

Toxina botulínica en el manejo de la hiperactividad idopática del detrusor refractaria a tratamiento farmacológico

Experiencia de la Fundación Santa Fé

Plata S., Mauricio

Urólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá. mail@mauricioplata.com

Resumen

Objetivo: La toxina botulínica es el mas potente veneno natural que tiene como propiedad bloquear la liberación de acetil colina de la terminal neuronal. Esta propiedad la ha constituido como una herramienta útil para el manejo de los pacientes con vejiga hiperactiva tanto neurogénica como idiopática, teniendo evidencia de nivel I que soporte su uso principalmente en la primera. En pacientes con hiperactividad idiopatica del detrusor no existe hasta el momento un estudio que evalúe la efectividad de la toxina botulínica usando como objetivo principal los desenlaces centrados en el paciente. Este estudio evalúa la efectividad y seguridad de la aplicación de toxina botulínica en una cohorte de pacientes con criterios de hiperactividad idopática del detrusor refractaria a tratamiento farmacológico. **Materiales y métodos:** 21 pacientes con hiperactividad idiopática del detrusor les fue aplicado 100 unidades de Toxina botulínica la cual fue inyectada por vía endoscópica en 20 sitios diferentes en vejiga sin respetar el trígono vesical. El número de micciones, episodios de incontinencia, episodios de urgencia, escala visual análoga, escala de síntomas y calidad de vida OAB-q traducida y validad al español tanto basal, 1 mes, y 6 meses pos tratamiento fueron evaluados. Efectos secundarios y complicaciones también son descritos. **Resultados:** El seguimiento promedio fue de 8 meses (4-12 meses) Se evidencia una disminución en el número de micciones, episodios de urgencia e incontinencia urinaria de urgencia en la visita a las 4 semanas con un aumento en la calidad de vida que se mantiene en el seguimiento a 6 meses. 3 de 8 pacientes seguidos hasta nueve meses demostraron efectividad aun sin disminuir al nivel basal. **Conclusión:** Este estudio demuestra la efectividad y seguridad de la toxina botulínica en el manejo de la hiperactividad idopática del detrusor utilizando desenlaces subjetivos que son la mejor forma de cuantificar el grado de molestia que genera una patología que altera calidad de vida y en la cual no ha habido una adecuada correlación con parámetros duros y objetivos como la urodinamia. Demuestra también como la escogencia adecuada del paciente y la evaluación completa previa a la inyección permiten obtener los resultados mas óptimos.

Palabras clave: vejiga hiperactiva, toxina botulínica, efectividad, seguridad.

Recibido: 29 de agosto de 2008

Aceptado: 17 de noviembre de 2008

Botulinum toxin in the treatment of overactive bladder experience at the Fundacion Santa Fe

Abstract

Objective: Botulinum toxin is one of the most powerful natural poisons, that acts blocking the ACh liberation in the neurons. This property made it useful in the treatment of both neurogenic and idiopathic overactive bladder. There is level I evidence of its utility in the treatment of neurogenic bladder. To our knowledge there are no papers evaluating its utility in patients with idiopathic overactive bladder. We herein evaluate the efficacy and security of the application of botulinum toxin in a cohort of patients with idiopathic overactive bladder who were previously unsuccessfully treated with antimuscarinic drugs.

Methods: 21 patients with idiopathic overactive bladder were treated with 100 units of Botulinum Toxin, that was injected transurethrally in 20 different parts of the bladder, including the trigone. The urinary frequency, incontinence episodes, urgency, symptom scale and quality of life questionnaire were reviewed preoperatively and one and six months alter the procedure. Side effects were also recorded. **Results:** Average follow-up was 8 months (4-12). Urinary frequency, urgency episodes and incontinence decreased on the first visit and quality of life raised. Similar findings were seen in the six month followup. Three of the 8 patients followed for 9 months showed good results. **Conclusions:** This paper shows the efficacy and safety of the use of Botulinum Toxin in the treatment of idiopathic overactive bladder. This is an easy procedure with low morbidity. All these characteristics place the injection as a good alternative for patients with overactive bladder previously treated with anticholinergic drugs with poor outcomes.

Key words: Bladder, overactive, botulinum toxin, efectiveness, safetiness

Introducción

La vejiga hiperactiva es un síndrome clínico caracterizado por urgencia, frecuencia e incontinencia de urgencia, síntomas que pueden estar solos o en combinación en ausencia de factores locales.¹ Estudios poblacionales de prevalencia de la enfermedad la calculan en aproximadamente 15-20% de la población^{2,3,4,5,6,7}. Los antimuscarínicos siguen siendo la primera línea de tratamiento de la hiperactividad vesical⁸. Sin embargo estas medicaciones tienen efectos secundarios que generan tasas de adherencia de solo el 20% a 6 meses de consumo⁹. Adicionalmente 1 de cada 4 pacientes no responde al tratamiento anticolinérgico y es ahí cuando terapias de segunda línea entran a tener un papel protagónico. Los derivados del ají que actúan sobre la vía aferente del reflejo miccional son útiles sin embargo no hay un medicamento comercialmente disponible y estudios comparativos con otros tratamientos de segunda línea han demostrado que

son menos efectivos¹⁰. Otros procedimientos como la rizotomía, miomectomía del detrusor, plastia de aumento vesical son procedimientos invasivos con resultados no siempre óptimos. La estimulación sacra a pesar de no conocer exactamente su mecanismo de acción es una terapia útil sin embargo no está indicada en pacientes con lesiones neurológicas y es un procedimiento costoso que requiere entrenamiento en la técnica y muchas veces no está disponible.

La toxina botulínica es el veneno biológico más potente el cual fue responsable de una intoxicación por salchichas en finales del siglo XVIII en Alemania¹¹. La toxina fue aislada por Van Ermengem en 1897¹². En la actualidad se conocen 7 serotipos de toxina que van de la A a la G siendo la toxina tipo A y B las comercialmente disponibles.

El mecanismo de acción de la toxina es la inhibición de la liberación de acetilcolina en

la Terminal neuronal al inhibir un complejo enzimático necesario para el acople de la vesícula de acetilcolina a la membrana celular. La toxina A además tiene un mecanismo de acción eferente en la terminal neuronal pero también tiene un mecanismo de acción aferente afectando el estímulo sensorial al sistema nervioso central dando un efecto analgésico esto aparentemente mediado por la inhibición de sustancias moduladoras de la sensación de dolor como la sustancia P y el gen relacionado con la calcitonina^{13,14}. De hecho esta es una de las explicaciones por las cuales la urgencia urinaria puede desaparecer en estos pacientes. Apostolidis y cols.¹⁵ demostraron como la toxina botulínica tipo A inhibe la liberación de transmisores neuronales sensoriales y disminuye también los niveles de receptores sensoriales, purinorreceptores en las fibras nerviosas suburoteliales. La toxina ha sido empleada ampliamente en otros campos de la medicina teniendo una aprobación por organismos de regulación para el tratamiento de otras enfermedades pero en urología su uso aun continúa siendo fuera de registro.^{16,17,18}

Desde principios de la década de los 90 la toxina botulínica ha sido utilizada para el tratamiento de la disinergia del esfínter externo en pacientes con vejiga neurogénica^{19,20}. Las primeras inyecciones de toxina para tratar la hiperactividad vesical fueron hechas a finales de los 90 principalmente en pacientes con detrusor hiperactivo neurogénico.^{21,22} Existen experimentos clínicos aleatorizados que demuestran la efectividad comparado con placebo en pacientes con detrusor hiperactivo neurogénico^{23,24} así como en detrusor hiperactivo idiopático.^{25,26,27}

Materiales y Métodos

De enero de 2004 a enero de 2008, 49 pacientes han sido tratados con toxina botulínica para el tratamiento de la hiperactividad vesical. Desde junio de 2005 hasta enero de 2008, 21 pacientes con hiperactividad vesical idiopática fueron ingresados en este estudio observacional analítico de una única institución, único médico tratante. Los pacientes proporcionaron consentimiento informado para la aplicación

de la toxina y conocían de su carácter experimental para el tratamiento de sus síntomas.

Los criterios de inclusión fueron síntomas de hiperactividad vesical según la definición de la Sociedad Internacional de Continencia con confirmación urodinámica de la hiperactividad del detrusor.

Todos los pacientes les fue practicada una cistoscopia así como una citología urinaria sin hallazgos de importancia. Todos los pacientes habían recibido tratamiento anticolinérgico estándar con tolterodina u oxibutinina por mínimo 3 meses en dosis establecida con adherencia superior al 90%. Solo un paciente con glaucoma de ángulo estrecho y contraindicación absoluta para el uso de anticolinérgicos, le fue ofrecida la terapia intravesical con toxina botulínica como primera opción de tratamiento.

Pacientes con miastenia gravis o trastornos de la unión neuromuscular así como pacientes con patología neurológica que afecte el tracto urinario inferior fueron excluidos de este estudio. Obstrucción del tracto urinario por urodinamia también fue un criterio de exclusión. Pacientes con síntomas de incontinencia de esfuerzo fueron incluidas pero la urgencia urinaria debía ser el síntoma predominante.

La evaluación incluyó una historia clínica completa, diario miccional, evaluación de examen físico que incluye evaluación neurológica, urodinamia, uroanálisis, cistoscopia y citología urinaria.

El procedimiento fue realizado en todos los pacientes de manera ambulatoria con anestesia local o local controlada, colocándose 20 ml de xilocaína al 2% sin epinefrina así como xilocaína gel 15 minutos antes de la inyección. En todos los pacientes se realizó una inyección de toxina botulínica 100 unidades ((Botox®, Allergan, Inc., Irvine, California) se diluye la ampolla de toxina en 20 cc de solución salina siguiendo las recomendaciones del fabricante y bajo visión videoendoscópica se realiza la inyección de la toxina utilizando un instrumento 19 fr con lente de 30 grados. Una aguja flexible de inyección endoscópica 23 fr es utilizada para la inyección. La técnica de la inyección involucra 20 sitios en la vejiga sin preservar

el triángulo. Se evita inyecciones hacia el domo vesical por el riesgo de inyección extravesical. Se realiza profilaxis antibiótica en 3 dosis con cefalosporina de primera generación. Se deja un catéter de foley por 12-18 horas en la mayoría de los pacientes.

Se realiza seguimiento clínico a la semana 1, 4 semanas y 24 semanas.

Los parámetros evaluados son la frecuencia urinaria diurna, nocturna, episodios de incontinencia diarios, se utiliza una escala de severidad subjetiva de incontinencia urinaria según la opinión del paciente (leve, moderada, severa) y la condición vesical es evaluada utilizando la escala de percepción de la condición vesical (PPBC). La severidad de los síntomas así como la calidad de vida fue evaluada utilizando un instrumento traducido y validado al español conocido como el OAB-q recibiendo aprobación de sus autores para su utilización.

La información es tabulada en la base de datos access y posteriormente la información es analizada utilizando el paquete estadístico Stata 8.0

Asumiendo una distribución libre, se utiliza estadística no paramétrica para comparación entre variables. La comparación entre los datos basales, 4 semanas y seis meses para todas las variables fueron analizados utilizando la prueba de rangos con signo de Wilcoxon que asume comparaciones pareadas en cada individuo y no en toda la muestra al igual que los datos categóricos utilizando el estadístico de McNemar.

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue 67 años (DE+/-13.42). Las características generales de la muestra pueden ser vistas en la tabla 1. El tiempo promedio en anticolinérgicos fue de 12.68 meses (DE +7.3). Solo un paciente no recibe anticolinérgicos y pasa directamente a inyección por antecedente de glaucoma de ángulo estrecho y contraindicación absoluta para su uso. El tipo de anticolinérgico empleado fue tolterodina en el 65% de los casos y oxibutinina en el 35% restante.

Tabla 1. Características generales de la población

Edad promedio	67 Años	39-82	
Sexo	Masculino	5	
	Femenino	16	
Tiempo promedio en Anticolinérgicos	12.68 Meses	0-24	
Severidad de la incontinencia			
	Leve	1	4.70%
	Moderada	4	19%
	Severa	16	76.20%

El número promedio de micciones al día antes de la inyección de Toxina botulínica era de 11.8 (DE+/-3.03). En la noche de 2.8 veces (DE +1.32). Se reduce a 7.3 veces (DE+/- 2.05) a las 4 semanas y 10.1 veces (DE+/- 2.9) a los 6 meses. ($p < 0.007$)

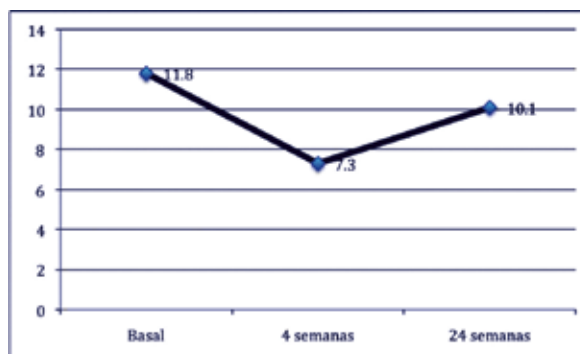


Gráfico 1. Cambio en el número de micciones posterior a la inyección con toxina botulínica.

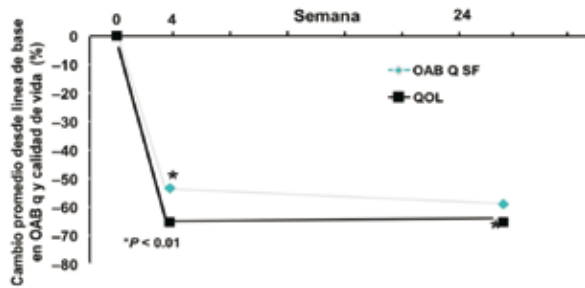
El número de episodios de incontinencia al día era de 3.06 (DE +/- 2.35). Posterior a la inyección, este reduce a las 4 semanas a 0.26 (DE+/-0.59) y 24 semanas 2.3 veces (DE+/-2.98) datos estadísticamente significativos ($p = 0.073$)

La cuantificación de síntomas utilizando el OABQ SF demuestra una disminución en la sintomatología de casi un 67% la cual se mantiene a los 6 meses en aproximadamente un 62% ($p = 0.005$)

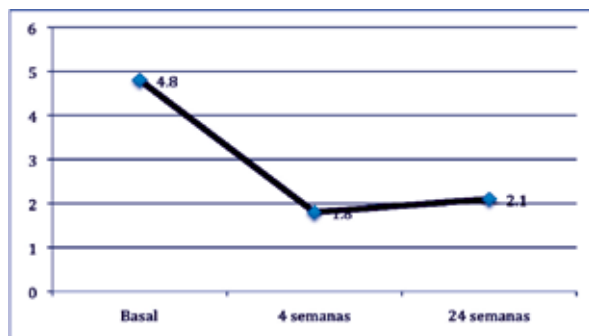
La calidad de vida demuestra un valor ponderado de 0.46 aumentando a 0.83 y 0.79 a la semana 4 y semana 24 respectivamente ($p = 0.005$). Un aumento mínimo de 30 puntos ocurre en todos los pacientes.

El índice de percepción del paciente de la condición vesical era de 4.8 (DE+/-0.77) basal. Disminuye a 1.8 (DE+/-1.09) a la semana 4 y

se mantiene en 2.1 (DE+ 1.4) a los 6 meses ($p=0.0024$)



Gráfica 2. Índice de percepción de condición vesical. Dato antes de la inyección, 4 semanas y 24 semanas posterior a la inyección



La escala visual análoga de percepción de bienestar pasa de 25 (DE +8.2) a 82.33 (DE 10.15) a los 6 meses.

No hubo complicaciones relacionadas con la inyección. Después del retiro de catéter solo un paciente presentó un residuo posmiccional significativo que amerita cateterismo intermitente por 2 semanas. Este mismo paciente de sexo masculino reporta dificultad miccional y síntomas urinarios obstructivos por 6 meses.

Discusión

Los síntomas del tracto urinario bajo (SUB), son un síndrome clínico caracterizado por síntomas tanto de almacenamiento de la orina (irritativos) como síntomas de evacuación urinaria (obstructivos). Los síntomas irritativos ocurren hasta en el 50% de los pacientes y de hecho hasta un 40% de pacientes pueden persistir con ellos después de un tratamiento.²⁸ Los anticolinérgicos son medicamentos que actúan bloqueando el receptor muscarínico en el músculo detrusor y en otros sitios del cuerpo impidiendo la acción de la acetil colina que genera contracción vesical. Estas sustancias

no son selectivos por el músculo detrusor de allí que ocurran efectos secundarios en otros órganos. Han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de los síntomas de vejiga hiperactiva no asociada a obstrucción del tracto urinario (población femenina, hombres jóvenes y población pediátrica)²⁹.

La efectividad de la toxina botulínica en pacientes con hiperactividad del detrusor tanto neurogénica como idiopática refractaria a tratamiento farmacológico, ha sido previamente demostrada^{30,31,32,33,34}. Sin embargo la dosis, dilución y sitio de inyección aun son materia de debate. Este estudio observacional descriptivo demuestra la efectividad medida como un desenlace reportado por el paciente utilizando una escala internacional traducida y validada al español conocida como el OAB-q en su forma corta³⁵. Adicionalmente se evalúa la calidad de vida utilizando la escala de calidad de vida de este mismo instrumento y la percepción dada por el paciente tanto con cuestionario como con una escala visual análoga. Hasta el momento es la primera publicación utilizando parámetros no urodinámicos que demuestran la efectividad de la toxina botulínica en una cohorte de pacientes con hiperactividad idiopática del detrusor. Se demuestra actuando el paciente como su propio control una diferencia estadística y clínicamente significativa en los parámetros como sintomatología y calidad de vida en el seguimiento a 6 meses.

Sahai y cols. en 34 pacientes con hiperactividad idiopática aleatorizadas a toxina botulínica intravesical Vs placebo demuestra cambios en parámetros urodinámicos como presión del detrusor máxima y capacidad cistométrica así como una disminución de la urgencia, frecuencia e incontinencia de urgencia datos clínicos y estadísticamente significativos.

Rapp y cols evalúan la efectividad de la toxina botulínica en hiperactividad idiopática tomando como desenlace el resultado de un cuestionario de calidad de vida UDI (urinary distress inventory) encuentran una reducción significativa de la hiperactividad comparando basal, 3 meses y seis meses post inyección. 34% de los pacientes resuelven completamente sus síntomas y un 26% adicional mejoran³⁶.

El sitio de la inyección también ha sido evaluado. Kuo y cols. compara la efectividad de la inyección en detrusor, suburoteial y en la base vesical en 45 pacientes con hiperactividad idiopática. No se encontró ninguna diferencia importante a seis meses de la inyección entre la inyección suburotelial e intradetrusor. La inyección en la base vesical mejora los síntomas pero no aumenta la capacidad vesical¹⁸.

Uno de los puntos fundamentales en hiperactividad idiopática del detrusor es la dosis de toxina utilizada la cual es mucho más baja a la utilizada en vejiga hiperactiva de origen neurogénico. En este estudio se evalúa una dosis estándar de toxina de 10 unidades (1 vial). Otros autores han utilizado esquemas similares³⁷.

Una de las limitaciones importantes de este estudio es su diseño de investigación. Es un estudio observacional analítico con los sesgos que de él se pueden derivar. Es sin embargo, una estrategia de investigación que permite plantear hipótesis a través de diseños más fuertes y con control de sesgos como lo es un experimento clínico aleatorizado pero tiene la utilidad de mostrar el comportamiento de una terapia novedosa en una población de por sí limitada en esquemas terapéuticos constituyéndose así en una opción terapéutica válida.

Desde el punto de vista económico no existe un estudio de costos formal que compare esta opción con otras terapias de segunda línea. Involucrar el peso que económico además de la efectividad de una terapia es útil para definir políticas del cuidado de la salud.

Conclusión

Los resultados claramente demuestran que la inyección de toxina botulínica es una alternativa efectiva en pacientes con hiperactividad vesical idiopática. Es un procedimiento seguro con mínima morbilidad y facilidad en su aplicación lo que lo constituye en una opción viable en pacientes con hiperactividad del detrusor refractaria a tratamiento anticolinérgico.

Referencias

- 1 Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Vn Kerrebroek P, Victor A and Wein A. The standardisation of Terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub comitee of the international continence society . *Neurourol and Urodyn* 21:167,2002
- 2 Stewart WF et al. *World J Urol.* 2003;20:327-36
- 3 Andersson SO, Rashidkhani B, Karlberg L, Wolk A, Johansson JE. Prevalence of lower urinary tract symptoms in men aged 45–79 years: a population-based study of 40000 Swedish men. *BJU Int* 2004;94:327–31.[20]
- 4 Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int* 2004;93:324–30.
- 5 Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they administered on I-PSS scores in a large BPH patient managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760–6.
- 6 Temml C, Heidler S, Pohnholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005;48:622–7.
- 7 Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJU Int* 2005;96:1314–8.
- 8 Andersson KE, Appell R, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence (Edition 2005) 3rd International Consultation on Incontinence.* Plymouth, UK: Health Publications Ltd; 2005:809-854.
- 9 Kelleher CJ *Br J obstet and Gynaecol* 104:988, 1997
- 10 Chancellor, M. B. and de Groat, W. C.: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol*, 162: 3, 1999
- 11 J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis vol.11 no.4 Botucatu Oct./Dec. 2005
- 12 Arnon, S. S., Schechter, R., Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S. et al: Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*, 285: 1059, 2001
- 13 Rajkumar, G. N. and Conn, I. G.: Botulinum toxin: a new dimension in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Urology*, 64: 2, 2004
- 14 Durham, P. L. and Cady, R: Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache*, 44: 35, 2004
- 15 Apostolidis, A., Popat, R., Yiangou, Y., Cockayne, D., Ford, A. P. D., Davis, J. B. et al: Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol*, 174: 977, 2005
- 16 Cheshire, W. P., Abashian, S. W. and Mann, J. D.: Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain*, 59:65, 1994
- 17 Silberstein, S., Mathew, N., Saper, J. and Jenkins, S.: Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*, 40: 445, 2000
- 18 Tsui, J. K., Eisen, A., Stoessl, A. J., Calne, S. and Calne, D. B.: Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*, 2: 245, 1986

- 19 Dykstra, D. D. and Sidi, A.: Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil*, 71: 24, 1990
- 20 Schurch, B., Hauri, D., Rodic, B., Curt, A., Meyer, M. and Rossier, A. B.: Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol*, 155: 1023, 1996
- 21 Schurch, B., Stohrer, M., Kramer, G., Schmid, D. M., Gaul, G. and Hauri, D.: Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, 164: 692, 2000
- 22 Chancellor, M. B. and Smith, C. P.: One surgeon's experience in 50 patients with botulinum toxin injection into the bladder and urethra. *J Urol*, suppl., 167: 249, abstract 981, 2002
- 23 Schurch B, De Seze M, Denys p et al botulinum toxin Tye A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: Results of a single treatment, randomized, placebo controlled, six months study *Jurol* 174: 196, 2005
- 24 Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, Lafolie P. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(4):335-40.
- 25 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
- 26 Kuo HC Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1359-63. Epub 2007 Aug 16.
- 27 Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, Shah PJ, Malone-Lee J 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 1877
- 28 Price DA, Ramsden PD, Stobbart D. The unstable bladder and prostatectomy. *Br J Urol*. 52: 529, 1980
- 29 Van Kerrebroeck P. *Urology*.57:414, 2001
- 30 Schurch B, De Seze M, Denys P, 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;174:196-200.
- 31 Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum- A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2004;45:510-515.
- 32 Bagi P, Beiring-Sorensen F. Botulinum toxin A for treatment of neurogenic detrusor overactivity and incontinence in patients with spinal cord lesions. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:495-498
- 33 Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology*. 2004;63:868-872.
- 34 Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, et al. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol*. 2005;174:984-989.
- 35 <http://www.oabq.com/>
- 36 Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, et al. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology*. 2004;63:1071-1075.
- 37 Schmid DM, Sauermann P, Werner 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;176:177-185.