

Nörojenik Aşırı Aktif Detrüsör Tedavisinde İntravezikal Botulinum-A Toksin Enjeksiyonu: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Intravesical Botulinum-A Toxin Injection in the Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity: A Case Report and Literature Review

Yeşim AKKOÇ*, Selcen ÖZDEDELİ*, Kaan ÖZDEDELİ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, **Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet

45 yaşındaki erkek hasta, idrar-gaita inkontinansı ve alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü ile kliniğimize başvurdu. Hastada spinal perimedüller venlere drene olan dural arteriovenöz fistüle bağlı progresif myelopati saptandı. İlk ürodinamik incelemede maksimum sistometrik mesane kapasitesi 164 ml, maksimum detrüsör basıncı 50 cmH₂O idi ve detrüsör-sfinkter dissinerjisi mevcuttu. Aralıklı kateterizasyon ile birlikte oksibutin klorid 10 mg/gün dozunda başlandı. Bir yıl sonra, bu doz kontinensi sağlamada yetersiz olduğu için 15 mg/gün'e artırıldı. Ancak, hastanın ağız kuruluğu sorunu olduğu için, tolterodin 4 mg/gün'e değiştirildi. Hasta bir yıl sonra bu tedaviye yetersiz yanıt gösterdi. Kateterizasyonlar arasında inkontinans epizodları devam etmekteydi ve detrüsör aşırı aktivitesi vardı. İnkontinans antikolinergik tedaviye direnç gösterdiği için, hastanın detrüsör kasına botulinum toksin-A uygulanmasına karar verildi. Detrüsör kasın, 30 bölgesine fleksibl 6 Fr enjeksiyon iğnesi ile toplam 300 ünite botulinum-A toksini enjekte edildi. Enjeksiyondan 4 ay sonra yapılan ürodinamik incelemede, maksimum sistometrik mesane kapasitesinin 108 ml'den 250 ml'ye arttığı, maksimum detrüsör basıncının ise 63 cmH₂O'dan 35 cmH₂O'ya düştüğü saptandı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(3):117-119*

Anahtar Kelimeler: Nörojenik mesane, üriner inkontinans, botulinum-A toksin

Summary

A 45-year-old man applied to our department with the complaints of urinary and faecal incontinence and muscle weakness in the lower limbs. He had progressive myelopathy caused by intracranial dural arteriovenous fistula with venous drainage into the spinal perimedullary veins. In the first urodynamic examination, maximum cystometric bladder capacity was 164 ml and maximum detrusor pressure was 50 cmH₂O with detrusor-sphincter dyssynergia. Intermittent self-catheterization and oxybutynin chloride 10 mg daily was started. One year later, it was increased to 15 mg daily as it was ineffective to achieve continence. As the patient had a problem of dry mouth, it was changed to tolterodine 4 mg daily. The patient showed inadequate response to this treatment one year later. He still had detrusor overactivity and incontinence episodes between intermittent catheterisations. Botulinum-A toxin injection into the detrusor muscle of this patient was decided as the incontinence was resistant to anticholinergic therapy. A total of 300 units of botulinum-A toxin were injected with a custom made 6 Fr flexible injection needle at 30 detrusor muscle sites. Urodynamic examination which was done 4 months after the injection revealed that maximum cystometric bladder capacity increased from 108 to 250 ml and maximum detrusor pressure decreased from 63 to 35 cmH₂O. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(3):117-119*

Key Words: Neurogenic bladder, urinary incontinence, botulinum-A toxin

Giriş

Botulinum-A toksini (BTA); nöromusküler bileşkedeki kolinerjik sinir uçlarından asetil kolin salınımını önleyerek flask muskuler paraliye neden olan Clostridium botulinum tarafından oluşturulan bir nörotoksindir (1,2). Bu etki mekanizmasının, detrüsör-sfinkter

dissinerjisi (DSD) olan hastalarda, eksternal üretral sfinkteri gevşetip, mesanenin boşalmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (2-4). Daha sonraları, BTA'nın omurilik yaralanmalı hastalarda detrüsör düz kasını gevşetip, detrüsör aşırı aktivitesini azalttığı da saptanmıştır (5).

Burada aralıklı kateterizasyon uygulamakta olan ve antikolinergik ilaç kullanımına rağmen kateterizasyonlar arasında sık inkonti-

nansı devam eden nörojenik detrüör aşırı aktivitesi olan bir olguda detrüör kasına BTA uygulanmasıyla elde edilen sonuçlar sunulmuş ve konuyla ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu

45 yaşındaki erkek hasta, idrar ve gaita inkontinansı ve alt ekstremitelerdeki kas güçsüzlüğü ile kliniğimize başvurdu. Rehabilitasyon amacıyla kliniğimize yatırılan inkomplet paraplejik hasta, tekerlekli sandalye ile mobilize ve Foley sondalıydı. Yapılan incelemeler sonucunda, spinal perimedüller venlere drene olan dural arteriovenöz fistüle bağlı progresif myelopati geliştiği saptandı.

Hastanın yapılan ürodinamik incelemesinde DSD'nin yanısıra, maksimum mesane kapasitesi 164 ml ve maksimum detrüör basıncı 50 cm H₂O olarak saptandı (Tablo 1). Hastanın üriner sistem ultrasonografisi ve renal fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hastaya aralıklı kateterizasyonla birlikte oksibutinin klorid 10 mg/gün dozunda başlandı. Hastanın takibinde bir yıl sonra inkontinansının tekrar ortaya çıkması nedeniyle yapılan kontrol ürodinamik incelemesinde maksimum detrüör basıncı 45cmH₂O ve kapasite 78 ml olarak saptandı (Tablo 1). Oksibutinin klorid dozu 15 mg/gün'e çıkıldı, ancak ağız kuruluğu yan etkisi ve belirgin bir yanıt alınmaması nedeniyle kesilerek, tolterodin 4 mg/gün ile tedaviye devam edildi. Tedaviye başlandıktan 1 ay sonra yapılan kontrol ürodinamik incelemesinde maksimum detrüör basıncının 28 cm H₂O'ya düştüğü ve maksimum mesane kapasitesinin 245 ml'ye arttığı gözlemlendi (Tablo 1). Yeterli sıvı kısıtlaması ve 3 saatte bir kateterizasyonla hasta sosyal yaşamını sürdürebiliyordu. Tekrarlanan üriner sistem ultrasonografisinde sağ böbrek alt polde 5mm boyutunda taş, sağ böbrekte Evre I dilatasyon, mesane tabanında en büyüğü 2 cm çaplı multipl taşlar saptanan hastaya, üroloji tarafından sistolitotripsi ve ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy) uygulandı. Bir yıl sonra hastanın tekrar kateterizasyonun arasında inkontinans epizodları ortaya çıkmaya başladı. Sık alt ve üst üriner sistem enfeksiyonu geçiren hastanın bu dönemde yapılan kontrol ultrasonografik incelemesinde sağ böbrekte Evre II, solda Evre I düzeyinde dilatasyon saptandı. Yapılan miksiyosistüroretrografisinde ise vezikoureteral reflü saptanmadı. Hastanın antikolinergik ilaç tedavisine yetersiz yanıtı nedeniyle tekrarlanan ürodinamik incelemede maksimum mesane kapasitesi 108 ml, maksimum detrüör basıncı 63 cm H₂O ve mesane kompliansı 1,75 ml/cm H₂O olarak bulundu (Tablo 1). Antikolinergik tedaviye yanıtız vakalarda detrüör kasına BTA uygulamasıyla alınan olumlu sonuçlar nedeniyle, üst üriner sistem tutuluğu olan, sık genitoüriner sistem enfeksiyonu geçiren hastamıza da bu tedavi planlandı (3-5). Detrüör kasına lokal anestezi altında sistoskopi ile 6 Fr kalınlığında fleksibl iğneyle toplam 300 IU dozunda BTA, trigon korunarak 30 bölgeden 1 ml'lik dilusyonlar halinde enjekte edildi. Hastada enjeksiyon sonrası herhangi bir komplikasyon görülmedi. BTA enjeksiyonundan 4 ay sonra yapılan ürodinamik incelemede, maksimum mesane kapasitesinin 250 ml'ye, kompliansın 6,83 ml/cm H₂O'ya çıktığı, maksimum detrüör basıncının 35 cm H₂O'ya düştüğü saptandı (Tablo 1). Ancak hastanın antikolinergik ilaç dozu azaltılmadı. Hastanın mesane rehabilitasyonuna 4 mg/gün dozunda tolterodin ve 3 saatte bir temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) uygulamasıyla devam edildi.

Tartışma

Nörojenik aşırı aktif detrüör; yüksek intravezikal basınçla birlikte mesane kapasitesi ve kompliansında azalmaya neden olan ve üst üriner traktus hasarına yol açabilen bir durumdur. Günümüzdeki tedavi seçenekleri esas olarak TAK'a ve detrüörün eferent parasempatetik innervasyonunu parsiyel olarak bloke etmek ve istemsiz detrüör kontraksiyonlarını inhibe etmek için kullanılan antikolinergik ilaç tedavisine dayanmaktadır (6). Oral antikolinergik ilaçların ağız kuruluğu, konstipasyon, dispepsi, vizüel akomodasyon değişiklikleri, baş dönmesi ve somnolans gibi yan etkileri hastaların tedaviye uyumlarını azaltmaktadır (7-11). Ayrıca bu ilaçlar, önemli sayıda hastada kontinansı sağlamada yetersiz kalabilmektedir (12). Genellikle bu olgularda son seçenek, sakral kök stimülasyonu ya da mesane genişletilmesi gibi invaziv cerrahi yöntemler olmaktadır (13-15). Vanilloid antagonistlerinin (kapsaisin ve resiniferotoksin) intravezikal uygulaması cerrahi öncesi uygulanabilecek alternatif bir tedavi yöntemidir (16-19). Oral antikolinergik ilaç tedavisine bir alternatif olarak, detrüör kası içine BTA enjeksiyonu, antikolinergik ilaç tedavisi etkisiz olan hastalar için cerrahi prosedürler öncesinde önerilmektedir (20). Giannantoni ve ark. (21,22) tarafından yapılan çalışmalarda intravezikal resiniferotoksin ve BTA uygulaması karşılaştırılmış, hem BTA hem de resiniferotoksin enjeksiyonunun anlamlı etkinlik sağladığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda, aktivitesi artmış detrüör kasına BTA enjeksiyonunun detrüör basınçlarını düşürme, maksimal mesane kapasitesini ve ilk inhibe edilemeyen kontraksiyon hacmini artırma konusunda resiniferotoksinle anlamlı üstünlüğü saptanmıştır (21,22).

Omurilik yaralanmalı hastalarda insan detrüör kasına BTA enjeksiyonunun etkisi ilk olarak Schurch ve ark. (3) tarafından yapılmış, randomize olmayan prospektif bir çalışmada bildirilmiştir. Bu ön çalışmada antikolinergik tedaviye dirençli, şiddetli nörojenik detrüör aşırı aktivitesi olan 21 omurilik yaralanmalı hastanın detrüör kasına 20-30 bölgeden toplam 200-300 ünite BTA enjekte edilip, hastalara tedavi sonrası 1. haftada antikolinergik ilaç dozlarını azaltmaları istenmiştir. Enjeksiyon sonrası 6. haftadaki izlemde refleks volüm ve maksimum sistometrik mesane kapasitesinde anlamlı artış, maksimum detrüör işeme basıncında ise anlamlı azalma saptanmıştır. 16. ve 36. haftalarda ürodinamik parametrelerdeki düzelmenin devam ettiğinin gözlemlendiği bu çalışmada, antikolinergiklerin dozu belirgin olarak azaltılabilmiş ya da tamamen bırakılabilmektedir. Aşırı aktif detrüör tedavisi için gerekli dozun 300 ünite olduğu ve BTA'nın etkisinin en az 9 ay sürdüğü bildirilmiştir (5). Daha sonra Schulte-Baukloh ve ark. (23) tarafından, myelomeningosele bağlı nörojenik aşırı aktif detrüörü olan çocuklarda BTA'nın etkinliği, antikolinergik tedaviye rağmen detrüör basıncı 40 cm H₂O üzerinde olan 20 çocuğun detrüör kasına 12 U/kg dozda (maksimum 300 U) uygulanarak araştırılmıştır. Enjeksiyon sonrası 2-4. haftada yapılan ürodinamik kontrolde, ortalama refleks volüm, ortalama maksimum mesane kapasitesi ve ortalama detrüör kompliansı artmış, ortalama maksimum detrüör basıncı azalmış olarak bulunmuştur. Tüm sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bu çalışmada, etki süresi erişkinlerdekinden biraz daha kısa olup, yaklaşık 6 ay sürmüştür (23). Reitz ve ark. (20) tarafından Avrupa'da çok merkezli olarak yapılmış olan nörojenik aşırı aktif detrüörlü 200 hastanın detrüör

Tablo 1: Hastanın ürodinamik incelemeler sonucunda saptanan maksimum detrüör basınçları ve maksimum sistometrik kapasiteleri

	Maksimum detrüör basıncı (cm H ₂ O)	Maksimum mesane kapasitesi (ml)
Oksibutinin öncesi	50	164
Oksibutinin (10 mg)-1. yıl	45	78
Tolterodin (4 mg)- 1. ay	28	245
BTA öncesi	63	108
BTA sonrası -4. ay	35	250

kasına BTA enjeksiyonunun etkilerine yönelik retrospektif çalışma, şimdiye kadar yayınlanmış en geniş kapsamlı deneyimi göstermekte olup, bu tedavinin etkin ve değerli olduğunu kanıtlamaktadır. Enjeksiyondan 12 ve 36 hafta sonra yapılan ürodinamik değerlendirmelerde ortalama sistometrik mesane kapasitesi ve ortalama refleks volüm anlamlı olarak artmış, ortalama miksiyon basıncı anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Enjeksiyonla ilişkili herhangi bir komplikasyon ya da toksinle ilişkili bir yan etki bildirilmemiş, hastalar antikolinergik ilaç alımını belirgin olarak azaltabilmiş, hatta bırakabilmişlerdir (20). Bizim olgumuzda da BTA enjeksiyonunun uygulanma sebebi anti-kolinergik tedaviye yanıtızlık olup, BTA enjeksiyonu sonrasında literatürde de bildirildiği gibi hastanın mesane kapasitesinde artış ve detrüör basınçlarında azalma saptanmıştır. Hastamızda BTA enjeksiyonuna sekonder bir komplikasyonla karşılaşılma-makla birlikte anti-kolinergik ilaç dozunu azaltmak mümkün olmuştur.

Detrüör kasına BTA enjeksiyonu sırasında bazı temel noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir. Enjeksiyonlar sırasında trigonumun korunması ve üst üriner traktüs hasarından kaçınmak için ostium yakınına enjeksiyon yapılmaması gerekir (4). Trigonum bölgesine enjeksiyon yapılmamasının temelinde, esas olarak sensoriyel olan submukozal sinir pleksusunun özellikle trigonumda belirgin olması ve bu bölgeye yapılacak enjeksiyonun sensoriyel sinir uçlarını hasara uğratma riski taşınması vardır (24). Yüksek seviyeli omurilik yaralanmalı hastalarda (T6 ve üzeri) bu tür bir uygulama planlandığında, otonomik disrefleksi gelişimini önlemek için prosedür öncesinde %2'lik 50 ml lidokain mesane içine verilerek lokal anestezi yapılması önerilmektedir (20).

BTA enjeksiyonu öncesinde kontrendikasyon yaratan bir durumun olup olmadığı araştırılmalıdır. BTA enjeksiyonu için genel kontrendikasyonlar; myastenia gravis, aminoglikozidler ya da nöromuskuler transmisyonu engelleyen herhangi bir ilaç alımı, Eaton-Lambert sendromu, gebelik, emzirme dönemi, hemofili, herediter pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ya da kanama diatezine neden olan diğer hastalıklardır (25).

Nörotoksinin intramuskuler sinir uçlarına oldukça etkin bir biçimde bağlanmasının, dolaşım sistemine geçişini ve sistemik yan etkileri önlediği varsayılabilir. Ancak bunun doğru ya da yanlışlığını kanıtlamak için temel araştırmalara gerek vardır (20). BTA enjeksiyonunun olan etkileri genel güçsüzlük, disfaji, diplopi ve bulanık görmedir (25). BTA ve enjeksiyon prosedürüyle ilişkili yan etki ne Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmada, ne de Schulte-Baukloh ve ark.'nın çalışmasında bildirilmemiştir (20,23). Ancak Wyndaele ve Van Dromme (26), aşırı aktif detrüör nedeniyle BTA ile tedavi edilmiş olan 2 hastada şiddetli ve yaygın kas güçsüzlüğü bildirmişlerdir.

Hastamızda BTA uygulamasından 4 ay sonra ürodinamik, 9 ay sonra ise klinik etkinlik halen devam etmekteydi. Ancak antikolinergik ilaç kullanımını bırakmak ya da dozunu azaltmak mümkün olamadı. Bir hipotez olarak; toksin tarafından etkilenmediği bilinen nonadrenajik nonkolinergik transmisyonun detrüör kontraksiyonunda önemli bir rolü olabileceği düşünüldü (27).

Yüksek doz antikolinergik ilaç tedavisine rağmen kontinansın sağlanamadığı ya da yan etkiler nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen nörojenik aşırı detrüör aktivitesi olan hastalarda, detrüör kasına BTA uygulaması etkin ve güvenilir bir alternatif olarak görünmektedir. Az sayıda hastalarla kısıtlı sayıdaki çalışmada elde edilen ümit verici sonuçların, Avrupa'da yapılan çok merkezli ve hasta sayısının çok olduğu çalışma ile desteklenmesi ile emniyetli ve etkili olan bu uygulama daha yaygın olarak kullanılacak gibi görünmektedir. Bu olgu, kendi hastamızda elde ettiğimiz sonuçları paylaşmak ve bu konudaki literatürleri gözden geçirmek amacıyla sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve* 1997;6(Suppl):S129-45.
2. Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia

- with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71(1):24-6.
3. Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996;155(3):1023-9.
4. Jost WH, Naumann M. Botulinum toxin in neuro-urological disorders. *Movement Disorders* 2004;19(8)(Supp):S142-5.
5. 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 anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164:692-7.
6. Abrams P, Larsson G, Chapple C, Wein AJ. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment. *BJU Int* 1999;83(Suppl 2):S42-7.
7. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81(6):801-10.
8. Drutz HP, Appell RA, Gleason D, Klimberg I, Radomski S. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynine and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10(5):283-9.
9. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997;50 (6A Suppl):S90-6 [Discussion 97-9].
10. Kreder K, Mayne C, Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Eur Urol* 2002;41(6):588-95.
11. Reitz A, Schurch B. Intravesical therapy options for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2004;42(5):267-72.
12. Thompson IM, Lauvetz R. Oxybutynin in bladder spasm, neurogenic bladder, and enuresis. *Urology* 1976;8(5):452-4.
13. Brindley GS, Polkey CE, Rushton DN. Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia. *Paraplegia* 1982;20(6):365-81.
14. Stohrer M, Kramer G, Goepel M, Lochner-Ernst D, Kruse D, Rubben H. Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. *Spinal Cord* 1997;35(7):456-62.
15. Chartier-Kastler EJ, Mongiat-Artus P, Bitker MO, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 2000;38(8):490-4.
16. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Navarra P, Scivoletto G, Mearini E, et al. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 2002;167(4):1710-4.
17. Szallasi A, Fowler CJ. After a decade of intravesical vanilloid therapy: still more questions than answers. *Lancet Neurol* 2002;1(3):167-72.
18. Lazzeri M, Spinelli M, Zanollo A, Turini D. Intravesical vanilloids and neurogenic incontinence: ten years experience. *Urol Int* 2004;72(2):145-9.
19. de Seze M, Wiart L, de Seze MP, Soyeur L, Dasque JP, Blajewski S, et al. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a double-blind, randomized, controlled study. *J Urol* 2004;171(1):251-5.
20. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45(4):510-5.
21. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: A prospective randomized study. *J Uro* 2004;172(1):240-3.
22. Giannantoni A, Mearini E, Di Stasi SM, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, et al. New therapeutic options for refractory neurogenic detrusor overactivity. *Minerva Urol Nefrol* 2004;56(1):79-87.
23. Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH. Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 2003;44(1):139-43.
24. Dixon J, Glosing J. Structure and innervation in the human. In: Torrens M, Morrison JFB, editors. *The physiology of the lower urinary tract*. New York: Springer, 1987. p. 3-22.
25. 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(2):165-74.
26. Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002;40(11):599-600.
27. Paul ML, Cook MA. Lack of effect of botulinum toxin on nonadrenergic, noncholinergic inhibitory responses of the guinea pig fundus in vitro. *Can J Physiol Pharmacol* 1980;58:88-92.