kırışıklık gibi nöromusküler bozuklukların tedavisinde toksin tip A ve B klinik olarak kullanılmaktadır.

Botulinum toksini nöromusküler kavşaktaki presinaptik veziküllerden asetilkolin salınımını inhibe eder. Mesanede kullanıma mantığı düz kasların gevşemesine neden olacak nöromusküler sinir sinyallerinin geçici olarak inhibe edilmesi prensibine dayanmaktadır. Botulinum toksinin ayrıca AAM'de spesifik sensöriyel yollar üzerinde ve spinal seviyede de etki ederek idrara sıkışma şikâyetinde gerilemeye yol açtığı, hem istemsiz kontraksiyonları, hem de işeme sırasında detrusor basınçlarını azalttığı gösterilmiştir. So-

nuç olarak botulinum toksin, mesanenin dolun ve işeme fazında detrusor basıncında azalmaya neden olarak işeme sonrası volümde artmaya neden olmaktadır (3,4). Hayvanlar üzerinde yapılmış farmakokinetik çalışmalarda, toksinin iskelet kaslarına enjekte edildikten sonra yavaş difüze olduğu ve sistemik olarak hızla metabolize olup, 24 saat içinde %60'ının idrarla atıldığı gösterilmiştir (5).

Ticari olarak 3 botulinum toksini mevcut. Bunlar; onabotulinumtoxinA (Botox, Allergan, Inc., ABD), abobotulinumtoxinA (Dysport, Ipsen Biopharmaceuticals, Inc., ABD) ve incobotulinumtoxinA (Xeomin, Merz Pharma GmbH & Co KGaA, Almanya)'dır. Randomize kontrollü çalışmalarda en fazla kullanılan ticari preparat onabotulinumtoxinA (Botox) olduğu için bu yazıda Botulinum toxin A (BTX-A) ile ilgili çalışmalara değinilecektir. Literatürde diğer iki ticari preparat ile yapılmış randomize kontrollü çalışma sayısı daha azdır.

Aşırı aktif mesane, 2003 yılında Uluslararası Kontinans Derneğinin (International Continence Society-ICS) yaptığı tanımlamayla DAA benzerliğinden kurtulmuş ve klinik bir tanı haline gelmiştir. Bu tanıma göre AAM, genellikle sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik ettiği, beraberinde idrar kaçırma olabilen veya olmayabilen, sıkışma hissi ile karakterli bir rahatsızlık olarak tanımlanmış ve kişide bu rahatsızlığa

yol açabilecek lokal patolojik ve/veya metabolik faktörler olmaması olarak belirtilmiştir (6).

Aşırı aktif mesanenin ilk basamak tedavi yaklaşımında, hastalığın şiddet ve etiyojisine bağlı olarak davranış tedavisi ve antimuskarinik ilaçların uygulanması söz konusudur. Kullanılan oral antimuskarinik ilaçların etkinliği %70-75 olup ağız kuruluğu, kabızlık, baş ağrısı ve bulanık görme gibi sık görülen yan etkilere sahiptirler (7). Bu ilaçlar yan etkileri, tolerans gelişimi, yetersiz etkinlik ve uyumsuzluk sonucu kullanılmadığında başka tedavi yaklaşımları gerekir. Daha önceki tedavi protokollerinde standart tedaviye yanıt alınmadığında ogmentasyon veya üriner diversiyon gibi cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelirken, günümüzde ikinci basamak olarak biyolojik nöromodülasyon (botulinum toksin) ya da elektriksel nöromodülasyon (sakral) uygulamaları yer almaktadır (8).

Primer AAM tedavisinde BTX-A kullanımının etkili ve güvenilir olduğu birçok randomize kontrollü çalışma (RKÇ) ve hasta serisi içeren çalışmalarda gösterilmiştir. Antikolinergik tedaviye yeterli cevap vermeyen 1105 AAM hastasını içeren iki RKÇ'da; 100 IU BTX-A kullanımı ile plasebo karşılaştırıldığında, semptomlarda anlamlı ve sürekli bir iyileşme elde edildiği, yaşam kalite skorunda anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir. Dmochowski ve ark. (8) yaptığı çalışmada 12 haftanın sonunda günlük idrara çıkma sıklığında plasebo ile kıyaslandığında %47,9 (%12,5) ve yaşam kalite skorunda %60,8 (%29,2) düzelme oranları bildirilmektedir. Her iki çalışmada da yan etkilerin çoğunlukla lokal olduğu ve tedavinin iyi tolere edildiği vurgulanmıştır. En sık tespit edilen yan etkiler; komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu (%15,5-24,1) (%5,9-9,6) ve temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gereksinimi (%6,1-6,9) (%0-0,7) olarak bildirilmiştir (8). Sonuç olarak AAM tedavisinde diğer farmakoterapilerden fayda görmeyen hastalarda BTX-A tedavisinin etkili olduğu ve güvenilir bir şekilde uygulanabileceği belirtilmektedir. Avrupa Konsensus Grubu AAM tedavisinde BTX-A kullanımını A derecesinde tavsiye etmektedir (9).

### Refrakter Aşırı Aktif Mesane

Primer AAM tanısı konulan ve mevcut tedavi seçeneklerinden diyetset öneriler, davranış modifikasyonu, mesane eğitimi, pelvik taban kas egzersizleri ve oral farmakoterapötik ilaçların kullanımına yanıt vermeyen olgulara refrakter AAM tanımlaması yapılmaktadır. Refrakter olguların net oranı bilinmemektedir. Literatürde refrakter olgularla ilgili yeterli epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Ancak AAM tanısıyla antikolinergik tedavi başlanan hastaların yaklaşık %40'ında

tedaviye karşı yeterince cevap alınamamakta veya hastalar tedaviye refrakter kalmaktadır (10). Refrakter AAM tedavisi öncesinde hastanın ilk tanısı olan AAM sorgulanmak üzere ileri tetkikler yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Bu ileri tetkikler arasında; hastaya spesifik olmak üzere videoürodinami, uyarılmış somatosensöryel nörolojik testler, kortikal ve spinal manyetik rezonans görüntüleme, voiding sistoüetrografi ve endoskopik değerlendirme önerilmektedir. Bu tetkikler sonucunda AAM saptanan ve bunu oluşturabilecek herhangi bir metabolik, nörolojik, enfeksiyon, mesane içi patolojiler saptanmayan hastalara refrakter AAM tanısıyla tedavi planı yapılmalıdır (11).

### Refrakter Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Tekrarlanan İnteravezikal Botulinum Toksin Enjeksiyonu

Çift kör randomize kontrollü birçok çalışmadan elde edilen son 7 yıllık veriler, bir defa yapılan BTX-A enjeksiyonunun güvenilir ve etkin olduğunu göstermektedir (12-14). Endüstri destekli, doz artırılarak yapılan, geniş hasta katımlı bir faz-2 çalışmada, 100 IU'den yüksek (100-300) BTX-A enjeksiyonunun plasebo ile karşılaştırıldığında; AAM semptomlarında, ürodinamik parametrelerde ve yaşam kalite skorlarında anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (15-16). Refrakter AAM tanılı pek çok hasta semptomlarının kontrolü için tekrar enjeksiyonlara ihtiyaç duymaktadır. Tekrarlanan enjeksiyonlar etkinlik ve güvenlik açısından klinisyenler için cevaplanması gereken bazı soruları beraberinde getirmektedir. Bunlar; enjeksiyonlar arası zaman aralığının ne kadar olması gerektiği, doz miktarı, tekrarlanan enjeksiyonların mesanede fibrozise yol açıp açmayacağı, toksinin birikme riski ve toksine karşı immün yanıt gelişip gelişmeyeceğidir.

### Etkinlik ve Güvenilirlik

Tekrarlanan BTX-A enjeksiyonlarının etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koymak amacıyla Sahai ve ark. (17) antikolinergiklere dirençli, yaşları 18-80 yıl olan, semptomları en az 6 ay devam eden 34 hastayı plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; 20 hastaya ikinci enjeksiyon, 14 hastaya üçüncü enjeksiyon ve 9 hastaya dördüncü enjeksiyonu yaptıklarını bildirmişlerdir. Bütün hastaların işlem öncesi ve enjeksiyon sonrası 12 haftada ürodinami ile değerlendirildiği çalışmada, üçüncü enjeksiyon sonrasına kadar ürodinamik değerlendirme devam ettirilmiştir. Hastalara ilk enjeksiyonda 200 IU BTX-A yapılırken, TAK ihtiyacı olan hastalarda doz 100-150 IU'ye kadar azaltılarak devam edilmiştir. Girişim aralığı ilk 3 enjeksiyonda ortalama 377 gün, dördüncü enjeksiyonda 256 gün olarak belirtilmiştir. Ürodinamik olarak ilk 3 enjeksiyondan sonra maksimum sistometrik kapasite ve mesane kompliyansında

Tablo 1. Tekrarlanan enjeksiyonların tedaviden 12 hafta sonra ürodinamik parametrelere etkileri (Sahai ve ark. 12,17)

	Başlangıç (n=16)	1. Enj (n=16)	2. Enj (n=16)	P(1) (n=16)	3. Enj (n=8)	P (2) (n=8)
MSK (mL)	169 (133-201)	246 (192-350)	231 (215-278)	p=0,009	287 (232-378)	p=0,017
MDB (cmH <sub>2</sub> O)	79 (45-118)	41 (23-62)	34 (24-55)	p<0,001	32 (29-71)	p=0,001
MK (mL/cmH <sub>2</sub> O)	36 (27-46)	62 (39-80)	56 (41-75)	p<0,001	56 (38-73)	p=0,016

MSK: Maximum sistometrik kapasite; MDB: Sistometri dolun fazında maximum detrusör basıncı; MK: Mesane kompliyansı; P(1): Başlangıçtaki değer ile 1. ve 2. enjeksiyonun karşılaştırılması; P (2): Başlangıçtaki değer ile 1., 2. ve 3. enjeksiyonun karşılaştırılması

anlamli artış gözlemlenirken, maksimum detrusör basıncında azalma tespit edilmiştir (Tablo 1). Tekrarlanan enjeksiyonlar karşılaştırıldığında PVR'de anlamli bir artış izlenmediği bildirilmiş; işeme sıklığı, acil işeme hissi ve idrar kaçırma sıklığında ilk enjeksiyonda elde edilen iyileşme oranları ile ikinci enjeksiyonda elde edilen verilerin birbirine benzer olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada ikinci enjeksiyondan sonra hastaların AAM semptomlarında ve yaşam kalite skorlarında anlamli iyileşme gösterilmekle beraber, en iyi düzelmelerin dördüncü enjeksiyon yapılan hastalarda elde edildiği saptanmıştır. İkinci enjeksiyon yapılan 20 hastanın 5'inde (%25) TAK gerekirken, 4 hastada üriner enfeksiyon, 1 hastada epididimorşit gözlenmiştir.

Literatürde en fazla tekrarlanan enjeksiyonlara sahip çalışmalardan bir tanesi Dowson ve ark.'na (18) aittir. Çalışmaya 100 hasta alınmış ve 207 enjeksiyon yapılmıştır. Hastalardan 100 tanesine 1, 53 tanesine 2, 20 tanesine 3, 13 tanesine 4, 10 tanesine 5, 5 tanesine 6, 3 tanesine 7 ve 1 hastaya da 10 defa enjeksiyon uygulanmıştır. İlk enjeksiyondan sonra; hastalardan 9'u yetersiz klinik cevaptan, 7'si TAK ile ilgili endişelerinden dolayı tedaviyi bırakırken, ikinci enjeksiyondan sonra 3 hasta yetersiz etkiden, 4 hastanın da TAK'tan dolayı tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir. Çalışmada standart doz olarak 200 IU kullanılırken 5 hastada TAK'tan kaçınmak için 100-150 IU, 7 hastada daha iyi klinik etkinlik için 250-300 IU uygulanmıştır. İlk enjeksiyon ile ikinci enjeksiyon arasında yaklaşık olarak 450 gün varken, enjeksiyon sayısı arttıkça bu interval giderek azalmış ve ortalama 322 gün olarak tespit edilmiştir. Her enjeksiyondan sonra anlamli klinik düzelmeye görülürken enjeksiyon sayısı ile üriner enfeksiyon oranında artışı gösteren bulgu gözlenmemiştir. İlk enjeksiyondan sonra en sık saptanan yan etkiler; TAK ihtiyacı (%35) ve üriner enfeksiyon (%21) olarak belirtilmiştir. Sadece bir hastada akut üriner retansiyon görülmüştür. İlk ayda hastaların %21'inde bakteriüri, 2 hastada epididimorşit görülürken, bir hastada dördüncü enjeksiyonda sonra ürosepsis gelişmiştir. İki hastada 1 haftadan uzun süren mesane ağrısı, bir hastada kolda geçici parestezi kaydedilmiştir. Yazarlar ilk 5 enjeksiyon için

yaptıkları değerlendirmede AAM semptomlarında ve yaşam kalite skorunda anlamli iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir.

Botulinum toksin etkinliğini değerlendiren 1380 hastayı içeren 16 adet RKÇ ve 2637 hastayı içeren 40 randomize olmayan prospektif çalışmanın incelendiği derlemede; BTX-A'nın günlük idrara çıkma sıklığında %29, sıkışma ataklarında %38 ve inkontinans ataklarında %59 oranında azalma sağladığı belirtilmiştir. Maksimum sistometrik kapasitede ortalama %58 artış görülürken, maksimum detrusör basıncında %29 azalma olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem sonuçlara bakıldığında; ortalama %27-66 düzelmeye oranları ve 6-14 ay arası ortalama klinik düzelmeye süresi saptanmıştır (19).

İntravezikal BTX-A tedavisi genellikle iyi tolere edilmektedir. Herhangi bir RKÇ'da major komplikasyon bildirilmemiştir. En sık izlenen yan etkiler işeme sonrası artmış idrar miktarı (%19-43) ve idrar yolu enfeksiyonudur (%10-43). Botulinum toksini enjeksiyonu sonrası bazı hastalarda TAK ihtiyacı doğabilmektedir. Plasebo, 50 IU, 100 IU, 150 IU, 200 IU, 300 IU BTX-A tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada işeme sonrası idrar miktarının sırayla %0, %12,5, %14,5, %20, %28,8, %27,3 arttığı izlenmiştir (20). Düşük doz BTX-A ile retansiyon riskinin azaltılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası TAK başlanan hastaların kateterizasyon ihtiyacı ortalama 4 ay içinde sona ermektedir (21).

Botulinum toxin A tedavi protokolü konusunda üzerinde uzlaşmaya varılmış standart bir protokol bulunmamaktadır. Yayımlanmış çalışmalarda 100-300 IU BTX-A mesane duvarının 10-30 farklı bölgesine enjekte edildiği belirtilmiştir (8). Doz etkinlik çalışmalarında 100 IU enjeksiyonun 150-300 IU enjeksiyonla karşılaştırıldığı iki çalışmada, 100 IU uygulandığında yan etki oranlarının azalmakla beraber, terapötik etkinlik süresi ve yaşam kalitesi skorlarında da düşmeye neden olduğu bildirilmektedir (22,23). Tekrarlanan BTX-A enjeksiyonlarını değerlendiren birkaç randomize kontrollü çalışmada standart doz olarak 200 IU kullanılmıştır. Yük-

sek ve düşük doz BTX-A enjeksiyonlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda 200 IU'nin semptomların ve ürodinamik parametrelerin düzelmesinde, 100 IU'den daha etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak 200 IU doz uygulamaları 100 IU ile karşılaştırıldığında daha sık oranda TAK ihtiyacı gerektirmektedir (%24-31, %7-10) (19).

Tekrarlanan BTX-A enjeksiyonlarının fibrozis oluşturarak mesane kompliyasında azalma ve AAM semptomlarında kötüleşmeye sebep olabileceği kaygısı klinisyenler için cevap bekleyen bir sorundur. Sahai ve ark.'nın (12) hastaları ürodinamik inceleme ile değerlendirdikleri çalışmalarında, her enjeksiyon sonrası mesane kompliyasında düzelme görülürken, ilk enjeksiyon ve dördüncü enjeksiyon sonrası mesane kompliyasında anlamlı farklılık görmediklerini belirtmişlerdir. Nörojen mesane nedeniyle tekrarlanan BTX-A enjeksiyonlarını (1-4 enjeksiyon) değerlendiren histolojik bir çalışmada, BTX-A tedavisi almamış hastalarda daha az fibrozis geliştiği gösterilmiştir (24). Bununla beraber BTX-A etkisine karşı dirence yol açan antikor gelişimi seyrek de olsa bildirilmiştir. Schulte-Baukloh ve ark.'nın (25) yaptığı ve 24 hastayı içeren bir çalışmada; 4 hastada antikor pozitifliği saptanmış, antikor gelişimi tedaviyi başarısız kılmıştır. Bu grup hastalarda botulinum toksin tip A'dan B'ye geçiş yapılarak BTX-A etkinliğinin devamlılığı sağlanmıştır (26,27). Doz yüksekliği ve sıklığının dirençle ilişkili olduğu; bu sebeple mümkün olduğunca dozun azaltılarak ve enjeksiyon aralıklarının en az 3 ay olmak üzere uzatılması önerilmektedir (28).

## Sonuç

Botulinum toksin A enjeksiyonu AAM hastalarında günlük idrar sıklığında, inkontinansa, yaşam kalite skorunda ve ürodinamik parametrelerde anlamlı düzelme sağlamaktadır. Aynı şekilde tekrarlanan BTX-A uygulamalarının da ilk enjeksiyonlarla aynı etkinlik ve güvenilirlikte olduğu belirtilmektedir. Hastaya spesifik doz ayarlaması yapılarak; istenmeyen olumsuz etkilerin ve toksine karşı antikor oluşumunun azaltılabileceği bildirilmektedir. Botulinum toksin tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği hakkındaki bilgilerimiz, yapılacak daha uzun süreli ve geniş hasta sayısına sahip RKÇ'lar ile artacaktır.

## Kaynaklar

1. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusorsphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919-22.
2. Van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus and seine Beziehungen zum Botulismus. *Ztsch Hyg Infekt* 1897; 26: 1.
3. Coelho A, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva A, et al. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol* 2010; 57: 884-90.
4. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundi GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327-36.
5. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicol* 2000; 38: 245-58.
6. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37-49.
7. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD003781.
8. Dmochowski RR, Sand PK. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 2007; 99: 247-62.
9. Cruz F, Nitti V. Chapter 5: Clinical data in neurogenic detrusor overactivity (NDO) and overactive bladder (OAB). *Neurourol Urodyn* 2014; (Suppl 3): S26-31.
10. Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol* 2009; 55: 100-20.
11. Arkan N, Ergen A. Bölüm 11: Jinekolojik üroloji, Asırı aktif mesane. *Temel Üroloji* 4.baskı. Editörler: Anafarta K, Arkan N, Bedük Y. İstanbul: Günes Tıp Kitabevi, 2011, 533-39.
12. Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007; 177: 2231-6.
13. Brubaker L, Richter HE, Visco A, Mahajan S, Nygaard I, Braun TM, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008; 180: 217-22.
14. Flynn MK, Amundsen CL, Pevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009; 181: 2608-15.
15. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a doubleblind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010; 184: 2416-22.
16. Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molken-teller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebocontrolled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 556-62.
17. Sahai A, Dowson C, Khan MS, Dasgupta P; GKT Botulinum Study Group. Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2010; 75: 552-8.
18. Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 2012; 61: 834-9.
19. Mangera A, Apostolidis A, Andersson KE, Dasgupta P, Giannantoni A, Roehrborn C, et al. An updated systematic review and statistical comparison of standardised mean outcomes for the use of botulinum toxin in the management of lower urinary tract disorders. *Eur*

- Urol 2014; 65: 981-90.
20. Fowler C, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechterberger T, et al. Botulinum toxin A (BotoxR) demonstrates dose-dependent improvements in health-related quality-of-life measures in idiopathic overactive bladder. *J Urol* 2009; 181: 558.
21. Shepherd JP, Lowder JL, Leng WW, Smith KJ. InterStim sacral neuromodulation and botox botulinum-A toxin intradetrusor injections for refractory urge urinary incontinence: a decision analysis comparing outcomes including efficacy and complications. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; 17: 199-203.
22. Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology* 2006; 68: 993-7.
23. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechterberger 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: 148-57.
24. 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; 53: 1013-20.
25. Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann et al. Botulinum neurotoxin type a in urology: antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol* 2008; 15: 407-15.
26. Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2004; 171: 804.
27. Pistolesi D, Selli C, Rossi B, Stampacchia G. Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol* 2004; 171: 802-3.
28. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: a critical analysis of results. *Eur Urol* 2006; 50: 684-709.