

BOTULINUMTOXIN A JEHO AKTUÁLNÍ MOŽNOSTI POUŽITÍ V UROLOGII

BOTULINUM TOXIN: CURRENT USE IN UROLOGY

Vladimír Šámal

Krajská nemocnice Liberec, a.s.,
Urologické oddělení

Došlo: 17. 2. 2009.
Přijato: 10. 3. 2009.

Kontaktní adresa

MUDr. Vladimír Šámal
Urologické oddělení, Krajská nemocnice
Liberec, a.s.
Husova 10, 460 63 Liberec
e-mail: vladimir.samal@nemlib.cz

Souhrn

Šámal V. Botulinumtoxin a jeho aktuální možnosti použití v urologii

Botulinumtoxin je látka, která presynapticky blokuje uvolňování acetylcholinu a způsobuje tak reverzibilní oslabení svalové síly. Z obávaného jedu se za posledních deset let stal velice intenzivně zkoumaný lék. Mnoho oborů medicíny hledá v současnosti indikace pro jeho použití. V urologii je používán od roku 1988, kdy byl použit pro léčbu detruzoro-sfinkterické dyssynergie. V současné době je nejvíce používán k léčbě hyperaktivního neurogenního detruzoru močového měchýře. Efekt léčby je 6–9 měsíců, kontinence je obnovena až u 80 % pacientů. Dle dosavadních zkušeností je léčbu možno opakovat. Vliv botulinumtoxi-

nu na zmenšení objemu prostaty či na léčbu syndromu bolestivého měchýře (intersticiální cystitidy) je dosud ve fázi časných klinických výzkumů.

Klíčová slova:

botulinumtoxin, hyperaktivní detruzor, detruzoro-sfinkterická dyssynergie, chronická retence moči, benigní hyperplazie prostaty.

Summary

Šámal V. Botulinum toxin: current use in urology

Botulinum toxin is a presynaptic neuromuscular blocking agent, which induce reversible muscle weakness. From feared poison he changed to intensive researched drug. Many medical disciplines have discovered the indication for treatment. In urology the first experiences is from 1988, when botulinum toxin was used to treat detrusor-sphincter dyssynergia. Nowadays is mostly used to treat neurogenic detrusor overactivity. Effect of treatment can last 6–9 month and continence is restored in about 80% of the patients. Based on actual knowledges is possible to repeat treatment. Influence on decrease of prostate volume and painful bladder syndrome is still in phase of clinical trials.

Key words:

botulinum toxin, detrusor overactivity, detrusor sphincter dyssynergia, urinary retention, benign prostatic enlargement.

ÚVOD

Snad žádný jiný lék v urologii neprodělal za posledních deset let tak dramatický a intenzivní výzkum jako botulinumtoxin. Jeho použití v léčbě hyperaktivního detruzoru je již v klinických studiích ověřeno, v poslední době se objevují i nové indikace jeho použití. Ačkoliv je podle americké FDA i evropské EMEA botulinumtoxin určen pouze k léčbě strabismu a blefarospazmu, je jeho experimentální užití stále širší a je jenom otázkou času, kdy budou hranice pro standardní léčbu tímto preparátem posunuty.

HISTORIE BOTULINUMTOXINU A JEHO PRVNÍ POUŽITÍ

Botulinumtoxin patří mezi nejúčinnější neurotoxiny. Je produkován gram-pozitivní aerobní bakterií *Clostridium botulinum*. Jeho požití způsobuje otravu – botulismus, která se projevuje paralýzou svalstva. Poprvé popsal klinický obraz tohoto onemocnění roku 1817 německý soudní lékař Justinius Kerner. Toxin samotný byl izolován roku 1897 belgickým lékařem Emilem Van Emergenem (1). První významný klinický objev provedl v roce 1953 Vernon Brooks, který aplikoval experimentálně injekčně botulinumtoxin A do hyperaktivních, spastických svalů a popsal blokádu uvolňování acetylcholinu, která způsobuje reverzibilní chemickou paralýzu v okolí, kam byl toxin aplikován (2).

Americký oftalmolog Alan Scott poprvé použil v klinické praxi botulinumtoxin v roce 1981 k léčbě strabismu, několik let předtím již ale testoval použití toxinu na břišních svalech u opic.

Botulinumtoxin se vyskytuje v sedmi sérotypech (A až G), ale pouze sérotypy A, B a E způsobují botulismus. V klinické praxi se nyní používají sérotypy A a B. Na trhu jsou dva firemní preparáty sérotypu A (BOTOX®, DYSPORT®) a dva preparáty sérotypu B (MYOBLOC®, NEUROBLOC®). Ve světě jsou zatím běžně používány preparáty sérotypu A (BoNT/A). Ačkoli jde o stejný sérotyp, nelze je považovat za genericky shodné. Je obecně považováno, že 1 U BOTOXU® odpovídá 3–5 U DYSPORTU®. Sérotyp B (BoNT/B), který byl nedávno uveden na trh, vykazuje

je jinou míru efektivity, délky trvání účinku, imunitního profilu a pravděpodobně i mechanismu účinku (3). Udává se také více vedlejších účinků po aplikaci BoNT/B. Sérotyp typu A vykazuje dle dosud provedených studií lehce delší interval efektu. Sérotyp B se jeví jako výhodné podat tehdy, pokud se po opakovaných aplikacích sérotypu A pacient imunizuje, a tím se sníží jeho léčebná odpověď. Pak je zde místo pro aplikaci druhého sérotypu.

Historicky se BoNT/A začal nejprve používat pro léčbu onemocnění vyvolaných spasticitou příčně pruhovaného svalstva, jako je spastická tortikolis, hemifaciální spasmus, dynamický pes equinus u dětí či blefarospasmus. Nověji také u achalázie a parasymptatických autonomní onemocnění, jako jsou hyperhidróza, patologické slinění a dále v plastické chirurgii. V poslední době se také objevuje využití BoNT/A v léčbě anorektálních onemocnění, jako jsou anální fisury, fekální urgence, bolesti konečníku nebo Hirschprungova choroba.

MECHANISMUS ÚČINKU

Botulinumtoxin je peptid, který se skládá z lehkého a těžkého řetězce, které jsou spojeny disulfidovou vazbou. Molekulová hmotnost peptidu je 150 kD. Lehký řetězec je toxickou částí molekuly, zatímco těžký řetězec pomáhá toxinu dosáhnout cholinergních nervových zakončení. Protein botulinumtoxinu vytváří stabilní komplex s hemaglutininem, který je izolován z kultur *Clostridium botulinum*. Pro klinické použití je purifikovaný toxin rozpuštěn v roztoku lidského albuminu a následně lyofilizován. Jednotka toxinu je definována jako množství, které při intraperitoneálním podání usmrtí 50 % z 18–20 myší (LD₅₀). Dávka u lidí je proporcionálně přepočítána na hmotnost svalové hmoty u člověka (4).

V příčně pruhovaném svalu botulinumtoxin způsobuje blokádu presynaptického uvolnění acetylcholinu (ACH) na neuromuskulární ploténce, která vede v intervalu 24–48 hodin k paralýze svalu. Efekt toxinu je reverzibilní, v horizontu několika měsíců (6–9) dochází k jevu zvanému „nerve sprouting“, kdy vedle nervového zakončení blokováného toxinem dojde k pučení nového zakončení. Toxin nepůsobí na postganglionární přenos. Upřesnění mechanismu účinku BoNT/A publikovali Dong et al. (5), kteří zjistili, že se BoNT/A váže

na aferentní část cholinergního nervového zakončení v místě spojení synaptické membrány s cytoplazmatickou membránou svalové buňky. Po exocytóze synaptických vezikul a uvolnění ACH se toxin váže na tyto vezikuly a blokuje další exocytózu. Tímto je způsobena blokáda přenosu vzruchu na neurosvalové ploténce a dochází k chemodenervaci svalu.

POUŽITÍ V UROLOGII

Hyperaktivní detruzor

Bezesporu nejčastěji a s největším efektem se používá BoNT/A v léčbě hyperaktivního detruzoru močového měchýře. V posledních letech byl intenzivně studován vliv botulinumtoxinu na detruzor močového měchýře. Původní práce předpokládali stejný efekt jako u příčně pruhovaného svalu. Studium patogeneze OAB prokázalo intenzivní produkci neurotransmiterů (ACH, ATP), neuropeptidů (substance P) a expresi receptorů urotelelem a subslizniční tkání. Urotel tak hraje důležitou roli mechanosenzibilního článku v etiologii a léčbě OAB. Při zkoumání efektu BoNT/A na detruzor močového měchýře bylo prokázáno, že nezpůsobuje pouze presynaptickou blokádu uvolňování ACH, ale také snižuje uvolňování neuropeptidů a neurotransmiterů. Mechanismus účinku BoNT/A na detruzor močového měchýře se ve světle dnešních poznatků jeví jako složitější a komplexní jev, který ovlivňuje jak senzitivní, tak motorické aferentní nervy. „Nerve sprouting“ jsou na rozdíl od příčně pruhovaného svalu pozorována zcela ojediněle.

Histologické studie detruzoru močového měchýře neprokázaly změny v denzitě svaloviny, svalovou atrofii či jiné degenerativní změny svaloviny měchýře ani po opakovaných aplikacích BoNT/A. Oproti nálezu na příčně pruhovaném svalu neprokázaly ovšem ani „nerve sprouting“ po aplikaci BoNT/A, což potvrzuje jiný mechanismus účinku u hladké svaloviny (6).

Dávka BoNT/A není dosud jednoznačně určena, studie s dávkou 100 U vs. 300 U BOTOXU®, kterou publikoval Truzzi et al. (7) ukázala lepší efekt vyšší dávky. Studie s dávkou 100 U vs. 150 U, kterou publikovali Gousse et al. (8) prokázala stejnou efektivitu obou dávek. V současnosti většina probíhajících studií testuje dávku 200 U vs. 300 U BOTOXU® resp. odpovídající dávku DYSPORTU®. V porovnání

obou preparátů Schurch et al. (9) prokázaly lehce vyšší efekt DYSPORTU® proti BOTOXU®, ale může to být interpretováno jako výsledek nekomparativní dávky. Nicméně, přestože jsou oba preparáty sérotypu A mají jiné vlastnosti, což je způsobeno tím, že jsou syntetizovány jinými bakteriálními klony, k výrobě jsou použity jiné výrobní procesy. Také vedlejší příznaky obou preparátů se trochu liší (10).

BoNT/A se pro přípravu ředí fyziologickým roztokem. Obecně je akceptováno ředění 100 U/ 10 ml. Počet injekcí a objem jednotlivé aplikace je značně variabilní. Většina autorů se dnes klání k aplikaci do 20–30 míst detruzoru s jednotlivou dávkou 10 U/ml. Velká kontroverze je ohledně aplikace BoNT/A do oblasti trigona z obavy vzniku VUR (zejména u pacientů s neurogenním hyperaktivním detruzorem). Většina autorů oblast trigona močového měchýře při aplikaci šetří. 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. Po výkonu je pacientovi na 24 hodin zaveden permanentní močový katétr. V období 24–48 hodin dojde k potlačení příznaků hyperaktivního detruzoru. Naprostá většina pacientů se autokatetrizuje. Efekt lze objektivně dokumentovat snížením počtu mikcí (katetrizací), urgencí či urgentních inkontinencí, dále výrazným zlepšením kvality života dokumentováno použitím standardizovaných dotazníků, signifikantním zlepšením sledovaných urodynamických parametrů, jako je zvětšení cystometrické kapacity, snížení maximálního detruzorového tlaku ($P_{det_{max}}$), objem močového měchýře při první netlumené kontrakci (což má protektivní vliv na horní močové cesty). Patel et al. (11) publikoval souhrnnou studii s analýzou zkušeností od roku 1988, která zahrnuje více než 1000 pacientů. U dospělých pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru po aplikaci BoNT/A prokázal rychlý efekt (během 1–2 týdnů) terapie, maximum efektu pak mezi 6–8 týdnem. Schurch et al. (12) randomizovali 59 pacientů s neurogenním hyperaktivním detruzorem po spinálním poranění nebo s roztroušenou sklerózou. Aplikovali BoNT/A (200 nebo 300 U) nebo placebo endoskopicky do detruzoru a sledovali pacienty po dobu 24 týdnů. Autoři prokázali statisticky signifikantní snížení počtu inkontinencí během dne, zvýšení cystometrické kapacity,

snížení maximálního detruzorového tlaku během netlumené kontrakce. Všechny tyto změny úzce korelují s významným zlepšením kvality života. Italští autoři Giannantoni et al. (13) publikovali jednu z prvních větších studií, kde srovnávali efekt BoNT/A s aktivním komparátorem. Zhodnotili efekt 300 U BoNT/A proti intravezikálně aplikovanému resiniferatoxinu s prokázáním lepším efektem botulinumtoxinu. Aktuálně jednu z největších srovnávacích studií publikoval Karsenty (14), který shrnul výsledky 15 randomizovaných studií na více než 600 pacientech s neurogenní poruchou mikce. BoNT/A prokázal velkou efektivitu na pokles počtu inkontinencí o 60–80% v porovnání se vstupním stavem pacientů. Kompletně kontinentních mezi intervaly katetrizace je 47–80% pacientů. Počet denních mikcí se zredukoval o 40–60% a 28–58% pacientů je schopno snížit nebo vysadit anticholinergika. Stejně tak se zlepšuje i většina sledovaných urodynamických parametrů. Dochází k poklesu maximálního detruzorového tlaku během netlumené kontrakce až u 40–60% pacientů a zvýšení cystometrické kapacity od 40% do 233%. V našich podmínkách publikoval nejobsáhlejší práci Krhut et al (15), který v souboru 42 pacientů s neurogenní dysfunkcí dolních močových cest po spinálním poranění, s roztroušenou sklerózou a při kongenitálních míšních dysrafismech aplikoval dávku 1000 U DYSPROTU®. Prokázal zlepšení kontinence u 58% pacientů po spinálním poranění, 100% pacientů s RS resp. 25% pacientů se spinálními dysrafismy. U všech skupin pacientů došlo k významnému zlepšení kvality života a zvýšení cystometrické kapacity.

Klinický a urodynamický efekt terapie BoNT/A kulminuje mezi 1–4 týdnem po aplikaci a udržuje se po dobu 24–36 týdnů (14). Délka účinku terapie je modifikována v závislosti na současném používání anticholinergik. Právě v nesourodosti protokolů, jak jsou během aplikace BoNT/A podávána anticholinergika, je slabina některých z citovaných prací. Po vymizení efektu je aplikaci BoNT/A je možno poté opakovat. Doposud nebylo prokázáno, že by opakovaná aplikace BoNT/A měla negativní vliv na dolní močové cesty (6). Giannantoni et al. (16) referovala malý soubor pacientů po spinálním poranění s neurogenním hyperaktivním detruzorem, kteří měli aplikován BoNT/A průměrně 7,2×. Studie potvrdila i při opakovaných aplikacích stejnou efektivitu BoNT/A při intradetruzorové aplikaci. Průměrná doba efektu jednotlivých aplikací se vý-

razně neměnila a zůstávala i při opakovaných aplikacích prakticky stejná.

Na rozdíl od některých jiných léků je po aplikaci BoNT/A 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 inkontinencí. Naděje na zlepšení kvality života je pro pacienty jedním z nejdůležitějších parametrů při rozhodování, zda podstoupit novou léčbu. Studii 48 pacientů, kteří byli léčeni BOTOXEM® v dávce 200 U nebo 300 U s akcentem na sledování změny kvality života publikoval Kalsi et al (17). V 16. týdnu po aplikaci BOTOXU® prokázal zlepšení kvality života dle standardizovaných dotazníků o $67,5 \pm 4,5\%$ ve skupině pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru resp. $70,3 \pm 7,7\%$ ve skupině s idiopatickou hyperaktivitou detruzoru. Změna kvality života korelovala poklesem frekvencí močení, urgencí a inkontinencí. Nekorelovala s vzestupem cystometrické kapacity a poklesem maximálního detruzorového tlaku $P_{det\max}$.

Aplikace BoNT/A je ve světle dnešních poznatků metodou volby pro pacienty s hyperaktivním detruzorem refrakterním na terapii anticholinergiky nebo pro pacienty s výraznými nežádoucími účinky této terapie (18).

APLIKACE BONT/A DO SFINKTERU

Detruzoro-sfinkterická dyssynergie (DSD) je jednou z hlavních příčin morbidit u pacientů po spinálním poranění s vysokou míšní lézí. Spazmolytické léky nebo α -blokátory pomáhají snižovat uretrální obstrukci, ale často jsou neefektivní. Autokatetrizace je jednoduchá a celkem vyhovující terapie této dysfunkce, bohužel není často možná u pacientů s kvadruplegií pro handicap jemné motoriky horních končetin či jejich úplnou plegii. Aplikace BoNT/A tak představuje reverzibilní a minimálně invazivní variantu klasické sfinkterotomie. Injekce BoNT/A do sfinkteru se provádí buď samostatně, nebo současně s aplikací do detruzoru. Největší zkušenosti jsou s aplikací BoNT/A do sfinkteru cystoskopicky, ale velice exaktně lze aplikovat lék také transperineálně, pod kontrolou magnetické rezonance, která dobře zobrazí sfinkter (19).

Aplikací BoNT/A do sfinkteru se datuje počátek použití BoNT/A v urologii, tuto metodu použil v roce 1988 Dykstra (20). Podával toxin v dávce 140–240 U cystoskopicky do oblasti zevního sfinkteru (do dvou až tří míst) v týdenních intervalech za účelem snížení výtokové rezistence u pacientů s detruzoro-sfinkterickou dyssynergií. Zaznamenal dobrou klinickou odpověď ve smyslu snížení uretrálního tlaku v průměru o 27 cm H₂O, snížení postmikčního rezidua v průměru o 146 ml (110 až 217 ml). Průměrná délka trvání efektu léčby byla 50 dní. Bohužel autor neporovnával výsledky jednotlivých protokolů. V prospektivní studii 24 spinálních pacientů Schurch et al. (21) srovnávali efekt jedné aplikace BOTOXU® 100 U v porovnání s třemi, po měsíci se opakujícími aplikacemi. U 21 pacientů byl pozorován pokles maximálního uretrálního tlaku během DSD, doby trvání DSD a bazálního uretrálního tlaku o 48 %, 47 % a 20 %. Mezi nejdůležitější závěry této studie patří výrazně delší efekt trvání léčby u skupiny s opakovanou aplikací BoNT/A proti skupině s jednorázovou aplikací BoNT/A (9–13 měsíců vs. 2–3 měsíce), což potvrzuje domněnku o lepším efektu kumulativní dávky. Aktivní komparátor v léčbě DSD použil de Séze (22), který u 13 pacientů s DSD po spinálním poranění porovnával efektivitu 100 U BOTOXU® proti 4 ml 0,5% lidocainu. U skupiny léčené BoNT/A prokázal signifikantní snížení postmikčního rezidua, maximálního uretrálního tlaku, u skupiny léčené aplikací lidocainu zlepšení neprokázal.

Phelan et al. (23) zkoušeli aplikaci BoNT/A u pacientů s akontraktilním detruzorem. Snížením výtokové rezistence očekávali, že pacienti budou spontánně močit pomocí Valsalvova manévru. Jednadvaceti pacientům s chronickou retencí moči na permanentním katétru nebo režimu ČIAK bylo aplikováno 100 U BOTOXU® do sfinkteru. Po aplikaci byli kromě jednoho všichni schopni močit spontánně bez nutnosti katetrizace. Podobnou práci publikoval Kuo (24) se souborem 20 pacientů s hypoaktivním detruzorem a nerelaxujícím sfinkterem, který byl refrakterní na terapii. Po terapii s aplikací 100 U BOTOXU® do sfinkteru močilo spontánně 11 pacientů, 5 pacientů se výrazně zlepšilo. Fowler (25) naproti tomu efekt BoNT/A v případech chronické retence moči neprokázal.

Efektivita BoNT/A pro léčbu hypoaktivního/akontraktilního detruzoru aplikací BoNT/A do sfinkteru není doposud jedno-

značně prokázána a je stále kontroverzní. Naproti tomu je aplikace BoNT/A efektivní metodou v léčbě detruzoro-sfinkterické dyssynergie, i když její reverzibilita může být zejména u pacientů s míšní lézí diskutabilní. V každém případě je vhodná jako metoda volby před zvažovanou chirurgickou sfinkterotomií. Plně simuluje stav po zvažovaném chirurgickém zákroku, lékaři potvrdí správnou indikaci zvažované operace a pacienti zřetelně ozřejmí, co ho čeká.

BOTULINUMTOXIN A BPH

Autonomní nervový systém prostaty ovládá mimo jiné i buňky hladké svaloviny prostaty a vykazuje na ně trofický efekt. V prostatě jsou zastoupeny jak adrenergní, tak i cholinergní receptory. Efekt BoNT/A byl testován i na prostatě. V pokusech na krysách vedla injekce toxinu do prostaty k apoptóze buněk a v konečném důsledku ke zmenšení žlázy (26). Podobné histologické změny byly pozorovány na lidských prostatách po aplikaci BoNT/A. Apoptóza se týkala jak stromální, tak i žlázové komponenty tkáně. Řešení problematiky pacientů s chronickou retencí moči, kteří nejsou vzhledem k vysokému věku, a polymorbiditě schopni operační léčby urychluje snahu nalézt miniinvazivní řešení. Silva et al. publikoval studii 21 pacientů s chronickou retencí moči, kteří nebyli schopni operační léčby. Vstupní objem prostatické žlázy byl 80 ± 10 ml. Po aplikaci BoNT/A v množství 200 U (transrektálním přístupem, pod UZ kontrolou do oblasti přechodné zóny) došlo ke zmenšení objemu žlázy na 47 ± 7 ml. Třináct pacientů (81 %) po výkonu spontánně močilo. Nebyly pozorovány žádné významné vedlejší účinky (27). Recentní analýzu dosud publikovaných studií vlivu BoNT/A na LUTS způsobené benigním zvětšením prostaty publikoval Oeconomou et al. (28) Shromáždil 10 klinických studií na celkem 294 pacientech. BoNT/A je možno aplikovat transuretrálně nebo transperineálně. Po transuretrální aplikaci se na jeden den zavádí permanentní katétr. Efekt terapie byl velice variabilní. Ve většině hodnocených studií došlo k signifikantnímu zlepšení $Q_{\max}$ při uroflowmetrii (11,5–120 %) a poklesu skóre IPSS dotazníku (30,3–73,1 %). Také snížení postmikčního rezidua bylo statisticky významné (13,1–68 %). Zmenšení prostaty

bylo větší u pacientů s větší žlázou. U pacientů s malými prostatickými žlázami byl pokles postmikčního rezidua i zmenšení objemu prostaty nesignifikantní, nicméně všichni pacienti byli schopni spontánně močit. Analýza těchto studií ukázala na nesourodost zařazovacích kritérií, nejednotnost dávky BoNT/A, jeho ředění a způsob aplikace. Přestože jsou první výsledky povzbuzující, je třeba dalších studií, zejména placebem kontrolovaných a dále studií srovnávajících efektivitu aplikace BoNT/A do prostaty s léčbou alfablokátory, inhibitory 5 α -reduktázy či TURP.

VYUŽITÍ BOTULINUMTOXINU U SYNDROMU BOLESTIVÉHO MĚCHÝŘE (INTERSTICIÁLNÍ CYSTITIDY)

Povzbudivé výsledky léčby hyperaktivního detruzoru BoNT/A vedly italské autory Giannantonio et al. (29) k aplikaci BoNT/A u pacientů se syndromem bolestivého měchýře. Cílem této pilotní studie bylo zhodnotit efekt a tolerabilitu BoNT/A u pacientů refrakterních na konvenční léčbu. U 14 pacientů provedli aplikaci 200 U BOTOXU®, v této studii byl BoNT/A aplikován do dvaceti míst trigona a spodiny močového měchýře. U 85 % pacientů byla zlepšena kvalita života dle dotazníkového průzkumu, došlo k významnému poklesu frekvence mikcí a zvýšení cystometrické kapacity močového měchýře. Ačkoli jde o pilotní projekt na malém počtu pacientů, jsou výsledky povzbuzující. Tato i ostatní studie sledujících efekt na syndrom bolestivého měchýře ovšem vykazují velkou heterogenitu zařazujících, diagnostických a hodnotících kritérií.

KONTRAINDIKACE A VEDLEJŠÍ PŘÍZNAKY

Mezi jasné kontraindikace patří myastenia gravis, alergie na botulinumtoxin, současné podávání aminoglykosidových antibiotik, Eaton-Lambert syndrom, kojení, těhotenství, hemofile a močový měchýř s nízkou compliance 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 %), obštipaci, poruchy vizu (30). Při sledování celkového bezpečnostního profilu preparátu byly v některých studiích popsány subklinické změny EMG vzdálených svalů, změny ventilačních parametrů a motility střeva (31). Mezi nejčastější vedlejší účinky patří nárůst postmikčního rezidua s nutností autokatetrizace. Vzhledem k tomu, že jde o jeden z cílů, který terapie sleduje, nebývá to za vedlejší efekt léčby považováno.

ZÁVĚR

Použití BoNT/A v urologii má již dnes své pevné místo. Zatímco použití toxinu v léčbě BPH či syndromu bolestivého měchýře je teprve v samých začátcích, je použití BoNT/A v léčbě hyperaktivního detruzoru již poměrně etablovanou metodou. Svě místo má zejména jako metoda druhé volby u onemocnění refrakterních na standardní terapii anticholinergiky či v případech výrazných nežádoucích účinků této léčby. Aplikace BoNT/A vede k rychlému efektu, který se projeví poklesem počtu mikcí/katetrizací, urgentních inkontinencí, zlepšení QOL a urodynamických parametrů. Doposud však není v Evropě ani USA registrován pro použití v urologii a jeho aplikace je tedy vázána na studijní protokoly podléhající v našich podmínkách schválení SÚKL a etickou komisí. Dobré výsledky doposud publikovaných studií dávají naději, že se naši pacienti jeho registrace již brzy dočkají.

LITERATURA

1. **Krhut J.** Neurourologie. Praha: Galén 2005; 44–46.
2. **Leippold T, Reitz A, Schurch B.** Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol* 2003; 44: 165–174.
3. **Reitz J, Schurch B.** Botulinum toxin type BoNT/BoNT/A injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2004; 171: 804–805.
4. Beafour Ipsen Int. Dysport: Scinetific brochure, Feb, 2001.
5. **Dong M, Yeh F, Tepp WH, et al.** SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006; 312: 692–596.
6. **Haferkamp A, Schurch BoNT/A, Reitz A, Krengel U, Grosse J, 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.
7. **Truzzi JC, Bruschini H, Simoneti R, Miguel S.** What is the best dose for intravesical botulinum A toxin injection in overactive bladder treatment? A prospective randomized preliminary study. Join meeting of the International Continence Society (ICS) ant the International Uro-Gynecological association (IUGA), Paris, France, Aug 25–27, 2004.
8. **Gausse A, Tunuguntla HS, Rodroiguez G, Velazquez D.** Dose finding prospective randomized study to evaluate the efficacy and safety of botulinum A toxin for refractory idiopathic overactive bladder Interanational Continence Society Annual Meeting, Montreal, Canada, Aug 2005: Abstract 254.
9. **Schurch B, Stohrer M, Kramer G et al.** Botulinum toxin A to treat detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patient. *Neurourol Urodyn* 2001; 20: 521–522.
10. **Wenzel R, Jones D, Borrego JA.** Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufacturers' product summaries. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 387–402.
11. **Patel A, Patterson J, Chapple C.** Botulinum Toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol* 2006; 50: 684–710.
12. **Schurch B, de Seze M, Denys P, et al.** Botulinumtoxin type A is safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of single treatment, randomized, placebo controlled 6 month study. *J Urol* 2005; 174: 196–200.
13. **Giannantoni A, Mearini E, Di Stasti et al.** New therapeutic options for refractory neurogenic detruzor overactivity. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56: 79–87.
14. **Karsenty G, Denys P, Amarenco G, et al.** Botulinum toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adults with neurogenic detruzor overactivity /neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275–287.
15. **Krhut J, Kopecký J, Hradílek P, Zapletalová O, Tvrdík J.** Využití léčby neurogenních dysfunkcí dolních cest močových aplikací botulinumtoxinu do detruzoru. *Česká Urologie* 2007; 11(3): 154–158.
16. **Giannantoni A, Mearini E, Del Zengrano M, Perena M.** Six year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injection in patient with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results: *Eur Urol* (in press); doi:10.1016/j.eururo.2008.08.048.
17. **Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler C, Daskygypta P.** Quality of life changes in patient with neurogenic versus idopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006; 49: 528–535.
18. **Novara G.** Botulinum neurotoxin type A: the poison that can treat the sick. *Eur Urol* 2008; doi 10.1016/j.eururo.2008.09.003.
19. **Schurch B, Hodler J, Rodic B.** Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 474–476.

20. **Dykstra D, Sidi A, Scott A, et al.** Effects of botulinum-A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919–922.
21. **Schurch B, Hauri D, Rodic BoNT/A, Curt A, Mayer M, Rosier AB.** Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor – sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal cord* 1998; 36(2): 91–94.
22. **de Séze M, Petit H, Gallien P, de Séze MP. et al.** Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergie: A double-blind lidocain-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 2002; 42: 56–62.
23. **Phelan MW, Franks K, Somogyi G, Yokoyama T, Fraser M, Lavelle JP.** Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol* 2001; 165: 1107–1110.
24. **Kuo H.** Effectiveness of periurethral botulinum toxin injection in the treatment of neuro voiding dysfunction due to detrusor underactivity and non-relaxing urethral. *Neurol Urodyn* 2002; 21(4): 387–388.
25. **Fowler CJ, Betts CD, Christmas TJ, Swash M, Fowler CG.** Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in woman. *Br J Urol* 1992; 70(4): 387–390.
26. **Dogweiller R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt R.** Botox-induced prostatic involution. *Prostate* 1998; 37: 44–50.
27. **Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, Cruz F.** Intraprostatic botulinum toxin A injection in patient unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Uro* 2008; 53: 153–159.
28. **Oecomonou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger T, Melekos M, Rehder P.** Is botulinum neurotoxin type A (BoNT/A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of literature. *Eur Urol* 2008; 54: 765–777.
29. **Giannantoni A, Constanti E, Di Stasi S, Tacini M.** Botulinum A toxin intravesical injection in the treatment of painful bladder syndrome: A pilot study. *Eur Urol* 2006; 49: 704–709.
30. **Ghei M, Marai BH, Miller R, et al.** Effects of botulinum toxin BoNT/A on refractory detrusor overactivity: a randomised, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Urol* 2005; 174: 1873–1878.
31. **Girlanda P, Vita G, Nicolosi C, Milone S, Messina C.** Botulinum toxin therapy: Distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 52: 884–888.