

Botuliini auttaa myös urologisissa ongelmissa

Botuliini on voimakkain tunnettu hermomyrkky. Hoitokäytössä se on ollut jo 30 vuotta. Sitä käytetään pääasiassa neurologisten potilaiden hoidossa, mutta myös urologiset ja gastroenterologiset potilaat voivat hyötyä siitä. Urologiassa botuliinia voidaan käyttää virtsarakon yliaktiivisuuden hoidossa, kun tavanomaiset keinot eivät riittävästi auta. Myös rakon ja eturauhasen alueen kiputiloja samoin kuin rakon tyhjenemishäiriöitä voidaan hoitaa botuliinilla menestyksekkäästi. Virallisia urologisia käyttöaiheita botuliinin käytölle ei kuitenkaan vielä ole. Botuliinin käyttöön voi liittyä vakaviakin haittavaikutuksia, mutta yleensä hoito on hyvin siedettyä ja haitat rajoittuvat virtsateiden alueelle ja ovat ennustettavia.

Botuliini on anaerobisen *Clostridium botulinum* -bakteerin tuote. Se on voimakkain tunnettu hermomyrkky. Verenkierron mukana toksiini kulkeutuu motorisiin hermo-lihasliitoksiin, joissa se estää asetyylikoliinin vapautumisen ja aiheuttaa siten lihasten velttohalvauksen, jota kutsutaan botulismiksi. 1800-luvun alkupuolella tarkasti kuvatun ruokamyrkytyksen aiheuttajaksi botuliini tunnistettiin vuonna 1895 (Lu ja Lippitz 2009).

Botuliinia esiintyy seitsemää eri serotyyppiä, jotka on nimetty aakkosin A–G. Serotyyppejä A ja B käytetään hoitoon. Botuliini A estää irreversiibelistä SNAP-25-molekylien toiminnan (KUVA 1), ja hermopäätteen toiminnan palautuminen vaatii uusien proteiinien muodostumisen. Lihasten hermopäätteissä lääkevaikutus on huipussaan noin 100 tunnin kuluttua ruiskutuksen jälkeen ja toiminnan

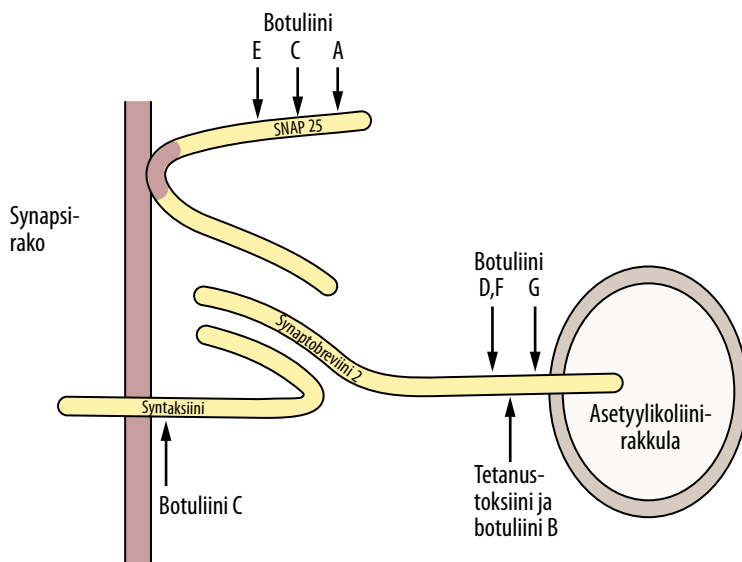
palautuminen alkaa noin kahdeksan viikon kuluttua (Schulte-Mattler 2008).

Botuliinin kliininen käyttö alkoi karsastuksen hoidolla (Scott 1980). Lupaavien tulosten jälkeen käyttö on laajentunut kymmeniin eri aiheisiin erityisesti neurologisissa ongelmissa (luomi- ja hemifasiaalispasmi, tortikollis, vartalon lihasdystoniati sekä amyotrofiseen lateraaliskleroosiin (ALS) ja Parkinsonin tautiin liittyvä liiallinen syljeneritys). Gastroenterologiassa botuliinia on käytetty ainakin anaalifissuuran, anismuksen, akalasian, Hirschsprungin taudin ja Oddin sfinkterin spasmien hoidossa. Liikahikoilu on botuliinin virallinen käyttöaihe joissakin maissa (Lu ja Lippitz 2009). Kosmeettisissa hoidoissa sitä käytetään valtavasti: Yhdysvalloissa botuliinilla suoritettiin vuonna 2008 viisi miljoonaa kosmeettista toimenpidettä. (www.plasticsurgery.org/Media/Press_Kits/Procedural_Statistics.html).

Botuliini A:n käyttö urologiassa

Botuliini A:n käytölle urologisissa toimenpiteissä ei ole toistaiseksi virallisesti hyväksytyjä käyttöaiheita. Cochrane-katsaus vuodelta 2007 (Duthie ym.) pitää hoitoa lupaavana yliaktiivisen virtsarakon oireista kärsiville aikuisille. Uuden tutkimustiedon valossa on odotettavissa botuliini A:n saaminen ainakin virtsarakon seinämälihakseen (m. detrusor) neurogeenisen ja mahdollisesti myös idiopaattisen yliaktiivisuuden hoidon viralliseksi käyttöaiheeksi. Virtsarakon ja sfinkterin alueelle annettuja ruiskeita käytetään myös lastenurologiassa. Botuliini A:n käyttö aikuisurologiassa Suomessa alkoi OYS:ssa joulukuussa 2001, ja käyttö on sen jälkeen laajentunut koko maahan useimmat keskussairaalat mukaan luettuna.





KUVA 1. Botuliinitoksiinien ja tetanustoksiinin vaikutusmekanismit motorisessa hermopääteessä. Botuliinitoksiinit vapautuvat bakteerisolusta inaktiivisina 140–170 kDa:n kokoisina polypeptideinä. Näitten proteiinien pilkkoutuessa syntyy varsinainen toksinen 50 kDa:n muoto. Botuliini A sitoutuu spesifisesti kolinergisiin hermopääteisiin. Eri botuliiniserotyyppien ja tetanustoksiinin vaikutuskohdat on esitetty nuolilla. Synaptobreviini 2 -proteiini on osittain asetyylikoliinirakkulan sisällä. Syntaksiiniproteiini läpäisee hermosolun. SNAP-25-proteiini on kiinnittynyt presynaptiseen solukalvoon. Toksiinien vaikutuksessa synaptobreviini 2:n, syntaksiinin ja SNAP-25:n muodostama kompleksi hajoaa ja asetyylikoliinirakkulan eksosytoosi synapsiseen rakkoon estyy. Mukailtu Rosseton ym. (2001) artikkelista.

Detrusor-lihaksen ja sfinkterin dyssynergiassa (DSD) virtsaputken sulkijamekanismi ei aukea rakon supistuessa, mikä johtaa rakkopaineen nousuun ja munuaisten vaurioitumisen riskiin tilanteen pitkittyessä. DSD on merkittävä rakon tyhjenemistä haittaava tila erityisesti kaula- ja rintarangan alueelle paikantuvan selkäydinvamman jälkeen. DSD:tä esiintyy myös MS-taudissa.

Botuliini A:n urologinen käyttö alkoi selkäydinvammaisten potilaiden sulkijalihakseen DSD:n hoitamiseksi annetuilla ruiskeilla (Dykstra ym. 1988). Suurin osa DSD-potilaista pärjää mainiosti omatoimisella toistokattroinnilla, johon voidaan liittää antikolinerginen lääkitys. Mikäli toistokattrointi ei jostakin syystä onnistu tai munuaisten toiminta on vaarassa siitä huolimatta tai potilaalla on vaikea autonominen dysrefleksia, botuliiniruiskeita sulkijalihakseen voidaan käyttää sulkijalihakseen mekaanisen katkaisun (sfinkterotomia) vaihtoehtona tai sitä edeltävänä hoitomuotona.

2512

Virtsarakon seinämälihaksen yliaktiivisuus voidaan jakaa neurogeeniseen ja idiopaattiseen muotoon. Neurogeeninen muoto aiheutuu hermoston viasta tai toimintahäiriöstä, joista yleisimpiä ovat aivotasolla verenkiertohäiriöiden ja verenvuotojen jälkitilat, parkinsonismi, Alzheimerin tauti, vammat, MS-tauti sekä selkäytimen tasolla vammat ja infektiot ja perifeerisemmin diabeettinen neuropatia. Idiopaattisessa muodossa ei ole osoitettavissa neurologista syytä.

Virtsarakon seinämälihaksen neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidossa botuliini A:ta on käytetty noin kymmenen vuotta (Schurch ym. 2000 ja 2005). Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että hoito lisää rakon kapasiteettia (vetoisuutta), vähentää virtsankarkailua ja parantaa elämänlaatua (da Silva ja Cruz 2009). Yhdestä hoitokerrasta on saatu keskimäärin ainakin kahdeksan kuukauden vasteita, ja uudesta hoidosta vaikuttaa olevan useimmiten vastaavaa hyötyä (Apostolidis ym. 2009).

Virtsarakon seinämälihaksen idiopaattisen

yliaktiivisuuden hoitoa on tutkittu avointen tutkimusasetelmien lisäksi tiettävästi kolmessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, ja niissä on saatu hyvä kliininen ja objektiivinenkin vaste (Sahai ym. 2007, Brubaker ym. 2008, Flynn ym. 2009).

Virtsarakon seinämälihaksen yliaktiivisuuden hoidossa asetyylikoliinin vapautumisen esto ei ilmeisesti ole botuliinin ainoa vaikutusmekanismi, sillä botuliini A estää myös neuroptidien vapautumista nosiseptiivisista afferenteista C-säikeistä (Ilie ja Chancellor 2009, da Silva ja Cruz 2009).

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoito. Botuliini A:n ruiskutus koe-eläimen eturauhaseen on aiheuttanut eturauhasen pienenemistä, atrofiaa ja apoptoosia. Botuliini A saattaa vaikuttaa myös sympaattisen hermoston kautta välittyviin signaaleihin, joilla on arveltu olevan merkitystä eturauhasen koon säätelyssä. Eturauhasen suurentuman aiheuttamassa tukoksessa voidaan erottaa dynaaminen ja staattinen komponentti, joista edellisessä on kyse eturauhasen sileälihaksen tonuksen vaihtelusta, kun taas jälkimmäisen aiheuttaa eturauhasen suureneminen. Botuliinin uskotaan vaikuttavan suotuisasti sekä staattiseen että dynaamiseen komponenttiin. Botuliini A:ta on tutkittu ainakin 16 tutkimuksessa sekä oireisen liikakasvun että liikakasvusta aiheutuvan virtsaamisen hoidossa (Oeconomou ja Madersbacher 2010). Eturauhasen hyvänlaatuisesta liikakasvusta seuranneen virtsaamisen hoidossa kymmenen potilaan aineistossa kaikki pystyivät virtsaamaan normaalisti kahden viikon kuluttua hoidon jälkeen. Tulos säilyi ainakin yhdeksän kuukautta (Kuo 2005). Toisessa tutkimuksessa 21:stä kestopatetrin varassa olleesta potilaasta 16 kykeni virtsaamaan kuukauden kuluttua botuliinin ruiskutuksesta, ja hoidon tulos oli säilynyt 18 kuukauden kuluttua (Silva ym. 2009).

Kroonisen eturauhastulehduksen ja lantion alueen kroonisen kiputilan hoito. Botuliinin käytöstä kroonisen eturauhastulehduksen hoidossa on julkaistu vain vähän tutkimuksia. Lantion alueen kroonisesta kiputilasta kärsivät miehet ovat hyötäneet ainakin lyhytaikaisesti sulkijalihaksen alueelle annetuista botuliini-

ruiskeista. Ensimmäisen julkaistun tapauselostuksen mukaan kolmelle neljästä hoidetusta miehestä saatiin ainakin vuoden kestänyt vaste. Heille annettiin sulkijalihaksen alueelle yhteen kohtaan yksi ruiske välilihan kautta (Maria ym. 1998). Toisessa sarjassa hoidettiin 11 lantion alueen kroonisesta kiputilasta kärsinyttä miestä virtsaputken kautta sulkijalihaksen viereen annetuilla botuliiniruiskeilla (Zermann ym. 2000). Yhdessä julkaisussa mainitaan eturauhasen sisään annetun botuliinin helpottaneen vaivoja useissa tapauksissa (Chancellor 2010).

Interstitiaalisen kystiitin ja kivuliaan rakon hoidossa botuliiniruiskeita on annettu virtsarakon pohjaan ja virtsarakon kolmion (trigonum vesicae) alueelle. Italialaisessa tutkimuksessa hoidettiin 14 potilasta ruiskuttamalla 200 yksikköä botuliini A:ta rakon pohjan ja kolmion alueelle. Kaksitoista heistä hyötyi subjektiivisesti ja kipuvasteikolla mitattuna myös objektiivisesti hoidosta kolmen kuukauden seuranta-aikana (Giannantoni ym. 2006). Kuon ja Chancellorin (2009) satunnaistetussa tutkimuksessa 100 yksikön botuliini A -ruiskeet virtsarakkoon ja kaksi viikkoa sen jälkeen tehty virtsarakon venytys nesteellä (hydrodistensio) auttoivat merkittävästi paremmin kivuliaan rakon ja interstitiaalisen kystiitin oireisiin ja rakon tilavuus kasvoi verrattuna pelkkään rakon venytykseen. Lisäksi 30 %:lla botuliiniruiskeita saaneista suotuisa vaste jatkui vielä kahden vuoden kuluttua. Pelkällä rakon venytyksellä hoidetuilla osuus oli vain 7 %. Botuliini A -ruiskeet helpottavat merkittävästi kipua ja vähentävät lihasjännitystä myös lantionpohjan lihasten spasmin aiheuttaman kivun hoidossa (Abbott ym. 2006).

Tyhjennysoireita (virtsaantulon viipyminen, heikentynyt virtsasuihku, ponnistuksen tarve virtsatessa, virtsauksen keskeytyminen, vajaan tyhjentyminen tunne ja virtsaampi) voivat aiheuttaa eturauhasesta johtuva ulosvirtauskanavan ahtauma taikka rakon kaulan, virtsaputken tai virtsaputken sulkijalihaksen toimintahäiriö.

Tyhjennysoireista kärsiviä miehiä, joiden eturauhanen ei ole suurentunut, voidaan yrittää hoitaa ensisijaisesti alfasalpaajilla. Chenin

ym. (2009) pienellä potilasmäärällä tehdyssä tutkimuksessa huonosti supistuvaa rakkoa hoidettiin ruiskuttamalla botuliini A:ta virtsarakon kolmioon, virtsaputkeen eturauhasen kohdalla ja sulkijalihakseen. Oireet helpottivat, virtsan huippuvirtaama parani, rakon vetoisuus kasvoi ja jäännösvirtsamäärä pieni, ja tulokset säilyivät ainakin osittain kuuden kuukauden seurannassa. Toisessa tutkimuksessa (Kuo 2007b) oli mukana 27 potilasta, joilla oli huonosti supistuva virtsarakko. Virtsaputken alueelle annetun botuliini A -ruiskeen jälkeen 13 potilaan rakon tyhjeneminen parani. Näistä viidellä potilaalla vaste oli säilynyt vuoden kuluttua.

Lastenurologiassa virtsarakon seinämälihaksen idiopaattista yliaktiivisuutta hoidettaessa on saatu vähintään vuoden kestänyt hyvä vaste 70 %:lle yhden botuliini A -ruiskeen jälkeen. Seinämälihaksen neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidossa botuliiniruiskeet ovat osoittautuneet hyväksi vaihtoehdoksi peruuttamattomille kirurgisille toimenpiteille. DSD:stä kärsivillä lapsilla sulkijalihakseen annetut botuliiniruiskeet tehoavat yhtä lailla kuin aikuisillakin (DasGupta ja Murphy 2009).

Ruiskutustekniikka

Käytettävä lääkeaine. Botuliini A:ta on Suomessa saatavissa ihmiskäyttöön kauppanimillä Botox (Allergan), Dysport (Ipsen), Xeomin (Merz Pharmaceuticals), Vistabel (Allergan) ja Azzalure (Ipsen) (www.fimea.fi). Urologisissa tutkimuksissa on käytetty enimmäkseen Botoxia ja vähäisemmässä määrin Dysportia (Apostolidis ym. 2009, da Silva ja Cruz 2009). Eri valmisteiden annokset eivät ole samoja, eikä esim. Botoxin ja Dysportin annossuhteesta ole selvää näyttöä. Dysportin sopiva annos näyttäisi olevan 3–4-kertainen Botoxiin verrattuna (Wohlfarth ym. 2009). Botox toimitetaan kuivattuna jauheena, joka liuotetaan steriiliin keittosuolaliuokseen ennen käyttöä. Tämän jälkeen liuos tulisi käyttää neljän tunnin kuluessa. Sadan yksikön annos Botoxia maksaa 271 € (elokuu 2010). Tässä kirjoituksessa mainitut annokset ovat Botox-annoksia.



KUVA 2. Botuliinin ruiskutus virtsarakon seinämään. Yläkuvassa virtsarakon seinämän ruiskutuksessa käytettävä endoskooppinen neula kystoskoopin kautta katsottuna. Keskellä kuva ruiskutuksen aikana. Neula on virtsarakon seinämän sisällä. Alimmassa kuvassa näkyy pieni, merkityksetön virtsarakon seinämän sisäinen verenpurkauma (keskellä) neulanpiston seurauksena ja pistokohdassa pieni verihyytymä.

YDINASIAT

- ▶ Botuliiniruiskeet ovat virtsarakon yliaktiivisuuden tehokas hoito, kun tavanomainen lääkehoito ei riitä.
- ▶ Hoito voidaan antaa paikallispuudutuksessa.
- ▶ Virtsarakon alueen ruiskeisiin liittyy virtsaummen vaara, minkä vuoksi on oltava mahdollisuus toistokatetrintiin.
- ▶ Botuliinille ei vielä ole virallisia urologisia käyttöaiheita.

Ruiskutus virtsarakon seinämään tehdään kystoskoopin (jäykkä tai taipuisa) kautta endoskooppisella neulalla (KUVA 2). Toimenpide voidaan suorittaa rakonsisäisen lidokaiiniinstillaatiopuudutuksen jälkeen, joka on käytännössä osoittautunut riittäväksi kivunlievitykseksi. Rutiinitekniikassa annetaan 300 yksikköä botuliini A:ta liuotettuna yhteensä 30 ml:aan steriiliä keittosuolaa (liuoksessa 10 yksikköä/ml) 30 eri kohtaan virtsarakon seinämälihakseen mutta ei rakon pohjaan (Schurch ym. 2000). Virtsaummen välttämiseksi seinämälihaksen idiopaattisen yliaktiivisuuden hoito kannattaa aloittaa pienemällä, 100–200 yksikön annoksella. Vaste on säilynyt yhtä hyvin seinämälihaksen sisään ja limakalvon alle annettujen ruiskeiden jälkeen. Rakon pohjaan annetut ruiskeet eivät ole altistaneet vesikoureteraaliseen takaisinvirtaukselle (Kuo 2007a). Selviä eroja ei ole havaittu eri tutkimuksissa käytettyjen 100–300 yksikön annoksien, 10–40 ruiskutuspaikan ja 0,1–1 ml:n ruiskutustilavuuksien välillä (INTERNET-



OHEISAINEISTO).

Ruiskutus eturauhaseen. Botuliinia on ruiskutettu eturauhaseen välilihan, peräsuolen ja virtsaputken kautta. Ruiskeet voidaan ohjata oikeaan paikkaan kystoskoopin avulla tai kaihakuvausohjauksessa peräsuolianturia käyttäen. Eri tutkimuksissa ruiskutuspaikkojen lukumäärä on vaihdellut yhdestä neljään kummankin lohkon alueelle. Ruiskutettu tilavuus on tutkimuksissa ollut yhteensä 2–20 ml eturauhasen alueelle ja botuliini A:n annos 100–600 yksikköä. Yleensä on kuitenkin käytetty 100–200 yksikön annoksia. Toimenpiteitä on tehty yleisanestesiassa, paikallispuudutuksessa ja ilman anestesiaa. Katetria on toimenpiteen jälkeen pidetty päivästä kuukauteen (Oeconomou ja Madersbacher 2010).

Virtsaputken sulkijalihaksen alueelle ruiskutukset voidaan suorittaa virtsaputken, virtsaputken viereisen kudoksen tai välilihan kautta. Injektiot voidaan ohjata oikeaan paikkaa kystoskoopin kautta käyttäen apuna tähytyksen aikana myös EMG-anturia tai kaihakuvausohjauksessa. Yleensä käytetään 100 yksikköä Botoxia liuotettuna 4 ml:aan steriiliä keittosuolaliuosta, ja ruiskeet annetaan neljään

kohtaan. Myös ruiskutuksia vain yhteen kohtaan on kuvattu (Apostolidis ym. 2009).

Haittavaikutukset

Botuliinihoito on yleensä hyvin siedettyä. Yleisiä paikallisreaktioita ihon kautta annettujen ruiskeiden jälkeen ovat kipu, turvotus, punoitus, verenpurkauma, päänsärky ja lyhytkestoinen hyperestesia. Systemisiä haittoja ovat pahoinvointi, heikotus, sairauden tunne, flussankaltaiset oireet, ihottuma ja metallin maku suussa. Kahden potilaan tiedetään saaneen allergisen reaktion botuliini A:sta. Botuliini B:llä on enemmän autonomisia haittavaikutuksia, kuten suun kuivuus, vähentynyt hikoilu, nielemisvaikeudet, ummetus, närästys, virtsaamisvaikeudet, silmien sidekalvon ärsytys ja näön tarkentamisen häiriöt (Lu ja Lippitz 2009). Botuliini A:n terapeuttiseen käyttöön on liitetty 217 vakavaa haittatapah-tumaa ja 28 kuolemaa vuonna 2005 tehdyssä tutkimuksessa (Cote ym. 2005). Kuitenkaan syy-yhteyttä botuliini A:n käyttöön ei ole erikseen osoitettu näissäkään tapauksissa. Neurologisissa käyttöaiheissa ongelmat liittyvät lähinnä hoidetun lihaksen liialliseen heikkouteen, läheisten lihasten epätarkoituksenmukaiseen heikkouteen sekä läheisten sylki- ja kyynelrauhasten toiminnan heikkenemiseen. Viidellä potilaalla on raportoitu lievä botulismin kuva, joka on korjaantunut täysin. Lisäksi

2515

yhdeksänvuotiaalle pojalle kehittyi hengitysvajaus alanielun painuessa kokoon jalkojen lihaksiin annettujen botuliini A -ruiskeiden jälkeen (Schulte-Mattler 2008).

Urologisen käytön haittavaikutukset. Virtsarakon seinämään tehdyn lääkeaineruiskutuksen jälkeen on todettu ohimenevää verivirtsaisuutta ja virtsatieinfektioita. Myös ohimenevää yläraajojen heikkoutta on raportoitu (da Silva ja Cruz 2009). Toistokatetrointeja vaativa virtsaumpi tai rakon tyhjenemisen heikkeneminen näyttävät olevan merkittäviä ongelmia virtsarakon seinämälihaksen neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä. Sahain ym. (2007) aineistossa jopa 37,5 % tarvitsi toistokatetrointia hoidon jälkeen. Potilaita tulee informoida asiasta etukäteen. Virtsaummen riski näyttää olevan suurempi käytettäessä isompia botuliini A -annoksia. Huomattava osa virtsarakon seinämälihaksen neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivistä katetroi jo ennen hoitoja, ja eri tutkimuksissa on käytetty erilaisia jäännösvirtsamääriä virtsaummen kriteerinä. Niinpä virtsaummen esiintymisestä on vaikea esittää tarkkoja lukuja (Shaban ja Drake 2008). Virtsaummen riski on ilmeisesti kuitenkin erityisesti suurentunut MS-potilailla (Kalsi ym. 2007). Botuliini A -ruiskeiden ei ole havaittu aiheuttavan histologisia muutoksia virtsarakon seinämään tai vaikuttavan kystometrialla mitattavaan rakon complianssiin (da Silva ja Cruz 2009).

Eturauhaseen annettujen ruiskeiden jälkeen on todettu verivirtsaisuutta, dysuriaa, akuutteja lisäkestulehduksia sekä akuutteja eturauhastulehduksia ja virtsaumpea (Oeconomou ja Madersbacher 2010).

Vasta-ainemuodostus. Immunisoituminen botuliinille voi seurata käytettäessä suurempia annoksia botuliini A:ta ja erityisesti tiheään toistettujen injektioiden jälkeen, minkä vuoksi injektioiden väli pitäisi olla vähintään kahdeksan viikkoa. Immunisoituminen on kuitenkin harvinaista (alle 1 %). Sen esiintyessä voi-

daan kokeilla toista botuliini A -valmistetta, vaikkakin siirtyminen botuliini B:n käyttöön voisi periaatteessa olla hoidon tehokkuuden kannalta järkevämpää (Schulte-Mattler 2008). Luotettavaa näyttöä botuliini B:n käytöstä urologiassa ei kuitenkaan vielä ole (da Silva ja Cruz 2009).

Lopuksi

Botuliinihoidosta näyttävät hyötyvän erityisesti potilaat, joiden virtsarakon yliaktiivisuutta ei saada tavanomaisilla lääkehoidoilla rauhoittumaan. Hoidon tehon loppuessa lääkeruiskutukset voidaan uusida. Kysymyksiä, jotka vaativat lisää eteneviä vertailututkimuksia, ovat botuliinin optimaalinen annos, ruiskutuskohtien lukumäärä ja sijainti, ruiskeiden vaikutus virtsarakon seinämälihakseen tai limakalvon alle annettaessa sekä ruiskutettava tilavuus (Eccleston ja Woolley 2008, da Silva ja Cruz 2009). Eturauhaseen alueella ja kivun hoidossa botuliinin käyttö on vielä kokeellista. Urologia kannattaa konsultoida erityisesti elämänlaatua huonontavista tiheävirtsaisuusoireista tai virtsankarkailusta, kun omat konstit loppuvat. Botuliiniruiskeiden lisäksi voidaan harkita virtsarakon nestevenytystä, rakonsäisiä lääkeainehuuhteluita, neuromodulaatio-testausta tai potilaille raskaimpana toimenpiteenä kystoplastia-leikkausta. Siinä rakkoon liitetään suolesta eristetty osa tai rakko korvataan osittain tai kokonaan suolesta eristetyllä osalla. ■

MARKKU VAARALA, LT, urologi

PEKKA HELLSTRÖM, dosentti, urologi,
osastonylilääkäri

OYS:n kirurgian klinikka
PL 21, 90029 OYS

ILKKA PERTTILÄ, LL, urologi

HYKS:n urologian klinikka
PL 340, 00029 HUS

KIRJALLISUUTTA

- Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, Vancaille TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:915–23.
- Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, ym. 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;55:100–19.
- Brubaker L, Richter HE, Visco A, ym. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008;180:217–22.
- Chancellor MB. Ten years single surgeon experience with botulinum toxin in the urinary tract; clinical observations and research discovery. *Int Urol Nephrol* 2010;42:383–91.
- Chen JL, Chen CY, Kuo HC. Botulinum toxin A injection to the bladder neck and urethra for medically refractory lower urinary tract symptoms in men without prostatic obstruction. *J Formos Med Assoc* 2009;108:950–6.
- Cote TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:407–15.
- DasGupta R, Murphy FL. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int* 2009;25:19–23.
- da Silva CM, Cruz F. Has botulinum toxin therapy come of age: what do we know, what do we need to know, and should we use it? *Curr Opin Urol* 2009;19:347–52.
- Duthie J, Wilson DI, Herbison GP, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.pub2.
- 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;139:919–22.
- Eccleston KJ, Woolley PD. Botulinum toxin for urogenital conditions. *Int J STD AIDS* 2008;19:797–9.
- Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009;181:2608–15.
- Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol* 2006;49:704–9.
- Ilie CP, Chancellor MB. Perspective of Botox for treatment of male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2009; 19:20–5.
- Kalsi V, Gonzales G, Popat R, ym. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;62:452–7.
- Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology* 2005;65:670–4.
- Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007(a);178:1359–63.
- Kuo HC. Recovery of detrusor function after urethral botulinum A toxin injection in patients with idiopathic low detrusor contractility and voiding dysfunction. *Urology* 2007(b);69:57–61.
- Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009;104:657–61.
- Lu DW, Lippitz J. Complications of botulinum neurotoxin. *Dis Mon* 2009;55:198–211.
- Maria G, Destito A, Lacquaniti S, Bentivoglio AR, Brisinda G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to prostatitis. *Lancet* 1998;352:625.
- Oeconomou A, Madersbacher H. Botulinum neurotoxin A for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2010;20:28–36.
- Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon* 2001;39:27–41.
- 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; 177:2231–6.
- Schulte-Mattler WJ. Use of botulinum toxin A in adult neurological disorders: efficacy, tolerability and safety. *CNS Drugs* 2008;22:725–38.
- Shaban AM, Drake MJ. Botulinum toxin treatment for overactive bladder: risk of urinary retention. *Curr Urol Rep* 2008; 9:445–51.
- Schurch B, de Seze M, Denys P, ym. 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.
- Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;164:692–7.
- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980;17:21–5.
- Silva J, Pinto R, Carvalho T, ym. Intra-prostatic Botulinum Toxin Type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urol* 2009;9:9.
- Wohlfarth K, Sycha T, Ranoux D, Naver H, Caird D. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin* 2009;25:1573–84.
- Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perispinhter injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 2000;38:393–9.

Summary

Botulinum toxin useful in urological problems

Urological and gastroenterological patients may benefit from the therapeutic use of botulinum neurotoxin. Urologic indications include overactive bladder refractory to conventional treatments, painful bladder, chronic pelvic pain syndromes and problems with bladder emptying. Currently, there are no approved therapeutic indications for urologic conditions. In general, botulinum neurotoxin treatment is well tolerated and adverse events are predictable and limited to the urogenital tract, though rare severe and fatal complications have been reported.



Internet-oheisaineisto

Virtsarakkoon annettavien ruiskeiden tekniikat ja annokset

Selvää eroa käytettäessä 200 tai 300 yksikköä botuliini A:ta ei ole havaittu (Schurch ym. 2005). Vaikeaoireisen yliaktiivisen virtsarakon hoidossa myös 100 yksikköä botuliini A:ta ruiskutettuna 30 eri kohtaan vaikuttaa tehokkaalta hoidolta (Schmid ym. 2006). Kun ruiskeita annettiin kymmenen tai 30 paikkaan, ei lopputuloksessa näyttänyt olevan eroa (Apostolidis ym. 2009, da Silva ja Cruz 2009). Myös millilitraa pienempiä tilavuuksia, jopa 0,1 ml:n kertaruiskutustilavuuksia, on käytetty hoidoissa hyvällä tuloksella (da Silva ja Cruz 2009), mutta vertailevat tutkimukset aiheesta puuttuvat. Ruiskeet voidaan antaa joko virtsarakon seinämälihakseen tai virtsarakon limakalvon alle.

Kuon (2006) tutkimuksessa yhteensä 75 seinämälihakseen yliaktiivisuudesta kärsinyttä potilasta satunnaistettiin saamaan 100, 150 tai 200 yksikköä botuliini A:ta virtsarakon limakalvon alle 40 eri paikkaan. Pienimmällä annoksella jäännösvirtsamäärä hoidon jälkeen ja rakon vetoisuuden muutos olivat pienemmät ja hoitovasteen kesto lyhyempi kuin kahdella suuremmalla annoksella. Lyhyellä aikavälillä hoitotulos oireiden helpottumisen perusteella arvioituna oli kuitenkin lähes yhtä hyvä kaikilla lääkeannoksilla.

Seinämlihakseen idiopaattisessa yliaktiivisuudessa 100 ja 150 yksikön botuliini A -annokset näyttävät olevan yhtä tehokkaita ainakin 12 viikon seuranta-aikana (Cohen ym. 2009). Kun verrattiin 100 yksikön botuliini A -ruiskeita eri paikkoihin virtsarakossa seinämälihakseen idiopaattisesta yliaktiivisuudesta kärsivillä potilailla, saatiin suotuisa vaste 93 %:lla lihakseen, 80 %:lla limakalvon alle ja 67 %:lla rakon pohjaan annettujen ruiskeiden jälkeen. Vaste säilyi parhaiten lihakseen ja limakalvon alle annettujen ruiskeiden jälkeen (Kuo 2007a). Rakon pohjaan annetut ruiskeet eivät altistaneet vesikoureteraliselle takaisinvirtaukselle, kuten ei toisessakaan aineistossa (Karsenty ym. 2007). ■

KIRJALLISUUTTA INTERNET-OHEISAINEISTOON

- Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, Gousse AE. Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder: 100 versus 150 units. *Neurourol Urodyn* 2009;28:205-8.
- Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;177:1011-14.
- Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology* 2006;68:993-7.
- Schmid DM, Sauerermann P, Werner M, ym. 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;176:177-85.

SIDONNAISUUDET

MARKKU VAARALA: Toiminut yrityksen asiantuntijana (Amgen, Astellas), saanut apurahan terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen rahastosta (Allergan).

ILKKA PERTTILÄ: Toistuvia luentoja eri terveydenhuollon ja/tai lääkealan yritysten koulutuksissa (Astellas, Allergan, Pfizer, Abbott), osallistunut terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen koulutusten suunnitteluun (Astellas, Allergan), ulkomaan kongressimatka terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen rahoittamana (Astellas, Allergan, Pfizer), toiminut yrityksen asiantuntijana (Astellas, Astra Tech), saanut apurahan terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen rahastosta (Astra Tech).

PEKKA HELLSTRÖM: Toistuvia luentoja eri terveydenhuollon ja/tai lääkealan yritysten koulutuksissa (GSK), osallistunut terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen koulutusten suunnitteluun (GSK, PhotoCure), ulkomaan kongressimatka terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen rahoittamana (Astellas, Photocure, Medtronic, AstraZeneca, Allergan), toiminut yrityksen asiantuntijana (AstraZeneca, GSK, PhotoCure, SCA Hygiene Products), saanut apurahan terveydenhuollon ja/tai lääkealan yrityksen rahastosta (Allergan).