



Intravesicale onabotulinumtoxine-A-injecties bij therapieresistente kinderen met een niet-neurogene overactieve blaas

Annemarth P. Lambregts · Anka J. Nieuwhof-Leppink · Aart J. Klijn · Rogier P. J. Schroeder

Geaccepteerd op: 19 juni 2022 / Published online: 30 juni 2022
 © The Author(s) 2022

Samenvatting Een overactieve blaas (OAB) met urine-incontinentie heeft een grote impact op dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven van de patiënt. Intravesicale onabotulinumtoxine-A (BTX-A)-injecties zijn succesvol bij de behandeling van de neurogene blaas en bieden mogelijk ook een oplossing voor de behandeling van therapieresistente OAB bij kinderen. In dit onderzoek werden 50 kinderen (41 jongens) met een gemiddelde leeftijd van 9,9 jaar geïncludeerd. Op de korte termijn nam het functionele blaasvolume (FBV) na de eerste behandeling met BTX-A significant toe. Op de korte (<6 maanden) en lange termijn (6–12 maanden) verbeterde de incontinentie met 72 respectievelijk 46%. Mannelijk geslacht en een klein FBV op baseline zijn voorspellers voor een positieve uitkomst op continentie op de lange termijn. Bij therapiere-

sistente OAB-kinderen zijn BTX-A-injecties veilig en effectief voor het vergroten van het blaasvolume en het verminderen van symptomen van een overactieve blaas, vooral in de eerste zes maanden na injectie.

Trefwoorden onabotulinumtoxine A · overactieve blaas · kinderen · urotherapie · klein blaasvolume · therapieresistentie en incontinentie

Intravesical botulinum-A toxin in children with refractory non-neurogenic overactive bladder

Abstract Overactive bladder (OAB) with urinary incontinence poses a potentially significant impact on daily activities and quality of life. Due to its successful outcomes in the treatment of neurogenic bladder, intravesical botulinum-A toxin (BTX-A) became a possible solution for children refractory to treatment. 50 children (41 boys) with a median age of 9.9 years were included. In the short term, there was a significant increase in FBV after initial BTX-A treatment. In the short (<6 months) and long term (6–12 months) 72 and 46% showed improvement of continence, respectively. Male gender and small baseline FBV predict a positive outcome on continence in the long term. In refractory OAB children, BTX-A injections are safe and effective in enlarging bladder volume and reducing OAB symptoms, particularly in the first six months after injection.

Keywords overactive bladder · urinary incontinence · pediatrics · botulinum toxins type A

Introductie

Urine-incontinentie kan onderverdeeld worden in urine-incontinentie door een anatomische of functionele oorzaak. Functionele urine-incontinentie is

Dit artikel is eerder gepubliceerd als: Lambregts AP, Nieuwhof-Leppink AJ, Klijn AJ, et al Intravesical botulinum-A toxin in children with refractory non-neurogenic overactive bladder. *J Pediatr Urol.* 2022 Feb 18; S1477-5131(22)00069-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.02.007>.

Digitaal aanvullende content De online versie van dit artikel (<https://doi.org/10.1007/s13629-022-00360-3>) bevat aanvullend materiaal, dat toegankelijk is voor daartoe geautoriseerde gebruikers.

drs. A. P. Lambregts
 afdeling Urologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, Nederland

dr. A. J. Nieuwhof-Leppink (✉)
 afdeling Medische psychologie urotherapie en kinderurologie, Wilhelmina KinderZiekenhuis (WKZ), Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Nederland
a.nieuwhof-leppink@umcutrecht.nl

dr. A. J. Klijn · dr. R. P. J. Schroeder
 afdeling Kinderurologie, Wilhelmina KinderZiekenhuis (WKZ), Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Nederland



een veel voorkomend probleem bij kinderen. Een overactieve blaas (OAB) is een subvorm van functionele incontinentie, met een prevalentie van 5–12% bij kinderen tussen de vijf en tien jaar [1, 2]. Volgens de classificatie van de International Children's Continence Society (ICCS) wordt OAB gekarakteriseerd door symptomen van imperatieve drang (*urgency*) en een verhoogde mictiefrequentie (*frequency*), vaak gecombineerd met urine-incontinentie [1]. Deze aandoening heeft grote impact op dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven [2].

Urotherapie is de eerstekeusbehandeling voor alle vormen van functionele incontinentie. Het is een fysieke gedragstherapeutische en educatieve training met als doel blaasfunctie en gedrag bij te sturen, te veranderen of te verbeteren en verdere blaasdisfunctie te voorkomen [3]. Comorbiditeit, zoals constipatie, urineweginfectie en gedragsproblemen, moet vooraf of tijdens de urotherapie behandeld worden [1]. Wanneer standaard urotherapie niet effectief blijkt, is de volgende stap specifieke urotherapie. Deze bestaat uit biofeedback, cognitieve gedragstherapie, plasalarm, psychologische ondersteuning en educatie [1, 4]. In ons centrum, wanneer poliklinische urotherapie niet succesvol is, wordt klinische urotherapie aangeboden. Dit is een intensieve tiendaagse cognitieve blastraining, die is gereserveerd voor therapieresistente kinderen, met een slagingskans tot 75% [5]. In geval van ernstige urgeklachten kan medicamenteuze therapie met anticholinergica en/of mirabegron (hierna samengenomen als antispasmodica) worden toegevoegd. In sommige situaties geeft medicatie onvoldoende effect, of wordt er gestopt vanwege de centrale bijwerkingen, zoals gedragsveranderingen of fysieke problemen.

Voor kinderen met hardnekkige OAB-klachten waarbij specifieke urotherapie en medicatie onvoldoende effect hebben, is onabotulinumtoxine A een mogelijke oplossing [6]. Onabotulinumtoxine is een krachtig neurotoxine die wordt geproduceerd door de bacterie *Clostridium botulinum*. De werkzaamheid is gebaseerd op het inhiberen van calcium-gemedieerde afgifte van acetylcholineblaasjes in de neuromusculaire spleet van perifere zenuwuiteinden. Dit zorgt voor tijdelijke verlamming van de spier [6].

Dat behandeling van een neurogene blaas middels intravesicale onabotulinumtoxine-A (BTX-A)-injecties succesvol is, is wetenschappelijk aangetoond [7] en over de behandeling van de niet-neurogene OAB bij volwassenen is zelfs talloze malen gepubliceerd, maar de studies over BTX-A bij kinderen zijn schaars en de studies die er zijn, werden uitgevoerd in kleine groepen [8]. Zo beschreven Marte et al. [9] en Hoebeke et al. [10] de resultaten van intravesicale BTX-A-injecties van respectievelijk 21 en 15 kinderen. In beide studies trad een significante verbetering op in de urine-incontinentie na de behandeling, maar in geen van beide studies werden resultaten berekend op grond van de gangbare objectieve urodynamische

parameters. Al Edwan et al. voerden een prospectief onderzoek uit bij een cohort van 46 kinderen met idiopathische OAB die waren behandeld met BTX-A-injecties [11]. Deze groep liet na 12 weken een significante verbetering zien van OAB-symptomen. Ook traden er verbeteringen op in urodynamische parameters, zoals onwillekeurige detrusorcontracties, compliantie en blaasvolume, en in kwaliteit van leven. Naar langetermijntkomsten van de behandeling van OAB bij kinderen middels BTX-A-injecties is nauwelijks onderzoek gedaan. Verder onderzoek, met grotere cohorten, kan een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van succesvollere behandelstrategieën voor kinderen met OAB.

Het doel van deze studie is het beschrijven van de uitkomsten van intravesicale BTX-A-injecties in een representatief cohort van kinderen met therapieresistente OAB. Onze hypothese luidt dat de behandeling met BTX-A-injecties het blaasvolume vergroot, zodat onderdrukken van de imperatieve drang beter lukt.

Patiënten en methode

De regionale medisch-ethische toetsingscommissie (METC) heeft deze studie geclassificeerd als niet behorend tot de *Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek* (WMO). Data uit medische patiëntendossiers werden retrospectief verzameld en geanonimiseerd. Geïnccludeerd werden kinderen die waren gediagnosticeerd met OAB, die onvoldoende reageerden op urotherapie en antispasmodica, die behandeld waren met intravesicale BTX-A-injecties onder de 18 jaar (tussen januari 2011 en januari 2020).

Exclusiecriteria waren een voorgeschiedenis met bekkenchirurgie, anatomische afwijkingen, neurogene blaas, syndromen met betrokkenheid van de blaas, eerdere behandeling middels BTX-A-injecties en aanvullende chirurgische interventies gedurende de ingreep. De volgende gegevens werden verzameld: preoperatieve data, zoals medische voorgeschiedenis, OAB-symptomen (*urgency*, *frequency* en urine-incontinentie), medicamenteuze behandeling, uroflowmetrie en urodynamisch onderzoek (UDO). Een verhoogde plasfrequentie werd in dit onderzoek gedefinieerd als een plasfrequentie van acht of meer keer per dag, overeenkomstig de ICCS-criteria. Het verwachte blaasvolume (EBC) in milliliters (ml) werd berekend middels de formule: (leeftijd (jaren) + 1) × 30 ml [1]. Het functionele blaasvolume (FBV) werd beschreven als het maximale plasvolume (MVB) uitgedrukt als percentage van de EBC voor de leeftijd.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomst was de toename in blaasvolume (FBV), die werd berekend met het MVB uit plasdagboeken van de eerste postoperatieve controleafspraak (± 6 weken; digitaal aanvullende content (ESM), Appendix A, online beschikbaar). Bij deze afspraak werd

het residu na mictie (PVR) gemeten middels echografie van de blaas.

Na de initiële BTX-A-therapie, gedurende de poliklinische follow-up, werd respons beschreven als een verbetering in urge-incontinentie (korte termijn; <6 maanden vs. lange termijn; 6–12 maanden). Deze respons is gedefinieerd volgens de ICCS-criteria. Zo werden de volgende uitkomstmaten verkregen: complete respons (100% verbetering; volledige continentie overdag en 's nachts); partiële respons (>50% afname van klachten) en geen respons (<50% afname van klachten).

Interventie

Alle ingrepen werden uitgevoerd onder algehele anesthesie. Preoperatief werd intraveneuze antibiotische profylaxe gegeven. Tijdens cystoscopie werd een wisselend aantal injecties van de oplossing (onabotulinumtoxine A/Botox®, opgelost in 0,9% zoutoplossing) in de detrusorspier geïnjecteerd. Deze injecties werden gelijkmatig verdeeld over de blaaswand en in enkele gevallen ook in het trigonum. De totaal toegediende dosis werd vastgesteld door de uroloog, variërend tussen de 100 en 300 internationale eenheden (IE). De gekozen dosis was niet gebaseerd op specifieke symptomen of urodynamische parameters, maar eerder op wisselende inzichten in de loop der jaren. Zo was het rond 2011 gebruikelijk om een dosis van 300IE toe te dienen op grond van de succesvolle uitkomsten van deze dosis bij neurologische patiënten. Later is deze dosis verlaagd naar 100IE bij OAB-patiënten, vergelijkbaar met onze huidige richtlijnen.

Postoperatief kregen de kinderen aanvullend urotherapie. Met het doel dat de kinderen na BTX-A-injecties meer profijt hebben van het toegenomen blaasvolume, beter kunnen inhiberen en de kans op het behalen van continentie groter wordt.

Statistische analyse

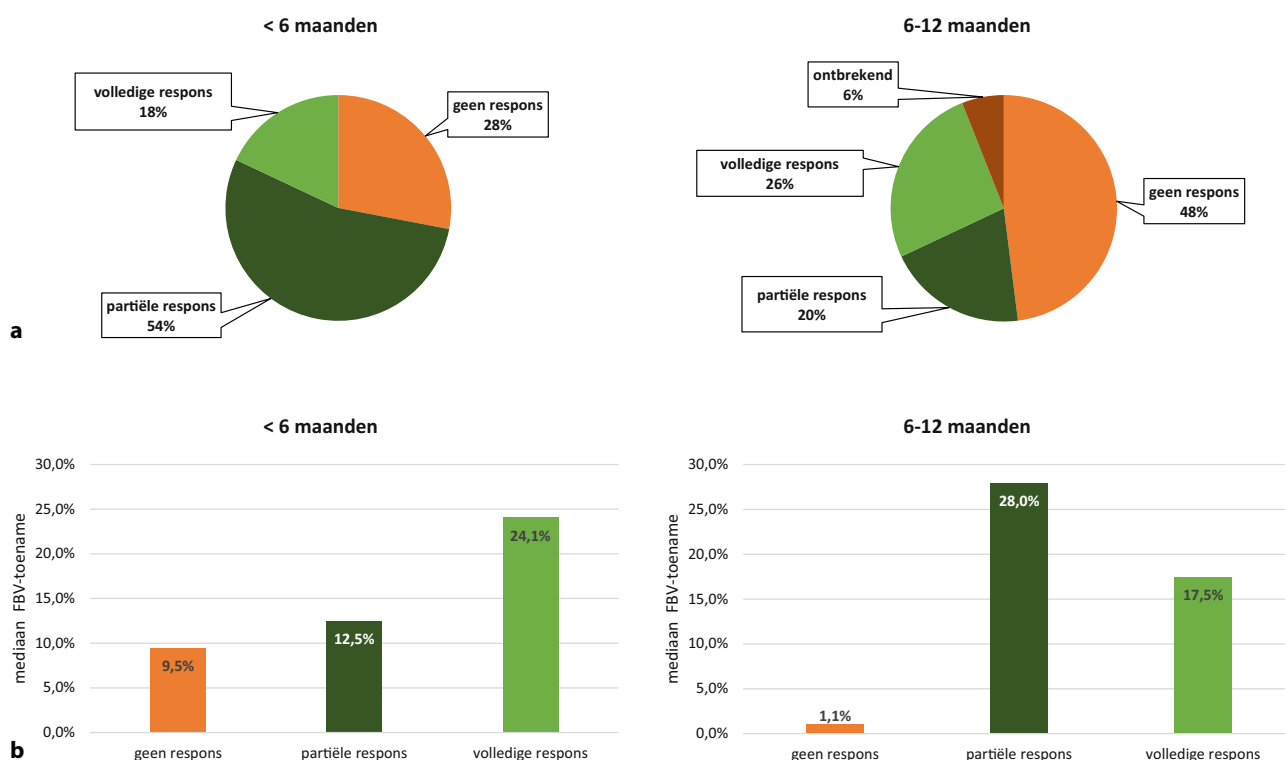
De datasets werden geanalyseerd met behulp van beschrijvende analyse. Categorische variabelen werden beschreven met frequenties en percentages, continue variabelen met gemiddelden en standaarddeviaties, dan wel mediaan en interkwartielbereik (IQR). De Shapiro-Wilk toets werd gebruikt om te bepalen of de continue variabelen normaal verdeeld waren. Twee afhankelijke medianen werden vergeleken middels de Wilcoxon-toets. Univariate analyse werd uitgevoerd om verschillen in baselinekarakteristieken aan te tonen tussen responders en niet-responders, door gebruik te maken van de chi-kwadraattoets of de Fisher exacttest (indien toepasbaar) bij categorische variabelen. Onafhankelijke factoren die de respons op BTX-A-behandeling beïnvloeden, werden onderzocht door een multivariate logistische regressieanalyse. Statistische significantie werd vastgesteld op $p < 0,05$; analyse werd uitgevoerd middels IBM SPSS Statistics 25.0.

Tabel 1 Overzicht van studiekenmerken

karakteristieken*	frequentie (n= 50)
geslacht:	
– jongens	41 (82%)
– meisjes	9 (18%)
leeftijd bij initiële BTX-A injecties (jaren)	9,9 (8,3–11,8)
urgency pre-BTX-A (n= 48)	47 (94%)
frequency pre-BTX-A	43 (86%)
urine-incontinentie pre-BTX-A	50 (100%)
duur van klachten (maanden)	48 (36,0–60,0)
maximale plasvolume pre-BTX-A (ml)	160 (128,8–200,0)
functionele blaasvolume pre-BTX-A (%)	52,9 (48,4–63,6)
post-void residu pre-BTX-A (ml)	0 (0,0–13,5)
detrusor-overactiviteit bij UDO (n= 44)	37 (84,1%)
eerdere constipatie	26 (52%)
eerdere UWI's:	9 (18%)
– van wie meisjes	8 (88,9%)
eerdere antispasmodica	48 (96%)
effect van antispasmodica:	
– ja	23 (47,9%)
– twijfelachtig	10 (20,8%)
– gestopt door bijwerkingen	6 (12,5%)
– nee	9 (18,8%)
eerdere duale therapie**	11 (22%)
effect van duale therapie**:	
– ja	2 (18,2%)
– twijfelachtig	1 (9,1%)
– gestopt door bijwerkingen	1 (9,1%)
– nee	7 (63,5%)
complete follow-up duur na:	
BTX-A-behandeling (maanden)	33,5 (16,8–48,0)
herhaalde BTX-A-behandeling	12 (24%)
– 2 keer	8 (16%)
– 3 keer	3 (6%)
– 5 keer	1 (2%)
IQR interkwartielbereik, pre-BTX-A vóór BTX-A injecties, UDO urodynamisch onderzoek, UWI urineweginfectie	
* Mediaan (IQR) voor continue variabelen met scheve verdeling, en n (%) voor categorische variabelen.	
** Combinatie van anticholinergicum en mirabegron.	

Resultaten

In totaal werden er 50 kinderen geïncludeerd (ESM, Appendix B), onder wie negen meisjes. De studiekenmerken zijn opgenomen in tab. 1. De mediane leeftijd was 9,9 jaar (IQR 8,3–11,8) bij de eerste BTX-A-behandeling. Alle kinderen hadden OAB met urge-incontinentie. Er was preoperatief UDO uitgevoerd bij 44 kinderen; 37 (84,1%) van deze UDO's lieten detrusoroveractiviteit met verkleind blaasvolume zien. De mediane behandelduur voor BTX-A-behandeling was 48 maanden (IQR 36–60). Deze behandeling bestond uit urotherapie (klinisch trainingprogramma indien mogelijk), meestal gecombineerd met anticholinergica en/of mirabegron. Alle



Figuur 1 a Respons op continëntie (%) na initiële BTX-A injecties. Verdeeld in korte- (<6 maanden) en langetermijnuitkomsten (6–12 maanden). b Toename van de mediane FBV (%) in de groep met ‘geen’, ‘partiële’ of ‘volledige respons’.

Complete respons 100% verbetering; *volledige continëntie*, *partiële respons* meer dan 50% afname van symptomen, *geen respons* minder dan 50% afname van symptomen, *FBV* functioneel blaasvolume

geïncludeerde kinderen waren ongevoelig voor de behandeling of ervoeren bijwerkingen van de medicamenteuze therapie. Mediane complete follow-up was 33,5 maanden (IQR 16,75–48,00).

Complicaties van BTX-A

BTX-A-injecties zorgden voor enkele complicaties. Urineweginfecties (UWI) kwamen bij vijf kinderen voor (alle >14 dagen na injectie ontstaan). Bij één kind trad direct na de ingreep hematurie op, waarvoor chirurgische interventie geïndiceerd was. Daarnaast ontwikkelde één kind urineretentie tot 50% PVR, na een dosis van 300 IE te hebben ontvangen, waarvoor langdurige intermitterende zelfkatheterisatie noodzakelijk was. Eén kind ontwikkelde systemische bijwerkingen van de BTX-A: lusteloosheid, kortademigheid en gedragsveranderingen (somberheid en snel geïrriteerd raken). Deze bijwerkingen namen af naarmate de werking van de BTX-A afnam.

Blaasvolume en respons

MVV en FBV-uitkomsten (afkomstig van plasdagboeken) na BTX-A-behandeling waren beschikbaar van 47 van de 50 kinderen. Op de korte termijn werd een significante toename van het FBV gezien, wat af te lezen was uit de mediaan die opliep van 52,9% (IQR 48,4–63,6) naar 70% (IQR 55,6–92,6) ($p=0,000$).

OAB-symptomen, urgency en frequency persisteerden postoperatief respectievelijk bij 10 (20%) en 14 (28%) kinderen.

Na BTX-A-behandeling behaalden op de korte termijn negen (18%) van de 50 kinderen volledige continëntie; bij 13 (26%) kinderen was dit het geval na een follow-up van meer dan zes maanden (fig. 1a, b). Partiële respons werd gezien bij 10 kinderen (20%) op de lange termijn, terwijl 27 (54%) een partiële respons hadden op de korte termijn. De uitkomsten van univariate analyses op de baselinekarakteristieken staan in tab. 2. Op de lange termijn trad bij 22 van de 38 jongens (57,9%) en bij één van de negen meisjes (11,1%) continëntieverbetering op (complete en partiële respons samengenomen). Jongens lieten op de lange termijn een betere respons op BTX-A-behandeling zien dan meisjes ($p=0,023$). Geslacht (jongens) bleek een significante voorspeller voor verbetering van continëntie ($p=0,009$; odds ratio (OR) 0,032) (tab. 3). Daarnaast bleek een klein preoperatief FBV een significante voorspeller voor een positieve respons op de lange termijn ($p=0,030$, OR 0,935).

De samenhang tussen de uitkomsten op urine-incontinentie en toename van FBV zijn weergegeven in fig. 1b. De toename van FBV (Δ FBV) is geen significante voorspeller voor een initiële respons ($p=0,165$).

Tabel 2 Univariate analyse op baseline verschillen tussen responders en niet-responders op BTX-A-behandeling

variabelen	<6 maanden (n= 50)		p-waarde	6–12 maanden (n= 47)		p-waarde
	respons* n= 36 (72%)	geen respons n= 14 (28%)		respons* n= 23 (46%)	geen respons n= 24 (48%)	
leeftijd bij initiële BTX-A-injecties			0,890 ^c			0,191 ^a
– 0–10 jaar	18 (50,0)	8 (57,1)		10 (43,5)	15 (62,5)	
– >10 jaar	18 (50,0)	6 (42,9)		13 (56,5)	9 (37,5)	
geslacht			0,697 ^b			0,023 ^b
– jongens	30 (83,3)	11 (78,6)		22 (95,7)	16 (66,7)	
– meisjes	6 (16,7)	3 (21,4)		1 (4,3)	8 (33,3)	
FBV pre-BTX-A			0,468 ^b			0,047 ^c
– 0–65%	26 (72,2)	12 (85,7)		21 (91,3)	15 (62,5)	
– >65%	10 (27,8)	2 (14,3)		2 (8,7)	9 (37,5)	
duur van klachten			0,563 ^c			0,853 ^c
– 0–50 maanden	23 (63,9)	7 (50,0)		15 (65,2)	14 (58,3)	
– >50 maanden	13 (36,1)	7 (50,0)		8 (34,8)	10 (41,7)	
dosis BTX-A			0,175 ^b			1,000 ^c
– 100–150 IE	22 (61,1)	12 (85,7)		15 (65,2)	16 (66,7)	
– 200–300 IE	14 (38,9)	2 (14,3)		8 (34,8)	8 (33,3)	
detrusor-overactiviteit bij UDO pre-BTX-A (n= 44)			1,000 ^b			0,668 ^b
– ja	27 (84,4)	10 (83,3)		17 (89,5)	18 (81,8)	
– nee	5 (15,6)	2 (16,7)		2 (10,5)	4 (18,2)	
effect eerdere antispasmodica (n= 48)			0,640 ^a			0,442 ^a
– ja	18 (51,4)	5 (38,5)		11 (50,0)	11 (47,8)	
– nee	6 (17,1)	3 (23,1)		5 (22,7)	4 (17,4)	
– anders	11 (31,4)	5 (38,5)		6 (27,2)	8 (34,7)	
effect eerdere duale therapie (n= 11)			0,155 ^a			0,252 ^a
– ja	2 (40,0)	0 (0,0)		2 (33,3)	0 (0,0)	
– nee	2 (40,0)	5 (83,8)		4 (66,7)	3 (60,0)	
– anders	1 (20,0)	1 (16,7)		0 (0,0)	2 (40,0)	

FBV functionele blaasvolume, pre-BTX-A vóór BTX-A-injecties, UDO urodynamisch onderzoek
 * Respons op continëntie na BTX-A-behandeling (complete response + partiële respons)
^a Pearson's Chi-Square.
^b Fisher-exacttest.
^c Continuïteitscorrectie.

Tabel 3 Multivariate logistische regressieanalyse voor het voorspellen van de kans op verbetering van continëntie na BTX-A-behandeling

onafhankelijke variabelen	<6 maanden		6–12 maanden	
	p-waarde	OR (95%-BI)	p-waarde	OR (95%-BI)
geslacht	0,589	0,612 (0,103–3,647)	0,009	0,032 (0,002–0,430)
leeftijd bij initiële BTX-A-injecties	0,670	0,936 (0,692–1,268)	0,175	1,235 (0,911–1,674)
duur van klachten	0,949	1,001 (0,970–1,034)	0,697	0,992 (0,952–1,034)
FBV pre-BTX-A	0,554	1,016 (0,965–1,070)	0,030	0,935 (0,880–0,993)
dosis BTX-A	0,042	1,020 (1,001–1,039)	0,328	1,006 (0,994–1,019)

FBV functioneel blaasvolume, pre-BTX-A vóór BTX-A-injecties, OR odds ratio
 Bold: significant results.

Antispasmodica en respons

In totaal waren er 23 kinderen (47,9%) met een (tijdelijk) gunstig effect op antispasmodica voor de BTX-A-behandeling. Bij 18 (78,3%) van hen trad een verbetering van incontinentie op (complete + partiële respons) op de korte termijn (p=0,640). Bij 11 (50%)

kinderen verbeterde de incontinentie op de lange termijn. Twee van de 11 kinderen merkten het effect van eerdere duale therapie, een combinatie van mirabegron met een anticholinergicum. Bij deze twee kinderen trad ook een gunstig effect op van de BTX-A-behandeling op de korte en lange termijn (p=0,155



resp. 0,252). Ze bereikten zelfs beiden volledige continentie op de lange termijn.

Dosis BTX-A

Een groep van 34 kinderen (68%) ontving 100 of 150 IE BTX-A. Daarvan trad bij 22 (64,7%) kinderen op de korte termijn verbetering op van de incontinentie. 16 kinderen (32%) ontvingen 200 of 300 IE, van wie bij 14 (87,5%) verbetering optrad. Hieruit bleek dat een hogere dosis BTX-A een significant gunstig effect op de korte termijn voorspelt (OR 1,020; $p=0,042$). Uitkomsten op de lange termijn waren in beide groepen vergelijkbaar.

Postoperatieve uroflowmetrie en UDO

Postoperatief was bij 41 kinderen een significante toename van het PVR gesignaleerd, met een mediaan van 0 naar 12 ml (IQR 2,0–30,5; $p=0,042$). Bij acht kinderen (16%) werd postoperatief een UDO uitgevoerd. In totaal hadden zes kinderen geen detrusor-overactiviteit na BTX-A-behandeling.

Multipale BTX-A-injecties

Vanwege het tijdelijke effect van BTX-A-injecties, kregen 12 kinderen (24%), naast aanvullende antispasmodica, een tweede behandeling met BTX-A. Na de tweede behandeling bereikten negen kinderen (75%) volledige continentie en bij zeven (58,3%) trad verbetering in de plasfrequentie op.

Discussie

Voor therapieresistente OAB-kinderen bieden intravesicale BTX-A-injecties een mogelijke oplossing [6, 7]. Het is wetenschappelijk nog niet aangetoond dat deze off-label therapie veilig en effectief is.

Om de effectiviteit te testen, hebben we het meest directe, objectieve effect van intravesicale BTX-A-injecties onderzocht; de toename van het functionele blaasvolume. Vanwege de leeftijdsafhankelijke groei van de blaas en de spreiding in leeftijd in ons studiecohort, hebben we het verwachte blaasvolume gecorrigeerd voor leeftijd (EBC). Als secundaire uitkomst hebben we het bereiken van urine-continentie gekozen, wat voor veel kinderen het doel is van de BTX-A-behandeling. Bij 47 van de 50 kinderen waren zowel de primaire als secundaire uitkomsten bekend.

De lange follow-up met een mediaan van 33,5 maanden (minimaal 16,8 maanden), laat zien dat OAB bij therapieresistente kinderen complex en wellicht multifactorieel is. Dit maakt behandeling niet eenvoudig.

Onze studie laat een significante toename van het functionele blaasvolume zien na BTX-A-behandeling in een groep therapieresistente OAB-kinderen in de derde lijn. Van hen lieten respectievelijk 72 en 45% een verbetering zien in continentie op de korte en

lange termijn. Het blijft onzeker of het langetermijneffect een direct resultaat is van de BTX-A-injecties. Farmacologisch gezien is het effect van BTX-A na ongeveer zes maanden verdwenen. Het bereiken van continentie kan een gevolg zijn van rijping, omgevingsfactoren, aanvullende urotherapie of probleemgeoriënteerde aandacht tijdens de follow-up [3, 12]. In de volwassen populatie met OAB worden vanwege het tijdelijke effect regelmatig herhaalinjecties gegeven. In ons centrum behandelen we OAB-kinderen niet met opeenvolgende BTX-A-injecties. Wij zijn van mening dat kinderen door het korte farmacologische effect van BTX-A, signalen van urgency beter kunnen onderdrukken. Dit laatste, ook wel centrale inhibitie genoemd, is een essentieel onderdeel van urotherapie. Hierdoor zal de succeskans van de post-BTX-A-urotherapie hoger liggen [4, 5]. De kinderblaas zou zich makkelijker kunnen aanpassen voor het verkrijgen van compliantie na BTX-A. Deze studie laat zien dat 12 kinderen (24%) een tweede ronde van BTX-A-injecties hebben ontvangen, resulterend in negen kinderen (75%) die volledige continentie bereikten. Wij zijn tevens van mening dat een tweede ronde injecties alleen vereist is bij kinderen met ernstige symptomen die eerder gedurende langere tijd goed hebben gerea-geerd op BTX-A.

Onze bevindingen ondersteunen de resultaten van Al Edwan et al. [11], namelijk een verbetering van OAB-symptomen zoals urgency en frequency in combinatie met een toename van het blaasvolume. In het onderzoek van Ingham et al. trad ook een toename van het totale blaasvolume op [13]. In deze studie ging een toename van het PVR niet gepaard met een toename van het FBV. Daarentegen vonden Ringoir et al. [14] een significante toename van het gemiddelde blaasvolume met 23,1% na de eerste injectie in een groep van 257 kinderen, een groei die de onze – met een mediane FBV van 17,1% – overstijgt.

Er zijn nog weinig data beschikbaar over langetermijnuitkomsten van BTX-A-injecties. Op de korte termijn ligt het complete responspercentage in onze studie op 18. Dit is lager dan in andere studies, die kwamen tot een respons van 28 tot 66,7% [9, 10, 13–17]. In de studie van Ingham et al. [13] en McDowell et al. [16] reageerden jongens aanvankelijk beter dan meisjes, terwijl dat bij ons het geval was bij de langetermijnrespons (57,9% jongens vs. 11,1% meisjes). Hoewel we kleine aantallen kinderen hebben geïncludeerd, hadden meisjes een grotere kans om geen respons te bereiken. Deze ongunstige uitkomst kan een resultaat zijn van de etiologie van OAB bij meisjes; zo is bij jongens een (relatieve) infravesicale obstructie de meest voorkomende oorzaak is [16, 18].

Mirabegron, dat werd geïntroduceerd in 2012, is een relatief nieuw medicijn voor de behandeling van OAB-symptomen. Hoewel het middel off-label is bij kinderen, wordt mirabegron steeds meer gebruikt binnen de kinderurologie. Het kan gecombineerd worden met een anticholinergicum. Het voordeel van du-

ale therapie is de orale inname, die uitstijgt boven een chirurgische interventie onder algehele anesthesie. Echter, in de literatuur is het effect nog controversieel [19], alhoewel Morin et al. [20] een groep kinderen onderzocht met therapieresistente OAB die duale therapie kregen, en een significante toename van het blaasvolume en gunstige uitkomsten op continentie vonden. In onze groep therapieresistente OAB-kinderen bemerkten twee van de 11 kinderen die duale therapie hadden ontvangen een gunstig effect.

Een toename van het PVR is een verwacht effect van BTX-A vanwege de verlamming van de blaasspier [6]. Een groot PVR kan het risico op een UWI en retenties verhogen [3]. Ingham et al. [13] documenteerden een toename van de PVR-mediaan van 0 naar 27 ml, na BTX-A. In onze studie nam de mediaan van het postoperatieve PVR toe van 0 naar 12 ml. Zelfs met deze toename bleef het PVR onder de 10% van de mediane MVV (232 ml). Derhalve roepen deze uitkomsten geen zorgen op over het gebruik van BTX-A-injecties.

Onze bevindingen bevestigen de veiligheid van intravesicale BTX-A-injecties. De meest voorkomende complicaties waren UWI's; deze traden op in vijf gevallen (10%). Slechts één kind ontwikkelde urineretentie, waarvoor langdurige intermitterende zelfkatheterisatie nodig was. Dit lage getal is overeenkomstig andere studies [15, 17]. Bij deze casus werd de hoogste dosering – 300 IE BTX-A – geïnjecteerd. Hoewel urineretentie weinig voorkomt, blijven we, vanwege de grote impact van de complicatie, ouders en kinderen erover informeren dat het mogelijk nodig is intermitterende zelfkatheterisatie uit te voeren.

Deze studie onderscheidt het mannelijke geslacht en een klein blaasvolume als voorspellers van een gunstig effect van BTX-A op continentie op de lange termijn bij een geselecteerde groep therapieresistente OAB-kinderen. Omdat BTX-A-injecties invasief zijn, zijn wij van mening dat alleen kinderen in aanmerking komen bij wie zowel specifieke urotherapie als medicatie gefaald hebben. Een geschikte populatie lijken kinderen met ernstige OAB-symptomen, bewezen detrusor-overactiviteit bij UDO en een verkleind blaasvolume. Dit vraagt om een geïndividualiseerde aanpak van de behandeling van OAB-incontinentie.

Een limitatie van deze studie is onder andere de geselecteerde studiegroep van derdelijns therapieresistente OAB-kinderen. De studieopzet is retrospectief, wat resulteert in data die afkomstig zijn uit subjectieve verslagen van klinici en de afwezigheid van een controlegroep. De timing van de poliklinische follow-up na de BTX-A-behandeling varieerde. Dit kan geleid hebben tot bepaling van het functionele blaasvolume in verschillende stadia. De beoordeling van de respons was subjectief en kan dus minder accuraat zijn dan in een onderzoekssetting. In een prospectieve studie zouden er gepaste vragenlijsten kunnen worden toegepast. Bovendien is aanvullende farmacologische therapie na de BTX-A-behandeling niet verder gespecificeerd. Daarentegen was de follow-up lang

en ontbraken, ondanks het feit dat deze retrospectief waren verzameld, slechts een klein aantal data.

Verder onderzoek is nodig om na te gaan of BTX-A-injecties een langetermijneffect hebben bij de behandeling van OAB-incontinentie, en ook moet een vergelijking gemaakt worden tussen het effect van BTX-A-injecties en duale therapie. Het is belangrijk om beter te gaan begrijpen welke kinderen een grotere kans hebben om terug te vallen na BTX-A-behandeling. Bij voorkeur wordt dit gedaan in een prospectieve, placebogecontroleerde studieopzet. Daarbij zouden plasdagboeken, effectiviteitsvragenlijsten en geplande uroflowmetrie die wordt gecombineerd met UDO, gebruikt kunnen worden.

Conclusie

Voor OAB-kinderen die ongevoelig zijn voor specifieke urotherapie en medicatie, zijn BTX-A-injecties een goed alternatief. Onze studie laat na BTX-A-behandeling een significante toename van het blaasvolume zien op de korte termijn. Verbetering van continentie werd gezien bij 72% van de kinderen op de korte termijn en bij 46% op de lange termijn. Jongens met een klein FBV lijken beter te reageren. Daarbij bevestigen onze bevindingen de veiligheid van deze behandeling met maar enkele complicaties. Een geschikte populatie voor BTX-A-behandeling lijken kinderen met ernstige OAB-symptomen, bewezen detrusor-overactiviteit bij UDO en een verkleind blaasvolume. Daarbij vraagt de behandeling van OAB-incontinentie om een geïndividualiseerde aanpak. Tot slot, verder onderzoek naar het langetermijneffect van BTX-A-behandeling in vergelijking met dat van duale therapie, is aangewezen.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatuur

1. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the international children's continence society. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(4):471–81.
2. Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol*. 2016;13(9):520–32.
3. Nieuwhof-Leppink AJ, Schroeder RPJ, Putte EM van de, et al. Daytime urinary incontinence in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(7):492–501.
4. Nieuwhof-Leppink AJ, Hussong J, Chase J, et al. Definitions, indications and practice of urotherapy in children and adolescents: a standardization document of the international children's continence society (ICCS). *J Pediatr Urol*. 2021 Apr;17(2):172–81.

5. Meijer EF, Nieuwhof-Leppink AJ, Dekker-Vasse E, et al. Central inhibition of refractory overactive bladder complaints, results of an inpatient training program. *J Pediatr Urol.* 2015;11(1):21.e1–21.e5.
6. Orasanu B, Mahajan ST. The use of botulinum toxin for the treatment of overactive bladder syndrome. *Indian J Urol.* 2013;29(1):2–11.
7. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol.* 2000;164(3 Pt 1):692–7.
8. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013;64(2):249–56.
9. Marte A, Borrelli M, Sabatino MD, et al. Effectiveness of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20(3):153–7.
10. Hoebek P, De Caestecker K, Vande Walle J, et al. The effect of botulinum—A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol.* 2006;176(1):328–30.
11. Al Edwan GM, Mansi HH, Atta ONM, et al. Objective and subjective improvement in children with idiopathic detrusor overactivity after intravesical botulinum toxin injection: A preliminary report. *J Pediatr Surg.* 2019;54(3):595–9.
12. Klijn AJ, Uiterwaal CS, Vijverberg MA, et al. Home uroflowmetry biofeedback in behavioral training for dysfunctional voiding in school-age children: a randomized controlled study. *J Urol.* 2006;175(6):2263–8.
13. Ingham J, Angotti R, Lewis M, et al. Onabotulinum toxin A in children with refractory idiopathic overactive bladder: medium-term outcomes. *J Pediatr Urol.* 2019;15(1):32.e1–32.e5.
14. Ringoir A, Dhondt B, De Bleser E, et al. Intradetrusor onabotulinum-a toxin injections in children with therapy-resistant idiopathic detrusor overactivity. A retrospective study. *J Pediatr Urol.* 2020;16(2):181.e1–181.e8.
15. Blackburn SC, Jones C, Bedoya S, et al. Intravesical botulinum type-A toxin (Dysport®) in the treatment of idiopathic detrusor overactivity in children. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6 Pt A):750–3.
16. McDowell DT, Noone D, Tareen F, et al. Urinary incontinence in children: botulinum toxin is a safe and effective treatment option. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(3):315–20.
17. Uçar M, Akgül AK, Parlak A, et al. Non-invasive evaluation of botulinum-A toxin treatment efficacy in children with refractory overactive bladder. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(8):1367–73.
18. Jong TP de, Kuijper CF, Chrzan R, et al. Efficacy and safety of urethral de-obstruction in boys with overactive bladder complaints. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6 Pt B):1072–6.
19. Allison SJ, Gibson W. Mirabegron, alone and in combination, in the treatment of overactive bladder: real-world evidence and experience. *Ther Adv Urol.* 2018;10(12):411–9.
20. Morin F, Blais AS, Nadeau G, et al. Dual therapy for refractory overactive bladder in children: a prospective open-label study. *J Urol.* 2017;197(4):1158–63.

drs. Annemarth P. Lambregts, anios urologie

dr. Anka J. Nieuwhof-Leppink, coördinator urotherapie

dr. Aart J. Klijn, uroloog

dr. Rogier P.J. Schroeder, uroloog