

Benign prostat hiperplazisi tedavisinde botulinum toksin

Dr. A. İbrahim Oğuzülgen, Dr. Hakan Özkardeş
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Benign prostat hiperplazisi yaşlanan erkeğin sık görülen sorunlarından bir tanesidir. Bu hastalık için tıbbi ve cerrahi birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Mevcut tedavi seçeneklerinin yan etki ve komplikasyonları nedeniyle invazivitesi düşük yeni tedavi yöntemleri arayışı devam etmektedir. Prostata enjeksiyon şeklinde uygulanan Botulinum toksini ilgi çeken uygulamalardan bir tanesidir. Toksinin çok sayıda serolojik alt tipi bulunmaktadır. Tedavide en çok kullanılan Botulinum toksin A (BoNT-A) olmuştur. Deneysel çalışmalar BoNT-A'nın prostat ağırlığını azalttığını, atrofi ve apoptoze neden olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalarda prostat hacmine göre değişen enjeksiyon dozları kullanılmıştır. Bu çalışmalarda BoNT-A tedavisi ile prostat hacmi, prostat spesifik antijen düzeyi, semptom skoru ve rezidüel idrar hacmi azalması elde edildiği bildirilmektedir. Kolay uygulanabilirliği, yan etkilerinin az ya da kabul edilebilir olması nedeniyle BoNT-A benign prostat hiperplazisi için geçerli bir non-invazif tedavi alternatifi olarak görülmektedir. Ancak, randomize kontrollü çalışmaların az olması ve yalnızca küçük hasta gruplarında yapılmış çalışmaların varlığı BoNT-A'nın yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia is one of the common problems of the aging men and there are several medical or surgical treatment alternatives. The side effects and complications of the existing therapeutic modalities provoke search for new treatment methods with lower invasiveness. Botulinum toxin applied as injections into the prostate is one of the attractive methods. The toxin has several serological subtypes of which Botulinum toxin A (BoNT-A) appears as the most frequently used one for treatment. Experimental studies have demonstrated that BoNT-A reduced prostatic weight and caused atrophy and apoptosis. In the clinical setting, different injection doses have been used with relevance to prostatic volume. BoNT-A treatment has been reported to cause decreases in prostatic volume, prostate specific antigen level, symptom score and residual urine volume. BoNT-A appears as a valid treatment alternative for patients with benign prostatic hyperplasia with its easy application and minimal or acceptable side effects. However, the limited number of randomized controlled studies and the presence of trials with small study groups only are major drawbacks to the widespread use of BoNT-A.

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) prostatın yaşla ilişkili, sık görülen ve malign olmayan büyümesidir. (1-3). Altmış yaş üzerindeki erkek popülasyonunun yaklaşık %60'ında BPH düşündürülen alt üriner sistem semptomları bulunmaktadır (4). BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisi, izlem; medikal tedavi; ve minimal invazif tedavileri de içeren girişimsel ya da cerrahi olarak üç grupta toplanmaktadır (3). İzlem dışındaki seçeneklerin yan etki ve komplikasyonları bulunmaktadır. Bu nedenle yeni non-invazif tedavi arayışları gündeme gelmiştir. Kolay uygulanabilirliği, yan etkilerinin az ya da kabul edilebilir olması nedeniyle Botulinum toksin-A (BoNT-A) yeni bir non-invazif tedavi alternatifi olarak ortaya çıkmıştır. Medikal tedaviyle gözlenen semptomların devamı ve ilaç yan etkileri; ameliyat morbidite ve mortalitesi; ve bazı minimal invazif yöntemlerdeki düşük başarı oranı ve tekrarlanabilir sonuçlar alınamaması gibi etmenler dikkate alındığında BoNT-A intraprostatik enjeksiyonunun ürologların ilgisini neden bu kadar çektiğini anlaşılabilir (5-11).

Benign prostat hiperplazisinin patofizyolojisi dikkate alındığında statik ve dinamik olmak üzere iki ana komponentin olduğu görülmektedir. Prostatta sempatik ve parasempatik efferent ve afferent

duyu sinirler bulunmaktadır. Prostat bezinin parasempatik inervasyonunun prostat epiteli büyümesi ve sekresyonu üzerine önemli etkileri vardır. Dinamik komponent sempatik noradrenerjik inervasyonunun etkisinde gerçekleşen düz kas kontraksiyonuna bağlıdır (12-14).

Botulinum toksini (BTX) zorunlu anaerob bakteri olan Clostridium botulinum tarafından sentezlenen güçlü bir nörotoksindir. İlk olarak 1897'de identifiye edilmiştir (15). BTX'in klinik etkileri üç mekanizma ile açıklanmaktadır. Nöromusküler bileşkede asetil kolin salınımının blokajı flasid musküler paraliziye neden olur ve bu durum BTX zehirlenmesinin açık belirtisidir. Bunun yanında iskelet kaslarında ve düz kaslarda geçici kemo-denervasyon ve kas gevşemeleri görülebilir.

“Geçtiğimiz yüzyıl sonlarına doğru BoNT-A sfinkter dissinerjisi, nörojenik ve idiyopatik detrusör aşırı aktivitesi ve duyuusal mesane bozuklukları gibi farklı endikasyonlarda kullanılmaya başlamıştır (22-26).”

BTX ayrıca, norepinefrin gibi nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder. İşte bu inhibisyon alt üriner sistem fonksiyonunun düzenlenmesi üzerine belirgin fizyolojik etki göstermektedir (16-18). BTX'in 7 ayrı serolojik alt tipi (A-G) bulunmaktadır. Günümüzde terapötik amaçlı olarak en sık kullanılan alt tip A'dır ve BoNT-A olarak tanımlanmaktadır (19). BoNT-A iskelet kasında oluşan spastisiteyi enjeksiyon alanında paralizisi yaparak tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır (20). İlk klinik kullanımı Scott tarafından 1977 yılında strabismus tedavisinde olmuştur (21).

Geçtiğimiz yüzyıl sonlarına doğru BoNT-A sfinkter dissinerjisi, nörojenik ve idiyopatik detrusör aşırı aktivitesi ve duysal mesane bozuklukları gibi farklı endikasyonlarda kullanılmaya başlamıştır (22-26).

Hayvan çalışmalarında BoNT-A

Prostat ve BoNT-A ile ilgili ilk çalışma Doggweiler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada rat prostatına BoNT-A enjeksiyonu yapıldığında total prostat hacmi ve dolayısıyla ağırlığının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca mikroskobik olarak diffüz glandüler apoptozis geliştiği de belirlenmiştir (27).

Başka bir çalışmada Lin ve arkadaşları, 100 ve 200 Ünite (U) BoNT-A'nın doza bağımlı bir şekilde kontraktıl nörotransmitterlerin salınımını azaltarak ve stromal düz kasların vakuolizasyonuna neden olarak prostatın kontraktıl aktivitesini azaltabildiğini göstermişlerdir (28).

BoNT-A'nın prostata enjeksiyonu konusunda yoğun hayvan deneyi çalışmaları bulunan Chuang ve grubu ratlarda, plasebo ile karşılaştırıldığında BoNT-A'nın doza bağımlı olarak (5; 10; ve 20 U) prostat ağırlığını azalttığını, diffüz atrofiye, epitel hücrelerinde düzleşmeye ve alfa 1a adrenerjik reseptörlerde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçları BoNT-A'nın BPH'nin hem dinamik hem de statik komponentine etkisi olduğu şeklinde yorumlamışlardır (29). Aynı grubun Mongrel cinsi köpeklerde yaptığı başka bir çalışmada, prostata 100 U BoNT-A enjeksiyonunun prostat hacmini belirgin olarak değiştirmezken, enjeksiyon sonrası muayenede prostatın kontrol grubuna göre daha küçük ve yumuşak palpe edildiğini belirtmişlerdir. Üç ay sonra yapılan değerlendirmede ise belirgin glandüler apoptozis ile prostat atrofi olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar BoNT-A'nın statik komponenti azaltarak BPH tedavisinde yeri olabileceğini düşündürmüştür (30).

Yakın tarihli çalışmalarda da ratlarda BoNT-A enjeksiyonunun prostat ağırlığını azalttığı, atrofi ve apoptozise neden olduğu verileri doğrulanmıştır. BoNT-A'nın sempatik

“Her hastaya transrektal ultrasonografi eşliğinde perineal olarak 100 U BoNT-A enjekte edilmiş ve tüm hastalarda alt üriner sistem semptomlarında birinci haftada başlayan ve birinci ayda en üst düzeye ulaşan subjektif düzelme, prostat hacminde 61.6±8.7 mL'den 50.0±5.9 mL'ye gerileme (p< 0.05), rezidü idrarda ve maksimum idrar akım hızında anlamlı düzelmeler gösterilmiştir.”

sinir geçişini bozarak ve bezin adrenerjik stimülasyonunu azaltarak bu etkileri yarattığı sonucuna varılmıştır (31, 32).

Klinik çalışmalarda BoNT-A

BoNT-A'nın BPH'da tedavi edici etkisini destekleyen en önemli çalışma Maria ve arkadaşlarının plasebo kontrollü, prospektif, randomize, çift kör çalışmasıdır. Bu çalışma BoNT-A'nın BPH için kullanımında 1b kanıt düzeyinde veri sağlamıştır. Bu çalışmada 30 hastaya yalnız 4 mL salin veya 4 mL salin içinde 200 U BoNT-A verilmiş, bir ve ikinci ayda yapılan değerlendirmelerde BoNT-A enjekte edilen grupta uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ve PSA düzeyinde anlamlı azalma görülmüştür. Yine tedavi grubunda, prostat hacmi ve işeme sonrası rezidüel hacim miktarında anlamlı azalma saptanmıştır (33).

Chuang ve arkadaşları, BPH semptomları bulunan ve prostat hacimleri 30 mL'nin altında olan 16 hastada benzer bulgular elde etmişlerdir. Her hastaya transrektal ultrasonografi eşliğinde perineal olarak 100 U BoNT-A enjekte edilmiş ve tüm hastalarda alt üriner sistem semptomlarında birinci haftada başlayan ve birinci ayda en üst düzeye ulaşan subjektif düzelme, prostat hacminde 61.6±8.7 mL'den 50.0±5.9 mL'ye gerileme (p< 0.05), rezidü idrarda ve maksimum idrar akım hızında anlamlı düzelmeler gösterilmiştir. Hastalardaki bu düzelme üç ve altıncı aylarda da devam etmiştir. Prostat hacminde ortalama %13.3; ve IPSS değerinde ortalama %52.6 azalma sağlanırken yaşam

kalitesinde ortalama %44.7 düzelme elde edilmiştir. Hiçbir hastada belirgin sistemik veya lokal yan etki saptanmamıştır (34).

Prostat hacmine göre farklı dozlarda BoNT-A enjeksiyonu yapılan (prostat hacmi <30 mL için 100 U; >30 mL için 200 U) 41 hastada klinik düzelenin birinci haftada başladığı ve enjeksiyondan 12 ay sonrasına kadar devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada olguların %75.6'sında alt üriner sistem semptomlarında ve hayat kalitesinde %30'un üzerinde düzelme sağlandığı saptanmıştır. Ayrıca retansiyondaki beş hastadan dördü tedaviden sonraki 1-4 hafta içinde işeyebilmişlerdir. On iki olguda prostat hacminde değişiklik olmamakla birlikte bu olguların 7'sinde maksimum idrar akım hızında, yaşam kalitesinde ve alt üriner sistem semptomlarında %30'un üzerinde düzelme görülmüştür. Bu bulgu, mekanik rahatlamının tamamen hacim azalmasıyla ilişkili olmadığını, BoNT-A'nın düz kas tonusu ve duysal sinir fonksiyonunda oluşturduğu inhibitör etkiyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (35).

BoNT-A'nın büyük hacimli (>80 mL) prostatı ve maksimum idrar akım hızı düşük olan (<10 mL/s) olgulardaki etkinliği 300 U doz kullanılarak 10 hastada incelenmiştir. Tüm çalışma parametrelerinde birinci aydan itibaren düzelme olduğu ve etkinliğin altı aylık izlem boyunca devam ettiği gösterilmiştir (36).

BoNT-A enjeksiyonunun genel durumu bozuk, ağır komorbiditeleri bulunan olgularda alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilmesi de gösterilmiştir. 200 U BoNT-A enjeksiyonuyla tüm olgularda spontan işemede düzelmeler gözlenmiş, üçüncü ay sonunda tepe akımdaki detrusör basıncının anlamlı olarak azaldığı ve bu düzelenin altıncı aya kadar progresif olarak devam ettiği görülmüştür. Dokuz aylık takipte hastaların hiçbirisinde tekrar üriner retansiyon gelişmemiştir. Total prostat hacminde %20-30 azalma saptanırken hiçbir olguda istenmeyen etki görülmemiştir (37).

BPH hastalarının tekrarlanan BoNT-A enjeksiyonundan yarar gördüğü ve tedavinin iyi tolere edildiği gözlenmişse de hangi hastalarda tekrar enjeksiyona gereksinim duyulduğu açık değildir. Ayrıca bu tekrarların hangi sıklıkta yapılacağı ve maliyet analizi konusunda yeterli bilgi yoktur (38-41).

BoNT-A etkisinin 1 ile 6 hafta arasında başladığı, etki süresinin ise izlem süresine bağlı olmak üzere 3 aydan 30 aya kadar sürdüğü bildirilmektedir (42).

Uygulama tekniği ve doz

BoNT-A enjeksiyonu transperineal, transüretral veya transrektal yaklaşımlarla yapılabilmektedir. Transüretral yaklaşım sistoskopu

“BoNT-A’nın intraprostatik enjeksiyonu hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, belirgin bir yan etki bildirilmemiştir.”

eşliğinde uygulanırken diğer yöntemler lokal anestezi dahi gerekmeden yapılabilir. Kuo ve arkadaşları, 200 U BoNT-A’yı enjeksiyon sistoskopu eşliğinde 23G iğne ile prostatın lateral ve medyan loblarına 10 ayrı bölgeden enjekte etmektedirler (38). Çalışmalarda kullanılan tedavi dozu 100 ile 300 U BoNT-A arasında değişmektedir.

Chuang ve arkadaşlarının tekniğinde 100 U BoNT-A enjeksiyon öncesinde 4 mL salin ile karıştırılmaktadır. Otuz mL’den küçük prostatlarda 100 U, 30 mL’den büyük prostatlarda ise 200 U enjekte edilmektedir. Altmış mililitrenin üzerindeki prostat hacimlerinde 200 U’nin üstüne çıkmak gerekebilir.

Kaynaklar

1. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, Andriole G, Boyle P, de la Rosette J, Perrin P, Ramsey E, Nordling J, De Campos Freire G, Arap S. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology* 2001; 58: 642-650.
2. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, Oesterling JE, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. The prevalence of prostatism: a population based survey of urinary symptom. *J Urol* 1993; 150: 85-89.
3. De la Rosette JJMCH, Alivizatos G, Madersbacher S. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In: Aus G, Hanus T, Irani J, editors. 2008 European Association of Urology Guidelines. Arnheim: EAU Guidelines Office. 2008; 1-7.
4. Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozzard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 1991; 35(Suppl): 4-8.
5. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998; 338: 557-563.
6. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendation. *J Urol* 2003; 170: 530-547.

Litotomi pozisyonundaki hastaya transrektal ultrason eşliğinde 20 cm uzunluğundaki 21G Chiba iğnesi ile transperineal enjeksiyon yapılmaktadır. İğne sırasıyla medyan rafenin 1 cm sağından, 1 cm solundan ve anal sfinkterin 1 ve 3 cm üzerinden batırılır. Ultrason görüntüsünde iğnenin tranzisyonel zonun ortasında olduğu gözlenir ve longitudinal görüntü eşliğinde iğne mesane boynuna 0.5-1 cm mesafe kalıncaya kadar ilerletilir. BoNT-A enjeksiyonu lateral lobun kranial, orta ve kaudal bölgelerine yapılır (42).

Şimdiye kadar yayımlanan çalışmalarda 200 U BoNT-A 4; 6 veya 8 mL’de dilüe edilerek uygulanmıştır. Uygulamalar genellikle 21-23G iğne kullanılarak her loba 1-2 enjeksiyon şeklinde yapılmaktadır. Çalışmaların çoğunda anestezi uygulanmamıştır. Enjeksiyon sonrasında genellikle üretral kateterizasyon gerekmemektedir. Enjeksiyon öncesinde retansiyonda olan hastalarda ise kateterizasyon süresi yaklaşık 1 hafta olarak belirtilmektedir. Sınırlı sayıdaki olguda bu sürenin 4 haftaya kadar uzadığı dikkati çekmektedir (43).

7. Matani Y, Mottrie AM, Stöckle M, Voges GE, Fichtner J, Hohenfellner R. Transurethral prostatectomy: a long term follow-up study of 166 patients over 80 years of age. *Eur Urol* 1996; 30: 414-417.
8. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J. Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 424-429.
9. Chancellor MB, Yoshimura N. Voiding function and dysfunction. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell’s Urology*. 8th edition. Philadelphia, Saunders. 2002; 829-1734.
10. Walmsley K, Kaplan SA. Transurethral microwave thermotherapy for benign prostate hyperplasia: separating truth from marketing hype. *J Urol* 2004; 172: 1249-1255.
11. Van Melick HH, van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. A randomized controlled trial comparing transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of subjective changes, morbidity and mortality. *J Urol* 2003; 169: 1411-1416.
12. Ventura S, Pennefather JN, Mitchelson F. Cholinergic innervation and function in the prostate gland. *Pharmacol Ther* 2002; 94: 93-112.
13. Witte L, Chapple CR, de la Rosette JJ, Michel MC. Cholinergic innervation and muscarinic receptors in the human prostate. *Eur Urol* 2008; 54: 326-334.
14. Pennefather JN, Lau WAK, Mitchelson F, Ventura S. The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland a review of pharmacological and histological studies. *J Auton Pharmacol* 2000; 20: 193-206.

Tedavinin güvenilirliği

BoNT-A’nın intraprostatik enjeksiyonu hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, belirgin bir yan etki bildirilmemiştir. Silva ve arkadaşları, BoNT-A enjeksiyonunun cinsel fonksiyonlara etkisini değerlendirmişlerdir. Altmış yaş üzerindeki 16 hastada tedavinin erektil, orgazmik ya da ejakülatuar fonksiyonu bozmadığı ve libidoyu değiştirmediği gösterilmiştir (44).

Sonuç

BoNT-A, alt üriner sistem semptomları olan BPH hastalarında etkili bir tedavi olabilir. Bu tedavi, yan etkilerin azlığı veya hiç olmaması, uygulama kolaylığı ve komorbiditesi olan hastalarda invazif girişimlere alternatif olma potansiyeli ile umut vaat etmektedir. Ancak yayınlardaki hasta sayıları kısıtlıdır ve yüksek kanıt düzeyi olan çalışma azdır. İzlem süreleri kısadır, doz ve uygulama şekilleri standardize edilememiştir. BoNT-A’nın bu konularda ilerleme kaydedilinceye kadar yaygın kullanıma girmeyeceği anlaşılmaktadır.

15. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997; 40: 317-327.
16. Antunes AA, Srougi M, Coelho RF, de Campos Freire G. Botulinum toxin for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *C Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 155-60.
17. Cruz F, Silva C. Botulinum toxin in the management of lower urinary tract dysfunction: contemporary update. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 329-334.
18. Smith CP, Chancellor MB. Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol* 2004; 171: 2128-2137.
19. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001; 8(Suppl 5): 21-29.
20. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995; 45: 712-717.
21. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87: 1044-1049.
22. Dysktra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injured patients. *J Urol* 1988; 139: 919-922.
23. Lim SK, Quek PL. Intraprostatic and bladder-neck injection of botulinum A toxin in treatment of males with bladder-neck dyssynergia: a pilot study. *Eur Urol* 2008; 53: 620-627.
24. Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007; 52: 850-858.

25. Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé X, Haab F, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Saussine C, Soler JM, Schurch B, Chartier-Kastler E. Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275-287.
26. Patel AK, Patterson JM, Chapple CR. Botulinum toxin injections for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: a critical analysis of results. *Eur Urol* 2006; 50: 684-709.
27. Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. Botox-induced prostatic involution. *Prostate* 1998; 37: 44-50.
28. Lin AT, Yang AH, Chen KK. Effects of botulinum toxin A on the contractile function of dog prostate. *Eur Urol* 2007; 52: 582-589.
29. Chuang YC, Huang CC, Kang HY, Chiang PH, Demiguel F, Yoshimura N, Chancellor MB. Novel action of Botulinum toxin on the stromal and epithelial components of the prostate gland. *J Urol* 2006; 175: 1158-1163.
30. Chuang YC, Tu CH, Huang CC, Lin HJ, Chiang PH, Yoshimura N, Chancellor MB. Intraprostatic injection of botulinum toxin type-A relieves bladder outlet obstruction in human and induces prostate apoptosis in dogs. *BMC Urol* 2006; 6: 12.
31. Nishiyama Y, Yokoyama T, Tomizawa K, Okamura K, Yamamoto Y, Matsui H, Oguma K, Nagai A, Kumon H. Effects of purified newly developed botulinum neurotoxin type A in rat prostate. *Urology* 2009; 74: 436-439.
32. Silva J, Pinto R, Carvallho T, Coelho A, Avelino A, Dinis P, Cruz F. Mechanisms of prostate atrophy after glandular botulinum neurotoxin type a injection: an experimental study in the rat. *Eur Urol* 2009; 56: 134-40.
33. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2003; 62: 259-264.
34. Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology* 2005; 66: 775-779.
35. Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor MB. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006; 98: 1033-1037.
36. Ilie CP, Chancellor MB. Perspective of Botox for treatment of male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 20-5.
37. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection-an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology* 2005; 65: 670-674.
38. Kuo HC, Liu HT. Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 206-211.
39. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology* 2009; 73: 90-94.
40. Kuo HC. Therapeutic effects of Botulinum Toxin A on large benign prostatic hyperplasia with persistent lower urinary tract symptoms and suboptimal treatment outcome of combination medical therapy: clinical and histological investigation of effects. *J Urol* 2007; 177(Suppl): 609-610.
41. Oeconomou A, Melekos M, Madersbacher H. Reply to Brisinda G, Vanella S, Maria G's Letter to the Editor re: Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M and Peter Rehder P. Is Botulinum Neurotoxin Type A (BoNT-A) A Novel Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Enlargement? A Review of the Literature. *Eur Urol* 2009; 56: e12-e13.
42. Chuang YC, Chancellor MB. The application of botulinum toxin in the prostate. *J Urol* 2006; 176: 2375-82.
43. Oeconomou A, Madersbacher H. Botulinum neurotoxin A for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 28-36.
44. Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Silva C, Cruz F, Dinis P. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: evaluation of the effects on sexual function. *BJU Int*. 2010 Nov 24. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09841.x. [Epub ahead of print].