

## Intradetrusor onabotulinumtoxin A injection for the treatment of overactive bladder resistant to medical therapy

Medikal tedaviye dirençli aşırı aktif mesane tedavisinde detrüör içi botulinum toksin enjeksiyonu

Adem Emrah Coguplugil<sup>1</sup> , Bahadır Topuz<sup>1</sup> , Sercan Yılmaz<sup>1</sup> , Murat Zor<sup>1</sup> , Mesut Gurdal<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Gülhane Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada dirençli aşırı aktif mesane (AAM) hastalarında onabotulinumtoksin-A (BONTA) enjeksiyonu sonuçları sunulmaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2013-2018 yıllarında dirençli AAM nedeniyle BONTA uygulanan hastalar retrospektif olarak taranıp kaydedildi. En az iki antimuskarinik ilacı 3 ay süreyle kullanmış olmasına rağmen fayda gör-meyen ya da yan etkilerini tolere edemeyen hastalar dirençli AAM olarak tanımlandı. Hastalara ürodinamik ve/veya klinik olarak AAM tanısı kondu. Preoperatif ve postoperatif 2 hafta, 3 ay ve 6 ayda idrar analizi ve kültürü, postvoid rezidü idrar (PVR) ölçümü ve işeme günlüğü ve/veya semptom skorları ile değerlendirme yapıldı. İyileşme, tam kuruluk sağlanması veya semptomlarda >%50 düzelme olarak belirlendi. Tüm yan etkiler kaydedildi.

**Bulgular:** 71 hastaya dirençli AAM tanısıyla detrüör içi 100 Ü BONTA uygulandı. Ortalama hasta yaşı 33,5 idi (aralık: 21-86 yıl). İyileşme oranları üçüncü ayda %78,8 ve altıncı ayda %67,6 idi. Komplikasyonlar şu şekil-deydi; yüksek PVR nedeniyle temiz aralıklı kateterizasyon (TAK, %12,6), mikroskopik geçici hematüri (%7,1) ve akut sistit (%8,4). TAK başlanan hastaların tümünde 5 hafta içinde yüksek PVR değerleri normale döndü. Akut retansiyon ve sistemik yan etki görülmedi.

**Sonuç:** Dirençli AAM hastalarında detrüör içi 100 Ü BONTA enjeksiyonu etkili ve düşük komplikasyon oranları ile güvenli bir yöntem olarak kullanılmaya devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşırı aktif mesane, botulinum toksin, detrüör içi enjeksiyon, dirençli, onabotulinum-toksin-A


This study was approved by the local ethical committee (Approval number: 2019/19-79, May 29). All research was performed in accordance with relevant guidelines/regulations, and informed consent was obtained from all participants.

**Corresponding Author:** Adem Emrah Coguplugil, General Doktor Tefvik Sağlam Caddesi No: 1, Etlik, Ankara / Turkey

**GSM:** +90 530 380 95 24 **e-mail:** aemrahco@yahoo.com

**Received:** June 11, 2020 - **Accepted:** October 17, 2020



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. 

## ABSTRACT

**Objectives:** To present the results of onabotulinumtoxin-A (BONTA) injections in patients with overactive bladder (OAB) resistant to medical therapy.

**Material and Methods:** Patients who underwent BONTA injection due to resistant OAB between 2013-2018 were included in this retrospective study. Patients who have used at least two different antimuscarinic drugs for 3 months and not improved or cannot tolerate side effects are identified as resistant OAB. The diagnosis of OAB was made by urodynamic study and/or by clinical findings. All patients were evaluated with urinalysis and urine culture, post-void residual urine measurement (PVR) and voiding diary, and/or symptom scores preoperatively and postoperatively at 2 weeks, 3 months and 6 months. Improvement was determined as continence or > 50% improvement in symptoms. All side effects were recorded.

**Results:** 71 resistant OAB patients underwent intradetrusor 100 U BONTA injection. Mean patient age was 33,5 years (range:21-86). Improvement rates were 78,8% at 3 months and 67,6% at 6 months. Complications were as follows; clean intermittent catheterization (CIC) due to high PVR (12,6%), microscopic transient hematuria (7,1%), and acute cystitis (8,4%). High PVR values returned to normal within 5 weeks in all patients who underwent CIC. Systemic side effects or acute urinary retention did not occur.

**Conclusion:** Intradetrusor injection of 100 U BONTA continues to be used as an effective and safe treatment method in patients with resistant OAB.

**Keywords:** *Botulinum toxin, intradetrusor injection, onabotulinumtoxin-A, overactive bladder, resistant*

## GİRİŞ

Aşırı aktif mesane (AAM); sık idrara çıkma, noktüri, ani sıkışma hissi veya sıkışma tipi idrar kaçırma ile karakterize bir durumdur (1). AAM tedavisinde birinci basamak olarak davranış tedavileri, ikinci basamak olarak antimuskarinikler veya  $\beta$ 3-adrenoseptör agonistleri önerilmektedir (2). Oral medikal tedaviler AAM tedavisinin temelini oluşturmakla birlikte özellikle antimuskarinik ajanlar istenmeyen yan etkilere sebep olmakta ve buna bağlı olarak hastalar tedaviyi bırakabilmektedirler. Bir ya da birden fazla farklı antimuskarinik ilacı 3 ay boyunca kullanmasına rağmen yeterli fayda görmeyen ve/veya ilacın yan etkilerini tolere edemeyen hastalar dirençli AAM hastaları olarak tanımlanmaktadır (3). Dirençli AAM hastalarının tedavisinde ise sakral nöromodülasyon veya onabotulinumtoksin-A (BONTA) enjeksiyonu önerilmektedir (2,4). Ancak ülkemizdeki sağlık uygulama tebliği gereğince bu hastalara öncelikle BONTA uygulanabilmektedir. BONTA, dirençli AAM hastalarının tedavisi için onaylanmış tek botulinum toksin serotipidir (4). Bu çalışmada dirençli AAM hastalarında merkezimizde uyguladığımız BONTA enjeksiyonu sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ağustos 2013 ile Ekim 2018 tarihleri arasında merkezimizde dirençli AAM tanısıyla BONTA uygulanan ardışık hastalar çalışma grubuna kaydedildi ve tıbbi kayıtları retrospektif olarak tarandı. Hastaların tamamında AAM tanısı klinik (üriner enfeksiyon mesane tümör vb. organik patolojilerin yokluğunda sık idrara çıkma, noktüri, ani sıkışma hissi veya sıkışma tipi idrar kaçırma olması) olarak kondu (1). İlaveten bazı hastalara ise ürodinamik çalışma (dolum sistometrisi) yapıldı. En az iki antimuskarinik ilacı 3 ay süreyle kullanmış olmasına rağmen fayda görmeyen ya da yan etkilerini tolere edemeyen hastalar dirençli AAM olarak tanımlandı (3). Çalışma tasarımı retrospektif olduğu için güç analizi yapılmadı. Eş zamanlı olarak başka klinik çalışmalara kaydedilen, alt üriner sistem disfonksiyonu (AÜSD) nedeniyle cerrahi geçiren, nörojenik patoloji bulunan, mesane çıkım tıkanıklığı olan, işeme sonrası rezidü idrar (PVR) miktarı >200 ml olan veya 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmadan hariç tutuldu.

Hastalara ilk BONTA enjeksiyondan önce bilgilendirilmiş hasta rıza belgesi imzalatıldı ve BONTA enjeksiyonunun olası etki ve yan etkiler anlatıldı. Tüm kadın hastalara ürojinekolojik muayene yapıldı. İdrar kültürü ve PVR ölçümü uygulandı ve 3 günlük işeme günlüğü ve/veya semptom skorları (AAM V8) dolduruldu. Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olan hastalar tedavi edildikten ve idrar kültürü temiz olduktan sonra BONTA enjeksiyonu uygulandı. Hastalar postoperatif 2 hafta, 3 ay ve 6 ayda kontrole çağırıldı. İdrar tahlili

(gerekirse idrar kültürü), PVR ölçümü, işeme günlüğü ve/veya semptom skoru ile etki ve yan etkiler değerlendirildi. Postoperatif dönemde ürodinami uygulanmadı.

100 Ü BONTA (Allergan, Irvine, CA, USA) 20 ml serum fizyolojik içinde sulandırıldı ve 20 Fr rijid sistoskop kullanılarak sedoanaljezi, larengeal maske anestezisi (LMA) ya da spinal anestezi altında detrüör içi 20 noktaya uygulandı. Enjeksiyon trigon korunarak yan ve arka duvarlara ve her bir noktaya 1 ml (5Ü) olacak şekilde uygulandı. Enjeksiyon esnasında mesane hacmi 100-150 ml aralığında tutuldu. İşlem sonrası bir gece üretral kateter kondu ve ertesi gün kateter çekilip hastalar taburcu edildi. Postoperatif 3-5 gün boyunca geniş spektrumlu bir antibiyotik verildi. PVR miktarı >300 ml olan hastalara PVR 200 ml altına inene kadar temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) uygulandı.

AAM için iyileşme tam kuruluk sağlanması veya semptomlarda >%50 düzelme olarak belirlendi. Semptomlarda <%50 düzelme olması ise başarısızlık olarak kabul edildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve Uluslararası İyi Klinik Uygulamalar kılavuzlarına uygun olarak yürütüldü. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (28.05.2019-19/79). İstatistiksel olarak tanımlayıcı veriler (yüzde, aralık, ortalama değer) kullanıldı.

## BULGULAR

Bu retrospektif çalışmaya toplam 71 hasta dahil edildi. Hastaların 40'ı erkek ve 31'i kadındı. Ortalama yaş 33,5 yıl idi (21-86). Hastaların 58'inde (%81,7) ıslak tip AAM ve 13'ünde (%18,3) kuru tip AAM saptandı.

Postoperatif ikinci hafta kontrolünde hastalar semptomlarda iyileşme bildirmeye başladı. Üçüncü ay kontrolünde iyileşme oranı %78,8 (56 hasta) ve altıncı ay kontrolünde iyileşme oranı %67,6 (48 hasta) olarak saptandı (tablo 1). AAM alt tiplerine göre değerlendirildiğinde ise üçüncü ayda iyileşme oranı ıslak tip AAM hastalarında %81 (47 hasta) ve kuru tip AAM hastalarında %69,2 (9 hasta) iken, altıncı ayda iyileşme oranı ise ıslak tip AAM hastalarında %70,6 (41 hasta) ve kuru tip AAM hastalarında %53,8 (7 hasta) olarak belirlendi (tablo 1).

Hiçbir hastada intraoperatif ya da erken postoperatif ciddi bir komplikasyon gelişmedi (tablo 1). Postoperatif dönemde 5 hastada (%7,1) mikroskopik hematüri saptandı ancak bir müdahale gerekmeden kendiliğinden düzeldi. İkinci hafta kontrolünde 6 hastada (%8,4) akut sistit saptandı ancak uygun antibiyoterapi ile başarılı şekilde tedavi edildi. 9 hastada (%12,6) yüksek PVR nedeniyle TAK başlandı ancak 5 hafta sonunda hastaların tamamında yüksek PVR geriledi ve TAK ihtiyacı ortadan kalktı. Hastaların hiçbirinde akut üriner retansiyon (AÜR) ya da sistemik yan etki gelişmedi.

**Tablo 1.** İyileşme Oranları ve Komplikasyonlar

	2 Hafta	3 Ay		6 Ay	
		Islak AAM	Kuru AAM	Islak AAM	Kuru AAM
İyileşme, n (%)		56 (78,8)		48 (67,6)	
		47 (81)	9 (69,2)	41 (70,6)	7 (53,8)
<b>Yan etkiler</b>					
Mikroskopik hematüri, n (%)	5 (7,1)	-	-	-	-
Akut sistit, n (%)	6 (8,4)	-	-	-	-
Temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı, n (%)	9 (12,6)	-	-	-	-
	0.19				

## TARTIŞMA

Çalışmamızda dirençli AAM hastalarının tedavisinde detrüör içi 100 Ü BONTA enjeksiyonunun etkili ve güvenli bir yöntem olduğu ortaya konmuştur. Bu yöntemin etkinliği ve güvenliği randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda da gösterilmiştir (5).

Nitti ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü EMBARK çalışmasında 100 Ü BON-

TA enjeksiyonundan 2 hafta sonra işeme sıklığı, sıkışma ve noktüri semptomlarında anlamlı düzelmeler saptanmış (sırasıyla %11,7, %28,4 ve %13 ) ve bunların 12 hafta sonra devam ettiği gösterilmiştir (sırasıyla %16,9, %31,6 ve %20,2). 12 hafta sonra hastaların %57,5'inde idrar kaçırma sıklığında %50'den fazla iyileşme olduğu ve hastaların %22,9'unun ise tam kontinan hale geldiği saptanmıştır (5). Önem ve ark.larının çalışmasında da 100 Ü BONTA enjeksiyonundan 3 ay sonra işeme sıklığı, sıkışma ve sıkışma tipi idrar kaçırma da anlamlı düzelmeye olduğu ve enjeksiyondan 9 ay sonra bile hastaların %67'sinde bu semptomlardaki iyileşmenin devam ettiği gösterilmiştir (6). Bizde çalışmamızda 100 Ü BONTA enjeksiyonu ile AAM semptomlarında 3'ncü ayda %78,8 oranında ve 6'ncı ayda %67,6 oranında iyileşme olduğunu saptadık. Ancak bizim çalışmamızın takip süresi bu çalışmalara göre daha kısadır.

Dmochowski ve ark.larının yaptığı randomize doz ayarlama çalışmasında 100 Ü BONTA'nın yüksek etki sağlarken PVR artışını en azda tuttuğu saptanmıştır (7). Uluslararası kılavuzlarda da 100 Ü BONTA'nın kullanımını önerilmektedir. Bizde dirençli AAM hastalarında 100 Ü BONTA uyguladık. BONTA enjeksiyonu sonrası bazı yan etkiler görülebilmekle birlikte 100 Ü BONTA enjeksiyonu çalışmamızda iyi tolere edilmiştir. Literatürde yan etkilerle ilgili farklı veriler bulunmaktadır. Chancellor ve ark.larının yaptığı derlemede 100 Ü BONTA sonrası görülen en sık yan etki ÜSE iken (%15,5-25,5), TAK başlama oranı %6,1-10,9 aralığındadır (8). Tincello ve ark.larının yaptığı çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada BONTA grubunda ÜSE oranı %31 ve TAK başlama sıklığı %16 olarak bulunmuştur (9). Mikroskopik hematüri ve AÜR bildirilen diğer yan etkiler arasındadır (10,11). Literatürle benzer olarak bizim çalışmamızda hastaların %12,6'sında TAK ihtiyacı gelişirken, %8,4'ünde akut sistit ve %7,1'inde de mikroskopik geçici hematüri saptandı. Hiçbir hastada sistematik bir yan etki ya da AÜR gelişmedi.

Retrospektif tasarımı, göreceli olarak düşük hasta sayısı, tüm hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde ürodinamik olarak değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlamalarıdır.

## SONUÇ

Medikal tedaviye dirençli AAM hastalarında detrusör içi BONTA enjeksiyonu etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaya devam etmektedir.

## Etik Kurul

Bu araştırma için yerel etik kurul onayı alındı (28.05.2019-19/79). İstatistiksel olarak tanımlayıcı veriler (yüzde, aralık, ortalama değer) kullanıldı. Tüm araştırmalar, ilgili yönergelere/yönetmeliklere ( Helsinki Deklerasyonu ve Uluslararası İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzları) uygun olarak yapıldı ve tüm katılımcılar bilgilendirildi.

## KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178.
2. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015;193:1572-1580.
3. Phé V, de Wachter S, Rouprêt M, Chartier-Kastler E. How to define a refractory idiopathic overactive bladder? *Neurourol Urodyn* 2015;34:2-11.
4. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, et al. EAU Guidelines on Assessment and Non-surgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol* 2018;73:596-609.
5. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189:2186-2193.
6. Onem K, Bayrak O, Demirtas A, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA injection in patients

- with refractory overactive bladder: First multicentric study in Turkish population. *Neurourol Urodyn* 2018;37:263-268.
7. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010;184:2416-2422.
  8. Chermansky CJ, Chancellor MB. Use of Botulinum Toxin in Urologic Diseases. *Urology* 2016;91:21-32.
  9. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, 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;62:507-514.
  10. 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;68:993-998.
  11. Jiang YH, Ong HL, Kuo HC. Predictive factors of adverse events after intravesical suburothelial onabotulinumtoxinA injections for overactive bladder syndrome-A real-life practice of 290 cases in a single center. *Neurourol Urodyn* 2017;36:142-147.