

Academiejaar 2009 - 2010

**INJECTIE VAN BOTULINETOXINE TYPE A IS  
EEN VEILIGE EN DOELTREFFENDE BEHANDELING  
VOOR KINDEREN MET BLAASSFINCTERSTOORNISSEN**

**Thaïs ROUSSEFF**

Promotor: Prof. Dr. P. Hoebeke

Scriptie voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot  
**MASTER IN DE GENEESKUNDE**



Academiejaar 2009 - 2010

**INJECTIE VAN BOTULINETOXINE TYPE A IS  
EEN VEILIGE EN DOELTREFFENDE BEHANDELING  
VOOR KINDEREN MET BLAASSFINCTERSTOORNISSEN**

**Thaïs ROUSSEFF**

Promotor: Prof. Dr. P. Hoebeke

Scriptie voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot  
**MASTER IN DE GENEESKUNDE**

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.  
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.  
Ghent University, Library, 2021.

## **Voorwoord**

Graag wil ik van de gelegenheid gebruik maken om mijn promotor, Prof. Dr. P. Hoebeke, te bedanken. Enerzijds voor het aanreiken van een boeiend onderwerp waarover in de toekomst zeker nog veel onderzoek zal volgen. En anderzijds de afgelopen twee jaar voor de goede begeleiding, het kritisch evalueren en bijsturen van de opbouw, het beantwoorden van vragen, de aangebrachte verbeteringen en uiteraard de vrijgemaakte tijd.

Het cosmetisch gebruik van botulinetoxine was mij bekend, maar dat botulinetoxine ook in andere domeinen zoals de urologie toegepast wordt, was nieuw voor mij. Ik heb dit literatuuronderzoek gekozen omdat het mij een hele uitdaging leek een onderwerp te kiezen waar ik nog niets van af wist en kon uitpluizen tot in het detail. Met veel enthousiasme heb ik twee jaar gewerkt om deze literatuurstudie tot stand te brengen. De specifiek afgelijnde doelpopulatie die vooropgesteld was, namelijk kinderen, was voor mij een extra meerwaarde. Het bijwonen van een botulinetoxine-injectie was een verrijkende, interessante ervaring.

**Inhoudstafel**

Voorwoord.....	II
Lijst van gebruikte afkortingen en acroniemen.....	V
1. Abstract.....	1
2. Inleiding.....	1
3. Methodologie.....	2
4. Fysiologie van de blaas.....	4
4.1. Efferente pathways.....	4
4.2. Afferente pathways.....	5
4.3. Vullingsfase.....	5
4.4. Ledigingsfase.....	6
5. Pathofysiologie bij kinderen.....	8
5.1. Neurogeen.....	8
5.1.1. Hyperreflexe detrusor.....	8
5.1.2. Areflexe detrusor.....	9
5.2. Niet-neurogeen.....	9
5.2.1. Overactieve blaas.....	9
5.2.2. Hypo-acontractiele blaas.....	10
5.2.3. Hypertone bekkenbodern.....	10
6. Behandeling: de verschillende types.....	11
6.1. Neurogeen.....	11
6.1.1. Hyperreflexe detrusor.....	11
6.1.2. Areflexe detrusor.....	13
6.2. Niet-neurogeen.....	13
6.2.1. Overactieve blaas.....	13
6.2.2. Hypo-acontractiele blaas.....	13
6.2.3. Hypertone bekkenbodern.....	13
6.3. Besluit.....	14
7. Botulinetoxine in detail.....	14
7.1. Geschiedenis.....	14
7.2. Van onderzoek naar commercieel gebruik.....	15
7.3. Werkingsmechanisme en serotypes.....	15
7.3.1. Werkingsmechanisme.....	15
7.3.2. Serotypes in detail.....	17
8. Ervaring bij volwassenen met botulinetoxine.....	17
8.1. Niet-urologisch.....	17
8.1.1. Cosmetisch gebruik.....	17
8.1.2. Niet-cosmetisch gebruik.....	18

8.2. Urologisch .....	19
8.2.1. Benigne prostaahypertrofie “BPH” .....	19
8.2.2. Interstitiële cystitis .....	19
8.2.3. Blaassfincterdysfuncties.....	19
8.3. Besluit.....	25
9. Ervaring bij kinderen met botulinetoxine .....	25
9.1. Niet-urologisch .....	25
9.1.1. Hersenverlamming .....	25
9.1.2. Sialorrhoea .....	26
9.1.3. Interne anale sfincter .....	26
9.1.4. Tics .....	26
9.1.5. Besluit .....	26
9.2. Urologisch .....	27
10. Discussie .....	35
10.1. Zwakke en sterke punten .....	35
10.2. Botulinetoxine-injectie als behandeling van blaassfincterstoornissen.....	36
10.3. De injectiemethode .....	36
10.4. Dosis .....	37
10.5. De werkingsduur van een botulinetoxine-injectie .....	39
10.6. De intervaltijd .....	39
10.7. Neutraliserende antilichamen en resistentie voor botulinetoxine .....	40
10.8. Botulinetoxine en fibrose.....	40
10.9. Bijwerkingen .....	41
10.10. Contra-indicaties.....	42
10.11. De invloed van BTX-A op de urodynamische parameters .....	42
10.12. De invloed van comorbiditeiten .....	42
10.13. Botulinetoxine type B.....	43
10.14. Enkele bedenkingen.....	43
11. Conclusie .....	45
12. Referenties .....	46

## **Lijst van tabellen**

1. Tabel 1: overzicht studies volwassenen .....	20
2. Tabel 2: overzicht studies kinderen .....	29

**Lijst van gebruikte afkortingen en acroniemen**

ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder of aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis
ATP	Adenosinetriposfaat
BPH	Benigne prostaathypertrofie
BTX	Botulinetoxine
DSD	Hyperreflexe detrusor met sfincter dyssynergie
DSS	Hyperreflexe detrusor met sfincter synergie
EUS	Externe urethrale sfincter
FDA	Food and drug administration
IDO	Idiopathische detrusoroveractiviteit
MBC	Mean bladder compliance of gemiddelde blaascompliantie
MCC	Mean cystometric bladdercapacity of gemiddelde cystometrische blaascapaciteit
MDP	Mean detrusor pressure of gemiddelde detrusordruk
MMC	Myelomeningocoele
MRC	Mean reflex contraction of gemiddelde reflexcontractie
MRV	Mean reflex volume of gemiddeld reflexvolume
MS	Multiple sclerose
NBSS	Neurogene blaassfincterstoornissen
NNBSS	Niet-neurogene blaassfincterstoornissen
NDO	Neurogene detrusoroveractiviteit
NO	Stikstofmonoxide
OAB	Overactieve blaas
PDE	Phosphodiesterase
PSA	Prostaat specifiek antigeen
PVR	Postvoid residual urine of het urineresidu na lediging
QoL	Quality of live of levenskwaliteit
RCT	Randomised controlled trial of gerandomiseerde gecontroleerde studie
SI	Stressincontinentie
SI(Z)S	Schone intermittente (zelf) sondage
SNAP-25	Synaptosal associated protein 25
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptors
TURP	Transurethrale resectie van de prostaat
U	Unit of eenheid
UWI	Urineweginfectie
VAMP	Vesicle associated membrane protein of vesikel geassocieerd membraanproteïne
VUR	Vesico-ureterale reflux



## 1. Abstract

Doel: Botulinetoxine “BTX” wordt als behandeling in de geneeskunde reeds toegepast in ruim 100 indicaties. Veelbelovende resultaten na BTX-A-injectie bij volwassenen in niet-urologische en urologische aandoeningen en bij kinderen in niet-urologische vakk domeinen, hebben ertoe geleid dat BTX-A-injecties nu ook deel uitmaken van de behandeling bij kinderen voor urologische doeleinden. Deze literatuurstudie heeft als doel een kritische analyse op te stellen van de reeds gepubliceerde studies waar BTX type A toegepast wordt bij kinderen met neurogene en niet-neurogene blaassfincterstoornissen “NBSS en NNBSS” refractair aan de conventioneel ingestelde therapie. Het effect en de veiligheid van deze behandeling wordt nagegaan. Daarnaast is het de bedoeling toekomstige onderzoeksvragen te definiëren.

Methode: Deze literatuurstudie kwam tot stand door het raadplegen van de database PubMed tussen september 2008 en januari 2010. Er werden geen limieten qua “publicatiedata” of “type artikel” ingevoerd omdat BTX-A-injectie bij kinderen nog slechts een recente behandeling is in de urologie. De eerste artikels bij kinderen dateren van 1997. Er zijn nog geen randomised controlled trials “RCT’s” beschikbaar, maar bij voorkeur werd gezocht naar prospectieve en retrospectieve studies en werden zo weinig mogelijk case-reports opgenomen.

Resultaten en conclusie: Positieve resultaten worden verkregen na BTX-A-injectie bij kinderen met NBSS en NNBSS refractair aan conventionele therapie. Hoewel vele studies nog slechts kleinschalig zijn met een hoofdzakelijk prospectief ongecontroleerd design, wijzen de bevindingen op een doeltreffende, veilige en minimaal invasieve techniek. Om dit te bevestigen en om standaardrichtlijnen over de meest geschikte injectiemethode, dosis, intervaltijd tussen de injecties, lange termijn bijwerkingen en patiëntenpopulatie op te stellen, is er nood aan kwaliteitsvolle grootschalige RCT’s met een lange follow-up periode.

Kernwoorden: bladder, botulinum toxin type A, neurogenic detrusor, non neurogenic detrusor, child

## 2. Inleiding

In 1895 isoleert microbioloog Pierre van Ermengem, werkzaam aan de universiteit van Gent, als eerste het BTX (Kreyden et al., 2000). Dit toxine is afkomstig van de anaërobe bacterie Clostridium Botulinum en is het meest potent gekende biologisch toxine (Riccabona et al., 2004).

Sinds een 20-tal jaar gebruikt men BTX-A als therapeutisch agens en nu kent men al meer dan 100 indicaties (Erbguth, 2008). Gebaseerd op de positieve resultaten is men een aantal jaren terug begonnen met toepassingen in de urologie. Bij volwassenen is gebleken dat BTX-injectie een waardevolle aanvulling is in de behandeling van NBSS en NNBSS. Bij kinderen heeft men nog niet zoveel ervaring maar de resultaten zien er veelbelovend uit.

Om een volledig beeld te geven wordt het eerste deel van dit literatuuronderzoek toegewijd aan de fysiologie van de blaas, de verschillende vormen van blaaspathologie die men kan aantreffen bij kinderen, de mogelijke behandelingen, de achtergrond en het werkingsmechanisme van BTX en ervaring met BTX bij volwassenen.

Daarna wordt dieper ingegaan op botulinetoxine in de behandeling van NBSS en NNBSS bij kinderen. Om dit tweede deel te realiseren werd de database PubMed geraadpleegd en werden zorgvuldig 19 studies geïncludeerd. Deze studies zijn grondig doorgenomen en vergeleken op verschillende punten zoals onder andere werkingsduur, urodynamische parameters en bijwerkingen.

Tot nu toe is de meeste ervaring opgedaan bij kinderen met NDO te wijten aan myelomeningocele “MMC”. Injectie van BTX-A wordt hier toegepast indien de gouden standaard, een combinatie van anticholinergica en schone intermittente (zelf) sondage “SI(Z)S”, onvoldoende respons of teveel bijwerkingen oplevert. Dit is het geval bij 10%. Tot voor BTX-injectie was een blaasaugmentatie vaak onvermijdelijk. De studies opgenomen in deze review tonen dat botulinetoxine-injectie een doeltreffende, minimaal invasieve en veilige manier is om deze kinderen te helpen.

In dit literatuuronderzoek wordt niet alleen onderzoek verricht op de NBSS, maar ook op de NNBSS. Voor beiden wordt nagegaan wat de injectie precies inhoudt. Verschillende aspecten worden aangehaald. Moet BTX blijvend als ultieme therapie beschouwd worden of ook in de eerste lijn ingevoerd worden? Ook de eventuele nadelen en risico's worden belicht. Zo zijn herinjecties noodzakelijk om het positieve effect te behouden, want de chemodeneratie na injectie van BTX is een reversibel proces. Zijn er gevolgen op lange termijn (fibrose, vorming van antilichamen)? Of bijwerkingen? Is het realiseerbaar op kosteneffectief vlak om de therapie te veralgemenen ook bij kinderen die wel geholpen worden met de klassieke therapie? Zijn er verschillen waargenomen tussen de merken Botox® en Dysport®, beiden afgeleid van BTX type A? Wat met de andere types van BTX? Tenslotte wordt aandacht besteed aan de toekomstperspectieven.

### **3. Methodologie**

Voor het tot stand komen van dit literatuuronderzoek werd tussen september 2008 en januari 2010 de database PubMed geraadpleegd. Via “limits” werden volgende in- en exclusiecriteria opgelegd: “humans and animals: humans”, “languages: Dutch, English, French, and German”.

Deze review bestaat uit twee onderdelen. Eerst wordt een achtergrondbeeld geschetst over de fysiologie, pathofysiologie, verschillende behandelingen, botulinetoxine in detail en ervaring bij volwassenen met botulinetoxine. Informatie en gegevens voor dit deel werden in de eerste plaats gehaald uit artikels geselecteerd voor het eigenlijke doel van deze literatuurstudie, namelijk BTX-A-injectie bij kinderen met NBSS en NNBSS. Informatie over het werkingsmechanisme werd onder andere verkregen uit “Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art (Leippold et al., 2003)” en de verschillende types behandelingen bij kinderen met blaassfincterstoornissen uit “Overactive bladder in children. Part 2: Management (Franco, 2007a)”. Deze artikels werden gevonden na het ingeven van de zoektermen “botulinum toxin, children, (non) neurogenic bladder”. Waar nodig werden aanvullende artikels opgezocht via extra kernwoorden en extra limieten “review, published in the last 10 years”. Hieronder schematisch de selectieprocedure.

- Botulinum toxins/history: 7 reviews → titel: 5 → abstract: 3
- Botulinum toxin noncosmetic: 5 reviews → titel: 2 → abstract: 1
- Botulinum toxin bladder management: 44 reviews → titel: 14 → abstract: 5

Voor het onderdeel “Ervaring bij volwassenen met botulinetoxine” werd gezocht naar recent gepubliceerde kwaliteitsvolle reviews met als doel referenties van primaire studies, met voorkeur voor RCT’s en/of grootschalige recente studies, te vinden. Naast de kernwoorden “Botulinum toxin + bladder” werden volgende extra limieten ingevoerd: “only items with links to full text”, “Meta-Analysis”, “Review”, “All Adult: 19+ years”, “published in the last 3 years”. Zo werden 7 artikels gevonden waaronder “Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results (Patel et al., 2006)” en “Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome (Duthie et al., 2007)” uit de Cochrane database.

Het tweede deel omvat het eigenlijke doel van deze literatuurstudie namelijk BTX-A-injectie bij kinderen met NBSS en NNBS. Via “limits” werden als extra beperkingen opgelegd: “All child: 0-18 years”. Om niet teveel artikels te verkrijgen, maar ook geen cruciale te missen, werd eerst gezocht op globale kernwoorden zoals “botulinum toxin + bladder” die aangevuld werden met meer specifieke kernwoorden zoals onder andere “neurogenic, detrusor, overactive, urethral sphincter”. Een eerste selectie was op basis van de titel. Een tweede selectie werd doorgevoerd op basis van de abstracts. Na het lezen van het volledige artikel volgde een derde selectie. In de zoekstrategie van dit onderdeel werden er geen limieten qua “publicatiedata” of “type artikel” ingevoerd. De reden hiervoor is dat BTX-A-injectie bij kinderen nog een recente behandeling is in de urologie. De eerste artikels bij kinderen dateren van 1997. Er zijn nog geen RCT’s beschikbaar, maar bij voorkeur werd gezocht naar prospectieve en retrospectieve studies en werden zo weinig mogelijk case-reports opgenomen. Volgende zoektermen werden ingevoerd in PubMed:

- botulinum toxin neurogenic bladder: 51 waarvan 10 reviews → titel: 29 → abstract: 18
- botulinum toxin non neurogenic bladder: 17 waarvan 3 reviews → titel: 10 → abstract: 4
- botulinum toxin overactive bladder: 32 waarvan 14 reviews → titel: 23 → abstract: 12 → volledig artikel: 9
- botulinum toxin external urethral sphincter: 5 waarvan 1 review → titel: 4 → abstract: 2
- overactive bladder epidemiology: 4 reviews → titel: 3 → abstract: 2

In totaal werden 90 relevante artikels geselecteerd. De resultaten van de 19 primaire studies met BTX-A-injectie bij kinderen werden samengevat in een overzichtelijke tabel. Deze bevat onder andere het design, aantal patiënten, methode, bijwerkingen, urodynamische parameters en subjectieve verbeteringen. Tenslotte werden de referenties nagekeken van een aantal recente reviews en primaire studies. Op die manier werden nog niet aan bod gekomen referenties opgenomen in de studie om zo een volledig mogelijk beeld te verkrijgen.

## **4. Fysiologie van de blaas**

De urineblaas bestaat uit drie lagen, namelijk de tunica mucosa, de tunica muscularis en de tunica serosa. De tunica muscularis wordt aangeduid als de Musculus detrusor vesicae (Fritsch and Kühnel, 2006). Contractie van deze gladde circulaire spier is hoofdzakelijk verantwoordelijk voor het ledigen van de blaas. De ureters hebben geen ureterale sfincters, maar hun schuin verloop doorheen de blaaswand voorkomt vesico-ureterale reflux "VUR" (Ganong, 2005). Bij toename van de blaasdruk wordt het submucosaal uretersegment dichtgedrukt en zo gaat dit passief mechanisme urineterugvloei uit de blaas naar de nieren tegen. Ook het trigonum vesicae speelt een rol in het verhinderen van VUR. Bij de start van de mictie trekt het trigonum samen waardoor de ureters aangetrokken worden en de lengte van het submucosaal uretersegment toeneemt. Dit creëert een actieve weerstand tegen VUR (Verbaeys et al., 2008).

De blaas heeft twee functies, namelijk urine opstapelen en urine lozen waar respectievelijk de sympathicus en de parasympathicus een rol spelen. Zowel de hogere corticale centra, de pons, de medulla spinalis, perifere autonome somatische en sensorische afferente receptoren in de lagere urinaire tractus alsook anatomische componenten van de lagere urinetractus spelen hier elk een kritische rol in (Franco, 2007b).

Er zijn drie centrale neurotransmitters betrokken bij het mictieproces. Serotonine versterkt de sympathische "reflexpathway" waardoor urineopslag bevorderd wordt. Dopamine kan zowel een positieve als een negatieve invloed uitoefenen op de mictie. De derde neurotransmitter is acetylcholine. Acetylcholine interageert met muscarinereceptoren op de M. Detrusor en heeft een belangrijke functie in de blaascontractie (Franco, 2007b).

Het pontiene coördinatiecentrum heeft een belangrijke plaats in het mictieproces. Deze staat namelijk in voor de synergie tussen detrusor en sfincter. Bij contractie van de M. detrusor zal de EUS ontspannen en bij relaxatie van de M. detrusor zal de sfincterrelaxatie wegvallen (Verbaeys et al., 2008).

### **4.1. Efferente pathways**

De Musculus detrusor vesicae wordt voornamelijk geïnnerveerd door parasympathische zenuwen, terwijl de gladde spieren van de blaashals en urethra bezenuwd worden door sympathische zenuwen. De dwarsgestreepte spieren van de EUS worden geïnnerveerd door willekeurige somatische zenuwen.

De parasympathische zenuwen die instaan voor de efferente innervatie van de M. detrusor hebben hun oorsprong in de nucleus van Budge ter hoogte van de sacrale segmenten S2-S4. De parasympathische preganglionaire motorneuronen liggen in de intermediolaterale grijze kolom van het ruggenmerg, lopen naar de blaas via de Nervi Pelvini of de Nervi Erigentes en maken synaps in de pelvische ganglia en in kleine ganglia op de blaaswand. Postganglionaire axonen verlopen over een korte afstand in de Nervus pelvinus en eindigen in de M. detrusor. Acetylcholine wordt vrijgezet aan de postganglionaire terminals en is de dominante neurotransmitter in het ledigingsproces (Franco, 2007b), (de Groat and Yoshimura, 2001), (Verbaeys et al., 2008), (Yoshimura et al., 2008).

De sympathische zenuwen spelen een belangrijke rol in de vullingsfase. In de intermediolaterale kolom van de thoracolumbale segmenten T11-L2 bevinden zich preganglionaire sympathische neuronen. Deze maken in

de ganglia mesenterica inferior synaps met de postganglionaire neuronen die dan verder lopen in de Nervus hypogastrica. Aan de axonterminals wordt norepinefrine vrijgesteld. De grootste concentratie terminals zijn gelokaliseerd in urethra en blaashals, maar ook het blaastrigonum wordt efferent bezuigd door sympathische zenuwen alsook een aantal terminals in de postganglionaire parasymphatische neuronen van de pelvische ganglia (Franco, 2007b), (Verbaeys et al., 2008), (Yoshimura et al., 2008).

De nucleus van Onuf bevindt zich in de ventrale hoorn van het sacrale ruggenmerg S2-S4 en is de oorsprongsplaats van de somatische efferente motorneuronen. Van hieruit vertrekt de Nervus pudendus die de motorische innervatie van de dwarsgestreepte EUS en bekkenbodemspieren verzorgt. Aan de axonterminals wordt dan acetylcholine vrijgesteld en ontstaat contractie van de EUS, belangrijk tijdens de opslagfase (Franco, 2007b), (Yoshimura et al., 2008).

#### **4.2. Afferente pathways**

Druk, pijn, tensie en temperatuur worden waargenomen via receptoren in de M. detrusor, blaasmucosa, blaasserosa, urethrale sfincter en bekkenbodem (Verbaeys et al., 2008). Deze signalen lopen over afferente hypogastrische, pelvische en pudendale zenuwen. Gevoelens van blaas en urethra stijgen op van de lagere urinaire tractus naar de lumbosacrale segmenten van het ruggenmerg. De Nervus hypogastricus, die orthosymphatische vezels vervoert, komt toe in de dorsale wortel ganglia van de thoracolumbaire segmenten T11-L2. De somata van de Nervus pelvinus en pudendus, die parasymphatische en somatische vezels vervoeren, bevinden zich in de dorsale wortel ganglia van de sacrale segmenten S2-S4. Het blaasvolume tijdens de opslagfase en de amplitude van de blaascontracties tijdens de ledigingsfase worden gemonitord door de afferente Nervus pelvinus. Deze zenuw bevat twee types sensorische vezels. De A $\delta$ -vezels zijn gemyeliniseerd en reageren op passieve uitrekking en actieve contractie van de M. detrusor. De niet-gemyeliniseerde C-vezels hebben een hogere mechanische drempel dan de A $\delta$ -vezels waardoor ze relatief inactief zijn tijdens een normaal ledigingspatroon, maar misschien wel een belangrijke rol spelen in de symptomen van een overactieve detrusor. C-vezels reageren op chemische irritatie van de blaasmucosa en sommige zijn ook nociceptief (Andersson, 2002), (Franco, 2007b), (Yoshimura et al., 2008).

#### **4.3. Vullingsfase**

Tijdens de vullingsfase zet de blaas gradueel uit terwijl de blaasdruk weinig toeneemt en lager blijft dan de urethrale weerstand. Dit weerspiegelt zich in de Wet van Laplace. Deze formule is  $T = P \times R / W$  met T de wandspanning, P de transmurale druk, R de straal en W de wanddikte. De wandspanning stijgt naarmate de blaas vult, maar ook de straal neemt toe waardoor de druk slechts weinig toeneemt en dit tot de blaas een bepaalde vullingsdrempel overschrijdt (Ganong, 2005).

Er zijn twee reflexen die getriggerd worden door blaasdistentie. De eerste is de "guarding reflex" of "blaas-EUS reflex". Distentie gevoelige mechanoreceptoren in de blaaswand sturen afferente signalen door naar het sacrale ruggenmerg. In de nucleus van Onuf worden de efferente pudendale motorneuronen geactiveerd. Contractie van de dwarsgestreepte urethrale sfincter en bekkenbodem wordt uitgelokt door vrijlating van acetylcholine aan de axonterminals. Acetylcholine bindt hiervoor op de nicotinereceptoren die gelegen zijn

op de dwarse spieren. Deze contracties zijn belangrijk in het behouden en versterken van de urethrale weerstand en urinaire continentie. Initiatie van de opslagfase vindt dus plaats in het ruggenmerg, maar supraspinale input is nodig om een stabiele urethrale weerstand te behouden. Dit gebeurt door het pontiene opslagcenter dat zich situeert in de dorsolaterale pons. Via dalende signalen worden de pudendale motorneuronen gestimuleerd en zo wordt een extra toename van de urethrale weerstand gecreëerd. De toename in activiteit van de EUS is dus progressief en evenredig met de toename in blaasvolume. Hoe meer de blaas vult, hoe sterker de EUS dichtknijpt. De tweede reflex is de “blaas-sympathische pathway reflex”. Blaasdistentie activeert een intersegmentele “pathway” van het sacrale ruggenmerg naar de thoracolumbale sympathische zenuwen. Deze stimuleren contractie van de blaashals en inhiberen contractie van de blaas (de Groat and Theobald, 1976), (Yoshimura et al., 2008).

Vulling van de blaas wordt waargenomen via receptoren in de M. detrusor, blaasmucosa, blaasserosa, urethrale sfincter en bekkenbodem. Deze sensorische input verhoogt de sympathische tonus waardoor de Nervus hypogastrica noradrenaline vrijstelt. Dit zorgt enerzijds voor relaxatie van de Musculus detrusor door stimulatie van  $\beta$ 3-adrenerge en in mindere mate van  $\beta$ 2-adrenerge receptoren in de blaas en anderzijds voor contractie van de gladde spierbundels die zich bevinden aan beide zijden van de blaashals (men verwijst soms naar deze vezels als de interne urethrale sfincter hoewel deze vezels de urethra niet volledig omgeven) en proximale urethra door stimulatie van  $\alpha$ -adrenoreceptoren waardoor de mictie geïnhibeerd wordt.

Men vermoedt dat glutamaat een belangrijke rol speelt in de opslagreflex. De nucleus van Onuf bevat veel 5-HT- en NA-terminals. Hier vindt synaps plaats tussen de Nervus pudendus en de axonen uit het CZS. Bij vrijlating van glutamaat wordt de N. pudendus geactiveerd waardoor contractie ontstaat van de EUS (Franco, 2007b), (Yoshimura et al., 2008).

#### **4.4. Ledigingsfase**

Bij een blaasvulling van ongeveer 150 ml voelt men een eerste aandrang om de blaas te ledigen (Ganong, 2005). Bij dit gevoel worden afferente signalen geprojecteerd naar de motorische kernen, waarna een sterke contractie van de M. detrusor zal volgen. Als deze spinale mictiereflex niet geïnhibeerd wordt door de verworven cerebrale willekeurige controle ontstaat een spontane mictie. Dit is het mechanisme dat men ook terugvindt bij de neonat. Als men de mictie echter wil uitstellen, wordt de EUS samengetrokken waardoor de contractie van de M. detrusor geïnhibeerd wordt en de blaas verder vult (Franco, 2007b), (Ganong, 2005), (Verbaeys et al., 2008). Wanneer de blaas ongeveer 400 ml bevat, ontstaat een gevoel van volheid. Een volle blaas is geassocieerd met een toegenomen activiteit op drie plaatsen. De eerste is het anterieure mesencephalon. Van daaruit vertrekken signalen naar de substantia nigra. Deze tweede plaats van verhoogde activiteit is een kern in het mesencephalon van waaruit dopaminerge neuron opstijgen naar het striatum. Zowel het anterieure mesencephalon als de substantia nigra zijn verbonden met de mictiecentra in de hersenstam. Een derde plaats bevindt zich in de corticale centra, meer bepaald in de anterieure en posterieure gyrus cinguli. Deze gyrus maakt deel uit van het mesolimbisch systeem en situeert zich mediaal in de hersenen, boven het corpus callosum (Franco, 2007b), (Matsuura et al., 2002).

Het mictiecentrum in het ruggenmerg bevindt zich hoofdzakelijk in de sacrale segmenten S2-S4. Via de Nervi pelvini en erigentes wordt acetylcholine vrijgezet aan de postganglionaire terminals. Acetylcholine is de dominante neurotransmitter in het ledigingsproces en interageert met muscarine M2- en M3-receptoren en veroorzaakt zo contractie van de M. detrusor (Franco, 2007b), (Yoshimura et al., 2008). Samen met adenosinetriofosfaat "ATP" is acetylcholine een cotransmitter van de parasympathische zenuwen die de urineblaas bezienuwen. ATP interageert met purinerge P2X-receptoren en resulteert in atropineresistente, niet-cholinergische niet-adrenergische (NANC) contracties van de blaas (de Groat and Yoshimura, 2001). In normale omstandigheden draagt purinerge stimulatie slechts voor een klein deel bij aan de blaasfunctie (Franco, 2007b), (Yoshimura et al., 2008).

Naast de parasympathische stimulatie van de M. detrusor, oefenen een aantal postsynaptische parasympathische zenuwen een relaxerend effect uit op de gladde spieren van de blaashals en proximale urethra door transmissie van stikstofmonoxide "NO" (Yoshimura et al., 2008).

Bij de start van de mictie wordt er geen glutamaat meer vrijgezet, de activiteit van de Nervus pudendus stopt, de urethrale weerstand daalt en de EUS relaxeert via vrijzetting van NO (Franco, 2007b).

Een eerste belangrijke stap in de initiatie van de mictie is de relaxatie van de EUS en het bekkenbodemplicomplex. De "guarding reflex" moet ongedaan gemaakt worden. Hiervoor is een inhiberend signaal nodig uit het pontiene mictiecentrum. Finaal ontstaat een inhiberend effect op de sympathische en somatische centra in het ruggenmerg en een stimulerend effect op het parasympathisch centrum. Dit is het "spino-bulbo-spinaal reflex" en resulteert in relaxatie van de EUS en blaashals. De urine loopt naar de proximale urethra, er ontstaat een "urethro-vesicale reflex", de M. detrusor contraheert, de blaasdruk stijgt en de blaas wordt geledigd (Franco, 2007b), (Jung et al., 1999), (Verbaeys et al., 2008). Dus bij de eliminatiefase is er een synergie tussen de blaas die contraheert en de blaashals en EUS die relaxeren (Yoshimura et al., 2008).

#### **4.5. Blaasmaturatie**

Vanaf de zesde foetale levensmaand ledigt de blaas zich regelmatig. Neonaten worden onzindelijk geboren maar met een veilige blaasfunctie. Gedurende hun eerste levensjaren moeten zij zindelijk worden en een veilige blaasfunctie behouden. Zindelijkheid is het verkrijgen van controle over blaas en sfincter en wordt meestal bereikt rond de leeftijd van 4 à 6 jaar (Nijman, 2000), (Verbaeys et al., 2008).

Bij een neonaat vult de blaas zich met lage drukken en zonder overactiviteit. Bij voldoende blaasvulling wordt de kritische drempel van uitrekking overschreden en ontstaat een parasympathische reflex die zich situeert op ruggenmergniveau. Tijdens de mictie is er een wisselende pontiene coördinatie omdat het ruggenmerg nog niet volledig uitgerijpt is. Het ledigen gaat dus gepaard met een veilige overactiviteit. Bij het verwerven van de zindelijkheid moeten deze fysiologische fenomenen, detrusoroveractiviteit en dysfunctionele mictie, gecorrigeerd worden (Nijman, 2000), (Verbaeys et al., 2008). In het eerste levensjaar neemt de blaascapaciteit toe van gemiddeld 20 ml naar 80 ml en halveert de frequentie van 20 micties per dag naar 10. In het tweede levensjaar wordt het kind zich bewust van de vulligstoestand en ontstaat een

mictiedrang. Dit is mogelijk door uitrijping van het autonoom zenuwstelsel en de frontale en pariëtale hersenlobben (Franco, 2007b), (Verbaeys et al., 2008). Vanaf de leeftijd van twee jaar kan het kind actief gebruik maken van het sfincter-bekkenbodempcomplex om de mictiedrang te onderdrukken zodat er geen contractie van de M. Detrusor volgt. Bij een volledige uitrijping van de blaas-sfinctereenheid kan men de mictie starten op gelijk welk ogenblik bij een om het even welke toestand van blaasvulling (Nijman, 2000), (Verbaeys et al., 2008).

## **5. Pathofysiologie bij kinderen**

### **5.1. Neurogeen**

Neurogene aandoeningen die aanleiding geven tot NBSS worden bij kinderen voornamelijk veroorzaakt door congenitale neurale buisdefecten zoals myelomeningocele, lipomeningocele, sacrale agenese en occulte lesies met “tethered cord”. Verworven oorzaken zoals ruggenmergtumoren en traumata zijn minder frequent. Vanuit etiologisch standpunt zijn de NBSS dus een heterogene groep aandoeningen, maar de medische behandeling is gelijkaardig, onafhankelijk van de onderliggende oorzaak. Wel moet de blaassfincterstoornis duidelijk gedefinieerd worden. Zowel de dysfunctie ter hoogte van de blaas als deze ter hoogte van de sluitspier worden hieronder beschreven. Beide systemen kunnen overactief of onderactief zijn en in elke combinatie voorkomen (Schurch and Corcos, 2005), (Verbaeys et al., 2008).

#### **5.1.1. Hyperreflexe detrusor**

Een hyperreflexe neurogene blaas is meestal geassocieerd aan instabiele detrusorcontracties (Franco, 2007b). Een hyperreflexe detrusor met synerge sfincter “DSS” is een overactieve blaas met behoud van een synerge sfincter-detrusor activiteit en kan ontstaan door een suprapontien letsel. Het blaasgevoel is meestal normaal maar met een toename van het aantal blaasprikkels. Door de sfinctersynergie blijft de blaasdruk laag en is er geen gevaar voor de hogere urinewegen. Een hyperreflexe detrusor met dyssynerge sfincter “DSD” wordt gekenmerkt door een overactieve neurogene blaas en een dyssynerge EUS. Dit type aandoening komt het meest frequent voor (Verbaeys et al., 2008). DSD ziet men bij patiënten met ruggenmergletsels door trauma, spina bifida, myelodysplasie, tumoren of bloedingen. Pediatrische spinale lesies door trauma komen, in tegenstelling tot bij volwassenen, niet frequent voor (Akbar et al., 2007). Het letsel bevindt zich onder het pontiene coördinatiecentrum, maar boven het niveau van de motorische kernen S2-S4. Er is geen normaal blaasgevoel en geen inhiberende controle uit het hoger gelegen mictiecentrum. De blaas werkt enkel nog in functie van de intacte reflexboog en trekt dus bij de minste prikkel reflectoir samen. Normaal relaxeert de EUS bij contractie van de M. detrusor maar door het verlies van het pontiene coördinatiecentrum valt deze synergie weg en plast men tegen een urethrale weerstand. Bij de geboorte hebben de meeste patiënten met myelodysplasie een normale bovenste urinaire tractus. Secundair leidt de verhoogde intravesicale druk tot afname van de blaascapaciteit, een lage compliantie, urinaire incontinentie en schade ter hoogte van de hogere urinewegen onder andere door reflux of obstructie (Akbar et al., 2007), (Verbaeys et al., 2008). Bij slecht behandelde patiënten ontstaat bij ongeveer de helft een DSD en wordt de grens van intravesicale druk tijdens de vullingsfase, 40 cm H<sub>2</sub>O, overschreden. Hierdoor vermindert de glomerulaire filtratie en ontstaat



later een obstructieve hydronefrose en/of VUR (Verpoorten and Buyse, 2008). VUR wordt gevonden bij ongeveer 80% van de patiënten met DSD door myelodysplasie met een lekpuntdruk van meer dan 40 cm H<sub>2</sub>O. Hydronefrose ontwikkelt zich bij 72% (Akbar et al., 2007), (Bauer et al., 1984).

### **5.1.2. Areflexe detrusor**

De areflexe neurogene blaas vindt men terug bij patiënten met neurale buisdefecten zoals MMC, spina bifida, door trauma of andere sacrale anomalieën. Het letsel bevindt zich in of onder het niveau van de motorische kernen S2-S4 waardoor de mictiereflex onderbroken is. Men is zich niet bewust van de graad van blaasvulling met als gevolg dat de blaas uitzet, atoon wordt en er residu ontstaat. Enkel door toegenomen intra-abdominale druk door het Valsalvamanoeuvre (geforceerde uitademing tegen gesloten luchtwegen) of door het manoeuvre van Crédé (suprapubisch op de onderbuik drukken) kan de blaas geledigd worden. Meestal is er een verminderde tonus van de EUS zodat frequent incontinentie optreedt (Phelan et al., 2001), (Verbaeys et al., 2008).

## **5.2. Niet-neurogeen**

### **5.2.1. Overactieve blaas**

Patiënten met een overactieve blaas “OAB” zonder neurogeen blaaslijden ondervinden een erge aandrang tot urineren eventueel gepaard met drangincontinentie. Dit komt omdat de M. detrusor onverwacht samentrekt, zelfs wanneer de blaas slechts gedeeltelijk gevuld is. Detrusorinstabiliteiten kunnen ontstaan door herhaalde blaasprikkeling zoals urineweginfecties “UWI’s” of blaasstenen, door een overgevoelige blaas door lage urinewegobstructie of idiopathisch. Urinaire incontinentie bij kinderen kan veroorzaakt zijn door congenitale anatomische abnormaliteiten zoals ectopische ureters, posterieure urethraleppen of blaasexstrofie (Franco, 2007b), (Verbaeys et al., 2008).

Door de EUS en andere bekkenbodemspieren aan te spannen kan de patiënt de ontwikkelde blaasdruk inhiberen. Bijkomende hulpmiddelen om de aandrang en het eventueel urineverlies tegen te gaan zijn de knieën tegen elkaar drukken, jongens knijpen in de glans penis en meisjes oefenen compressie uit op de meatus urethra door op de hiel te zitten, dit laatste is het “Vincent’s Curtesy sign” (Franco, 2007b), (Verbaeys et al., 2008). Studies hebben aangetoond dat deze manoeuvres de intravesicale druktoename kunnen antagoniseren. Het onderliggend mechanisme is de pudendale zenuwreflex. Bij stimulatie van de N. pudendus kunnen blaascontracties onderdrukt worden door stimulatie van de orthosympaticus via vrijzetting van inhiberende neurotransmitters zoals enkefaline, glycerine en alfa-aminoboterzuur (Franco, 2007b).

Er is aangetoond dat patiënten met urgentieklachten een verhoogde activiteit vertonen in de mictiecentra en het mesencephalon, maar typisch een lage activiteit in de corticale centra, in het bijzonder in de gyrus cinguli. Een inactieve gyrus cinguli en de onmogelijkheid autonome activiteiten te onderdrukken leidt tot hyperreflexie. Deze lage tot afwezige activiteit in de gyrus cinguli en frontale lobi zou de verklaring zijn van de hoge incidentie van gedrag- en leerproblemen zoals het “Attention Deficit Hyperactivity Disorder” of “ADHD”, het syndroom van Tourette en angststoornissen die men terugvindt bij patiënten met dysfunctioneel plassen (Dual et al., 2003), (Franco, 2007b).

Er is een verhoogde associatie gevonden tussen een OAB en constipatie. De stimulus voor defecatie start hoofdzakelijk door rectale distentie. Wanneer men de stoelgang voelt aankomen aan de anus en dan de EUS contraheert, wordt de stoelgang teruggeduwd. Kinderen die deze contractie willekeurig onderhouden, kunnen een chronische bekkenbodempertone ontwikkelen met een breed uitgerokken rectum waar het gevoel van defecatie verdwijnt. Dit kan bijdragen tot detrusor hyperplasie die vaak gezien wordt bij kinderen met constipatie. Het is ook mogelijk dat contracties van het colon blaascontracties triggeren via gedeelde neurale “pathways” in het pelvis of ruggenmerg (Franco, 2007b).

In normale omstandigheden draagt purinerge stimulatie door ATP slechts voor een klein deel bij aan de blaascontracties. Het zou kunnen dat ATP een meer prominente rol speelt in de blaascontracties bij patiënten met een OAB (Franco, 2007b).

De etiologie van de OAB en neurogene detrusoroveractiviteit “NDO” is multifactorieel. Recente studies hebben aangetoond dat een toename in de afferente signaaltransmissie van de blaas leidt tot een abnormaal efferent antwoord. Voornamelijk de niet-gemyeliniseerde C-vezels die in het normale ledigingsproces relatief inactief zijn, worden nu de dominante afferente “pathway” voor het vervoeren van impulsen, die betrokken zijn bij de mictiereflex, naar de spinale tractus. Opregulatie van de C-vezels vindt men terug bij personen met een NDO of een infravesicale obstructie (Franco, 2007b), (Yoshimura et al., 2008).

OAB kan ook een myogene oorsprong hebben. Hier geeft een toename van de myogene activiteit van de M. detrusor aanleiding tot OAB en DO. Dit mechanisme lijkt meer toepasbaar bij patiënten met een infravesicale obstructie. Een partiële infravesicale obstructie doet de intravesicale druk toenemen en induceert zo blaashypertrofie, partiële denervatie van de gladde spieren van de blaas, overgevoelige muscarinereceptoren, toename van de purinerge receptoren en opregulatie van gapjunctieproteïnen. Het resultaat is een gecoördineerde myogene contractie van de volledige blaas.

Ook het aantal interstitiële cellen neemt toe bij een infravesicale obstructie. Deze zorgen dan voor een toename in de spontane activiteit van de blaas (Franco, 2007b), (Yoshimura et al., 2008).

### **5.2.2. Hypo-acontractiele blaas**

Een hypo-acontractiele blaas kan ontstaan door myogene oorzaken, door medicatie zoals anticholinergica of door blaasovervulling, door foute plasgewoontes zoals kinderen met bekkenbodemdysfuncties of kinderen die de mictie te lang uitstellen en zo de blaas overrekken. Op termijn ontstaat urineretentie waardoor symptomen opduiken zoals pollakisurie, aandrang, recidiverende UWI's, vage onderbuikspijn, stressincontinentie en zelfs overloopincontinentie (Verbaeys et al., 2008).

### **5.2.3. Hypertone bekkenbodem**

Een hypertone bekkenbodem of niet-relaxerende EUS kan ontstaan als reactie op blaasinstabiliteiten, door overtraining van de bekkenbodem, door gevoelsstoornissen van rectum of blaas, als reactie op pijn in organen die geïnnerveerd worden door sacrale zenuwen of door psychologische afwijkingen. Bekkenbodempertone leidt tot onderbreking van de mictie door reflectoire inhibitie van de M. detrusor contracties. Symptomen zoals dysurie, urgentie, urineretentie, pollakisurie, incontinentie en perineale pijn kunnen optreden. Bij kinderen uit zich dit soms enkel in bedplassen en urineverlies. Op lange termijn kan nierschade ontstaan door recidiverende nierinfecties en VUR (Franco, 2007b), (Verbaeys et al., 2008).

## **6. Behandeling: de verschillende types**

### **6.1. Neurogeen**

De laatste decennia heeft de behandeling van NBSS grote veranderingen ondergaan zowel bij volwassenen als bij kinderen. Een eerste mijlpaal was de introductie van de SIS in 1972 door Dr. J. Lapidès. In de jaren tachtig volgde de katheteriseerbare vesicostomie en in de jaren negentig de antegrade colonspoeling (Verbaeys et al., 2008), (Verpoorten and Buyse, 2008). Ook een beter inzicht in de pathofysiologie van het natuurlijk verloop van NBSS bij kinderen met spina bifida was een belangrijke bijdrage. Onbehandeld leidt spina bifida tot progressieve aantasting van de urinewegen (Verpoorten and Buyse, 2008). Men schat dat dit het geval is bij 60% van de patiënten op driejarige leeftijd (Smith, 1972). Deze deterioratie zou volgens sommigen direct gerelateerd zijn aan een verhoogde intravesicale druk. Andere doorbraken zijn de identificaties van de lekpuntdruk en de DSD, respectievelijk in 1981 en 1984, als urodynamische parameters in het voorspellen van de ernst van de stoornis (Verpoorten and Buyse, 2008).

De hoeksteen van een optimale behandeling is het vroeg opstarten van een adequate behandeling en het zo snel mogelijk bevestigen van de diagnose van NBSS aan de hand van een urodynamisch onderzoek. Dit gebeurt meestal 3 maand na de geboorte met een controle aan 6 maand. Daarna volgt een jaarlijkse controle-echografie en videourodynamica (Schurch and Corcos, 2005), (Verbaeys et al., 2008).

#### **6.1.1. Hyperreflexe detrusor**

De gouden standaardbehandeling van een neurogene hyperreflexe detrusor met dyssynerge sfincter is SIS in combinatie met anticholinergica (Akbar et al., 2007), (Schurch and Corcos, 2005), (Verpoorten and Buyse, 2008). Bij de meeste patiënten met NBSS is SIS noodzakelijk om continëntie te bereiken. SIS heeft als doel de blaas veilig en volledig te ledigen. Hierbij wordt de katheter via de meatus urethra tot in de blaas gebracht. SIS is de eerstekeusbehandeling en kan al toegepast worden in het eerste levensjaar (Schurch and Corcos, 2005). Door het sonderen wordt de blaas regelmatig geledigd en dit is essentieel voor het bekomen van continëntie en het vermijden van opstijgende infecties door residu (Verpoorten and Buyse, 2008), (Verbaeys et al., 2008).

Naast SIS bestaat de basisaanpak van NBSS ook uit medicatie die zowel het orthosympatische als het parasympatische zenuwstelsel kan beïnvloeden. Het meest toegepaste geneesmiddel is oxybutininehydrochloride (Ditropan®). Dit geneesmiddel inhibeert het efferent perifeer parasympatisch zenuwstelsel waardoor de gladde spieren van de M. detrusor relaxeren. Oxybutinine is een antispasmodicum met anticholinerge werking (niet-Muscarine3-selectieve receptor antagonist) en is werkzaam bij zowel neurogene als niet-neurogene overactiviteit van de M. detrusor (Franco, 2007a), (Verpoorten and Buyse, 2008), (Verbaeys et al., 2008). Anticholinergica onderdrukken de blaascontractiliteit waardoor minder instabiliteiten optreden en de blaascapaciteit toeneemt. Anticholinergica die specifiek inwerken op Muscarine3-receptoren en daardoor minder bijwerkingen veroorzaken zijn tolterodine (Detrusitol®) en solifenacine (Vesicare®) (Franco, 2007a), (Verbaeys et al., 2008), (Verpoorten and Buyse, 2008). Zelfs na het stopzetten van een langetermijnbehandeling stelt men vast dat de klachten, passend bij een hyperreflexe

detrusor, snel terug ontstaan. Dit wijst erop dat de farmacologische onderdrukking geen langdurig therapeutisch effect teweegbrengt. Patiënten met een neurogene DO moeten dus levenslang behandeld worden (Akbar et al., 2007), (Verpoorten and Buyse, 2008). Frequent voorkomende bijwerkingen zijn een droge mond, slechte smaak, constipatie, gastro-oesofageale reflux, prikkelbaarheid en accommodatiestoornissen (Franco, 2007a), (Leippold et al., 2003), (Verbaeys et al., 2008).

Bij 90% van de kinderen met NBSS volstaat de combinatietherapie van SIS en anticholinergica om de symptomen onder controle te houden. Bij de overige 10% verkrijgt men onvoldoende respons (recurrente lekkage, recurrente UWI of persisterende hydronefrose) of ondervindt men hinderlijke bijwerkingen zelfs na overschakelen op intravesicale toediening (Akbar et al., 2007), (Schurch and Corcos, 2005), (Verpoorten and Buyse, 2008). Overschakelen naar een ander geneesmiddel kan dan overwogen worden. Zowel de tricyclische antidepressiva als de  $\beta$ -adrenergische agonisten (die nog niet commercieel zijn) werken in op het efferent perifeer orthosympathisch zenuwstelsel en zorgen voor een afname van de detrusorcontractiliteit waardoor de blaas beter kan vullen. Tricyclische antidepressiva zoals imipramine (Tofranil®) worden door hun vele bijwerkingen slechts af en toe nog eens toegediend in het kader van bedwateren (Franco, 2007a), (Verbaeys et al., 2008). Experimenteel worden de  $\beta_3$ -adrenergische agonisten toegepast. Gekende bijwerkingen zijn palpitations, tachycardie en tremor (Verbaeys et al., 2008). In de toekomst zullen misschien ook phosphodiesterase-inhibitoren "PDE-inhibitoren" gebruikt worden. PDE-inhibitoren verhinderen de afbraak van de "second messengers" cyclisch adenosine monofosfaat "cAMP" en cyclisch guanine monofosfaat "cGMP". Hierdoor kunnen cAMP en cGMP langer hun functie uitoefenen op NO. Dit resulteert in een langere relaxatie van de gladde spieren (Franco, 2007a).

Er is een uitgebreide waaier aan alternatieve behandelingen beschikbaar. Tot vóór botulinetoxine was chirurgisch ingrijpen bijna onvermijdelijk bij patiënten met blaasfunctiestoornissen refractair aan medicatie. Het blaasvolume is te klein waardoor de intravesicale druk te hoog wordt en zo kan incontinentie en schade aan de hogere urinewegen ontstaan. Een blaasvergroting biedt hier dan de oplossing. Dit is een irreversibele procedure waar men bij voorkeur gebruik maakt van een ileocystoplastie. Hierbij snijdt men de blaas in en plaatst men er een stuk ileum tussen. De patiënten blijven nadien SIS toepassen met mogelijkheid van een continente vesicostomie volgens het principe van Mitrofanoff. Hiervoor gebruikt men best de appendix of bewerkt ileum. Complicaties die kunnen optreden zijn stenen, infecties en perforatie (Verbaeys et al., 2008).

Neuromodulatie is een techniek die steeds meer toegepast wordt bij volwassenen als tweedelijnsbehandeling, hoewel er weinig evidentie is bij patiënten met neurogeen blaaslijden. Bij kinderen is er weinig onderzoek naar verricht en is het belang nog niet volledig duidelijk.

Een recente techniek is de botulinetoxine-injectie. BTX kan zowel geïnjecteerd worden in de M. detrusor, in de blaashals of in de EUS en kan toegepast worden bij zowel neurogene als niet-neurogene blaasfincterstoornissen (Feldman and Bauer, 2006), (Franco, 2007a), (Leippold et al., 2003). Ook deze techniek is een tweedelijnsbehandeling bij patiënten met blaasfunctiestoornissen refractair aan medische behandeling.

Als de nadruk voornamelijk op de dyssynerge sfincter ligt, kunnen eventueel alfareceptorantagonisten voorgeschreven worden om de mictie te verbeteren. Ook kan men BTX injecteren in de EUS (Feldman and Bauer, 2006), (Verbaeys et al., 2008).

### **6.1.2. Areflexe detrusor**

Patiënten met een acontractiele detrusor legen hun blaas via het manoeuvre van Valsalva of Cr  d  . Eventueel kan men BTX injecteren in de EUS om de weerstand te verminderen tijdens de ledigingsfase (Phelan et al., 2001).

## **6.2. Niet-neurogeen**

Men heeft vastgesteld dat kinderen met een niet-neurogene overactieve blaas meer kans hebben op blaasfunctiestoornissen op volwassen leeftijd. Opstarten van een adequate behandeling op jonge leeftijd is dus belangrijk voor de verdere preventie (Franco, 2007a), (Verpoorten and Buyse, 2008).

### **6.2.1. Overactieve blaas**

Patiënten met een overactieve blaas starten meestal met urotherapie. Dit zijn niet-invasieve behandelingen zoals een combinatie van drank- en voedingsaanpassingen, kinesitherapie en blaastraining. De meeste milde en matige vormen van dysfunctionele mictie kunnen hiermee succesvol behandeld worden (Franco, 2007a), (Radojicic et al., 2006).

Als er echter onvoldoende resultaat bereikt wordt, moet aanvullend ook medische behandeling voorgeschreven worden. Net zoals bij de NDO kunnen ook hier anticholinergica of tricyclische antidepressiva toegediend worden (Franco, 2007a), (Franco et al., 2007), (Verbaeys et al., 2008).

Wanneer medische behandeling onvoldoende succes boekt, kan net zoals bij de NDO neuromodulatie, BTX-injectie of in laatste instantie enterocystoplastie een oplossing bieden (Verbaeys et al., 2008). Het reversibele karakter van BTX-injecties is een pluspunt bij kinderen met NNBSS omdat deze techniek een alternatief kan zijn voor heelkundige blaasaugmentatie. BTX-injecties kunnen ingeschakeld worden om de cyclus van blaassfincterstoornissen te doorbreken en een normale coördinatie te herstellen of aan te leren via simultane gedrags- en biofeedback oefensessies (Feldman and Bauer, 2006), (Franco, 2007a), (Franco et al., 2007), (Radojicic et al., 2006).

Bij neurologisch en anatomisch normale patiënten wordt SIS enkel toegepast als na behandeling een te groot urineresidu ontstaat. Deze techniek wordt over het algemeen goed verdragen (Feldman and Bauer, 2006).

### **6.2.2. Hypo-acontractiele blaas**

Patiënten met een hypo-acontractiele blaas kunnen geholpen worden met kinesitherapie om bekkenbodemdysfuncties te corrigeren of efficiënt te leren persen, met SIS of neuromodulatie (Verbaeys et al., 2008).

### **6.2.3. Hypertone bekkenbodem**

Patiënten met een hypertone bekkenbodem leren eerst hun bekkenbodem bewust te contraheren en daarna te relaxeren. Eventueel worden alfareceptorblokkers voorgeschreven om de mictie te verbeteren. Het werkingsmechanisme berust op gladde spierrelaxatie van de urethra (Feldman and Bauer, 2006), (Radojicic

et al., 2006). Ook neuromodulatie en botulinetoxine-injectie in de EUS kunnen deel uitmaken van de behandeling (Verbaeys et al., 2008).

### **6.3. Besluit**

De verschillende behandelingen zijn gericht op het creëren van een lage veilige blaasdruk, het verzekeren van een volledige en veilige blaaslediging, het bereiken van een normale nier- en blaasgroei en het voorkomen of minimaliseren van secundaire schade aan de hoge en lage urinewegen in combinatie met urinaire continentie.

Men mag een overactieve blaas niet zien als een geïsoleerde aandoening. De vesicocentrische theorieën die vroeger centraal stonden moeten plaats maken voor een meer corticocentrische gedachtengang. Daar waar anticholinergica tot voor kort op nummer één stonden als eerstelijnsbehandeling, stelt men vast dat deze enkel inwerken op de symptomen en geen langdurig effect veroorzaken. Herevaluatie van de huidige medicatie en/of het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen die eerder het onderliggende probleem aanpakken is een belangrijke doelstelling voor de verdere evolutie in de behandeling van blaassfincterstoornissen.

Een nieuwe veelbelovende techniek is de botulinetoxine-injectie. Deze zal hieronder in detail uitgewerkt worden bij zowel NBSS als NNBSS en dit specifiek bij kinderen.

## **7. Botulinetoxine in detail**

### **7.1. Geschiedenis**

Botulinetoxine is een exoneurotoxine afkomstig van de grampositieve, anaërobe, staafjesvormige bacterie *Clostridium Botulinum*. Deze pathogeen vindt men wijdverspreid terug in bodem en water en kan botulisme veroorzaken (van Everdingen et al., 1998).

In 1817 is het Justinus Christian Kerner die een doorbraak levert in de zoektocht naar de etiologie van botulisme. Hij rapporteert een lethale voedselvergiftiging die voortkomt uit verdorven gerookte, maar niet gekookte worsten. Na verder onderzoek publiceert hij in 1820 een eerste monografie waarin hij uitgebreid het bijhorende klinisch beeld beschrijft dat wij vandaag de dag erkennen als botulisme. Hij beschrijft accuraat de musculaire en autonome symptomen zoals mydriase, verminderde speeksel- en traansecretie, gastrointestinale paralyse en blaasparalyse. Hij speculeert ook over het mogelijk gebruik van het “worsttoxine” voor therapeutische doeleinden. Na zijn publicaties wordt de “worstvergiftiging” omgedoopt tot “de ziekte van Kerner” (Erbguth, 2008), (Kreyden et al., 2000).

In 1870 krijgt “de ziekte van Kerner” zijn hedendaagse naam “Botulisme” toegewezen door de Duitse arts Müller. De term “Botulisme” is afgeleid van het Latijnse “botulus” wat “worst” betekent. Botulisme verwijst dus naar de worstvergiftiging en niet naar de worstachtige vorm van de bacterie *Clostridium Botulinum* (Erbguth, 2008).

Een volgende belangrijke stap voor de wetenschap is de ontdekking van de verantwoordelijke bacterie in 1895 door microbioloog Pierre van Ermengem aan de Universiteit van Gent. Door een uitbraak van botulisme in het dorpje Ellezelles in België in 1895 kan Ermengem als eerste het anaërobe micro-organisme isoleren (Erbguth, 2008), (Kreyden et al., 2000).

In 1910 ontdekt J. Leuchs een tweede BTX-serotype dat serologisch verschillend is met het toxine geïsoleerd door P. van Ermengem. In 1919 kent G. Burke deze serologische subtypes de letter A (ontdekt door Ermengem) en B (ontdekt door Leuchs) toe. In 1920 bekomt H. Sommer als eerste de purificatie van BTX type A. In 1949 ontrafelt A. Burgen het werkingsmechanisme, namelijk het effect op acetylcholine aan de presynaptische neuromusculaire junctie. In 1950 stelt V. Brooks vast dat BTX-A een reversibele paralyse teweegbrengt als het geïnjecteerd wordt in hyperactieve spieren. In de Eerste Wereldoorlog ziet men in BTX een potentieel biologisch wapen, maar het is pas in de Tweede Wereldoorlog dat de Verenigde Staten een intensief onderzoek opstarten. E.J. Schantz wordt hiervoor aangeworven en hij slaagt erin een hoeveelheid toxine te produceren (Erbguth, 2008), (Kreyden et al., 2000), (Leippold et al., 2003).

## **7.2. Van onderzoek naar commercieel gebruik**

In 1973 is Alan Scott de pionier in het klinisch aanwenden van BTX. Scott is oftalmoloog en publiceert in 1981 als eerste zijn resultaten van een geslaagde BTX-A-injectie bij patiënten met strabisme. Dit was de aanzet voor het gebruik van BTX in verschillende vakdomeinen (Erbguth, 2008), (Kreyden et al., 2000).

In 1989 keurt de Amerikaanse “Food and Drug Administration” of “FDA” dit type BTX, vervaardigd onder de merknaam “Oculinum”, goed voor de behandeling van strabisme, blefarospasme en hemifaciale spasme. Later, na overname door het bedrijf Allergan, wordt dit product bekend als “BOTOX®”. In het Verenigd Koninkrijk ontwikkelt men ook een BTX-A-bereiding dat in 1984 de naam “Dysport” krijgt. In 1991 wordt “Dysport®” goedgekeurd. In 2000 volgt de officiële goedkeuring van twee therapeutische BTX-B-bereidingen: “Myobloc®” in de VS en “Neurobloc®” in Europa. In 2005 wordt in Duitsland nog een BTX-A, “Xeomin”, goedgekeurd voor het behandelen van blepharospasme en cervicale dystonie. In China bestaat er ook een lokaal geproduceerd type A voor klinisch gebruik (Erbguth, 2008), (Leippold et al., 2003).

De eerste ervaring met BTX in de urologie werd gepubliceerd door Dykstra et al. in 1988 waar men bij 11 mannen met DSD door spinale traumata BTX-A injecteerde in de EUS. Het is pas in 1997 dat men BTX-A toepast in de behandeling van kinderen met urologische aandoeningen. Steinhardt et al. (1997) waren de eersten die hun bevindingen rapporteerden met BTX-A-injectie bij een kind met EUS-dyssynergie op niet-neurogene basis.

## **7.3. Werkingsmechanisme en serotypes**

### **7.3.1. Werkingsmechanisme**

Botulinetoxine is het meest krachtige biologisch gekend toxine (Riccabona et al., 2004). Injectie van één microgram is voldoende om een volwassen persoon te doden. Tot nu toe zijn zeven immunologisch

verschillende subtypes van BTX geïdentificeerd. Ze kregen een letter toegekend van A tot G in chronologische volgorde met het tijdstip van ontdekking (Davletov et al., 2005).

Het botulinetoxinemolecule bestaat uit een zware keten "H" met een moleculair gewicht van 100 KDa en een lichte keten "L" met een moleculair gewicht van 50KDa. De zware ketens zorgen voor het binden van de BTX's op de zenuwterminals. De lichte ketens zijn endopeptidasen die de fusie van vesikels verhinderen. Na internalisatie katalyseert de lichte keten namelijk de proteolyse van de "soluble NSF (N-ethylmaleimide-sensitive fusion) attachment protein receptors" of "SNARE"-proteïnen. Deze proteïnen zijn normaal betrokken in vesikeltransport en fusie met doelmembranen in de cel die leiden tot neurotransmitter vrijlating (Erbguth, 2008). Door de BTX's gaat deze fusie niet door waardoor inhibitie ontstaat van de vrijlating van acetylcholine aan de presynaptische junctie met neuromusculaire paralyse als gevolg (Davletov et al., 2005). BTX lichte ketens vallen een aantal isovormen van de SNARE's aan (Davletov et al., 2005). De BTX-serotypes splitsen dus verschillende delen van het SNARE-proteïnecomplex (Leippold et al., 2003). Toxine A en E proteolyseren "synaptosomal associated protein 25" "SNAP-25", toxine B, D en F splitsen "vesicle associated membrane protein" "VAMP"/synaptobrevin, terwijl toxine C zowel SNAP-25 als syntaxin splitst (Davletov et al., 2005), (Erbguth, 2008). Over het substraat van BTX-G bestaat enige controverse maar meestal wordt VAMP aangeduid (Davletov et al., 2005).

Het verschil in duur van de synaptische blokkade ligt echter niet aan het verschil in moleculair doelwit. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de blokkade van BTX-A en -E die respectievelijk leiden tot het langste en kortste effect. Deze twee toxines hebben hetzelfde doelwit (SNAP-25), maar door een verschillende werking op het plasmamembraan fusiemechanisme verschilt de duur van paralyse. Het is waarschijnlijk de levensduur van de lichte keten van het BTX in de zenuwterminal die de beslissende factor is in de paralyseduur. Zo kent BTX-A de langste levensduur onder de serotypes en oefent ook de langstdurende paralyse uit (Davletov et al., 2005).

BTX heeft niet alleen een effect op de innervatie van gestreepte spieren maar ook op die van gladde spieren. In de skeletspieren blokkeert BTX-A presynaptisch de vrijlating van acetylcholine door het moduleren van SNAP-25. In gladde spieren initieert BTX-A de vrijlating van stikstofmonoxide (NO). NO diffundeert dan uit de endotheelcellen in de gladde spieren met relaxatie van de gladde spier als gevolg (Coffield et al., 1994).

BTX's kunnen de bloedschermbarrière niet doorkruisen omdat ze te groot zijn en oefenen dus geen effecten uit op het centraal zenuwstelsel (Davletov et al., 2005).

Injectie van BTX voor medische doeleinden resulteert in inhibitie van de vrijstelling van acetylcholine aan de presynaptische cholinerge junctie. Hierdoor treedt er lokaal een verminderde spiercontractiliteit en spieratrofie op aan de injectieplaats. De chemodenervatie is een reversibel proces en een nieuwe behandeling is dus nodig voor blijvend resultaat. Bij dwarsgestreepte spieren treedt herstel klassiek op na 3 tot 6 maand, terwijl een langere herstelperiode nodig blijkt bij gladde spieren. Dit is te wijten aan de turnover van de presynaptische moleculen en het "resproutingsproces" van de axonen uit de zenuwterminals nodig voor het ontstaan van een nieuwe functionele synaps (Davletov et al., 2005), (Franco, 2007a). BTX inhibeert



voornamelijk de vrijlating van acetylcholine, maar oefent ook in kleine hoeveelheden een inhibitie uit op de neurotransmitters noradrenaline “NA”, dopamine, 5-hydroxytryptamine (serotonine), ATP en glutamaat (Davletov et al., 2005), (Leippold et al., 2003). De therapeutische effecten zijn dus meer dan alleen maar het blokkeren van de vrijlating van acetylcholine.

### **7.3.2. Serotypes in detail**

Types A, B, E en F zijn pathogeen voor de mens, terwijl C en D enkel bij dieren ziekteverwekkend zijn. Toxine G is mogelijks pathogeen voor de mens (Kreyden et al., 2000). Tot nu toe worden enkel types A en B klinisch gebruikt (Patel et al., 2006).

BTX-A wordt wereldwijd het meest toegepast voor medische doeleinden en kent nu al meer dan 100 indicaties (Franco et al., 2007), (Patel et al., 2006). Naast de neuromusculaire juncties zijn ook de cholinergische juncties van het autonoom zenuwstelsel gevoelig voor type A (Davletov et al., 2005). Er bestaan twee grote commerciële merken namelijk Botox® en Dysport®. Hoewel beiden afgeleid zijn van serotype A mogen ze niet beschouwd worden als generische equivalenten, want de eenheden van elke commerciële bereiding zijn specifiek voor die bereiding en niet uitwisselbaar met andere BTX-producten (Akbar et al., 2007). Over de verhouding tussen Botox® en Dysport® is er echter veel discussie. Volgens de ene stemt 1 “Unit” of “U” Botox® overeen met 3-5U Dysport® (Franco et al., 2007), (Patel et al., 2006) terwijl andere eerder 1U Botox® equivalent stellen met 2,5-3U Dysport® (Akbar et al., 2007).

BTX-B werd als tweede serotype geïdentificeerd en wordt nu ook meer en meer onderzocht voor mogelijke medische toepassingen. Er zijn twee grote commerciële merken, namelijk Myobloc® en Neurobloc® (Erbguth, 2008). Ook toxines A en B mogen klinisch niet als equivalent beschouwd worden. Volgens de meeste auteurs is 1U A gelijk aan 50 à 100 U B (Patel et al., 2006). Type B zou een kortere werkingsduur hebben dan type A en dit is waarschijnlijk te wijten aan een verschil in immunologisch profiel en werkingsmechanisme (Patel et al., 2006).

Naar de toekomst toe is het belangrijk uit te zoeken welke serotypes mogelijks efficiënter en veiliger zijn dan het nu meest gebruikte type A. Ook de voor- en nadelen van alle serotypes moeten afgewogen worden en er moet onderzocht worden of een specifiek type eventueel meer geschikt is in bepaalde subgroepen van patiënten (Patel et al., 2006).

## **8. Ervaring bij volwassenen met botulinetoxine**

### **8.1. Niet-urologisch**

#### **8.1.1. Cosmetisch gebruik**

Botulinetoxine als indicatie voor cosmetisch gebruik is een veilige, minimaal invasieve techniek (Carruthers et al., 1996).

## **8.1.2. Niet-cosmetisch gebruik**

### **8.1.2.1. Neuromusculaire aandoeningen**

Wereldwijd is BTX waarschijnlijk het meest bestudeerd bij patiënten met cervicale dystonie. Injectie van BTX heeft een positief effect op zowel de onwillekeurige bewegingen, het volume van de hypertrofe spieren als op de pijn (Bentsianov et al., 2004). Men gebruikt zowel BTX-A als BTX-B. De werkingsduur van BTX varieert van 3 tot 4 maanden. Vermelde bijwerkingen zijn dysfagie, spierzwakte en pijn ter hoogte van de injectieplaats. Deze zijn transiënt van aard en dosisafhankelijk. Sinds de aangepaste formule van BTX-A ontwikkelt minder dan 5% nog neutraliserende antilichamen en deze ontstaan voornamelijk na herhaalde injecties (Colhado et al., 2009), (Heinen et al., 2006). Personen met antilichamen tegen BTX-A verkrijgen terug het gewenste effect na overschakelen op BTX-B (Colhado et al., 2009).

### **8.1.2.2. Oftalmologische aandoeningen**

Vijf procent van de algemene bevolking lijdt aan strabismus. BTX heeft zowel een diagnostische als een therapeutische rol. Het kan inzicht brengen in de postoperatieve outcome of het kan toegepast worden als adjuvans voor chirurgie als na heelkunde over- of ondercorrectie ontstaat (Rowe and Noonan, 2009).

### **8.1.2.3. Oromandibulaire aandoeningen**

BTX-injecties kunnen een oplossing bieden voor patiënten met oromandibulaire dystonie en bruxisme of tandenknarsen waar abnormale bewegingen van de kaak dysarthrie en dysfagie kunnen veroorzaken (Bentsianov, 2004).

### **8.1.2.4. Gastro-intestinale aandoeningen**

Achalasie wordt gekenmerkt door afwezigheid van peristaltiek en hoge drukken aan de onderste oesofageale sfincter. Hellerse oesofagomyotomie is de gouden standaard in de behandeling. BTX is echter een goed alternatief voor patiënten waar chirurgie een contra-indicatie is of waar onvoldoende resultaat behaald werd na heelkunde of pneumatische dilatatie. Als bijkomend voordeel is er een lagere morbiditeit en een veel kleinere kans op perforatie (Pohl and Tutuian, 2007).

### **8.1.2.5. Aandoeningen van de speekselklieren**

Sialorrhoea is het overvloedig produceren van speeksel. Mogelijke oorzaken zijn hersenverlamming, de Ziekte van Parkinson, mentale retardatie en medicatie met cholinergische werking. Zowel BTX-A als BTX-B worden gebruikt maar het is nog niet duidelijk of de één superieur is aan de ander. Voor de behandeling van sialorrhoea is BTX een doeltreffende, minimaal invasieve, veilige techniek (Lim et al., 2006).

### **8.1.2.6. Pijnsyndromen**

Bij de behandeling van cervicale dystonie zag men dat BTX naast het verwachte neuromusculair effect ook een aanzienlijke pijnreductie verwezenlijkte. Bij verder onderzoek kwam men tot de conclusie dat BTX ook analgetische effecten teweegbrengt, onafhankelijk van zijn neuromusculaire werking en zo de spasme-pijn-cyclus kan doorbreken. Dit opende de deur naar een heleboel nieuwe indicaties zoals bijvoorbeeld chronische lumbale pijn en migraine (Colhado et al., 2009).

## **8.2. Urologisch**

### **8.2.1. Benigne prostaathypertrofie “BPH”**

BPH is een goedaardige hyperplasie van de prostaat. De gouden standaard vandaag de dag is TransUrethrale Prostaat Resectie of “TURP”. Sinds 2003 maakt ook BTX deel uit van de behandeling. Men ziet een daling van het prostaat specifiek antigeen of “PSA”, het urinedebiet neemt toe en het prostaatvolume en urineresidu nemen af. De meerderheid meldt een verbetering in levenskwaliteit. Op dit moment richt men zich tot BTX bij BPH refractair aan medicamenteuze behandeling, situaties waar heelkunde veel risico's met zich meebrengt zoals ernstige cardiopulmonaire aandoeningen of coagulatiestoornissen en terminale niet-urologische aandoeningen waar een veilige effectieve korte termijnbehandeling voldoende is of ook bij patiënten die geen heelkunde wensen (Silva et al., 2008), (Smith, 2009).

### **8.2.2. Interstitiële cystitis**

Interstitiële cystitis kenmerkt zich door een sterke inflammatie van de blaaswand. Een nieuw alternatief voor heelkunde is BTX-injectie. BTX vertoont zowel symptomatische als urodynamische verbeteringen waaronder een afname van de nycturia, pollakisurie en pijn en een toename van de blaascapaciteit bij de meerderheid van patiënten (Smith, 2009), (Giannantoni et al., 2008).

### **8.2.3. Blaassfincterdysfuncties**

De prevalentie van neurogene en idiopathische detrusoroveractiviteit bij volwassenen ouder dan 40 jaar wordt in Europa geschat op 17%. Één op drie ondervindt hierbij drangincontinentie. De prevalentie neemt toe met de leeftijd (Duthie et al., 2007).

Onderstaande tabel “Tabel 1” geeft een selectie weer van 11 studies waar BTX geïnjecteerd werd bij volwassenen met blaassfincterstoornissen.

#### **8.2.3.1. Neurogene blaassfincterstoornissen**

##### **8.2.3.1.1. Intradetrusorinjecties**

In de meeste studies injecteert men BTX type A in de Musculus detrusor. Bij het gebruik van Botox® varieert de totale dosis tussen de 200 en 300 eenheden. Deze worden verspreid over 20 à 30 injectieplaatsen met gemiddeld 1 ml per injectie. Vaak mijdt men injectie in de blaasbasis en het trigonum omdat men schrik heeft voor de novo ontwikkeling van VUR (Del Popolo et al., 2008), (Ghei et al., 2005), (Hirst et al., 2007), (Patel et al., 2006), (Reitz et al., 2004), (Schurch et al., 2005b). Het trigonum speelt namelijk een rol in het verhinderen van urineterugvloei uit de blaas naar de nieren (zie onder “4. Fysiologie”). Bepaalde auteurs ondervinden echter geen grotere incidentie van VUR na injectie in het trigonum. Smith et al. (2005) verkregen betere resultaten in de groep waar het trigonum ook mee geïnjecteerd werd. Na lokale of algemene anesthesie injecteert men via een rigide of flexibele cystoscoop een adequate dosis BTX (Smith, 2009). Het effect uit zich na gemiddeld 1 à 2 weken en respons ontstaat bij 60% à 100%. De werkingsduur schommelt tussen de 4 en 14 maanden met een gemiddelde van 9 maanden. BTX is dus geen definitieve behandeling en reïnjecties zijn noodzakelijk voor een blijvend resultaat.

Referentie + studiedesign	Aantal Patiënten	Bereiding + totale dosis (U)	Methode	Doeltreffendheid	Duur van effect (maanden)	Bijwerkingen	Urodynamische verbeteringen	Andere resultaten	Opmerkingen
<b>Neurogeen</b> Reitz et al. (2004) Retrospectieve studie multicentrisch	200	Botox® 300U	30 injecties intradetrusor (niet in het trigonum) 1.0 ml volume per injectie	96% respons 73% continent na 12 weken	9	UWI bij 13 patiënten	Zowel na 12 als na 36 weken postinjectie: toename van de MCC (p<0.0001), MRV (p<0.01) en afname van de MDP (p<0.0001) MBC enkel toename na 12 weken (p<0.0001)	Nood aan anticholinergica verminderde of verdween	
Schurch et al. (2005) RCT	59 (53 ruggemerg-trauma en 6 MS, leeftijd 20 tot 72 jaar)	Botox® n=19: 200U n=19: 300U Placebo n=21	30 injecties Intramusculair in de M. detrusor (niet in het trigonum) 1.0 ml per injectie	29 patiënten continent tot minstens één week na procedure, 83% van deze bevonden zich in de Botuline toxine cohorten	6 en meer (duur van de studie was 6 maand)	UWI's bij 4 (21,1%), 6 (31,6%) en 3 (14,3%) patiënten respectievelijk in de 300 U BTX-A, 200 U BTX-A en placebo groepen	In beide BTX - groepen: toename in MCC (p<0.020), afname in MDP (p<0.023) MRV toename bij anderen (p<0.021)	Minder incontinentie -periodes (p<0.05) en frequentie, toename QoL scores (p<0.002) Afname van incontinentie - episodes = 32-54% bij 200U i.v.g. met 42-58% bij 300U	Gelijkaardige respons op 200 of 300U, maar grotere dosis langere werkingsduur. Ernst van de overactiviteit beïnvloedde het antwoord op de behandeling: betere resultaten bij de meer ernstige gevallen.
Del Popolo et al. (2008) Retrospectief	199 met ruggemerg-trauma met refractaire NDO	Dysport® 1000U, 750U (meestal) of 500U	20 injecties Intramusculair in de M. Detrusor (niet in blaashals of	Respons bij 179 patiënten Effect zichtbaar na	19,5% : >12 40%:10-12 30,5%: <10	Transiënte hypostenia bij 5 patiënten na 1000U	Significante verbetering in MCC en MBC (p<0.001)	Subjectieve verbetering (VAS p<0.001) en afname in pads/condoo	Geen resistentie na herhaalde injecties

Schurch et al. (2001)	Leeftijd: 18-74 jaar 87	Botox® n=71: 300U Dysport® n=16: 500U-750U	30 injecties Intramusculair in de M. Detrusor (niet in het trigonum)	1-3 weken 94%	10%:<6 4-14	Geen	Toename MCC (p<0.005), MRV (p<0.01) en afname MDP (p<0.05) Geen significant verschil in MBC	ms (p<0.0001)	Alle responders konden dosis anticholinergica afbouwen of stoppen. Zwakkere resultaten bij de Dysport® groep. Reinjecties tot 4x zonder resistentie
<b>Neurogeen en niet-neurogeen</b>									
Hirst et al. (2007) Niet gerandomiseerde prospectieve studie	25 (5 met NDO en 20 met IDO) refractair aan conservatieve behandeling	BTX-B 5000U	20 injecties rond de blaas (niet in het trigonum)	90%	4,5 maand bij 30% (alle met IDO), bij de andere < 4,5	Urineretentie bij 1 patiënt met IDO, malaise bij 2 patiënten (2dagen), UW1 bij 3 patiënten	MCC toename (p<0.018)	Afname incontinentie-episodes (p<0.001), QoL toename	
Kuo (2003) Prospectieve studie	103 (29 met DSD, 20 met dysfunctioneel plassen, 19 met niet-relaxerende EUS, 8 met cauda equina lesie, 14 met perifere neuropathie en 13 met IDO) Leeftijd 14-86 jaar	BTX-A n=48: 50U n=55: 100U	sfincterinjectie Onder algemene verdoving	85%	4	SI bij 7 patiënten Nachtelijke urinaire incontinentie bij 3 patiënten	DSD: geen significante verschillen in MCC of PVR, afname in MDP (p<0.016) en toename in max. flowsnelheid (p<0.045) IDO, dysfunctioneel plassen en urethrale overactiviteit: geen significante	Minder goed effect bij NDO i.v.g. met IDO	

Ghei et al. (2005) RCT met crossover design: deelnemers kregen zes weken placebo en zes weken botulinetoxine	20 (3 NDO en 17 IDO) Leeftijd 18-80 jaar DO resistent aan orale anticholinergica	BTX-B 5000U Placebo	10 injecties Intramusculair in de M. detrusor (niet in het trigonum)		Effecten meetbaar tijdens de 6 weken met bewijs van carry-over in de placebo arm	Autonome bijwerkingen bij 4 patiënten Urineretentie bij 2 patiënten Constipatie en droge mond elk bij 2 patiënten (alle zelflimiterend)	verschillen in MCC of max flow snelheid, afname van MDP (p<0.025) en PVR (p<0.034) Significante verschillen tussen actieve behandeling en placebo voor incontinentie-episodes (p<0.001), urinaire frequentie (p<0.033) en QoL	BTX-B zal door zijn korte werkingsduur waarschijnlijk vnl. gebruikt worden bij patiënten met tachyflaxie voor BTX-A.
Smith et al. (2005) Retrospectief	110 ( NDO, IDO, interstitiële cystitis en blaasbalsobst ructie) Leeftijd 19-82 jaar, 35 ♂, 75 ♀	BTX-A 100U-300U (blaasbasis en trigonum: n=42) Of 100U-200U (EUS: n=68)	NDO: 40 injecties IDO: 10 injecties blaasbasis en trigonum of EUS	67,3%: incontinentie verminderde of verdween	Minimum 6 tot soms meer dan 12 Maximaal effect tussen 7-30 dagen	Na EUS-injectie: transitie toename van SI bij 2 vrouwen met MS en verworven SI bij 1 vrouw met MS Toename van PVR bij 1 vrouw met MS na blaasinjectie	Na blaas injectie: afname van drangincontinentie en nachtfrequentie (p=0.001) 87% minder incontinentie pads	Patiënten met trigonum injectie: geen vesicoureterale reflux of pyelonefritis Betere resultaten bij patiënten met blaasinjecties Herhaalde injecties: langere werkingsduur
<b>Niet-neurogeen</b> Schmid et al. (2006)	100 patiënten (23 ♂ en 77	BTX-A 100U	30 injecties	88% respons	6-8	Transiënte urineretentie	Toename MCC (p<0.001), MBC	Significante verbetering

Niet-gerandomiseerde prospectieve studie	♀) resistent aan anticholinergica Leeftijd 24-89 jaar		Intramusculair in de M. Detrusor	86% continent		bij 4 patiënten	(p<0.001) Afname MRV (p<0.001)	van QoL, nycturie, drang	
Sahai et al. (2007) RCT dubbelblind	34 patiënten refractair aan anticholinergica	n=16 BTX-A 200U n=18 placebo	20 injecties Intramusculair in de M. detrusor (niet in het trigonum)	BTX-A groep: 100% respons Placebo groep: 7.2-18,9% respons	10	BTX-A groep: 1 patiënt met rash, 6 patiënten symptomatisch en PVR (SIZS nodig), UWI bij 7 patiënten	BTX-A i.v.g. met placebo: na 4 en 12 weken: toename MCC (p<0.0001, p=0.001) en PVR (p=0.024, p=0.406 (niet sign))	BTX-A i.v.g. met placebo: na 4 en 12 weken: afname frequentie (p<0.001, p=0.003) en drangincontinentie (p=0.03, p=0.008) Toename QoL	
Schulte-Baukloh et al. (2005b) 3 jaar durende prospectieve studie	44 patiënten (41 ♀ en 3 ♂) Leeftijd 30-91 jaar	Botox® 200U-300U Patiënten met residu (n=22) extra 50U-100U	40-50 injecties Intradetrusor (ook in het trigonum) Met residu: ook EUS-kwadrant injectie			Geen	Na 1 maand: afname MDP (p<0.05), toename MCC (p<0.05), MRC (p<0.05)	Na 1 maand: afname frequentie (p<0.05), afname pads (p<0.05), toename max. mictievolumen (p<0.05)	Geen significante verschillen tussen de groep zonder en met extra urethrale injecties qua urodynamische metingen. Klein risico op SI na sfincterinjectie

Tabel 1: selectie van 11 studies waar BTX geïnjecteerd werd bij volwassenen met neurogene en niet-neurogene blaasfincterstoornissen.

BTX: botulinetoxine, (N/D)DO: (neurogene/idiopathische)detrusoroveractiviteit, MBC: mean bladder compliance, MCC: mean cystometric bladdercapacity, MDP: mean detrusor pressure, MRV: mean reflex volume, MRC: mean reflex contraction, MS: multiple sclerosis, PVR: postvoid residual urine, QoL: Quality of Life, RCT: randomised controlled trial, SI: stressincontinentie, UWI: urineweginfectie

De werking van BTX-A kan geëvalueerd worden via subjectieve vragenlijsten naar de levenskwaliteit en via objectieve urodynamische metingen. Meestal stelt men een significante toename vast van de gemiddelde cystometrische blaascapaciteit “MCC”, van het gemiddelde reflexvolume “MRV” en een significante afname van de maximale detrusordruk “MDP” (Del Popolo et al., 2008), (Ghei et al., 2005), (Hirst et al., 2007), (Patel et al., 2006), (Reitz et al., 2004), (Schurch et al., 2005). MRV is het volume bij blaasvulling waar de M. detrusor voor de eerste keer contraheert. De nood aan anticholinergica vermindert of kan zelfs volledig gestopt worden (Reitz et al., 2004).

Gerapporteerde bijwerkingen zijn klein in aantal en meestal transiënt. Op de eerste plaats staan urineweginfecties. Één van de meest hinderlijke bijwerkingen, die ontstaat door een te grote dosis BTX-injectie, is een toename van het urineresidu na mictie (postvoid residual urine of “PVR”) met nood aan SIZS. Andere bijwerkingen zijn malaise, haematurie, dysurie, obstipatie en droge mond (Hirst et al., 2007), (Reitz et al., 2004). Veralgemeende spierzwakte komt zeer zelden voor in de urologie (Del Popolo et al., 2008). Verschillende studies ondervinden geen resistentie na herhaalde injecties (Patel et al., 2006), (Del Popolo et al., 2008).

#### **8.2.3.1.2. Externe urethrale sfincterinjecties**

BTX-injectie in de M. sfincter urethrae externus kan zowel transurethraal als transperineaal. Deze techniek wordt voornamelijk toegepast bij DSD en bij acontractiele detrusor waar men de blaas wenst te ledigen via het Valsalvamanoever (Phelan et al., 2001).

De respons varieert van 67% tot 85%. De werkingsduur schommelt tussen de 4 en 6 maanden en is opvallend korter dan bij intradetrusorinjecties. Kuo (2003) vond geen significante verschillen in MCC of PVR, maar wel een significante afname in maximale ledigingsdruk. Smith et al. (2005) stelden wel een significante afname in PVR en maximale ledigingsdruk vast, maar de groep met intradetrusorinjecties had betere resultaten. In vergelijking met intradetrusorinjecties rapporteert men geregeld het tijdelijk verergeren of de novo ontstaan van stressincontinentie (Kuo, 2003).

#### **8.2.3.2. Niet-neurogene blaassfincterstoornissen**

##### **8.2.3.2.1. Intradetrusorinjecties**

Bij de ideopathische detrusoroveractiviteit “IDO” of overactieve blaas dient men meestal 100 à 200U Botox® toe, verspreid over 10 à 30 injectieplaatsen. Dit is dus een kleinere dosis dan bij de NDO. De onderliggende reden is dat men bij patiënten met een IDO, waar de conservatieve behandeling in tegenstelling tot NDO niet bestaat uit SIS, postinjectie geen de novo SIS nood wil creëren. De gemiddelde werkingsduur is 6 à 10 maanden. De respons ligt over het algemeen hoger dan bij patiënten met NDO en varieert tussen 70% en 100%. Meestal stelt men een significante toename van de MCC vast, een significante afname van de MDP en significante verbeteringen in levenskwaliteit “QoL” met minder incontinentiehulpmiddelen en drang (Schmid et al., 2006), (Sahai et al., 2007). Schulte-Baukloh et al. (2005b) vermelden ook een afname van de gemiddelde reflexcontractie “MRC”. Bij laatstgenoemde ontstaat de eerste niet-geïnhibeerde contractie van de M. detrusor tijdens de blaasvulling op een later tijdstip en met een kleinere amplitude.



### **8.2.3.2. Externe urethrale sfincterinjecties**

Sfincterinjecties bij patiënten met NNBSS leveren net zoals de intradetrusorinjecties een beter resultaat dan bij patiënten met NBSS (Kuo, 2003). De werkingsduur is echter korter dan bij de intradetrusorinjecties. Sfincterinjecties worden toegepast bij patiënten met een hypertone bekkenbodemp en hebben mogelijks een additionele plaats bij patiënten waar men urineresidu verwacht na intradetrusorinjectie (Schulte-Baukloh et al., 2005b).

### **8.2.3.3. BTX-B en detrusoroveractiviteit**

Er is nog weinig ervaring met BTX-B in de urologie. De respons, urodynamische verbeteringen en bijwerkingen zijn vergelijkbaar met BTX-A maar de werkingsduur is korter. Het effect houdt gemiddeld 3 tot 4 maanden aan en is langer bij de NNBSS. Door zijn korte werkingsduur zal BTX-B waarschijnlijk voornamelijk gebruikt worden bij patiënten met tachyphylaxie voor BTX-A. Men heeft ondervonden dat na resistentie voor BTX-A toch een positief resultaat bekomen wordt na BTX-B-injectie. De onderliggende reden is dat BTX-B een ander werkingsmechanisme heeft. BTX-B en eventueel ook andere serotypes met een potentieel medisch nut zouden een oplossing kunnen bieden voor patiënten waar geen effect verkregen wordt na behandeling met BTX-A (Davletov et al., 2005), (Ghei et al., 2005), (Patel et al., 2006).

## **8.3. Besluit**

Na deze beknopte opsomming van toepassingen met BTX-injectie bij volwassenen is het duidelijk dat BTX nu en in de toekomst een belangrijke plaats zal innemen in de geneeskunde. Langzaam maar zeker verovert BTX alle vakgebieden in de geneeskunde waar inadequate of overdreven spiercontractie al dan niet gecombineerd met pijn voorkomt.

Er zijn nu al meer dan 100 indicaties waar BTX-injectie een rol speelt. BTX-A is tot nu toe bij slechts enkele indicaties goedgekeurd door de FDA, namelijk spastische verlamming, blefarospasme, strabisme, faciale dystonie, spastische torticollis en een aantal cosmetische applicaties (Bentsianov et al., 2004), (Christiaens et al., 2008).

BTX-injectie blijkt een doeltreffende, minimaal invasieve techniek te zijn met weinig bijwerkingen die meestal transiënt en niet ernstig zijn, maar om dit te bevestigen is er nood aan grootschalige RCT's met een goed opgezet design.

## **9. Ervaring bij kinderen met botulinetoxine**

### **9.1. Niet-urologisch**

#### **9.1.1. Hersenverlamming**

Dit wordt veroorzaakt door een dysfunctie of lesie van het centraal zenuwstelsel en uit zich al op jonge leeftijd in bewegings- en houdingsstoornissen. Elektrofysische interventies, geneesmiddelen en chirurgie maken deel uit van de behandeling. Nieuw in het spectrum zijn de BTX-injecties. Na BTX-A-injectie

ondervindt 50% tot 90% een positief effect. Er wordt een significante verbetering waargenomen in het uitvoeren van dagdagelijkse activiteiten en een significante afname van de pijn. Men heeft ondervonden dat BTX in combinatie met kinesistherapie, orthoses, heelkunde of farmacotherapie bijdraagt tot een beter en langer aanhoudend effect. BTX moet dus eerder beschouwd worden als een additionele behandeling dan als substitutie. De gemiddelde werkingsduur is 3 tot 4 maanden. Bijwerkingen komen slechts zelden voor en omvatten nausea, haematoma, blaasdysfuncties, bovenste luchtweginfecties en transiënte spierzwakte verdergaand dan het beoogde doel (Camargo et al., 2009), (Heinen et al., 2006) (Lundy et al., 2009).

### **9.1.2. Sialorrhoea**

Sialorrhoea kan een ernstig probleem zijn bij kinderen met neurologische stoornissen zoals hersenverlamming en het syndroom van Gilles de la Tourette. De behandeling is vaak problematisch met nood aan een multidisciplinaire aanpak. BTX kan een oplossing zijn voor patiënten refractair aan anticholinergica, teveel bijwerkingen onder anticholinergica of patiënten die geen heelkunde wensen. Bij gemiddeld 80% is er een significante vermindering van de sialorrhoea met een duidelijke toename van de levenskwaliteit (Banerjee et al., 2006), (Wilken et al., 2008).

### **9.1.3. Interne anale sfincter**

BTX-injecties spelen een belangrijke rol bij kinderen met een niet-relaxerende interne anale sfincter refractair aan medicatie. Het effect van BTX is van voorbijgaande aard, waardoor BTX-injectie niet alleen therapeutisch maar ook diagnostisch aangewend kan worden om te bepalen bij wie een succesvolle respons te verwachten is na anale sfinctermyectomie (Langer, 2004). Soms verbeteren de obstructieve symptomen spontaan als het kind ouder wordt. BTX-injectie is hier dan een minder agressieve therapie dan myectomie die een irreversibele ingreep is met kans op het ontwikkelen van fecale incontinentie (Chumpitazi et al., 2009).

### **9.1.4. Tics**

Een tic is een stereotype onwillekeurige, repetitieve beweging of geluid en wordt meestal voorafgegaan door een gevoel of drang die verbetert bij het uiten van de tic. Tics vindt men terug bij patiënten die lijden aan autisme, mentale retardatie of het syndroom van Gilles de la Tourette. BTX-injectie kan gebruikt worden als alternatief bij hinderlijke bijwerkingen onder orale medicatie (alfa-2 agonisten) of additioneel bij onvoldoende effect (Shprecher and Kurlan, 2009).

### **9.1.5. Besluit**

Botulinetoxine type A is het meest toegepaste subtype bij kinderen. Voornamelijk op het vlak van spasticiteit en sialorrhoea door hersenverlamming is er al veel onderzoek verricht. De grote meerderheid ondervindt een positief resultaat. Weinig bijwerkingen worden gerapporteerd en deze zijn meestal niet ernstig en transiënt. Het effect van BTX is reversibel waardoor herhaalde injecties noodzakelijk zijn voor een blijvend resultaat. BTX-injectie is een veilige, minimaal invasieve techniek die nu hoofdzakelijk gebruikt wordt als tweedelijnsbehandeling.

## 9.2. Urologisch

Dit deel van het literatuuronderzoek geeft de resultaten weer van BTX-A-injectie bij kinderen met blaassfincterstoornissen. Voor het tot stand komen van dit onderdeel werd tussen september 2008 en januari 2010 de database “PubMed” geraadpleegd. Via “limits” werden volgende beperkingen opgelegd: “humans and animals: humans”, “languages: Dutch, French, English and German” en “ages: all child (0-18 years)”. De exclusiecriteria zijn zo minimaal mogelijk gehouden. Dit enerzijds om een brede diversiteit aan patiënten te bekomen en dus een meer waargetrouw realistisch beeld weer te geven en anderzijds om een zo groot mogelijke studiepopulatie te verkrijgen, want in tegenstelling tot volwassenen zijn er nog niet veel studies gepubliceerd bij kinderen behandeld met botulinetoxine voor blaassfincterstoornissen. Quasi alle gepubliceerde studies hieromtrent zijn geïnccludeerd en bestaan meestal uit kleinschalige studies met een ongecontroleerd retrospectief of prospectief studiedesign. Dit in tegenstelling tot de groep volwassenen waar recent ook al grootschalige studies voorhanden zijn met een RCT-design. Door het te kleine aantal deelnemende patiënten is het soms zinloos een statistische analyse uit te voeren. Case-reports werden zoveel als mogelijk vermeden.

Volgende zoektermen werden ingevoerd in PubMed:

- botulinum toxin neurogenic bladder: 51 waarvan 10 reviews → titel: 29 → abstract: 18
- botulinum toxin non neurogenic bladder: 17 waarvan 3 reviews → titel: 10 → abstract: 4
- botulinum toxin overactive bladder: 32 waarvan 14 reviews → titel: 23 → abstract: 12
- botulinum toxin external urethral sphincter: 5 waarvan 1 review → titel: 4 → abstract: 2
- overactive bladder epidemiology: 4 reviews → titel: 3 → abstract: 2

Na het ingeven van de zoektermen in PubMed werd een eerste selectie van de artikels uitgevoerd op basis van de titel. Titels die het beoogde onderwerp niet aankaarten werden geëxcludeerd. Op de 69 resterende artikels werd een tweede selectie doorgevoerd op basis van de “abstracts”, het studiedesign en het publicatiejaar. Zo werden artikels geëlimineerd waar bijvoorbeeld de patiëntenpopulatie niet correct was. Als laatste werden ook een aantal recente reviews uitgekozen waar specifiek gezocht werd naar referenties die nog niet aan bod gekomen waren. Ook in de oorspronkelijke studies werd de referentielijst nagekeken om een zo volledig mogelijk beeld te verkrijgen van de reeds gepubliceerde studies. Uiteindelijk werden 44 artikels waarvan 31 primaire artikels en 13 reviews geselecteerd voor het opstellen van dit onderdeel. Zeven reviews werden gepubliceerd in de afgelopen 3 jaar.

Blaassfincterstoornissen bij kinderen is een niet te onderschatten probleem en neemt ca. 40% van de consultaties bij de kinderuroloog in beslag (Feldman and Bauer, 2006). Er zijn weinig cijfergegevens terug te vinden. Deze zijn soms moeilijk te interpreteren omdat er verschillende definities en classificaties gehanteerd worden ondanks het feit dat de “International Children’s Continence Society” of “ICCS” standaardterminologie heeft opgesteld (Neveus et al., 2006), (Nijman, 2000). Studies naar de prevalentie van niet-neurogene incontinentie in Nederland, Groot-Brittannië, Zweden en Finland rapporteren respectievelijk een prevalentie van 1%, 1%, 5%, en 1,8% bij lagere schoolkinderen (Nijman, 2000). In Japan stelde men een

overactieve blaas vast bij 17,8% van de lagere schoolkinderen, iets meer bij jongens dan bij meisjes (Kajiwara et al., 2006). Toename in mictiefrequentie, urgentie en urge-incontinentie zijn de belangrijkste symptomen. Bij het bereiken van de puberteit is er een spontane afname merkbaar (Kajiwara et al., 2006), (Nijman, 2000). Neurale buisdefecten zoals spina bifida kennen een prevalentie van 0,85 per 1000 geboorten in het Westen (Lawrenson et al., 2001).

Onderstaande tabel "Tabel 2" is een overzicht van 19 studies die botulinetoxine gebruiken in de behandeling van blaassfincterstoornissen bij kinderen. Voor het weergeven van de resultaten is er net zoals bij volwassenen een onderscheid gemaakt tussen kinderen met een neurogene aandoening en deze met een niet-neurogene aandoening. Achtereenvolgens zijn het studiedesign, aantal patiënten, bereiding, totale dosis, methode van toediening, doeltreffendheid, duur van effect in maanden, bijwerkingen, urodynamische verbeteringen, andere resultaten en opmerkingen opgenomen.

BTX-injectie is een relatief nieuwe behandeling. Steinhardt et al. waren in 1997 de eersten die hun bevindingen rapporteerden met BTX-A-injectie bij een kind met EUS-dyssynergie door een niet-neurogene aandoening (Franco et al., 2007). De meeste ervaring tot nu toe is bij kinderen met een neurogene aandoening. In dit literatuuronderzoek werden 286 patiënten geïncludeerd waarvan 189 met neurogeen lijden en 97 met een niet-neurogene aandoening. Bij nader onderzoek blijkt dat 89% van de patiënten met een neurogene blaassfincterstoornis te wijten is aan myelomeningocoele. De studies die tot nu toe gepubliceerd zijn hebben hoofdzakelijk een prospectief studiedesign zonder randomisatie of placebogecontroleerde groep. Het aantal kinderen per studie is meestal beperkt en varieert van 1 tot 26. De inclusiecriteria zijn over het algemeen kinderen met onvoldoende respons of teveel bijwerkingen op de conventioneel ingestelde behandelingen. Er zijn weinig studies die BTX injecteren bij kinderen onder de drie jaar oud.

De meeste auteurs gebruiken BTX type A van het merk Botox®, in mindere mate dient men BTX-A van het merk Dysport® toe. Bij de NBSS baseert men zich voor het berekenen van de dosis meestal op het lichaamsgewicht van het kind met een vastgelegde niet te overschrijden maximumdosis. Het meest terugkerend is 12U/kg Botox® met een maximum van 300U. Bij de NNBS injecteert men gemiddeld een lagere dosis Botox®, in U/kg of net zoals bij volwassenen in een vaste hoeveelheid eenheden.

Als methode injecteert men voornamelijk in de M. detrusor waarbij men het trigonum ontwijkt. Bij de neurogene versus niet-neurogene intradetrusorinjecties injecteert men bij de neurogene gemiddeld in meer injectieplaatsen en is de intervaltijd tussen twee detrusorinjecties korter, respectievelijk 33 en 18 injectieplaatsen en 7,2 en 12 maanden interval. In het beperkt aantal studies die vermelden wanneer het effect begint, ligt dit tussen de 5 en 7 dagen.

De responsratio is 90% bij de neurogene en 87% bij de niet-neurogene blaasdysfuncties. Minder frequent injecteert men ook in de EUS en dit bijna uitsluitend in de niet-neurogene groep. De responsratio is hier gemiddeld 83% en het effect houdt 6 tot 9 maanden aan. Bij de enige geïncludeerde studie met BTX-A-EUS-injectie bij een kind met MMC hield het effect minimum 3 maanden aan.

Referentie + studiedesign	Aantal patiënten	Bereiding + totale dosis (U)	Methode	Doeltreffendheid	Duur van effect (maanden)	Bijwerkingen	Urodynamische verbeteringen	Andere resultaten	Opmerkingen
<b>Neurogeen Blaas</b> Schulte-Baukloh et al. (2003) Prospectieve studie	20 (11 ♂, 12 ♀) (16 MMC, 2 intraspiniaal astrocytoma, 1 trauma, 1 onbekend, alle hyperreflexe detrusor met DSD) (gem. 12,2 jaar)	Botox® 12U/kg, max. 300U	30-50 injecties intradetrusor (niet in het trigonum om iatrogene VUR te vermijden)  0.3-0.5 ml volume per injectie	75% respons	3-6	UWI bij 4 patiënten, 1 pt met epilepsie had aanval aantal dagen later Geen ernstige bijwerkingen zoals ademhalingspijn, gsspierzwakte, droge mond	Significante toename na 1 en 3 maanden in MRV (84%) en MCC (35%) en significante afname aantal niet-geïnhibeerde detrusorgolven na 1 en 3 maanden en afname MDP na 1m (41%)	Reductie incontinentie score met 54%	Alle onvoldoende respons op anticholinergica en SIS  Max. tot 1dag postoperatief katheterisatie en na 1 dag naar huis Ketamine/midazolam anesthesie bij de jongste patiënten
Schulte-Baukloh et al. (2002) Prospectieve studie	17 (9♂ en 8♀ alle MMC) (gem 10,8 jaar)	Botox® 12U/kg, max. 300U	30-40 injecties intradetrusor (niet in het trigonum)	100%	6	geen	Toename MRV 112% (p<0.005), MCC 56,5% (p<0.005), MBC121,6% (p<0.01) Afname MDP 32,6% (p<0.005)	39,4% reductie incontinentie score (niet significant)	Anticholinergica onvoldoende respons of teveel bijwerkingen  Ketamine/midazolam anesthesie
Riccabona et al. (2004) Prospectieve studie	15 (10♂, 5♀) (gem 5.8 jaar, range 2.3 tot 7.7 jaar) Alle MMC (sommigen met reflux en/of hydronefrosis)	BTX-A 10U/kg, max. 360U	25-40 injecties intradetrusor (niet in het trigonum)  1.0 ml volume per injectie	100% respons  87% continent	10.5	geen	Toename MCC (p<0.001), MRV (p<0.001), MBC (p<0.001) Afname MDP (p<0.001)	Verbetering incontinentie scores	Anticholinergica en SIS onvoldoende respons  Onder algemene anesthesie Resultaten idem

Neel et al. (2007) Prospectieve gerandomiseerde studie	23 (2-11 jaar) (alle kregen BTX-injectie, 12 namen verder anticholinergica, 11 zonder anticholinergica), alle MMC	BTX-A 12U/kg, max. 300U	Intravesicaal (niet in het trigonum) 0.5-1.0ml per injectie	56% werd volledig continent	6	geen	Toename MCC (p<0.001) en afname MDP (p<0.001) Geen statistische verschillen tussen de groep met of zonder anticholinergica	Alle onvoldoende respons op anticholinergica en SIS Onder algemene anesthesie	bij alle patiënten na tweede injectie na 12 maanden Injectieprocedure duurt ca 30min
Schulte-Baukloh et al. (2005a) Retrospectieve studie	10 (6♂,4♀) (gem 11.2 jaar, range 2.9-15.3 jaar oud) 8 MMC, 1 intraspiniaal astrocytoma, 1 ruggemerglesie	Botox® 12U/kg, max. 300U	30-50 injecties Intravesicaal (transmuraal in de M.detrusor)		7-8	geen	Na 1 injectie vs >2 injecties: toename MRV 81% vs 88%, MCC 88% vs 72% en afname MDP 7% vs 39% MBC neemt toe maar de toename is 50% lager na 5 injecties	Onvoldoende respons op anticholinergica en SIS Alle minstens 3 BTX-A-injecties	
Kajbafzadeh et al. (2006) Prospectieve studie	26 (20♂,6♀) (gem 6.9 jaar, range 3.5-13 jaar) MMC	Botox® 10U/kg	Min. 40 injecties Intravesicaal (niet in het trigonum of uretermondingen)	73% volledig continent tussen 2 SIS's		geen	Significante afname MDP (p<0.01) en toename MCC (p<0.01)	Bij 73% met VUR: significante afname (p<0.01) Verbetering bij 88% met incontinentie en bij 66% met constipatie op neurogene	Onvoldoende respons of teveel bijwerkingen op anticholinergica Preoperatief antibiotica, cystoscopie onder algemene verdoving

Akbar et al. (2007) Retrospectieve studie	19 (6♂, 13♀) (gem. 9.9 jaar met range 1.5- 15 jaar) myelodysplasia 5 patiënten kregen 5 BTX- injecties	Dysport® 20U/kg, max. 400U	Min. 20 injectieplaatsen Suburotheliaal of intramusculair (niet in het trigonum)	84% respons (andere 3 ondergingen later ileocystoplastie)	8 (84%: effect langer dan 9 maand)	geen	Significante toename in MBC en MCC (p<0.001) en significante afname MDP (p<0.001)	basis 84% volledig continent tussen SIS + stop anticholinerg ica Geen tachyfy-laxie of fibrosis na herhaalde BTX- injecties	Onvoldoende respons of teveel bijwerkingen op anticholinergica 3-5 jaar follow- up Met cystoscoop, onder lokale anesthesie of onder sedo- analgesie
Thanh et al. (2009) Retrospectieve studie	7 (6♂, 1♀) (4- 13 jaar) Ruggenmerg- lesies (congenitaal of verworven)	Botox® 6-11U/kg, max. 300U 10U per injectieplaats	Onder algemene anesthesie, transurethraal, endoscopisch begeleid In de M detrusor (niet in het trigonum en ureterorifices)		8-9	UWT's	Toename MCV, MBC en MRV, afname MDP	Sociale continentie, stop of reductie anticholinerg ica	Refractair aan anticholinergica Sulfametho- xazole en trimethoprim peroperatief en opname tot 24u postoperatief
Altaweel et al. (2006) Prospectieve studie	20 (8♂, 12♀) (8-20 jaar) 18 MMC en 2 sacrale agenesie	BTX-A 5U/kg, max. 300U 10U per injectieplaats	Intradetrusor (niet rond blaashals of ureterorifices)	65% continent	8	geen	Patiënten met respons: significante toename MCC en MBC, significante afname MDP	Stop of reductie anticholi- nergica	Onvoldoende respons op anticholinergica en SIS of teveel bijwerkingen Met cystoscoop, algemene verdoving

Dobremez et al. (2008)	6 (5-18 jaar) Verworven detrusorover-activiteit	BTX-A 12U/kg, max. 300U	20-30 injectie- plaatsen cystoscopisch Intradetrusorin jectie	100% continent	geen	Afname MDP en toename MCC naar de normaal verwachte waarden	Stop of reductie anticholi- nergica	Onvoldoende respons op anticholinergica en SIS
Neel et al. (2008) Prospectieve studie	10 (2♂, 8♀) (2- 12 jaar) MMC met VUR	BTX-A 12U/kg, max. 300U  0.5-1 ml per injectie	Intravesicaal (niet in het trigonum)	83% continent (tss SIS)  94% verbetering VUR	6	Significante toename MCC en MBC, significante afname MDP		Onvoldoende respons op anticholinergica en SIS Ook een endoscopische behandeling met Deflux® voor VUR werd uitgevoerd
Lusuardi et al. (2004) Prospectieve studie	15 (10♂, 5♀) (gem 5.8 jaar) MMC	BTX-A 10U/kg, max. 360U	25-40 injectie- plaatsen Intravesicaal (niet in het trigonum)	67% continent (tss SIS)	10.5	Significante toename MCC, MRV en MBC, significante afname MDP		Onvoldoende respons op anticholinergica en SIS
<b>Sfincter</b>								
Mall et al. (2001) Case report	1 jongen van 9 maand met MMC met recurrente resistente UWI's	Botox® 40U	2 injectie- plaatsen Transperineaal met electromyo- grafie (EMG) begeleiding In de EUS		3 (dit was de follow-up periode)	PVR van 80ml naar 5ml	Geen UWI's meer	Werd behandeld met SIS  Midazolam anesthesie
<b>Niet-neurogeen Blaas</b>								
Hoebeke et al. (2006) Prospectieve studie	21 (11♂, 10♀) (8-14 jaar) OAB Exclusiecriteria	Botox® 100U	15 injectie- plaatsen Niet in de ventrale	80% respons  60% continent	89% continente patiënten vertoonden na 12 maand	Toename in MCC 61% (p<0.001) bij de continent geworden	Afname drang en incontinentie	Urotherapie onvoldoende respons  Onder algemene



	: kinderen met dysfunctionele mictie of urinair residu	blaaswand door nabijheid van de peritoneale holte 1.0 ml / injectie	nog steeds effect	tijdelijke VUR bij 1 jongen, UWI bij 2 meisjes	patiënten		anesthesie
Marte et al. (2010) Prospectieve studie	21 (8-12 jaar) IDO	BTX-A 12,5U/kg, max. 200U	3 jaar follow-up: 38% voldoende met 1 injectie, 38% met 2 injecties (2 <sup>e</sup> na 6-7m) en 19% 3 injecties met 3 <sup>e</sup> na 12-14m	6 patiënten lichte hematurie 2-3dagen		Afname drang en incontinentie	Refractair aan anticholinergica
<b>Sfincter</b>							
Mokhless et al. (2006) Prospectieve studie	10 (6♂, 4♀) (6-17 jaar) Niet-neurogene dysfunctionele mictie	Transurethrale EUS-injectie 100U in 3ml 0,9% fysiologische oplossing Injectie op drie plaatsen	6	Geen (ook geen stressincontinentie)	Significante afname PVR 77% op 6m p<0.001, gem. detrusor lekpuntdruk 37% op 6m p<0.001 en toename max urineflow p<0.003	Geen katheterisatie meer nodig om te urineren, voorafbestaande hydronefrose of VUR verbetert of verdwijnt	Onder algemene anesthesie
Radojicic et al. (2006)	20 (8♂, 12♀) (7-12 jaar) Recurrente UWI, gefractioneerd ledigingspatroon	BTX-A 50U bij <40kg, 100U bij >40kg	6-9	Transiënte incontinentie bij 1 meisje	85% afname PVR (p<0.001)	Subjectieve verbetering	Onvoldoende respons met urotherapie en alfablokkers Onder algemene verdoving

Petronijevic et al. (2007) Prospectieve studie	9 ♀ (3-11 jaar)	Dysport® 500U	Transperineaal in de EUS op posities 3,6,9 en 12 uur	80% respons (geen urinaire incontinentie meer)	Geen	Significante toename mictievolume ( $p < 0.05$ ), significante afname PVR ( $p < 0.05$ )	Geen significant verschil in MCC, 4/9 verkregen normaal mictiepa- troon, 75% geen UWI's meer, 80% geen urinaire incontinentie meer	Opstarten gedragstherapie na BTX-injectie Onvoldoende respons met urotherapie en alfablokkers Onder algemene anesthesie Opstarten gedragstherapie na BTX-injectie
Franco et al. (2007) Retrospectieve studie	16 (6-16 jaar)	BTX-A gem. 8,85U/kg, max. 300U	EUS-injectie (bij 2patiënten ook detrusor- injectie) Injectie op vier plaatsen Volume van injectie: 10ml	75% volledig continent	Tijdelijke toename van de incontinen- tie	Afname PVR ( $p < 0.01$ )		Onvoldoende respons met alfablokkers en biofeedback, 9/16 patiënten hebben ook neuropsychi- atrische problemen

Tabel 2: overzicht van 19 studies die kinderen met neurogene en niet-neurogene blaassfincterstoornissen behandelen met botulinetoxine-injectie.

MBC: mean bladder compliance, MCC: maximal cystometric bladder capacity, MDP: maximal detrusor pressure, MMC: myelomeningocoele, MRV: mean reflex volume, PVR: postvoid residual urine, VUR: vesicoureterale reflux

De meeste auteurs dienen preoperatief antibiotica (zoals sulfamethoxazole of trimethoprim) toe, voeren de injectie uit met een rigide cystoscoop terwijl het kind onder algemene anesthesie is en houden de patiënten 1 dag in observatie.

Zelden worden bijwerkingen gerapporteerd en deze zijn meestal transiënt en niet ernstig. Vooral bij de sfincterinjecties meldt men regelmatig een toename van urinaire incontinentie in de eerste weken na injectie. In bijna alle studies wordt een positief resultaat bekomen. Resultaten worden enerzijds ingedeeld in urodynamische resultaten zoals de MCC, MDP en MRV waar respectievelijk over het algemeen een significante toename, afname en toename bereikt wordt. En anderzijds in resultaten gebruik makende van scores en vragenlijsten waar men meestal een gedeeltelijke of volledige verbetering in de continentie, een toename in levenskwaliteit en een reductie of stop van de tot dan toe ingenomen medicatie rapporteert.

## **10. Discussie**

Uit de resultaten “Tabel 2: Overzicht studies kinderen” blijkt dat injectie van botulinetoxine type A een veilige, effectieve en minimaal invasieve behandeling is bij kinderen met NBSS en NNBSS waar met de conventioneel ingestelde therapie onvoldoende respons bereikt werd. De onderzoeksvraag van deze literatuurstudie wordt hiermee positief bekrachtigd.

### **10.1. Zwakke en sterke punten**

Deze literatuurstudie bevat een aantal zwakke punten. Deze zijn hoofdzakelijk toe te schrijven aan het feit dat BTX-injectie in de behandeling van blaassfincterstoornissen bij kinderen nog een zeer recente techniek is. Hieruit volgt dat er nog geen langetermijn gegevens beschikbaar zijn. De studipopulatie bestaat uit kinderen, waardoor men altijd voorzichtiger moet zijn qua informed consent, maar ook qua dosisbepaling en mogelijke schadelijke bijwerkingen. Daarnaast moet men er rekening mee houden dat het kind in volle groei is. Er zijn nog geen RCT's beschikbaar bij kinderen met blaassfincterstoornissen behandeld met BTX. Het aantal deelnemende patiënten varieert van 1 tot 26 en is dus te klein om hieruit veralgemeende richtlijnen op te stellen. Voornamelijk BTX-A van het merk Botox® wordt toegepast. Er is zeer weinig ervaring met andere merken zoals Dysport® en er zijn nog geen studies terug te vinden die gebruik maken van BTX type B. Het is moeilijk om hieruit conclusies te trekken. Hetzelfde geldt voor de leeftijd. De Europese aanbevelingen stellen een minimumleeftijd van drie jaar voorop (bewijskracht graad C) omdat er nog te weinig studies voorhanden zijn bij deze groep patiënten (Apostolidis et al., 2009).

Deze review telt ook een aantal sterke punten. Naar mijn weten zijn alle beschikbare en bruikbare studies geïncludeerd waardoor een zo gevarieerd mogelijk beeld verkregen wordt. Er is al meer en langer ervaring met BTX-injectie bij volwassenen met blaassfincterstoornissen. Daar zijn de resultaten veelbelovend, het is een veilige minimaal invasieve techniek en er zijn recent al een aantal RCT's voorhanden. Bij extrapolatie naar kinderen vertrekt men dus met een bepaalde zekerheid. De meeste studies opgenomen in deze review hebben een prospectief en in mindere mate een retrospectief studiedesign. Er zijn zo weinig mogelijk “case-

reports” geïnccludeerd. Studies en reviews van internationaal erkende auteurs op vlak van BTX-injectie voor blaassfincterstoornissen werden geraadpleegd. Ook het Europees consensusverslag van Apostolidis et al. (2009) met aanbevelingen over het gebruik van BTX in de lagere urinewegen werd opgenomen.

### **10.2. Botulinetoxine-injectie als behandeling van blaassfincterstoornissen**

Myelomeningocoele is de belangrijkste reden voor het ontstaan van NBSS bij kinderen. BTX-injecties spelen hier een cruciale rol in de aanpak van de dyssynergie en de verhoogde intravesicale druk waar secundair afname van de blaascapaciteit en detrusorhypertrofie volgt, alsook in het beschermen van de hogere urinewegen door reflux of obstructie (Akbar et al., 2007), (Leippold et al., 2003), (Patel et al., 2006). Bij de NNBSS wil men het ledigingsproces herstellen. Bij combinatie met biofeedbacktherapie stelt men vast dat er meer kans is dat het kind een correct ledigingsproces behoudt, ook na het verdwijnen van de werking van BTX (Franco et al., 2007), (Hoebeke et al., 2006), (Radojicic et al., 2006). BTX-injectie zou hier fungeren als een tijdelijke behandeling om de vicieuze cirkel van dysfunctionele mictie te doorbreken. De relatief kortdurende werking van BTX kan ook nuttig zijn bij kinderen die een leeftijd bereikt hebben waarop men al continentie verwacht, maar waar dit niet het geval is door een nog immature M.detrusor. Het effect berust hier op inhibitie van de detrusoroveractiviteit waardoor de M.detrusor kan uitrijpen (Hoebeke et al., 2006).

### **10.3. De injectiemethode**

Bij kinderen wordt de ingreep, in tegenstelling tot bij volwassenen, bijna altijd uitgevoerd onder algemene verdoving (DasGupta and Murphy, 2009). Door de reversibele werking van BTX is herinjectie noodzakelijk. De positieve effecten van de behandeling moeten dus afgewogen worden met de risico's die het herhaald uitvoeren van een algemene verdoving met zich meebrengt. In het Europees consensusverslag van Apostolidis et al. (2009) staat dat de keuze tussen algemene anesthesie en sedoanalgesia, met of zonder lokale anesthesie, voornamelijk afhankelijk is van de leeftijd van het kind. Uit dit literatuuronderzoek blijkt dat alle geïnccludeerde studies algemene anesthesie toepassen met uitzondering van de studie van Akbar et al. (2007) die de kinderen ofwel lokaal verdoven ofwel onder sedoanalgesie. In de toekomst zal meer aandacht besteed moeten worden aan een opdeling tussen algemene en lokale verdoving, want lokale verdoving brengt minder risico's met zich mee. Zo is het misschien mogelijk lokaal te verdoven bij oudere kinderen die niet te angstig zijn voor de ingreep en geen risico lopen op autonome dysreflexie (Gamé et al., 2009).

Er is nog geen consensus bereikt over het patroon en de methode van de toe te dienen injecties. Bij volwassenen gebruikt men meestal een flexibele cystoscoop terwijl bij kinderen meestal nog met een rigide cystoscoop gewerkt wordt net zoals men vroeger deed bij volwassenen (Apostolidis et al., 2009), (DasGupta and Murphy, 2009).

Van de 13 geïnccludeerde studies met intradetrusorinjecties zijn er 10 studies die het trigonum vermijden als injectieplaats. Apostolidis et al. (2009) vermelden in het Europees consensusverslag dat er echter geen bewijs is voor het de novo ontstaan of verslechteren van voorafbestaande VUR na injectie in het trigonum.

Men is het er nog niet over eens of de injecties het best verdeeld worden in rijen of in kwadranten doorheen de blaas (DasGupta and Murphy, 2009). Submucosale injectie of intramusculaire injectie? Meestal verkiest men intradetrusorinjecties. Akbar et al. (2007) experimenteerden met beiden en besloten dat de suburotheliale injectie superieur is. Twee redenen werden hiervoor aangehaald. Enerzijds omdat de blaasmucosa rond de injectie lichtjes opzwelt en zo gebruikt kan worden als visuele feedback en anderzijds omdat blijkt dat deze techniek naast het effect op de motorische functie van de blaas ook een effect zou teweegbrengen op de sensorische functie. RCT's kunnen hier een onderbouwd antwoord op geven.

Ook over het aantal injectieplaatsen bestaat er geen standaard afspraak. Uit "Tabel 2" kan men afleiden dat gemiddeld 33 injectieplaatsen toegediend worden bij de neurogene blaasdysfuncties en 18 bij de niet-neurogene blaasdysfuncties. In het Europees consensusverslag van Apostolidis et al. (2009) zijn nog geen richtlijnen opgenomen bij kinderen (dit in tegenstelling tot volwassenen waar er wel al aanbevelingen zijn), maar men suggereert dat 11 tot 20 injectieplaatsen voldoende zou zijn. Het aantal injectieplaatsen is afhankelijk van de dilutie van Botox®, 10U/ml per injectieplaats, en dus van de totaal toegediende dosis (bijvoorbeeld voor een totale dosis van 300U Botox® dient men 30 injecties toe van telkens 10U/ml). Er bestaan nog geen richtlijnen of suggesties voor Dysport® omdat de optimale dilutie nog bepaald moet worden (Apostolidis et al., 2009). Hoebeke et al. (2006) leggen ook de nadruk op het volume en vermelden dat het risico van systemische absorptie en veralgemeende zwakte meer bepaald wordt door het volume dan door de hoeveelheid BTX-A. Veel of weinig injectieplaatsen? Elk heeft zijn voordelen. Hoe meer intradetrusorinjecties, hoe meer kans je hebt dat het toxine intravasculair geïnjecteerd wordt en dus meer risico op systemische absorptie (Franco et al., 2007). Daartegenover staat dat hoe meer intradetrusorinjecties, hoe meer de dosis verspreid wordt over de volledige blaas en misschien een kleinere totale hoeveelheid gebruikt kan worden voor hetzelfde effect.

De toediening van de externe sfincterinjecties wordt via transurethrale weg (eerder bij jongens) of via transperineale weg (eerder bij meisjes) uitgevoerd (Apostolidis et al., 2009). Elk heeft zijn voor- en tegenstanders. Petronijevic et al. (2007) pleiten voor een transperineale methode omdat deze volgens hen minder invasief is dan de endo-urethrale. Dit is ook het standpunt van de meeste andere auteurs. Na transperineale toediening ondervonden Gallien et al. (1998), in tegenstelling tot na transurethrale injectie, geen significante afname van de urethradruk in rust. Over het algemeen dient men 3 à 4 injecties toe, kloksgewijs op posities 3, 6 en 9 met de eventuele vierde injectie op positie 12 (DasGupta and Murphy, 2009), (Petronijevic et al., 2007).

#### **10.4. Dosis**

In het Europees consensusverslag van Apostolidis et al. (2009) staan een aantal aanbevelingen gebundeld. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen NBSS en NNBSS bij kinderen. Zo raadt men aan de dosis te berekenen volgens het lichaamsgewicht. Voor het merk Botox® is dit 5-10U/kg met een maximum van 300U. Deze dosis werd afgeleid uit niet-gerandomiseerde klinische studies. Er is nog geen uitspraak gedaan voor intradetrusorinjecties met het merk Dysport® en evenmin voor sfincterinjecties (noch voor Botox®, noch voor Dysport®). Uit "Tabel 2" blijkt dat de dosis bij de neurogene blaasdysfuncties inderdaad veelal

berekend wordt op basis van het lichaamsgewicht, maar meestal werd 12U/kg Botox® met een maximum van 300U geïnjecteerd. Altaweel et al. (2006) dienden 5U/kg toe. Deze studie had de laagste responsrate van de geïncludeerde studies, maar zat boven het gemiddelde qua effectduur. Akbar et al. (2007) werkten met Dysport® en gaven 20U/kg met een maximum van 400U.

Bij de NNBSS wordt ofwel een standaarddosis eenheden toegediend ofwel wordt de dosis berekend volgens het lichaamsgewicht. Hoebeke et al. (2006) injecteerden een standaarddosis Botox® (100U) intradetrusor. Bij de EUS-injecties gaven Mokhless et al. (2006) en Radojicic et al. (2006) ook een vaste hoeveelheid, maar splitsten deze op respectievelijk op basis van de leeftijd (jonger dan 6 jaar 50U, ouder dan 6 jaar 100U) of afhankelijk van het lichaamsgewicht (50U als minder dan 40 kg, 100U als meer dan 40 kg). Daarentegen injecteerden Marte et al. (2010) 12,5U/kg Botox® met een maximum van 200U intradetrusor en Franco et al. (2007) 8,85U/kg met een maximum van 300U in de EUS. Petronijevic et al. (2007) gebruikten als enige Dysport® en injecteerden 500U in de EUS. De dosis is opvallend lager bij de NNBSS. De onderliggende reden is dat men bij patiënten met een IDO geen de novo SIS nood wil creëren, terwijl SIS bij de NDO deel uitmaakt van de conservatieve behandeling.

De lethale dosis van BTX type A is 39-49U/kg (Scott and Suzuki, 1988). Het is dus algemeen aanvaard dat er weinig kans is op systemische zwakte of paralyse zolang men de dosis van 300U niet overschrijdt (Hoebeke et al., 2006). De kleinste dosis met optimaal effect is nog niet vastgelegd. In de toekomst is het belangrijk de meest kosteneffectieve dosis te berekenen. Dit enerzijds omdat de kleinst effectieve dosis zo weinig mogelijk bijwerkingen of antilichamvorming uitlokt en anderzijds omdat botulinetoxine-injecties een hoge kostprijs hebben (Akbar et al., 2007). Een flacon van 100 eenheden Botox® kost € 223, een flacon van 500 eenheden Dysport® € 257 (Christiaens et al., 2008).

Hoebeke et al. (2006) injecteerden een vaste hoeveelheid BTX-A bij kinderen met een overactieve niet-neurogene blaas. De onderliggende reden hiervoor is dat de dosis meer beïnvloed zou worden door kenmerken specifiek voor de blaas. Zo is bijvoorbeeld de dikte van de blaaswand belangrijk, want hoe dikker de blaaswand hoe dikker de spiermassa en hoe hoger de benodigde dosis zal zijn. De optimale dosis wordt dus best niet berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Franco et al. (2007) wijzen erop dat de dosis niet vergeleken kan worden tussen detrusor- en sfincterinjecties omdat voor eenzelfde hoeveelheid BTX de dosis veel meer verspreid wordt bij de intradetrusorinjecties.

Een ander belangrijk punt is de conversiefactor tussen de twee A-types van botulinetoxine namelijk Botox® en Dysport® (Akbar et al., 2007). Beide types hebben verschillende eenheden en mogen dus niet beschouwd worden als generische equivalenten (Hoebeke et al., 2006). Het is dus moeilijk deze twee bereidingen te vergelijken op gebied van bijwerkingen, respons en duur van effect. Daarnaast komt ook nog dat er tot nu toe zeer weinig gepubliceerde studies zijn die kinderen behandelden met Dysport®. In het Europees consensusverslag van Apostolidis et al. (2009) zijn nog geen richtlijnen weergegeven voor het gebruik van Dysport®. De toekomst zal hier meer verduidelijking moeten brengen. Er is veel controverse over de verhouding tussen Botox® en Dysport®. Volgens de ene stemt 1U Botox® overeen met 3-5U Dysport® (Patel et al., 2006), terwijl andere eerder 1U Botox® equivalent stellen met 2,5-3U Dysport® (Akbar et al.,

2007). In de toekomst zal het belangrijk zijn een standaardconversiefactor vast te leggen want een te hoge of te lage conversiefactor leidt respectievelijk tot over- of onderdosering (Akbar et al., 2007).

### **10.5. De werkingsduur van een botulinetoxine-injectie**

Uit “Tabel 2” blijkt dat na injectie van BTX-A de werkingsduur bij de neurogene intradetrusorinjecties gemiddeld 7,2 maanden aanhoudt met een range van 3 tot 10,5 maanden en EUS-injectie minimum 3 maanden. Bij de niet-neurogene detrusorinjecties versus EUS-injecties is dit respectievelijk gemiddeld 12 maanden en 7 maanden waarbij de laatst genoemde een range heeft van 6 tot 9 maanden. Over het algemeen hebben injecties bij NBSS een kortere werkingsduur dan injecties bij NNBSS. De vraag is waaraan dit verschil te wijten is. Niet aan de dosis, want de dosis is juist hoger bij de NBSS. Hoogstwaarschijnlijk in de ernst en de oorspong van de aandoening (Petronijevic et al., 2007). Zo vertrekt men bij de niet-neurogene blaasdysfuncties van een anatomisch en neurologisch normaal kind, terwijl dit bij de neurogene niet het geval is.

Ook sfincterinjecties brengen globaal gezien een korter effect teweeg dan intradetrusorinjecties. Dit is niet enkel zo bij urologische aandoeningen. Ook bij BTX-injectie in andere dwarsgestreepte spieren zoals bij cerebrale verlamming met ledematenspasticiteit heeft men ondervonden dat de werkingsduur korter is dan na injectie in gladde spieren. Gladde spieren zoals de M. detrusor zijn minder onderhevig aan het “resproutingsproces” van de axonen dat noodzakelijk is voor het ontstaan van een nieuwe functionele synaps en dit zou eventueel de langere werkingsduur verklaren (Akbar et al., 2007), (Leippold et al., 2003), (Schurch and Corcos, 2005).

De werkingsduur van BTX-A-injectie bij neurogeen blaaslijden is bij kinderen gemiddeld korter dan bij volwassenen (uit “Tabel 1” en “Tabel 2” respectievelijk 9 en 7,2 maanden). Er zijn verschillende verklaringen mogelijk. In de groep kinderen is er een grotere prevalentie aan gedragsproblemen. Men heeft vastgesteld dat wanneer ook deze gedragsproblemen aangepakt worden, er betere resultaten verkregen worden (Franco, 2007b). Het verschil kan liggen aan de onderliggende neurogene aandoening. Bij kinderen is dit hoofdzakelijk congenitale MMC en is het autonoom zenuwstelsel, daar waar het neurotoxine inwerkt, minder goed ontwikkeld, terwijl bij volwassenen voornamelijk verworven spinale traumata voorkomen met een goed ontwikkeld autonoom zenuwstelsel (Schulte-Baukloh et al., 2003).

### **10.6. De intervaltijd**

Het effect van BTX-A wordt zichtbaar na 5 à 7 dagen (Akbar et al., 2007), (DasGupta and Murphy, 2009). Door de reversibele chemodenervatie die het BTX teweegbrengt, ebt het effect langzaam weg na een aantal maanden waardoor herinjectie noodzakelijk is (Leippold et al., 2003).

Er bestaan nog geen richtlijnen die de intervaltijd tussen twee injecties beschrijven. Bij het opstellen van deze richtlijnen zijn verschillende opties mogelijk. Men kan zich richten op de gemiddelde werkingsduur van het BTX zoals die terug te vinden is in wetenschappelijke artikels. Ook kan men zich baseren op het individu in kwestie en ofwel kijken wanneer de symptomen van bijvoorbeeld urinaire incontinentie terugkeren of op de achteruitgang van de urodynamische parameters ofwel kan men hetzelfde interval nemen zoals

waargenomen tussen injectie nummer één en twee (Gamé et al., 2009). De eerste optie is dus een vaste standaardtijd, terwijl optie twee en drie individueel bepaald wordt.

De meeste studies schrijven dat het tijdsinterval tussen twee opeenvolgende injecties even lang aanhoudt ook na het toedienen van multiple injecties (Altaweel et al., 2006), (Hoebeke et al., 2006). Ook het effect zou vergelijkbaar zijn met dat bekomen na de eerste injectie (Altaweel et al., 2006). Thanh et al. (2009) vermelden dat de urodynamische parameters langzaam afnemen naarmate het aantal herinjecties toeneemt. Andere studies rapporteren daarentegen een verbetering zoals bijvoorbeeld een sterkere en langerdurende reductie van de MDP na herhaalde injecties. Dit zou erop wijzen dat geneesmiddelentolerantie, tachyphylaxis en fibrose van de M.detrusor niet snel optreden (Schulte-Baukloh et al., 2005a), (Thanh et al., 2009).

### **10.7. Neutraliserende antilichamen en resistentie voor botulinetoxine**

Men heeft ondervonden dat wanneer er onvoldoende of geen respons ontstaat na injectie met BTX-A, de kans klein is dat er bij volgende injecties een beter resultaat verkregen wordt (Altaweel et al., 2006), (Hoebeke et al., 2006). In de studie van Altaweel et al. (2006) ondergingen de patiënten zonder respons uiteindelijk een blaasaugmentatie. Het antwoord op BTX-injectie type A is dus individueel bepaald en het falen van de behandeling zou te wijten zijn aan het immunologisch antwoord (Altaweel et al., 2006).

De vorming van neutraliserende antilichamen is nog quasi niet bestudeerd bij kinderen met blaasfincterstoornissen (Gamé et al., 2009). Schulte-Baukloh et al. (2008) onderzochten het ontstaan van BTX-A antilichamen na injectie in de detrusor of sfincter als oorzaak van therapiefalen bij 25 patiënten waaronder 3 jonger dan 19 jaar. Na een eerste injectie met BTX-A vertoonden 3 van de 4 patiënten met positieve antilichaamtiter geen effect.

Om het risico van BTX-resistentie zo beperkt mogelijk te houden, bevelen een aantal auteurs aan minimum drie maanden te wachten tussen twee opeenvolgende injecties en de kleinste dosis toe te dienen waarmee een optimaal effect bekomen wordt (Hoebeke et al., 2006), (Patel et al., 2006).

Dankzij de nieuwere versie van Botox® in 1998 is het aantal patiënten, meer specifiek de groep volwassenen, dat een immuunrespons ontwikkelde enorm afgenomen (Patel et al., 2006).

### **10.8. Botulinetoxine en fibrose**

Het is belangrijk een idee te hebben over de impact van BTX-A op de blaaswand en de blaassensitiviteit op lange termijn. Haferkamp et al. (2004) bestudeerden specifiek de vorming van fibrose (toename van de normale hoeveelheid bindweefsel in een orgaan) bij volwassenen na herhaalde injecties. Men vond net zoals verschillende andere studies, ook bij kinderen, geen verandering in de structuur van de M.detrusor (Grosse et al., 2002), (Haferkamp et al., 2004), (Schulte-Baukloh et al., 2005a).

Bij patiënten met een neurogene blaasdysfunctie komt het vrij frequent voor dat de blaascompliantie geleidelijk aan vermindert als onderdeel van het natuurlijk verloop (Schulte-Baukloh et al., 2005a), (Thanh et al., 2009). Maar ook na BTX-A-injectie moet men steeds bedacht zijn op het ontstaan van fibrose als reactie op het botulinetoxine (Thanh et al., 2009). Het is dus belangrijk te weten of BTX-A, los van het natuurlijk



verloop, ook fibrosis kan induceren. Schulte-Baukloh et al. (2005) observeerden echter geen fibrosis, integendeel de blaascompliantie nam toe, maar men stelde wel vast dat deze toename na 5 injecties al gehalveerd was. Ook andere studies vermelden een toename van de blaascompliantie (Altaweel et al., 2006), (Neel et al., 2008), (Schulte-Baukloh et al., 2002), (Thanh et al., 2009).

### **10.9. Bijwerkingen**

BTX-A heeft een licentie in de behandeling van spasticiteit bij kinderen ouder dan twee jaar. Pascual-Pascual and Pascual-Castroviejo (2008) onderzochten het effect van BTX-A bij kinderen met obstetrische brachiale verlamming en hersenverlamming jonger dan twee jaar. Bijwerkingen waren vergelijkbaar met deze bij kinderen ouder dan twee jaar. Men kwam tot de conclusie dat BTX-A een veilige techniek is voor kinderen van alle leeftijden. Vastgestelde bijwerkingen zijn meestal tijdelijk en komen zelden voor (Gamé et al., 2009). Hieronder bevinden zich spierzwakte verdergaand dan het beoogde doel, nausea, haematoma, moeheid, bovenste luchtweginfecties, dysfagie en respiratoire insufficiëntie (Kuehn, 2008), (Petronijevic et al., 2007). Deze bijwerkingen zouden te wijten zijn aan de lichte keten van BTX-A die van de ene synaps naar de andere kan bewegen (Kuehn, 2008).

Zowel bij kinderen met NBSS als NNBSS stelt men ook zelden bijwerkingen vast na injectie met BTX-A en deze zijn meestal niet ernstig en transiënt van aard. Dit geldt zowel voor het merk Botox® als voor het merk Dysport®. In tegenstelling tot aandoeningen zoals spasticiteit door hersenverlamming en urologische aandoeningen bij volwassenen zijn spierzwakte, respiratoire insufficiëntie en andere ernstige bijwerkingen bij kinderen met blaassfincterdysfuncties nog niet gerapporteerd (DasGupta and Murphy, 2009), (Gamé et al., 2009), (Hoebeke et al., 2006), (Thanh et al., 2009). Van de 12 studies in “Tabel 2” met BTX type A injectie bij neurogene blaasfunctiestoornissen vermelden slechts twee bijwerkingen. In beide gevallen gaat het om urineweginfecties in respectievelijk 20% en 28,5% (Schulte-Baukloh et al., 2003), (Thanh et al., 2009). Er moet wel bij gezegd worden dat in de tweede studie bij evenveel kinderen de vooraf bestaande recurrenente UWI's juist verdwenen door de behandeling (Thanh et al., 2009). Bij de niet-neurogene intradetrusorinjecties werd bij 19% een transiënte bijwerking vastgesteld namelijk urinaire retentie gedurende 10 dagen, VUR en UWI. In de helft van de studies met injectie in de EUS rapporteerde men een transiënte toename of de novo urinaire incontinentie bij een minderheid van de patiënten (Franco et al., 2007), (Radojicic et al., 2006). Ook bij volwassenen is dit het geval (Smith et al., 2005). Dit zou te wijten zijn aan het feit dat deze kinderen de gewoonte hadden de mictie uit te stellen door het herhaaldelijk samentrekken van de EUS. Door de ontstane paralyse na injectie met BTX-A is dit echter niet meer mogelijk. Het is belangrijk deze kinderen hierop te wijzen om daarna een correct mictieproces aan te leren (Franco et al., 2007).

Men moet er rekening mee houden dat een toename in residu kan ontstaan en er eventueel nood is aan SIS (Apostolidis et al., 2009).

### **10.10. Contra-indicaties**

Slechts een aantal artikels vermelden mogelijke contra-indicaties voor de behandeling met BTX. Hieronder bevinden zich myasthenia gravis, het Lambert-Eaton myastheen syndroom, inname van aminoglucoziden of een ander geneesmiddel dat kan interfereren met de neuromusculaire transmissie, borstvoeding, zwangerschap en haemofilie (Leippold et al., 2003), (Schurch and Corcos, 2005). Verder onderzoek zal dit moeten bevestigen of verwerpen.

### **10.11. De invloed van BTX-A op de urodynamische parameters**

Bij volwassenen heeft men al meer en langer ervaring met BTX-A-injectie bij blaassfincterstoornissen. Grootschalige studies en/of RCT's bevestigen hier de positieve resultaten (Schmid et al., 2006), (Schurch et al., 2005). Net zoals bij volwassenen heeft men bij kinderen tot nu toe de meeste ervaring opgedaan met BTX-A-injecties bij NDO. Ook bij kinderen zijn de resultaten veelbelovend maar deze zijn nog niet onderbouwd met grootschalige RCT's en/of lange termijn follow-up.

Uit "Tabel 2" blijkt dat het overgrote merendeel van de gepubliceerde studies een spectaculaire uitkomst bekamt na BTX-A-injectie in de M. detrusor en/of EUS bij zowel de NBSS als NNBSS. De resultaten bij de NBSS waren t.o.v. de NNBSS qua respons en het verkrijgen van volledige continentie (bij de neurogene uiteraard tussen twee sondages) iets beter. Deze resultaten zijn een gewogen gemiddelde en berekend op basis van het aantal deelnemers per studie. Er zijn geen opmerkelijke verschillen waar te nemen tussen Botox® en Dysport®.

De responsrate van de geïncludeerde studies met NBSS is gemiddeld 90% en het bereiken van volledige continentie tussen twee SIS 73%. Van de 12 studies met intradetrusorinjecties rapporteren allen een significante afname van de MDP, 11 studies een significante toename in MCC, 8 studies een toename in MBC en 6 studies een significante toename in MRV. In 2 studies werd een verbetering waargenomen van de VUR met 73% (Kajbafzadeh et al., 2006) en 94% (Neel et al., 2008). Kajbafzadeh et al. (2006) merkten, naast een verbetering van de incontinentie met 88%, ook een verbetering met 66% van de concomitante obstipatie met neurogene oorsprong. Dit fenomeen is te verklaren door de gemeenschappelijke neurologische "pathways" van het terminale deel van de gastro-intestinale tractus en van de blaasleiding (Kajbafzadeh et al., 2006).

Bij de NNBSS verkrijgt men bij de intradetrusorinjecties een respons van 87% en een volledige continentie bij 69%. Bij de EUS-injecties ondervindt 83% respons. Als objectieve parameters vermeldt men bij de studies met intradetrusorinjectie een toename van de MCC. Bij alle 4 de studies uit "Tabel 2" met sfincterinjectie rapporteert men een afname van het PVR. In de studies van Petronijevic et al. (2007) en Thanh et al. (2009) wordt een reductie waargenomen in het aantal UWI's. Mokhless et al. (2006) rapporteert een verbetering of zelfs volledig verdwijnen van de voorafbestaande hydronefrosis of VUR.

### **10.12. De invloed van comorbiditeiten**

Wanneer het kind naast de blaassfincterstoornissen ook lijdt aan constipatie of neuropsychiatrische stoornissen zoals ADHD of het syndroom van Gilles de la Tourette heeft men ontdekt dat een beter resultaat

verkregen wordt bij combinatie van BTX-A-injectie met een medische of niet-medische therapie specifiek voor deze bijkomende aandoeningen. Een combinatietherapie maakt hier integraal deel uit van de aanpak, want zoniet wordt het gewenste resultaat onvoldoende bereikt (Franco et al., 2007).

### **10.13. Botulinetoxine type B**

In tegenstelling tot bij volwassenen zijn er nog geen studies gepubliceerd die gebruik maken van BTX-B bij kinderen met blaassfincterstoornissen. Bij volwassenen is gebleken dat ook type B doeltreffend is bij aandoeningen van blaas en/of sfincter en mogelijks een antwoord kan bieden bij personen met neutraliserende antilichamen tegen type A. Dit wordt verklaard door het verschil in werkingsmechanisme tussen type A en B. Daarnaast speculeert men dat type B mogelijks effectiever is dan type A in bepaalde subpopulaties. Bij kinderen moet dit alles nog onderzocht worden (Patel et al., 2006).

In andere vakgebieden werd wel al BTX-B toegepast bij kinderen. Wilken et al. (2008) stelden geen significante verschillen vast tussen BTX-A en BTX-B. In de studie van Schwerin et al. (2004) bekwam men na BTX-B-injectie een positief effect bij 65% van de kinderen die geen respons vertoonden na BTX-A toediening.

### **10.14. Enkele bedenkingen**

Men moet er rekening mee houden dat de term significant minder doorweegt bij kleinschalige studies zoals dit hier het geval is. Ook moet men de resultaten interpreteren in de context van de populatie patiënten. Zo wordt BTX-injectie op dit ogenblik voornamelijk toegepast als de conventionele therapie faalt (vast te stellen via urodynamische parameters of subjectieve vragenlijsten) of als er teveel kans bestaat op deterioratie van de hogere urinewegen bijvoorbeeld door recurrenente UWI's of detrusorhypertrofie (Neel et al., 2008), (Petronijevic et al., 2007), (Radojicic et al., 2006). Door de werking van BTX-A ziet men een afname in urinaire incontinentie door o.a. een toename van de blaascapaciteit en verkrijgt men bescherming van de hogere urinewegen door reductie van de detrusordruk (Dobremez et al., 2008). In "Tabel 2" vindt men als inclusiecriteria bij kinderen met neurogene intradetrusorinjecties onvoldoende respons op de gouden standaardcombinatie van anticholinergica en SIS ofwel kinderen die teveel last hebben van de bijwerkingen van anticholinergica. Deze groep patiënten telt 10% van de populatie, de andere 90% is dus wel geholpen met die combinatietherapie. De vraag is of BTX-injectie enkel gegeven moet worden aan die subpopulatie of toegediend moet worden aan alle patiënten als eerstelijnsbehandeling of aan alle patiënten die liever geen medicatie innemen (Patel et al., 2006). Hetzelfde geldt voor patiënten met NNBSS waar de inclusiecriteria onvoldoende respons op urotherapie en/of alfablokkers zijn.

Het tegenovergestelde kan ook, namelijk door de opgelegde exclusiecriteria kan het zijn dat een niet-representatief beeld verkregen wordt van de werkelijke populatie. Juist doordat men enkel BTX-A toedient aan die populatie met de meer ernstige ziektebeelden waar conventionele behandeling ontoereikend is, kan het zijn dat door de negatieve selectie van deelnemende kinderen de verkregen uitkomsten zelfs nog onderschat worden. Het zou best kunnen dat patiënten met een goede respons op anticholinergica of urotherapie met of zonder alfablokkers een beter en langduriger antwoord bekomen na BTX-injectie. Enkel

door meer onderzoek en een langetermijn follow-up kunnen deze vragen beantwoord worden (Radojicic et al., 2006).

In tegenstelling tot volwassenen zijn kinderen nog in volle groei en ontwikkeling. Naast een functionele beperking groeien spastische spieren minder snel en worden dynamische structuren zoals bijvoorbeeld de heup vervormd. BTX heeft door zijn spierrelaxerend effect dus een bijkomend voordeel bij kinderen. Spastische spieren kunnen nu hun volledige lengte aannemen, de groei wordt minder tegengewerkt en vervormingen worden voorkomen (Camargo et al., 2009). Ook bij kinderen met blaassfincterstoornissen kan relaxatie van de gladde M. detrusor belangrijk zijn voor voldoende groei en maturatie van de blaas.

Bij aanvang van de BTX-A-injectie worden bij een aantal studies met patiënten met neurogene blaasfunctiestoornissen de dosis anticholinergica gestopt of gereduceerd (Akbar et al., 2007), (Altaweel et al., 2006), (Dobremez et al., 2008). Het is nuttig om te onderzoeken of de combinatie BTX-A en anticholinergica eventueel een synergistisch effect teweegbrengt. Zoja, dan kan men het interval tussen twee BTX-A-injecties verlengen waardoor er minder risico is op resistentie of kan men misschien beiden in een lagere dosis toedienen met minder bijwerkingen tot gevolg. In de studie van Neel et al. (2007) wilde men nagaan of er een additief of synergistisch effect is van anticholinergica. De patiënten werden hiervoor opgedeeld in twee groepen, één die verder anticholinergica doornamen en één zonder. Er werden echter geen statistische verschillen gevonden in urodynamische parameters. Verder onderzoek is noodzakelijk om dit te bevestigen of te ontkennen.

Het uitvoeren van een video-urodynamisch onderzoek na de BTX-A-injectie op vooraf vastgelegde tijdstippen zou bijdragen tot de standaardisering en het opstellen van richtlijnen. Men heeft echter gemerkt dat slechts weinig patiënten hiermee akkoord gaan omdat dit onderzoek vrij invasief is (Franco et al., 2007), (Hoebeke et al., 2006).

Kinderen met onvoldoende respons op de conventionele therapie kunnen geholpen worden met BTX-injecties. Tot voor BTX-therapie ondergingen zij soms noodgedwongen een blaasaugmentatie op jonge leeftijd. Dankzij BTX-injecties kunnen deze operaties en hun bijkomende risico's vermeden of uitgesteld worden tot op oudere leeftijd (Akbar et al., 2007), (Altaweel et al., 2006). De vraag is wat het nut is van steeds opnieuw BTX-injecties uit te voeren bij patiënten waar een heelkundige ingreep misschien toch ooit noodzakelijk is, want ook BTX-injecties hebben risico's en er is altijd een kans op bijwerkingen hoewel deze weinig voorkomen en meestal niet ernstig zijn. In het geval van uitstel is het bijvoorbeeld mogelijk het resultaat van een chirurgische sfincterotomie in te schatten (Leippold et al., 2003). Of men kan de tijd overbruggen tot nieuwere technieken op punt staan zoals "tissue engineering". Dit is een techniek die gebruik maakt van cel- en weefseltechnologie waar men dysfunctionele organen en weefsels wil ondersteunen of vervangen. Deze kunnen een alternatief bieden op een enterocystoplastie en dit kan de nood voor herhaalde algemene verdoving rechtvaardigen (Altaweel et al., 2006). BTX-injecties kunnen ook ingeschakeld worden om de cyclus van blaassfincterstoornissen te doorbreken bij kinderen met NNBSS en een normale coördinatie te herstellen of aan te leren via simultane gedrags- en biofeedback oefensessies (Feldman and Bauer, 2006), (Franco, 2007a). Het reversibele karakter van BTX-injecties is in deze gevallen een pluspunt.

## **11. Conclusie**

BTX wordt reeds toegepast in vele specialisaties in meer dan 100 indicaties. De positieve resultaten na BTX-A-injectie bij volwassenen in urologische en niet-urologische aandoeningen en bij kinderen in andere vakdomeinen, hebben ertoe geleid dat BTX-A-injecties nu deel uitmaken van de behandeling bij kinderen voor urologische doeleinden. BTX type A is het meest toegepaste subtype en het enige subtype bij kinderen met urologische aandoeningen. Voornamelijk BTX-A van het merk Botox® wordt toegepast. Men heeft tot nu toe het meest ervaring opgedaan met neurogene blaasstoornissen, meer specifiek bij kinderen met MMC. Ook kinderen met neurogene sfincterstoornissen en met niet-neurogene blaassfincterstoornissen kunnen geholpen worden. De grote meerderheid ondervindt positieve resultaten zowel objectief waarneembaar via urodynamische parameters als subjectief via vragenlijsten naar o.a. de levenskwaliteit. BTX-A veroorzaakt een paralyse van skeletspieren via presynaptische inhibitie van de vrijlating van acetylcholine door het moduleren van SNAP-25, terwijl in gladde spieren de vrijlating van NO geïnitieerd wordt. Deze paralyse is echter reversibel waardoor herhaalde injecties noodzakelijk zijn voor een blijvend resultaat. De intervaltijd tussen twee injecties is gemiddeld 7 tot 8 maanden met over het algemeen een langere werkingsduur bij de intradetrusorinjecties i.v.g. met de sfincterinjecties. Hoewel de vorming van neutraliserende antilichamen of fibrose nog nauwelijks bestudeerd is bij kinderen met blaassfincterstoornissen, is de kans hierop klein want bij herhaalde injecties worden vergelijkbare urodynamische resultaten verkregen. Weinig bijwerkingen worden gerapporteerd. Deze zijn meestal niet ernstig en transiënt. Het beperkt aantal studies die gebruik maken van het merk Dysport® bekomen geen opmerkelijke verschillen t.o.v. de resultaten, werkingsduur en bijwerkingen van het merk Botox®. De plaats van BTX-A-injecties is nu voornamelijk in tweede lijn. Dit kan additioneel zijn aan conventionele behandelingen zoals farmacotherapie of urotherapie waar onvoldoende respons bereikt wordt of als substitutie bij patiënten met hinderlijke bijwerkingen op de ingestelde medicatie. BTX-A-injectie kan door zijn reversibele karakter ook gebruikt worden als alternatief voor een ingrijpende, irreversibele heelkundige ingreep. Op dit ogenblik is het nog niet realiseerbaar op kosteneffectief vlak, noch onderbouwd met studies om deze behandeling te veralgemenen naar de eerste lijn. BTX-A-injectie is een veilige, minimaal invasieve en doeltreffende techniek zelfs bij heel jonge kinderen. Naar de toekomst toe moeten nog vele vragen verduidelijkt worden zoals de optimale dosis, eventuele langetermijn bijwerkingen, het mechanisme van antilichaamvorming, het gebruik van andere subtypes en de meest geschikte patiëntenpopulatie. Voor een goed onderbouwd kwalitatief antwoord en het opstellen van richtlijnen is er nood aan grootschalige studies met een goed opgezet design zoals gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde studies met langdurige follow-up.

## 12. Referenties

1. Akbar M, Abel R, Seyler TM, Bedke J, Haferkamp A, Gerner HJ, et al. Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int.* 2007 Sep;100(3):639-45.
2. Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):1102-5.
3. Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology.* 2002 May;59(5 Suppl 1):43-50.
4. 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 Jan;55(1):100-19.
5. Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Nov;48(11):883-7.
6. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA.* 1984 Aug 3;252(5):650-2.
7. Bentsianov B, Zalvan C, Blitzer A. Noncosmetic uses of botulinum toxin. *Clin Dermatol.* 2004 Jan-Feb;22(1):82-8.
8. Camargo CH, Teive HA, Zonta M, Silva GC, Oliveira MR, Roriz MM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Mar;67(1):62-8.
9. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1996 May;34(5 Pt 1):788-97.
10. Christiaens T, De Loof G, Maloteaux JM, et al. Middelen bij spasticiteit. In: *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2008*, Eds. JM Maloteaux, Les Bons Villers, 2008; 439-440.
11. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: *Therapy with Botulinum Toxin*, Eds. J Jankovic and M Hallett, Dekker, New York, 1994; 3-13.
12. Chumpitazi BP, Fishman SJ, Nurko S. Long-term clinical outcome after botulinum toxin injection in children with nonrelaxing internal anal sphincter. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):976-83.
13. Colhado OC, Boeing M, Ortega LB. Botulinum toxin in pain treatment. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009 May-Jun;59(3):366-81.
14. DasGupta R, Murphy FL. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int.* 2009 Jan;25(1):19-23.
15. Davletov B, Bajohrs M, Binz T. Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxins. *Trends Neurosci.* 2005 Aug;28(8):446-52.
16. de Groat WC, Theobald RJ. Reflex activation of sympathetic pathways to vesical smooth muscle and parasympathetic ganglia by electrical stimulation of vesical afferents. *J Physiol.* 1976 Jul;259(1):223-37.
17. de Groat WC, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:691-721.
18. 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 May;53(5):1013-19.

19. Dobremez E, Llanas B, Shao E, de Seze M. [Indications and results of intradetrusor of botulinum toxin type A injections in children]. *Prog Urol*. 2008 Mar;18(3):168-71.
20. Duel BP, Steinberg-Epstein R, Hill M, Lerner M. A survey of voiding dysfunction in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 2):1521-3; discussion 3-4.
21. Duthie J, Wilson DI, Herbison GP, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD005493.
22. 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 May;139(5):919-22.
23. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm*. 2008;115(4):559-65.
24. Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Apr;18(2):139-47.
25. Franco I. Overactive bladder in children. Part 2: Management. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):769-74.
26. Franco I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. *J Urol*. 2007 Sep;178(3 Pt 1):761-8.
27. Franco I, Landau-Dyer L, Isom-Batz G, Collett T, Reda EF. The use of botulinum toxin A injection for the management of external sphincter dyssynergia in neurologically normal children. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 2):1775-9; discussion 9-80.
28. Fritsch H, Kühnel W. Urinestiesel. In: *Sesam Atlas van de anatomie deel 2*, Eds. SESAM/HB, Baarn, 2006; 229-245
29. Gallien P, Robineau S, Verin M, Le Bot MP, Nicolas B, Brissot R. Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998 Jun;79(6):715-7.
30. Game X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol*. 2009 Jun;5(3):156-64.
31. Ganong WF. Renal function and micturition. In: *Review of Medical Physiology*, Eds. J Foltin, H Lebowitz, RY Brown, McGraw-Hill Companies, USA, 2005; 699-728.
32. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, et al. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol*. 2005 Nov;174(5):1873-7; discussion 7.
33. Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):1031-4.
34. Grosse J, Kramer G, Schurch B, et al. Repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction do not cause increased drug tolerance. *Neurourol urodyn*. 2002;21:386-387.
35. Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Kregel 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 Dec;46(6):784-91.
36. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat Valayer E, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006 Sep-Nov;10(5-6):215-25.
37. Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR, et al. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology*. 2007 Jan;69(1):69-73.

38. Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):328-30; discussion 30-1.
39. Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, Yokoyama O, Yoshiyama M, De Groat WC, et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol*. 1999 Jul;162(1):204-12.
40. Kajbafzadeh AM, Moosavi S, Tajik P, Arshadi H, Payabvash S, Salmasi AH, et al. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology*. 2006 Nov;68(5):1091-6; discussion 6-7.
41. Kajiwarra M, Inoue K, Kato M, Usui A, Kurihara M, Usui T. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: an epidemiological study. *Int J Urol*. 2006 Jan;13(1):36-41.
42. Kreyden OP, Geiges ML, Boni R, Burg G. [Botulinum toxin: from poison to drug. A historical review]. *Hautarzt*. 2000 Oct;51(10):733-7.
43. Kuehn BM. Studies, reports say botulinum toxins may have effects beyond injection site. *JAMA*. 2008 May 21;299(19):2261-3.
44. Kuo HC. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1908-12.
45. Langer JC. Persistent obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease: development of a diagnostic and therapeutic algorithm. *J Pediatr Surg*. 2004 Oct;39(10):1458-62.
46. Laskawi R. The use of botulinum toxin in head and face medicine: an interdisciplinary field. *Head Face Med*. 2008;4:5.
47. Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S. Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology*. 2001 May;20(2):138-43.
48. Leippold T, Reitz A, Schurch B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art. *Eur Urol*. 2003 Aug;44(2):165-74.
49. Lim M, Mace A, Nouraei SA, Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2006 Aug;31(4):267-72.
50. Lowe N, Campanati A, Bodokh I, Cliff S, Jaen P, Kreyden O, et al. The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2004 Dec;151(6):1115-22.
51. Lundy CT, Doherty GM, Fairhurst CB. Botulinum toxin type A injections can be an effective treatment for pain in children with hip spasms and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Sep;51(9):705-10.
52. Lusuardi L, Nader A, Koen M, Schrey A, Schindler M, Riccabona M. [Minimally invasive, safe treatment of the neurogenic bladder with botulinum-A-toxin in children with myelomeningocele]. *Aktuelle Urol*. 2004 Feb;35(1):49-53.
53. Mall V, Glocker FX, Frankenschmidt A, Gordjani N, Heinen F, Brandis M, et al. Treatment of neuropathic bladder using botulinum toxin A in a 1-year-old child with myelomeningocele. *Pediatr Nephrol*. 2001 Dec;16(12):1161-2.
54. Marte A, Borrelli M, Sabatino MD, Balzo BD, Prezioso M, Pintozzi L, et al. Effectiveness of Botulinum-A Toxin for the Treatment of Refractory Overactive Bladder in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2010 Jan 28.
55. Matsuura S, Kakizaki H, Mitsui T, Shiga T, Tamaki N, Koyangi T. Human brain region response to distention or cold stimulation of the bladder: a positron emission tomography study. *J Urol*. 2002 Nov;168(5): 2035-9.



56. Mokhless I, Gaafar S, Fouda K, Shafik M, Assem A. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 2):1767-70; discussion 70.
57. Neel KF, Salem M, Soliman S. Total endoscopic management (TEM approach) of children with non-compliant neuropathic bladder: a preliminary report. *J Pediatr Urol*. 2008 Apr;4(2):124-6.
58. Neel KF, Soliman S, Salem M, Seida M, Al-Hazmi H, Khatab A. Botulinum-A toxin: solo treatment for neuropathic noncompliant bladder. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2593-7; discussion 7-8.
59. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):314-24.
60. Nijman RJ. Classification and treatment of functional incontinence in children. *BJU Int*. 2000 May;85 Suppl 3:37-42; discussion 5-6.
61. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008 Nov 24.
62. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: A critical analysis of results. *Eur Urol*. 2006 Oct;50(4):684-709; discussion -10.
63. Petronijevic V, Lazovic M, Vlajkovic M, Slavkovic A, Golubovic E, Miljkovic P. Botulinum toxin type A in combination with standard urotherapy for children with dysfunctional voiding. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2599-602; discussion 602-3.
64. Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, Yokoyama T, Fraser MO, Lavelle JP, et al. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol*. 2001 Apr;165(4):1107-10.
65. Pohl D, Tutuian R. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007 Sep;16(3):297-303.
66. Radojicic ZI, Perovic SV, Milic NM. Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum-A toxin? *J Urol*. 2006 Jul;176(1):332-6; discussion 6.
67. 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 Apr;45(4):510-5.
68. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol*. 2004 Feb;171(2 Pt 1):845-8; discussion 8.
69. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006499.
70. 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 Jun;177(6):2231-6.
71. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):177-85.
72. 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 May;15(5):407-15; discussion 15.

73. 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 Oct;66(4):865-70.
74. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology*. 2002 Mar;59(3):325-7.
75. 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 Jul;44(1):139-43.
76. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Herholz J, Sturzebecher B, Miller K, et al. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):984-90; discussion 90.
77. Schurch B, Corcos J. Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. *Curr Opin Urol*. 2005 Jul;15(4):264-7.
78. 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 Jul;174(1):196-200.
79. 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 Sep;164(3 Pt 1):692-7.
80. Schwerin A, Berweck S, Fietzek UM, Heinen F. Botulinum toxin B treatment in children with spastic movement disorders: a pilot study. *Pediatr Neurol*. 2004 Aug;31(2):109-13.
81. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord*. 1988;3(4):333-5.
82. Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Mov Disord*. 2009 Jan 15;24(1):15-24.
83. Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, et al. Intraprostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):153-9.
84. Smith CP. Botulinum toxin in the treatment of OAB, BPH, and IC. *Toxicon*. 2009 Oct;54(5):639-46.
85. Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology*. 2005 Jan;65(1):37-41.
86. Smith ED. Urinary prognosis in spina bifida. *J Urol*. 1972 Nov;108(5):815-7.
87. Thanh C, Audry G, Forin V. Botulinum toxin type A for neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord lesions in children: A retrospective study of seven cases. *J Pediatr Urol*. 2009 Dec;5(6):430-6.
88. Van Everdingen JJE, Klazinga NS, Pols J. Pinkhof geneeskundig woordenboek. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten, 1998.
89. Verbaeys A, Everaert K, Hoebeke P, Oosterlinck W, Van Laecke E. *Urologie*. Academia Press, Gent, 2008.
90. Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol*. 2008 May;23(5):717-25.
91. Wilken B, Aslami B, Backes H. Successful treatment of drooling in children with neurological disorders with botulinum toxin A or B. *Neuropediatrics*. 2008 Aug;39(4):200-4.
92. Yoshimura N, Kaiho Y, Miyazato M, Yunoki T, Tai C, Chancellor MB, et al. Therapeutic receptor targets for lower urinary tract dysfunction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008 Jun;377(4-6):437-48.



