

Recommandation

Suivi des patients après injection de toxine botulique
intradétrusorienne

Recommandations de bonne pratique clinique chez
le patient neurologique

Patient follow-up after botulinum toxin intradetrusor injection
Proposal for management in neurogenic patient

M. de Sèze^{a,b,*}, A. Ruffion^c, F. Haab^d, E. Chartier-Kastler^e, P. Denys^f, X. Game^g,
G. Karsenty^h, J. Kerdraonⁱ, B. Perrouin-Verbe^j, C. Saussine^k,
J.-M. Soler^l, G. Amarenco^m

^a Service de médecine physique et de réadaptation, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex, France

^b EA 4136 handicap et système nerveux, université Bordeaux-2, 33076 Bordeaux cedex, France

^c Service d'urologie, hôpital Henry-Gabrieille, Saint-Genis-Laval, France

^d Service d'urologie, Hôpital Tenon, Paris, France

^e Service d'urologie, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^f Service de rééducation neurologique, hôpital Raymond-Poincaré, Garches, France

^g Service d'urologie, hôpital Rangueil, Toulouse, France

^h Service d'urologie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille, France

ⁱ Centre mutualiste de rééducation et de réadaptation fonctionnelles de Kerpape, Ploemeur, France

^j Service de médecine physique et de réadaptation, hôpital St-Jacques, Nantes, France

^k Service d'urologie, hôpital Civil, Strasbourg, France

^l Centre de médecine physique et de réadaptation Bouffard-Vercelli, Cerbère, France

^m Service de rééducation neurologique et d'explorations périméales, hôpital Rothschild, Paris, France

Reçu le 17 mars 2008 ; accepté le 20 mars 2008

Résumé

Les injections intradétrusoriennes de toxine botulique A (TBA) constituent une révolution dans l'arsenal thérapeutique de l'hyperactivité neurogène du détrusor et sont aujourd'hui considérées comme une alternative efficace à moyen terme, sûre, simple et conservatrice après échec d'un traitement anticholinergique bien conduit de l'incontinence par hyperactivité neurogène du détrusor et de son retentissement clinique chez les patients en cathétérismes intermittents. En dépit de leur utilisation croissante dans cette indication, il n'existe pas aujourd'hui de recommandations standardisées pour le suivi neuro-urologique des patients après injection de toxine intradétrusorienne. Il n'existe pas non plus de schéma thérapeutique distinguant dans cette population les patients chez lesquels le traitement était indiqué pour des indications fonctionnelles (troubles mictionnels irritatifs neurogènes) de ceux relevant d'une indication organique (préjudice uronéphrologique et général de l'hyperactivité neurogène du détrusor). L'hétérogénéité des modalités de suivi post-thérapeutique grève l'identification des paramètres optimaux de modalités d'injections intradétrusoriennes de TBA et de leur répétition. Nous proposons ici un guide de recommandations établi par un comité francophone multidisciplinaire expert en neuro-urologie pour le suivi neuro-urologique des patients traités par TBA intradétrusorienne, basé sur une analyse critique des données de la littérature.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. Unité d'évaluation et de traitement du handicap urinaire, service de médecine physique et de réadaptation, hôpital Tastet-Girard, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex, France.

Adresse e-mail : marianne.de-seze@chu-bordeaux.fr (M. de Sèze).

Abstract

Injections of botulinum toxin into the detrusor is a major evolution for treatment of neurogenic bladder. They are now considered as a treatment of choice, safe and efficient, in refractory neurogenic overactivity in catheterized patient. To date, there are no consensual practical guidelines for the follow-up of patients having been treated by intradetrusor botulinum toxin, whatever the indication of the treatment, functional, that is, for improving continence and overactive bladder syndrome or organic, that is, for treatment of high-detrusor pressure and their deleterious impact of urinary tract. This lack of guidelines leads to heterogeneity of treatment management and limit the definition of optimal modalities of intradetrusor botulinum toxin treatment in neurogenic patients. The aim of your work, prepared jointly with the International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF), aimed at putting forward well-informed specific recommendations for the follow-up of patients having been treated by intradetrusor botulinum toxin for functional or organic indication of neurogenic detrusor overactivity.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Vessies neurologiques ; Hyperactivité du détrusor ; Toxine botulique ; Injection intradétrusorienne ; Incontinence urinaire

Keywords: Neurogenic bladder; Neurogenic detrusor overactivity; Botulinum toxin; Intradetrusor injection; Urinary incontinence

1. Introduction

Les injections de toxine botulique A (TBA) intradétrusorienne se dessinent aujourd'hui comme un traitement de choix de l'hyperactivité vésicale et de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurogène [4,7–9,13,16,22,23].

En dépit de leur large utilisation et de leur place croissante dans l'arsenal thérapeutique des troubles vésicosphinctériens neurogènes, il n'existe pas aujourd'hui de recommandations consensuelles pour le suivi neuro-urologique des patients après injection de toxine intradétrusorienne [9,16,17]. Cette absence d'évaluation thérapeutique standardisée grève l'identification des modalités pratiques optimales de réalisation des injections de toxine botulique intradétrusorienne et de leur répétition [8,9].

Le premier temps de ce travail, réalisé conjointement avec le comité expert de neuro-urologie du groupe d'étude neuro-urologique de langue française (GENULF) fut de réaliser une revue exhaustive de la littérature médicale consacrée aux données d'efficacité et de tolérance des injections de toxine botulique dans le détrusor neurogène [13] et d'en conduire une analyse critique selon la méthodologie basée sur les preuves préconisée par la Haute Autorité de santé [1] et le groupe d'Evidence-Based Medicine d'Oxford [11]. La seconde partie, réalisée au vu des données de cette analyse critique, est de proposer un guide de recommandations pour le suivi neuro-urologique des patients neurologiques après injection de toxine dans le détrusor adapté aux objectifs thérapeutiques préinjection. Ces recommandations ont été établies en distinguant deux sous-populations de patients neurologiques : ceux pour lesquels le traitement par TBA intradétrusorien était dicté par un objectif fonctionnel visant à réduire le syndrome d'hyperactivité vésicale par hyperactivité neurogène du détrusor réfractaire aux thérapeutiques usuelles (incontinence notamment) et ceux pour lesquels l'indication était organique (préservation uronéphrologique) visant à supprimer les facteurs de risque uronéphrologiques et généraux secondaires aux hautes pressions du détrusor.

Ces recommandations ont obtenu l'aval des sociétés savantes francophones d'urologie et de médecine physique et de réadaptation (Association française d'urologie, Société française de médecine physique et de réadaptation, Société interdisciplinaire francophone d'urodynamique et de pelvipé-

rinéologie). Elles ont pour objectif d'harmoniser les modalités de suivi neuro-urologique après injection intradétrusorienne de toxine botulique chez le patient neurologique et d'identifier les paramètres optimaux de leur réalisation, en terme d'indication, de modalités temporelles et spatiales d'administration. Cette démarche vise à l'amélioration de la qualité de soins et de vie des patients affectés de troubles vésicosphinctériens neurogènes en proposant un référentiel d'experts.

2. Recommandations pour le suivi des injections de toxine botulique intradétrusorienne relevant d'une indication neurogène fonctionnelle

« Sont considérées comme indications fonctionnelles » les injections intradétrusoriennes de toxine botulique destinées à traiter (Fig. 1) l'incontinence urinaire par hyperactivité neurogène du détrusor réfractaire aux traitements symptomatiques usuels et les troubles mictionnels irritatifs (pollakiurie, urgenturie) avec hyperactivité neurogène du détrusor réfractaire aux traitements symptomatiques usuels survenant chez un patient en cathétérisme intermittent ou apte à l'être, réfractaire aux anticholinergiques et traitements symptomatiques usuels.

2.1. Évaluation préthérapeutique

Réalisée préalablement à toute administration de toxine intradétrusorienne, il est recommandé qu'elle comprenne cinq éléments cliniques et une cystomanométrie :

- l'analyse d'un calendrier mictionnel sur 72 heures renseignant sur le mode mictionnel, le nombre et volume moyen des mictions et sondages, le nombre de fuites, le nombre et le type de garniture ;
- un score de symptômes urinaires (type Urinary Symptom Profile [5]) ;
- une évaluation de la qualité de vie (questionnaire Qualiveen [2], échelle visuelle analogique) ;
- une analyse du nombre d'épisodes d'infections urinaires (définies par la présence contemporaine de symptômes cliniques évocateurs [modification du statut mictionnel ou neurologique, fièvre, urines sales ou mal odorantes] plus uroculture positive) ;

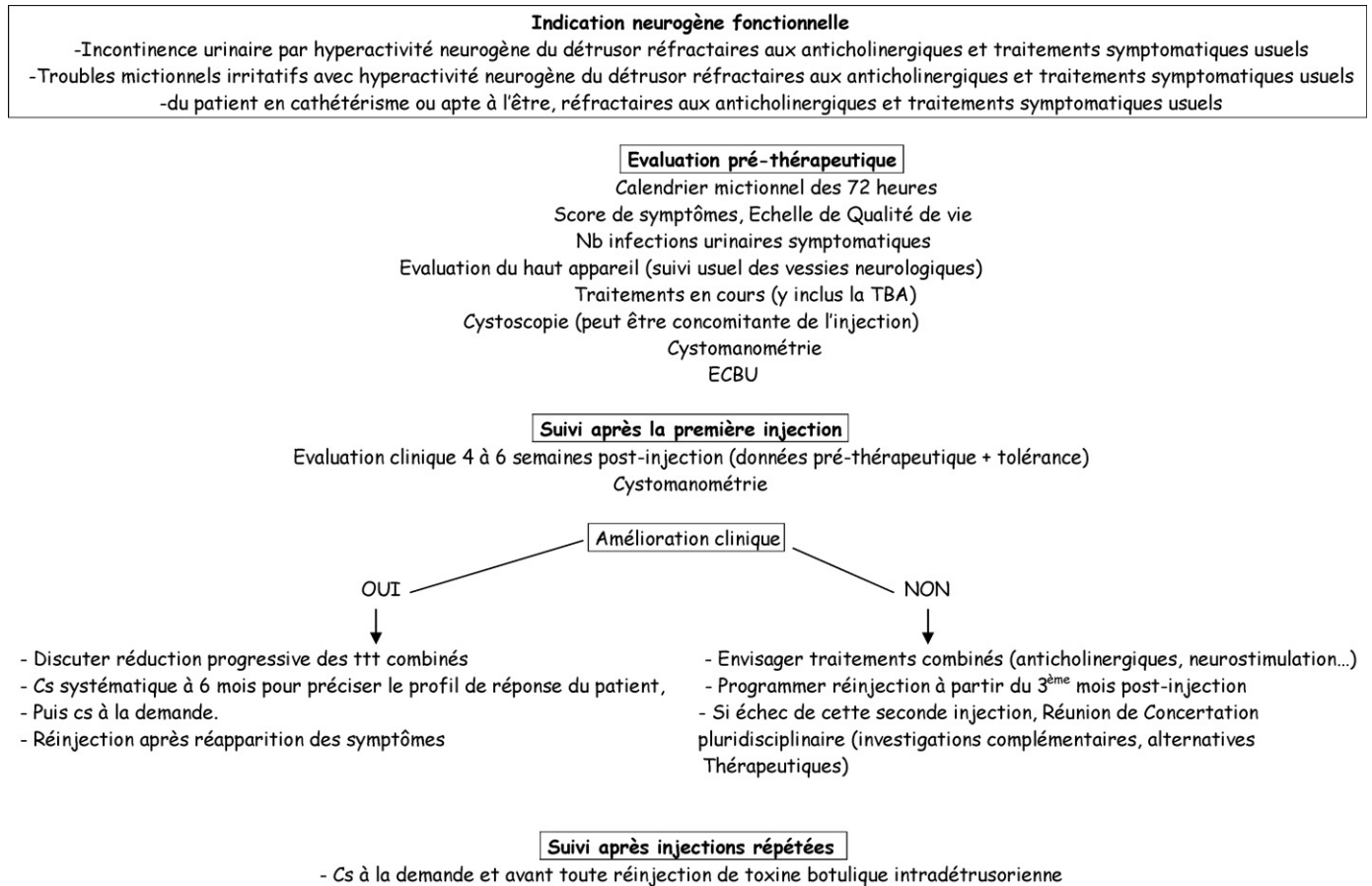


Fig. 1. Recommandations pour le suivi des injections de toxine botulique intradétrusorienne relevant d'une indication neurogène fonctionnelle.

- le recueil des traitements en cours ;
- une exploration urodynamique incluant une cystomanométrie.

Avant la première injection, il est également recommandé de s'assurer de l'absence de lithiase, de corps étranger intravésical et d'anomalie endoscopique vésicale (échographie vésicoré-nale, abdomen sans préparation, cystoscopie) et d'évaluer la fonction rénale (créatininémie, à compléter par clairance de la créatinine des urines de 24 heures et examens fonctionnels si anomalie).

Avant toute administration de TBA intradétrusorienne, il conviendra de pratiquer une étude cyto-bactériologique des urines la semaine préalable à l'injection de manière à réaliser une décontamination des urines par antibiothérapie adaptée au moins 48 heures avant l'injection [3,20]. Il sera nécessaire de s'assurer de l'absence de pathologies ou de traitement perturbant l'hémostase et de l'absence d'injection de toxine botulique intramusculaire (autre indication neurologique ou cosmétique) ou détrusorienne durant les trois mois précédents.

2.2. Évaluation post-thérapeutique après la première injection de toxine botulique détrusorienne

Réalisée quatre à six semaines après l'injection, elle comprendra les cinq éléments cliniques de l'évaluation

préthérapeutique, une évaluation de la tolérance avec recueil des effets secondaire et une cystomanométrie.

La réalisation systématique d'une cystomanométrie après la première injection de toxine botulique chez un patient neurologique, dont l'indication est fonctionnelle, est critiquable dans la mesure où l'indication est précisément fonctionnelle sans facteurs urodynamiques péjoratifs pour le pronostic uronéphrologique et que l'amélioration des paramètres cystomanométrique semble peu corrélée avec l'amélioration de la qualité de vie [12]. Elle peut, en revanche, se justifier pour préciser le profil de réponse thérapeutique chez un patient naïf de TBA détrusorienne et favoriser ainsi l'ajustement des modalités thérapeutiques ultérieures (rythmicité, posologie, modalités des réinjections). Cette seconde option de réalisation systématique d'une cystomanométrie après première injection a été retenue par notre panel d'expert et pourra être révisée dans le futur en fonction de la pertinence thérapeutique et pronostique des informations qu'elle apporte au fil de l'expérience de chacun.

L'évaluation de la tolérance s'attachera, notamment, à préciser toute modification de l'état clinique neurologique et général (capacités fonctionnelles, fonction respiratoire, fatigue, dysphagie...), l'existence de complications urologiques (hématurie, infection urinaire, recrudescence des troubles irritatifs...) consécutive à l'administration de toxine botulique intradétrusorienne [6,13] et évaluera le confort de l'injection,

afin de préciser les conditions anesthésiques optimales des éventuelles réinjections ultérieures.

Au terme de cette première évaluation post-thérapeutique, s'il existe une amélioration fonctionnelle significative du critère préthérapeutique (disparition des fuites urinaires et/ou des troubles mictionnels irritatifs), ces phases suivantes sont recommandées :

- de prévoir un suivi immédiat de l'injection par contact téléphonique ou de consultation recherchant des effets secondaires immédiats de l'injection ou de sa tolérance (sept à 14 jours postinjection) ;
- d'instaurer une réduction progressive des thérapeutiques combinées pouvant aller jusqu'à leur arrêt complet (anticholinergiques, alphabloquants...) [19,21] ;
- de programmer à six mois une consultation systématique basée sur l'évaluation des paramètres cliniques d'efficacité et de tolérance, qui sera complétée d'une cystomanométrie en cas de réapparition des symptômes ayant justifié l'indication ;
- les consultations ultérieures seront guidées par la réponse thérapeutique et seront recommandées lors de la réapparition des symptômes préthérapeutiques.

Au terme de cette première évaluation post-thérapeutique, si le bénéfice fonctionnel sur les symptômes ayant motivé l'indication est modéré (moins de 50 % d'amélioration du critère principal), ces étapes suivantes sont recommandées :

- d'instaurer un traitement combiné (anticholinergique, stimulation électrique fonctionnelle...) ;
- de programmer une réinjection de toxine botulique intradétrusorienne au troisième mois postinjection ;
- l'évaluation de cette seconde injection chez le patient neurologique, initialement non répondeur comprendra au moins une évaluation des paramètres cliniques d'efficacité et de tolérance à six semaines et six mois. Si l'efficacité est inférieure à six mois, il est recommandé de réaliser une réunion de concertation pluridisciplinaire neuro-urologique, afin d'envisager les alternatives thérapeutiques à la TBA intradétrusorienne (modification du type, des doses ou des modalités d'injection de la TBA, alternatives médicochirurgicales...), la réalisation d'explorations complémentaires ou la recherche de phénomènes d'immunisation anti-TBA.

Si le bénéfice est significatif et supérieur à six mois, le suivi rejoindra alors celui des injections répétées de toxine botulique intradétrusorienne du patient répondeur.

2.3. Évaluation post-thérapeutique après injection répétée de toxine botulique intradétrusorienne du patient initialement répondeur

Il est proposé que le rythme des consultations de suivi soit dicté par la réponse clinique du patient, en raison du caractère fonctionnel de l'indication n'exposant pas ce patient neurologique à un préjudice uronéphrologique ou général, de l'absence d'argument en faveur de l'épuisement de l'efficacité

thérapeutique au fil des réinjections [14] et de la rareté des phénomènes d'immunisation anti-TBA [10,18].

Il est ainsi recommandé que le patient consulte lors de la réapparition des symptômes ayant motivé le traitement par toxine botulique ou face à tout changement du statut mictionnel ou neurologique susceptible de justifier un rééquilibrage diagnostique ou thérapeutique. Un espacement progressif des injections de TBA intradétrusoriennes pourra être discuté.

3. Recommandations pour le suivi des injections de toxine botulique intradétrusorienne relevant d'une indication neurogène organique

« Sont considérées comme indications neurogènes organiques », les injections intradétrusoriennes de toxine botulique destinées à traiter les hyperactivités neurogènes du détrusor présentant des facteurs de risque uronéphrologique ou généraux représentés par Fig. 2 :

- l'existence d'hautes pressions du détrusor, permanentes ou phasiques (> 40 cm d'eau) ;
- l'existence d'un reflux vésico-urétéral ;
- l'existence de phénomènes d'hyperréflexie autonome à point de départ vésical ;
- l'existence de bactériuries symptomatiques ou d'infections urinaires itératives secondaires à une hyperactivité neurogène du détrusor mal contrôlée par les traitements usuels (adaptation mode mictionnel et diurèse, antibiothérapie cyclique) ;
- survenant chez un patient en cathétérisme intermittent ou apte à l'être, réfractaire aux anticholinergiques et traitements symptomatiques usuels.

L'existence d'un trouble sévère de la compliance du détrusor (compliance inférieure à 15 ml/cm^3 d'eau) ne sera pas considéré comme une contre-indication initiale à la réalisation d'une première injection de toxine botulique, en raison de la possible efficacité de la TBA chez des patients ayant un détrusor hypocompliant [15], mais sa persistance après une à deux injections de TBA devra conduire à la remise en cause de la pertinence de cette thérapeutique en concertation pluridisciplinaire (cf. infra).

3.1. Évaluation préthérapeutique

Réalisée préalablement à toute administration de TBA intradétrusorienne, l'évaluation préthérapeutique préconisée comprend six éléments :

- un calendrier mictionnel sur 72 heures renseignant le mode mictionnel, le nombre et volume moyen des mictions et sondages, le nombre de fuites, le nombre et le type de garniture ;
- un score de symptômes (type Urinary Symptom Profile [5]) ;
- une évaluation de la qualité de vie (questionnaire Qualiveen [2], échelle visuelle analogique) ;
- une analyse du nombre d'épisodes d'infections urinaires (définies par la présence contemporaine de symptômes

cystographie rétrograde (ou vidéo-urodynamique) s'il existait un reflux vésico-urétéral prétoxine.

Si cette visite du troisième mois confirme la satisfaction des critères d'amélioration, une consultation ou un suivi clinique par le médecin traitant est préconisée au sixième mois, puis au neuvième mois, puis tous les trois mois jusqu'à réapparition des troubles après la première injection.

Si l'efficacité de cette première injection est inférieure à trois mois, une seconde injection de toxine intradétrusorienne pourra être proposée avec contrôle clinique et cystomanométrie de son efficacité entre la quatrième et la sixième semaine postinjection. L'échec de cette seconde injection devra conduire une réunion de concertation pluridisciplinaire pour envisager des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (modification des modalités d'administration [nature, dose, sites d'injections] de TBA, moyens médicamenteux...).

« Si les critères d'amélioration ne sont pas satisfaits à la quatrième et sixième semaine après la première injection (patients non-répondeurs) », une consultation pluridisciplinaire est recommandée pour peser l'indication d'une réinjection précoce au troisième mois [15], qui en cas de réalisation devra être suivie d'une évaluation cystomanométrique (plus cystographie rétrograde en présence d'une reflux vésico-urétéral) quatre à six semaines postinjection.

« Le suivi des injections répétées du patient répondeur » comprendra une visite clinique entre la sixième et la douzième semaine, puis sera guidé par la réponse thérapeutique (consultation si modification du statut mictionnel ou réapparition des troubles). Lors de la réapparition des troubles, une cystomanométrie sera préconisée avant une nouvelle administration de toxine botulique intradétrusorienne pour s'assurer de l'absence de non indication à une réinjection (trouble sévère de la compliance du détrusor).

4. Conclusion

La toxine botulique intradétrusorienne apparaît aujourd'hui un traitement efficace et sûr de l'hyperactivité neurogène du détrusor et de ses conséquences fonctionnelles. Elle représente également un atout thérapeutique considérable pour réduire à court et moyen terme les hautes pressions du détrusor, principal facteur de risque uronéphrologique des neurovessies. Ses capacités à prévenir au long cours les complications uronéphrologiques et générales de l'hyperactivité neurogène du détrusor restent à déterminer. La simplicité apparente de la thérapie ne doit pas faire perdre de vue le premier critère de prise en charge des vessies neurogène qui est la protection du haut appareil, elle-même associée à des objectifs de continence et de qualité de vie.

La standardisation de nos méthodes d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des injections de TBA aidera à préciser leur place dans l'algorithme thérapeutique des neurovessies et facilitera la définition des procédures optimales de leur administration en fonction des enjeux de l'indication thérapeutique. En favorisant la détermination des doses, nombres de sites et délai de réinjection, elle participera également à l'amélioration de la qualité de soins et de vie des

patients neurologiques et aura un impact socioéconomique favorable pour la santé publique.

Le référentiel de suivi proposé par notre groupe multidisciplinaire d'experts en neuro-urologie, labellisé par les sociétés savantes nationales de médecine physique et de réadaptation, d'urologie et de pelvipérinéologie, est un pas important d'une démarche scientifique et médicale visant au développement des stratégies transdisciplinaires communes de réflexions et de prise en charge des patients, au niveau national comme international.

Références

- [1] Anaes. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000. <http://www.anaes.fr>.
- [2] Bonniaud V, Bryant D, Paratte B, Gallien P, Guyatt G. Qualiveen: a urinary disorder-specific instrument for use in clinical trials in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1661–3.
- [3] Botto H. Infections urinaires nosocomiales de l'adulte : conférence de consensus 2002, texte court. *Med Mal Inf* 2003;33:370–5.
- [4] Chapple C, Patel A. Botulinum toxin – new mechanisms, new therapeutic directions? *Eur Urol* 2006;49:606–8.
- [5] Chartier-Kastler E, Ruffion A. Prise en charge urologique des vessies neurogènes. Rapport du 11^e congrès (2006) de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2007;17(3):662–7.
- [6] De Laet K, Wyndaele JJ. Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders. *Spinal Cord* 2005;43:397–9.
- [7] Denys P, Corcos J, Everaert K, Chartier-Kastler E, Fowler C, Kalsi V, et al. Improving the global management of the neurogenic bladder patient: part II. Future treatment strategies. *Curr Med Res Opin* 2006;22:851–60.
- [8] Dmochowski R, Sand PK. Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 2007;99:247–62.
- [9] 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.
- [10] Frenkl TL, Rackley RR. Injectable neuromodulatory agents: botulinum toxin therapy. *Urol Clin North Am* 2005;32:89–99.
- [11] Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al., for the Evidence-Based Medicine Working Group. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995;22:1800–4.
- [12] Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 2006;49:528–35.
- [13] Karsenty G, Denys P, Amarenco G, de Sèze M, Gamé X, Haab F, et al. Botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008;53:275–87.
- [14] Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 2006;68:1193–7.
- [15] Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:2114–8.
- [16] Nitti VW. Botulinum toxin for the treatment of idiopathic and neurogenic overactive bladder: state of the art. *Rev Urol* 2006;8:198–208.
- [17] 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.
- [18] Pistolesi D, Selli C, Rossi B, Stampacchia G. Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol* 2004;171:802–3.

- [19] Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510–5.
- [20] Salomon J, Gory A, Bernard L, Ruffion A, Denys P, Chartier-Kastler E. Urinary tract infection and neurogenic bladder. *Prog Urol* 2007;17:448–53.
- [21] 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.
- [22] Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174:196–200.
- [23] Schurch B. Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs* 2006;66:1301–18.