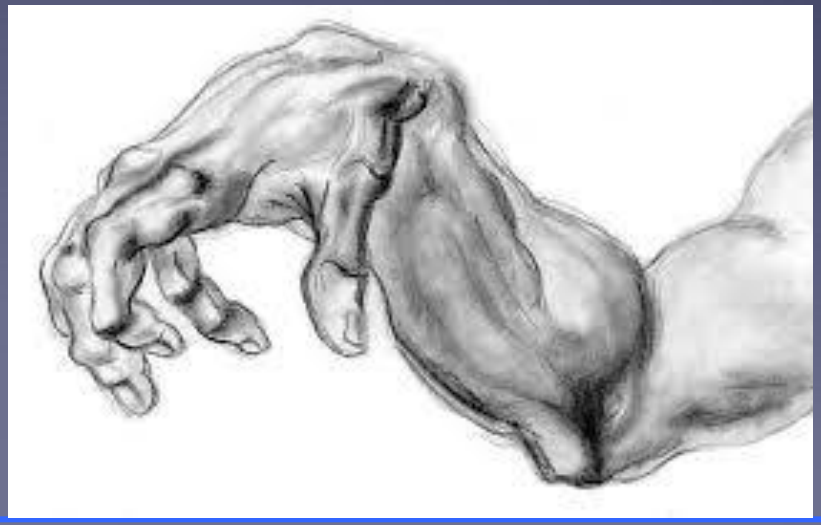
Utilizzo della Tossina Botulinica

Dott.ssa Gabriella Paparella
Fisiatra
IRCCS “E.Medea” Ass. La Nostra Famiglia
Pieve di Soligo (TV)

Tossina botulinica nella spasticità

"La spasticità è un disordine motorio caratterizzato da un incremento velocità-dipendente nei riflessi tonici di stiramento (tono muscolare) con riflessi tendinei esagerati, secondari ad una ipereccitabilità del riflesso di stiramento quale componente della sindrome dei motoneuroni superiori."

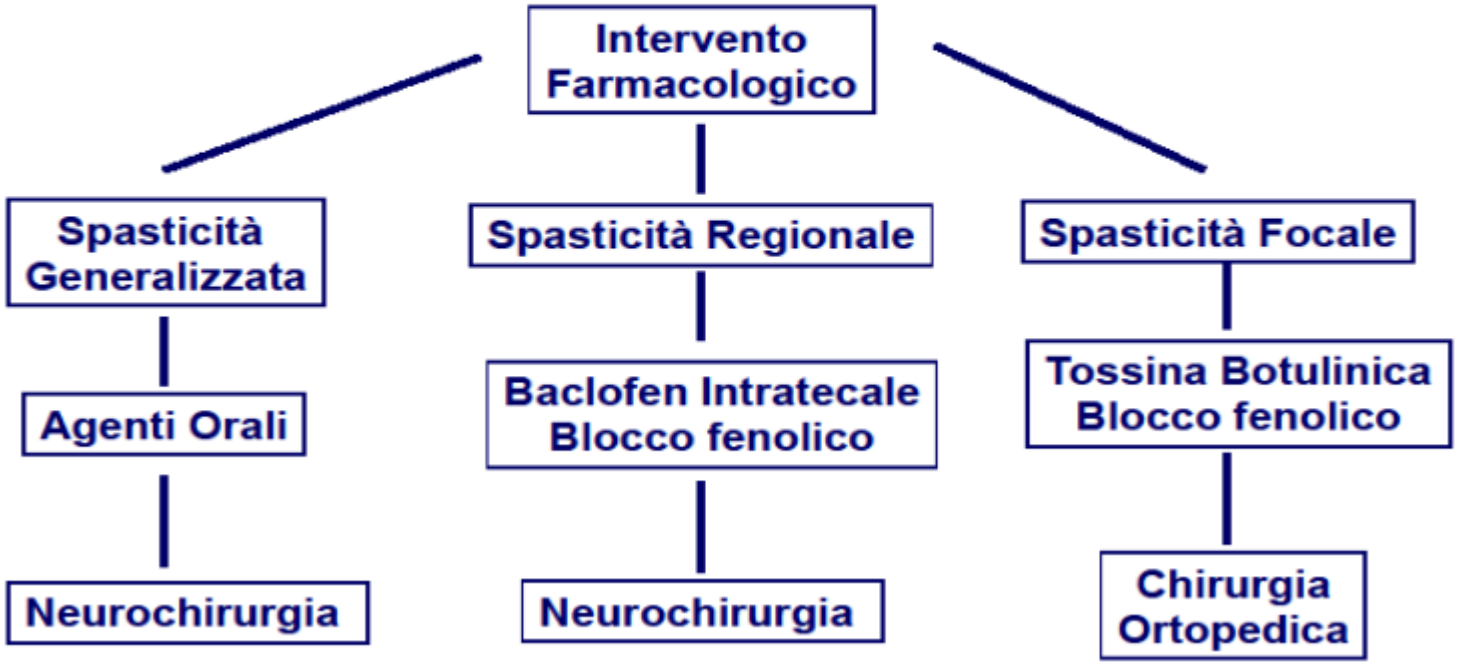
Lance, 1980



European Journal of Neurology 2002, **9 (suppl. 1):** 48–52

A summary of spasticity management – a treatment algorithm

A. B. Ward
North Staffs Rehabilitation Centre, Haywood and Stanfield Hospital, Department of Rehabilitation Medicine, Stoke on Trent, UK



Non si tratta la spasticità, ma la persona con la spasticità

Impatto dei disordini spastici

- **Mobilità**
- **Dolore**
- **Pattern di sonno**
- **Affetto e umore**
- **Cura di sè**
- **Sfigurazione**
- **Autostima**

- **Funzione sessuale**
- **Fatica**
- **Contrattura**
- **Aumento del rischio di cadute**
- **Ulcere da pressione**
- **Scadente adattamento ortotico**
- **Carico del caregiver**

Pattern clinici comuni

La spalla addotta/ruotata internamente

Il polso flesso

L'avambraccio pronato

Il pugno chiuso

Il gomito flesso

La deformità "pollice in palmo"

Obiettivi del trattamento della spasticità con BT

Struttura e funzione:

- **Attenuare la spasticità, migliorare range di movimento, ridurre gli spasmi, facilitare il nursing= funzioni passive (misurabili con scale Asworth, ROM, GAS))**

Abilità e partecipazione:

- **migliorare mobilità, facilitare le posture= attività e movimento volontario (più difficile da misurare, poche scale con scarsa sensibilità al miglioramento FIM, DAS)**

Qualità di vita:

- **Ridurre dolore e fatica, migliorare l'estetica, l'autostima,l'umore, agevolare la cura di sè, facilitare il caregiver (scale Quality of life, mancano studi)**

Trattamento globale della spasticità da parte dell'equipe multidisciplinare (fisiatra, ortopedico, neurologo) utilizzando fisioterapia e ortesi, BT, chirurgia per un progetto condiviso ad personam

Tossina Botulinica: tipo A e tipo B

- La BT usata in terapia è prodotta dal batterio anaerobico, è un complesso neurotossina+ proteine non tossiche, al quale vengono aggiunti gli eccipienti per ottenere 7 sierotitpi (A-G)
- Solo due sierotipi sono autorizzati per l'uso clinico: A Botox, Dysport, Xeomin, B Neurobloc/Myobloc con elevato grado di potenza, lunga durata d'azione, capacità di essere rilasciati a livello locale
- Il processo di produzione della tossina è differente per ciascuna azienda produttrice, le diverse formulazioni non sono interscambiabili (le tossine a maggior peso molecolare persistono maggiormente nel sito d'iniezione)
- Differiscono per potenza, distribuzione, durata d'azione, curva dose-risposta
- Differiscono per indicazioni terapeutiche autorizzate

Preparazioni commerciali

Tossina Botulinica di Tipo A, complesso proteico puro 900kDa , commercializzata dal 1989.

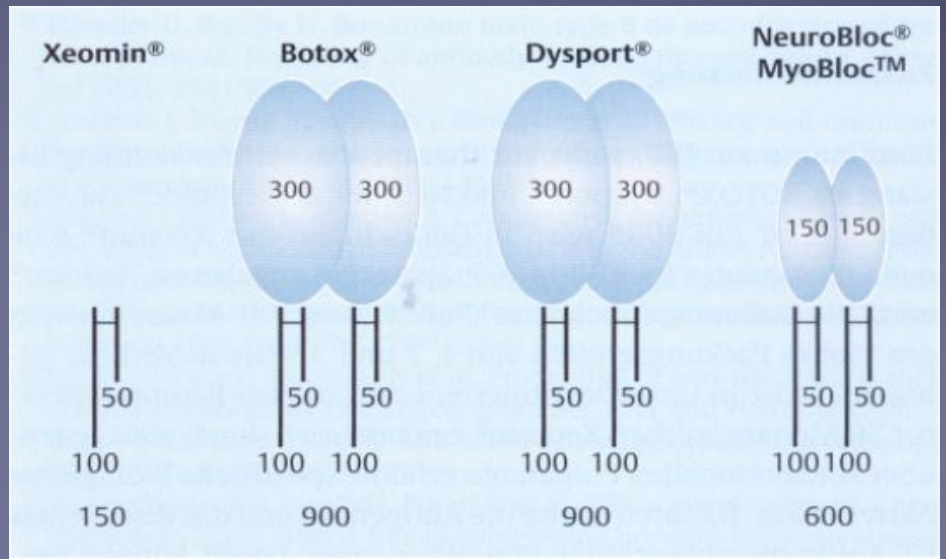
Tossina Botulinica di Tipo A, complesso proteico 900-500kDa, commercializzata dal 1991.

Tossina Botulinica di Tipo B, complesso proteico 600kDa, commercializzata dal 2001.

Neurotossina botulinica di tipo A, 150 kDa senza proteine complessanti , commercializzata dal 2005

Composizione della componente proteica nelle preparazioni terapeutiche disponibili in commercio.

Dressler 2006

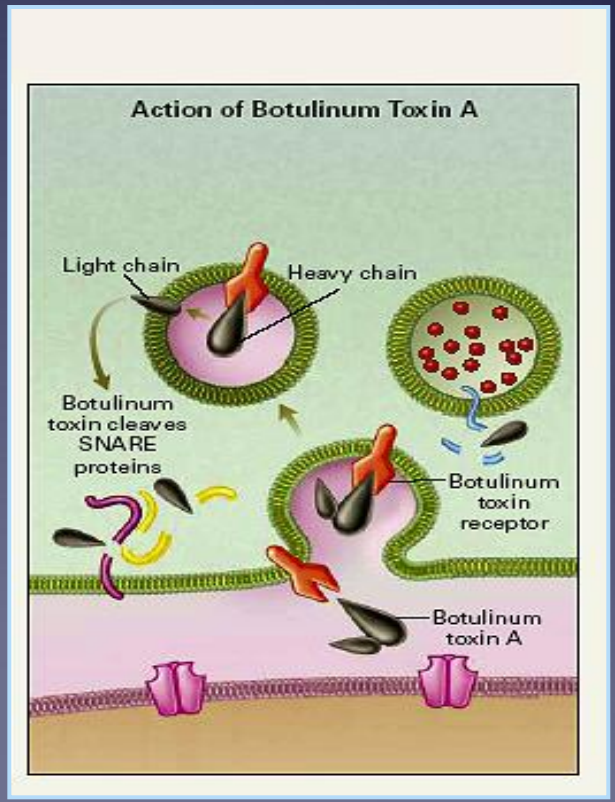


Prodotto	BOTOX® Tossina Botulinica Tipo A 100U	DYSPORT® Tossina Botulinica Tipo A 500U	NEUROBLOC® Tossina Botulinica Tipo B 5.000U/ml	XEOMIN® Neurotossina Botulinica Tipo A 100U
Produttore	Allergan Pharmaceuticals, USA	IPSEN Biopharm Ltd, UK	Eisai Ltd, Japan	Merz Pharma, Germany
Dosaggio equivalente	1	3	50	2
Proteine per fiala	5 ng	12,5 ng	50 ng	0.6 ng
Attività biologica specifica	20 U/ng	40 U/ng	100 U/ng	166 U/ng
Indicazioni autorizzate	Blefarospasmo, Emispasmo facciale, Distonia Cervicale, Spasticità del polso e mano adulti post-stroke. Piede equino in PCI, Iperidrosi ascellare	Blefarospasmo, Emispasmo facciale, Distonia Cervicale, Spasticità arto superiore ed inferiore adulti post-stroke. Piede equino in PCI.	Distonia Cervicale	Blefarospasmo Distonia Cervicale Spasticità post ictus adulti
Durata media azione	4,5 mesi	3,9		
Stabilità fiala	36 mesi	18 mesi	24 mesi	48 mesi
Stabilità fiala ricostituita	24 h (frigorifero)	8 h (frigorifero)	Non applicabile	24 h (frigorifero)
Conservazione	2-8 C ≤-5 C	2-8 C	2-8 C	≤25 C

1° Meccanismo di azione della tossina botulinica

La BT agisce pre-sinapticamente bloccando la liberazione del neurotrasmettitore acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare:

1. Legame all'accettore sulle pre-sinapsi delle terminazioni colinergiche
2. Internalizzazione
3. Inibizione meccanismo di rilascio dell'acetilcolina



2° Meccanismo di azione della tossina botulinica

Da studi pre-clinici:

- Riduce il dolore inibendo la neurotrasmissione della sostanza P, del glutammato, del calcitonin gene related peptide
- Francisco 2012: contrastanti evidenze su un potenziale effetto benefico nel dolore neuropatico.

BT A: effetti clinici nella spasticità

- Iniettata direttamente nei muscoli iperattivi
- Chemodenervazione temporanea focale
- Insorgenza di solito entro 24-72 ore;
  effetto massimo dopo 2 settimane
- Beneficio clinico di norma >12 settimane;
  può essere esteso con una terapia coadiuvante
- Può essere usata in associazione con altre terapie
  (es., farmaci sistemici, pompa al baclofen intratecale,
  fenolo/alcool)

Brin 1997

BT A: effetti collaterali

Studio di Ranoux 2002 x distonia cervicale (Botox/Dysport):

- Disfagia (4-16%)
- Astenia (4%)
- Disfonia (6%9
- Vertigini, disturbo della vista, debolezza muscolare, secchezza fauci

Neurobloc/Myobloc: anche a basse dosi

- Secchezza fauci
- Irritazione corneale
- Irritazione mucose

L'uso terapeutico è limitato ai casi di fallimento per immunogenicità del sierotipo A

Protocollo condiviso per la gestione della spasticita’

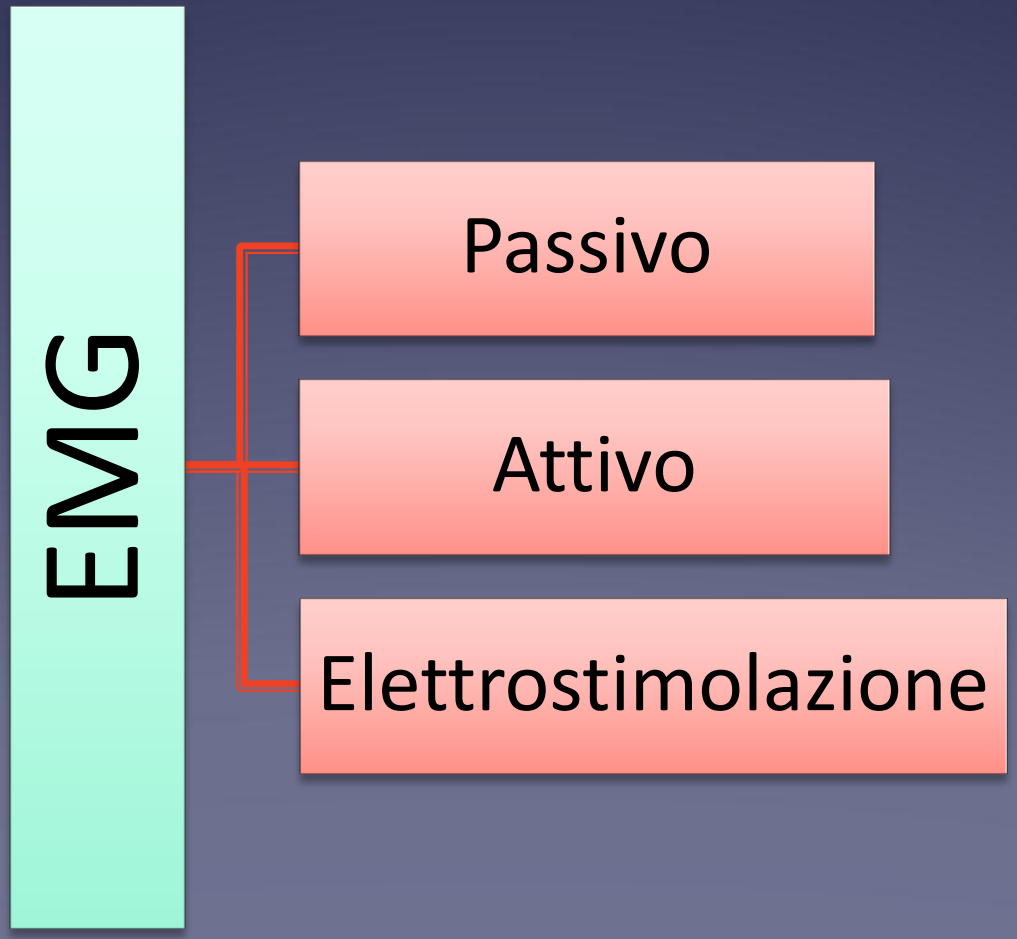
- GOAL ATTAINMENT SCALE (GAS)
- MODIFIED BARTHEL INDEX (SHAH VERSION) - se la mano è funzionale
- FILMATO REACHING ANTERIORE E LATERALE
- FILMATO MANO ALLA BOCCA
- FILMATO MANO SUPERIORE DURANTE LA DEAMBULAZIONE
- FILMATO PRESA GROSSOLANA E FINE
- DISABILITY ASSESSMENT SCALE (DAS)

Protocollo condiviso per la gestione della spasticita’

- TEST DI BAHKTA (facoltativo) (se la mano non è funzionale)
- NUMERIC RATING SCALE E QUALITA' DI VITA
- ASHWORTH SCALE
- SENSIBILITA’
- MOTRICITY INDEX (se la mano è funzionante)

Tecniche di inoculo

- Manuale
- EMG
- Ecografia (ultrasonografia)


EMG
Passivo
Attivo
Elettrostimolazione

Stimolazione elettrica

- Piccola corrente elettrica passa attraverso un elettrodo iniettabile per provocare la contrazione del muscolo target.
- Stimolazione del “punto motore”, inteso come il sito elettrosensitivo più distale di un nervo motore dove la minima corrente elettrica genera la contrazione muscolare
- Possibili svantaggi: profondità ago

Ecografia

- Utilizza le onde sonore ad alta frequenza (7-18 MHz) per produrre l'immagine dei tessuti molli e delle strutture osse.
- Precisa identificazione mm
- Differenziazione dei mm dalle strutture adiacenti (vasi, nervi, periostio)
- Costante feedback visivo
- Presenza di fibrosi muscolare

… errori nell'infiltrazione

Manual needle placement: accuracy of botulinum toxin a iniections.

Scnitzler A, et al. Muscle Nerve 2012; 46: 531-534

… errori nell'infiltrazione

- E' stata valutata l'accuratezza del posizionamento dell'ago, basata solo sulla palpazione e punti di riferimento anatomici.
- 121 casi: 52 iniezioni eseguite correttamente (43%), 69 errate (57%) Questo risultato era indipendente dall'iniettore.
- Conclusioni: non vi è precisione nell'iniezione di tossina botulinica basata esclusivamente sulla palpazione e reperi anatomici…. Indipendentemente dall'esperienza dell'iniettore.

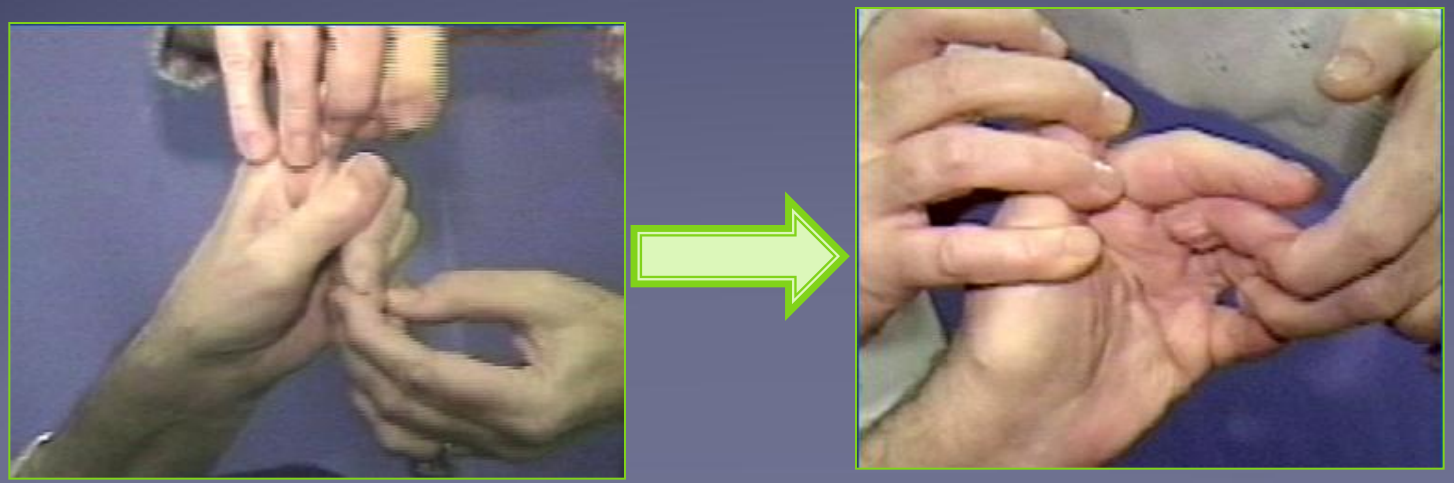
Botulinum toxin injection into the forearm muscles for wrist and fingers spastic overactivity in adults with chronic stroke: a randomized controlled trial comparing three techniques.

Picelli A, et al. Clin Rehabil 2013

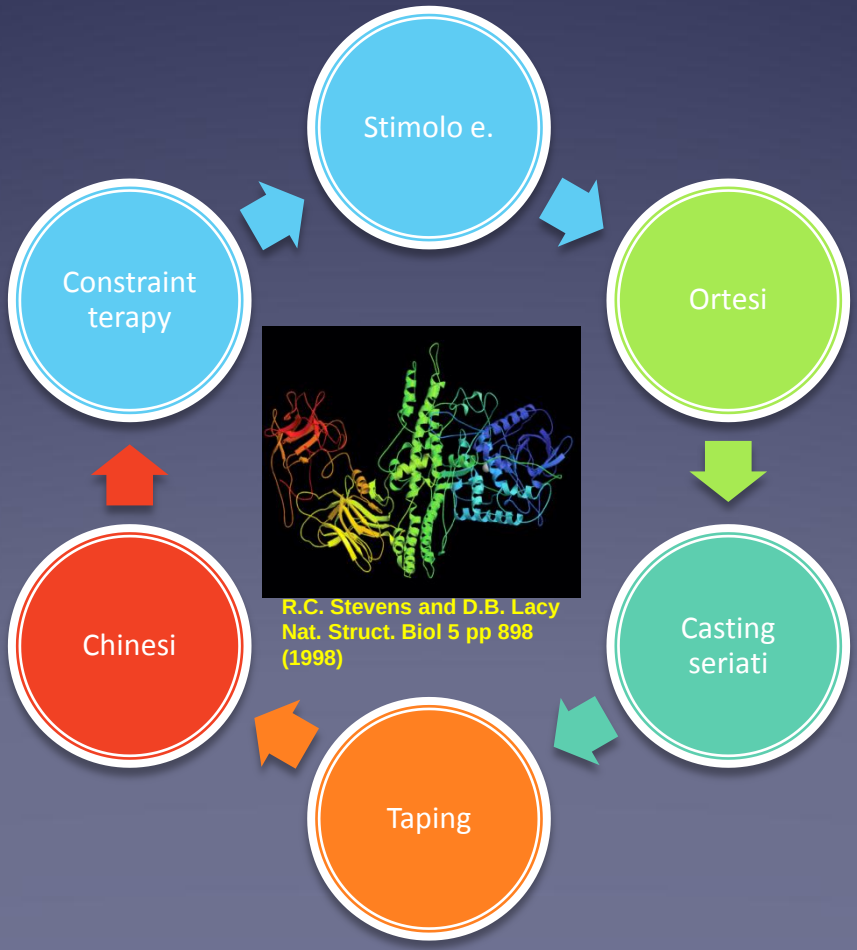
- Le guida con stimolazione elettrica fornisce risultati migliori rispetto la guida manuale.
- La guida ecografica fornisce risultati migliori rispetto la guida manuale
- Non si evidenziano differenze tra l'ecografia e l'elettostimolazione

Trattamento post-inoculo di tossina botulinica

- La letteratura evidenzia l'importanza del trattamento riabilitativo post tossina per il raggiungimento di un risultato ottimale.
- Esistono diversi protocolli terapeutici



Tecniche riabilitative



Tecniche riabilitative

- Obiettivi:
  - Internalizzazione della tossina
  - Rinforzo della muscolatura agonista/antagonista
  - Riduzione della componente visco elastica dell'ipertono

- Ogni tecnica agisce su una componente della spasticità, pertanto possono essere associate.

Pro e contro del trattamento precoce con tossina botulinica

- Qual' è il momento più idoneo per iniziare il trattamento con tossina botulinica?

- Elia et al. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. Mov Dis 2009; 24: 801-812
  - La tossina riduce la spasticità all'arto superiore, senza evidenziare il recupero funzionale raggiunto.
  - Non vi è consenso in termini di inizio e durata della terapia.

Pro e contro del trattamento precoce con tossina botulinica

An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial.

Hesse S. et al. Clin Rehabil 2012; 26: 237-245

- Inoculo di tossina botulinica a distanza di 4-6 settimane dall'evento ictale. Si è evidenziato un minor grado di stiffness a distanza di 6 mesi rispetto un gruppo di controllo

…. considerazioni

- Il trattamento con tossina botulinica risulta sicuro ed efficace nei primi tre mesi
- Bisogna ancora valutare la correlazione con il recupero motorio.

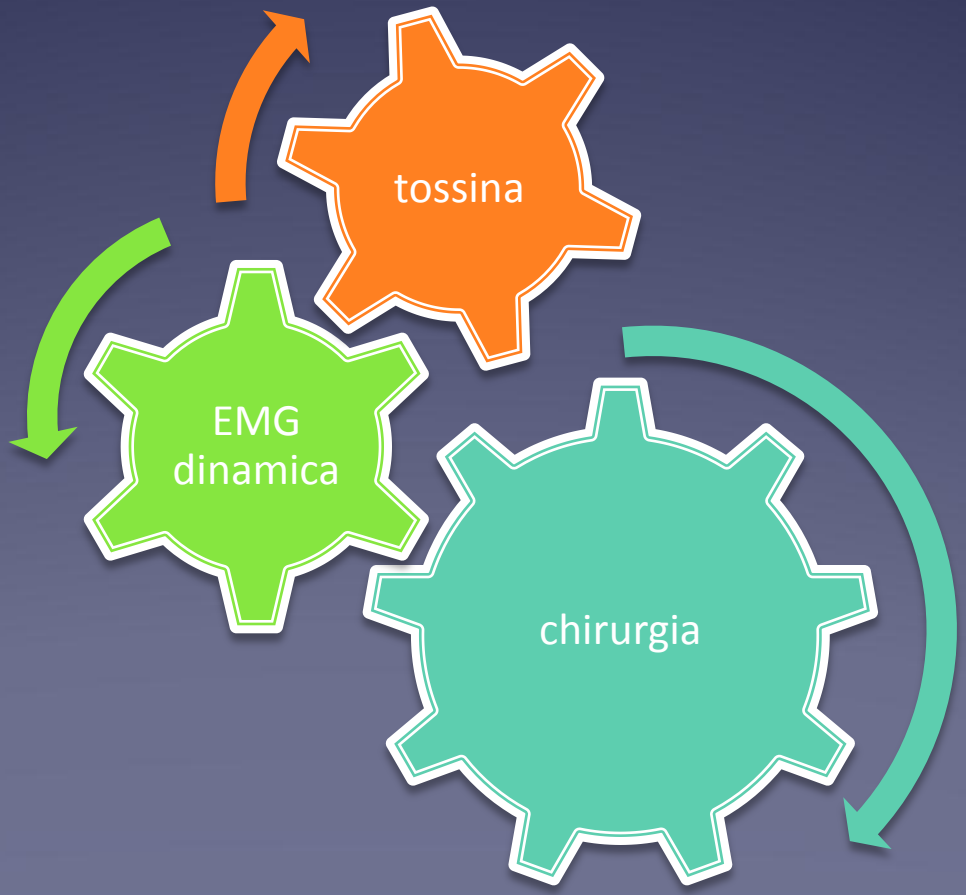
E’ utile il trattamento con tossina botulinica nel lungo termine?

… considerazioni

- Mohammadi et al. « i dati confermano la sicurezza e l'efficacia del trattamento con tossina botulinica ne lungo termine. La tossina botulinica dovrebbe essere precocemente per ottenere il miglior risultato»
- Fortuna et al. «in un gruppo di conigli evidenziano riduzione della forza, associata a ipotrofia, nei mm sottoposti a ripetute inoculazioni con tossina »
- Nelle forme stabilizzate di spasticità focale o segmentale è opportuno ricorrere alla chirurgia funzionale.

Chirurgia funzionale

- …. una seduta riabilitativa eseguita in narcosi (VIDAL)
- Previene la strutturazione di gravi deformità
- Prevenire retrazioni miotendinee gravi
- Facilita la funzione


tossina
EMG
dinamica
chirurgia

Elettromiografia dinamica

- Studia con elettrodi di superficie o a filo l'attività contrattile dei muscoli durante movimenti attivi o passivi

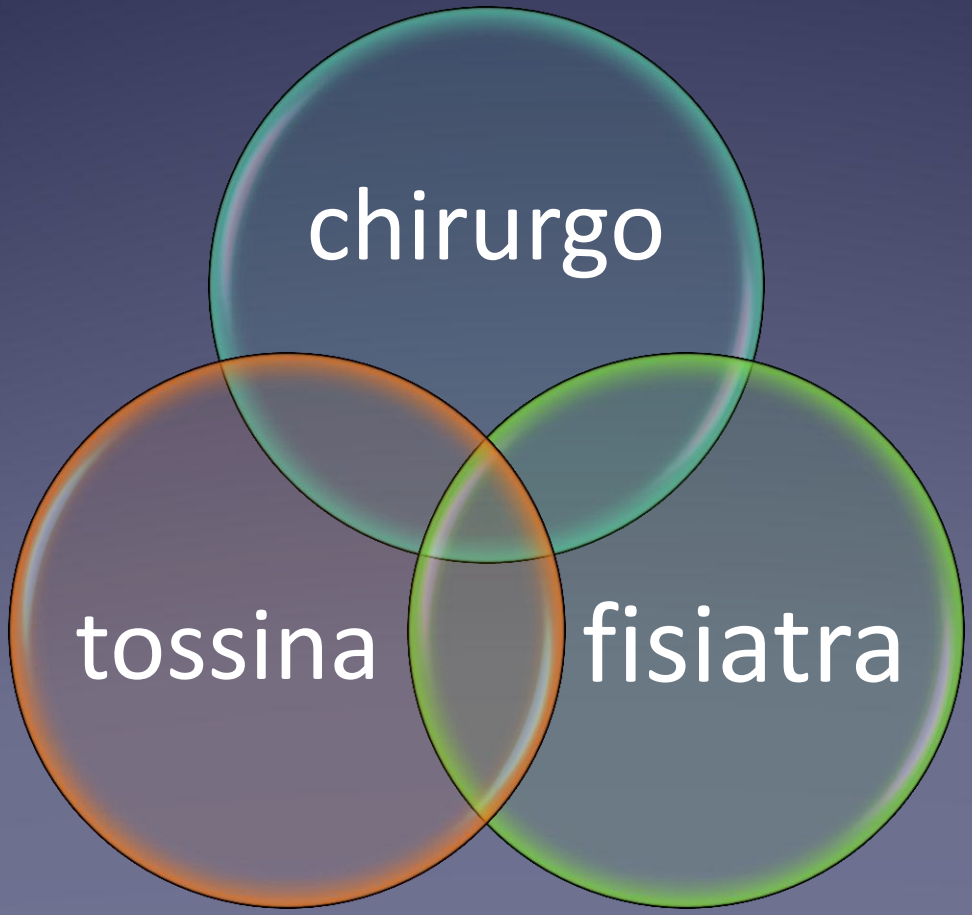
- Obiettivi:
  - Attività contrattile mm antagonisti
  - Grado di controllo volontario dei mm arto paretico
  - Comportamento spastico/distonico mm prevalenti

Tossina

- Componente di retrazione miogena
- Capacità di controllo volontario mm antagonisti
- Atteggiamento dell’arto sia dal punto di vista estetico che funzionale

Considerazioni finali

- Parlare di chirurgia funzionale non significa definire dei protocolli standard da applicare a tutti i pazienti
- Ogni caso clinico è a sé stante e necessita di un progetto riabilitativo ad hoc
- E’ fondamentale un approccio multidisciplinare
- Una costante interazione tra fisiatra e chirurgo sia prima che dopo l’intervento chirurgico
- Stabilire la presenza di residuo funzionale o ripresa di una funzione perduta
- Stabilire il protocollo di recupero


chirurgo
tossina
fisiatra

grazie per l'attenzione