



Botulinum NEURO toxin

Een praktisch overzicht

Frederik Debruyne

23 feb 24



Botulinum NEURO toxin

Disclosures:

Ondersteuning voor bijscholing van

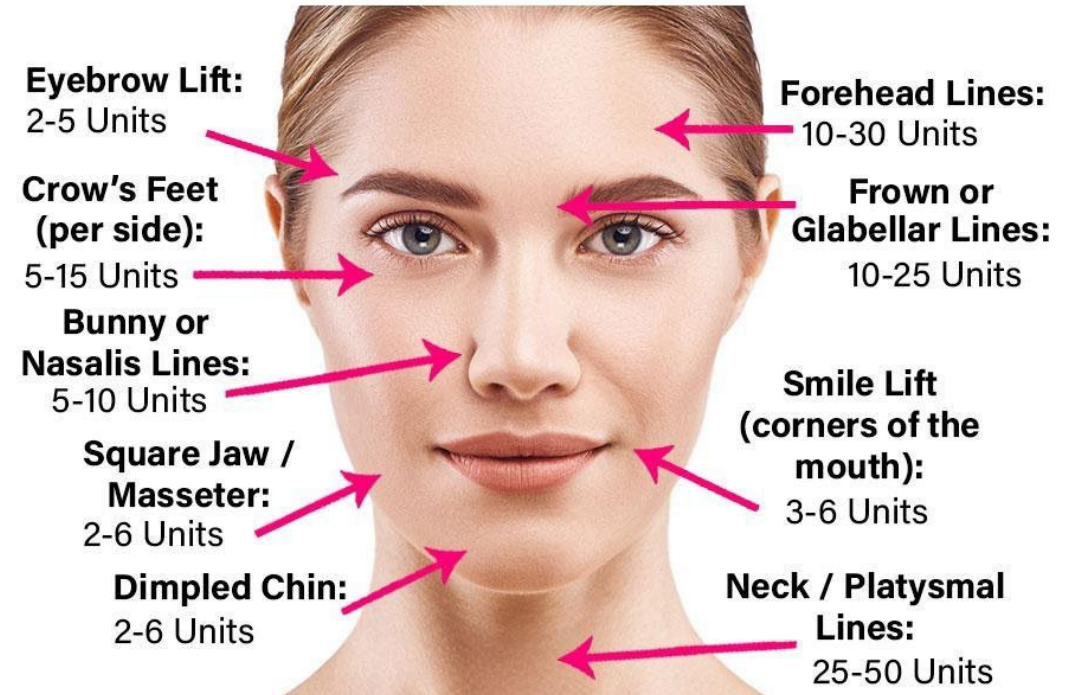
- **Abbvie/Allergan**
- **Ipsen**
- **Merz**



Botulinum NEURO toxin

- Botulinum toxine
 - geschiedenis
 - structuur en MOA
 - types en producten
 - nadelen
- toepassingen in neurologie
- nieuwe ontwikkelingen

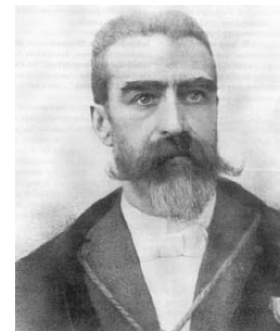
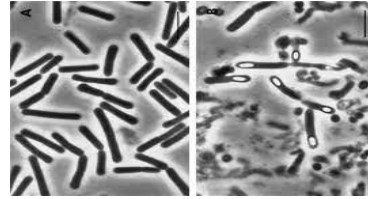
How much Botox will I need?



Botulinum NEURO toxin: geschiedenis



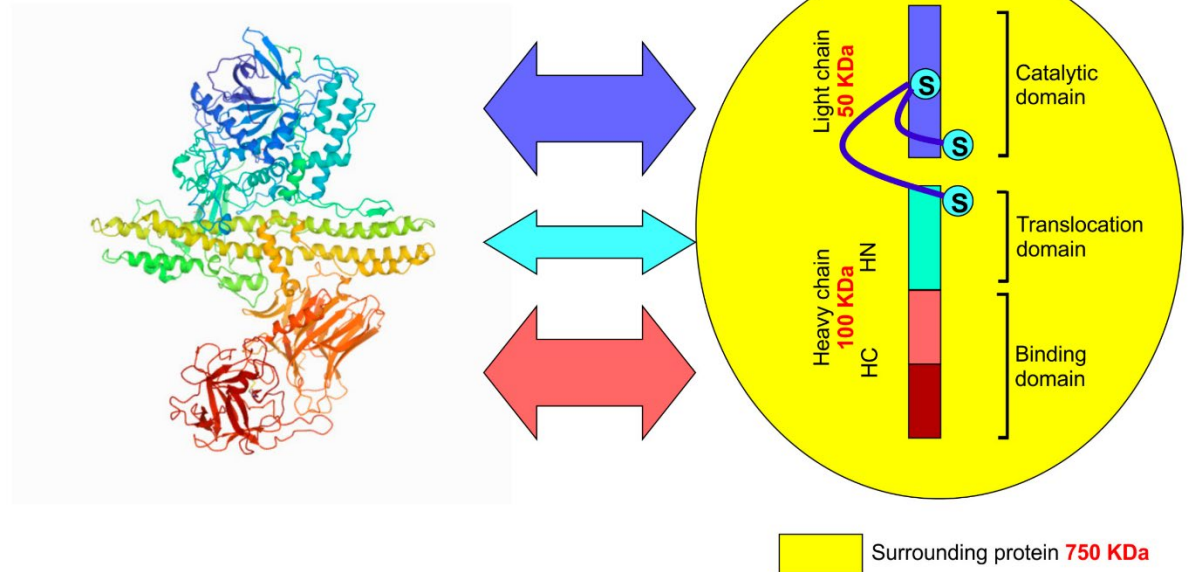
- Clostridium botulinum
- Most potent biologic toxin: botulism
- 1817: Kerner: extractie toxine uit geïnfecteerde worsten (botulus)
- 1895: van Ermengem: isolatie Clostridium Botulinum
- 1973: Scott: R/ strabisme bij apen ; in 1977 bij mens
- 1989: BoNT type A : FDA approved





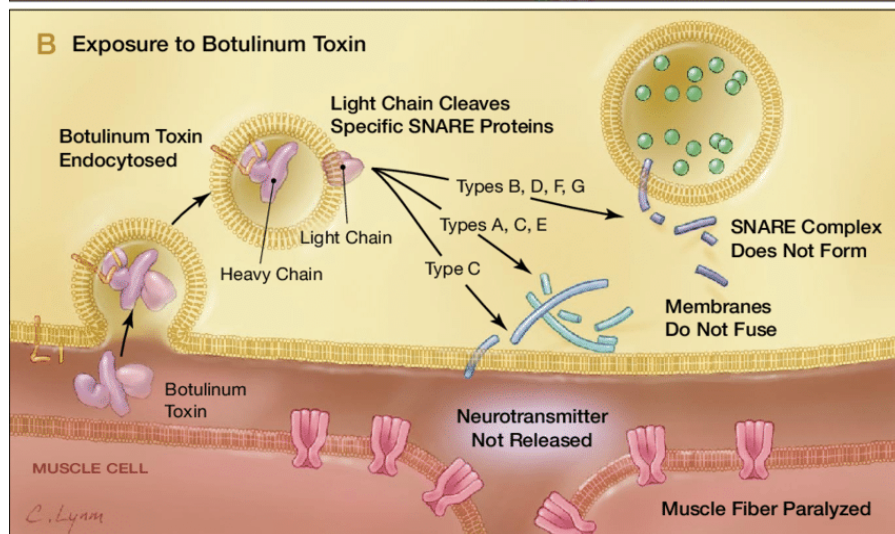
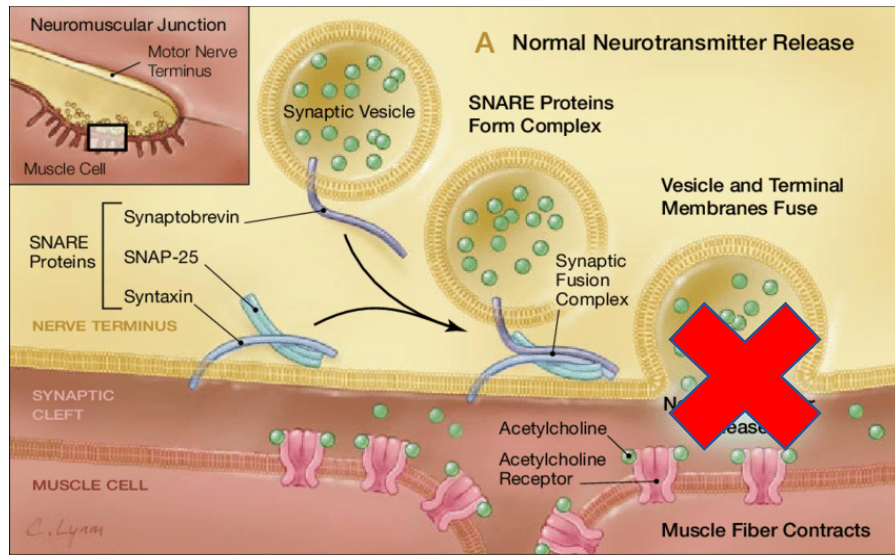
Botulinum NEURO toxin: structuur

- **Clostridium botulinum**/*butyrricum*/*barati*/*argentinensis*
 - 7 serotypes A, B, C, D, E, F en G
 - Praktijk: serotypes A en B
 - Subtypes A1, A2
- 2 peptide ketens verbonden door een disulfide brug
 - Heavy chain 100 k Dalton
 - C terminal: Binding domain
 - N terminal: translocatie
 - Light chain 50 k Dalton
 - Katalytische unit
- Surrounding en stabiliserende proteines 750 k Dalton

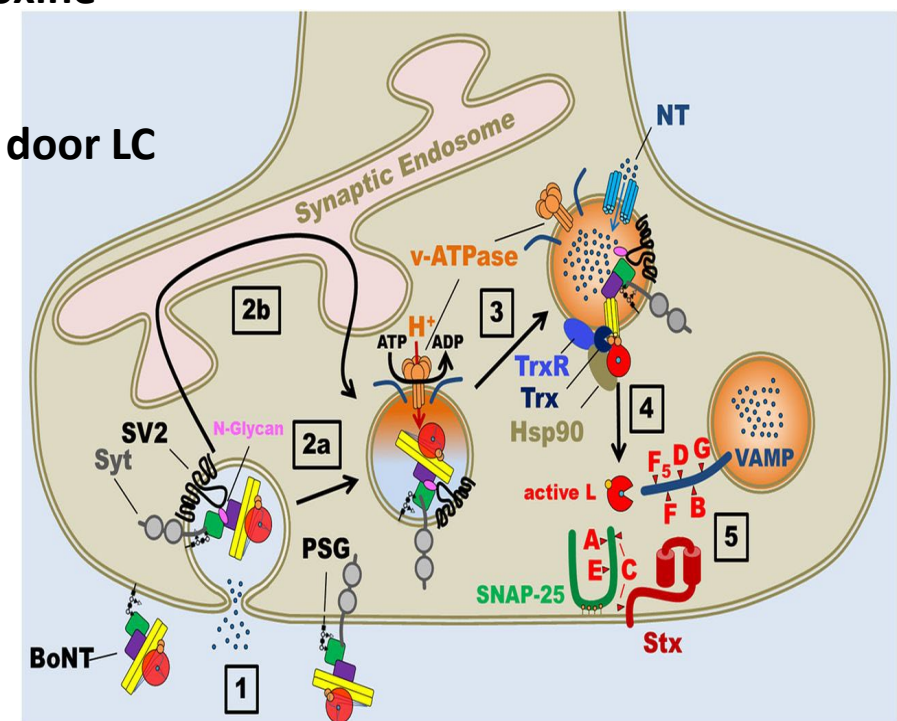




Botulinum NEURO toxin: MOA



- **Stap 1: endocytose**
- **Stap 2: vrijkomen van LC uit vesikel**
- **Stap 3: release van LC van toxine**
- **Stap 4: cleavage van SNARE door LC**



Botulinum NEURO toxin: types en producten



	OnabotulinumtoxinA	AbobotulinumtoxinA	IncobotulinumtoxinA	RimabotulinumtoxinB
US Tradename	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Myobloc®
Company	Allergan, Inc.	Ipsen Inc./Medicis	Merz Pharmaceuticals	Solstice Neurosciences Inc./Eisai Co., Ltd.
Active substance	BoNT-A complex	BoNT-A complex	BoNT-A free from complexing proteins	BoNT-B complex
Molecular weight	900 kDa	500–900 kDa	150 kDa	700 kDa
Target protein	SNAP-25	SNAP-25	SNAP-25	VAMP
Units per vial	50 or 100	300 or 500	100	2500, 5000, or 10000
Pharmaceutical form	Powder	Powder	Powder	Solution

- Xeomeen® : kamer T - ↓ risico NAB

- Dysport® : langere werking

- Dose equivalence:

- Botox® ≈ Xeomeen® : 1

- Dysport® : 2,5-3



Botulinum NEURO toxin: nadelen

- Veilig ; reversibel
- 'Pijnlijke' injecties - hematomen
- Relatief korte werking : reinjections nodig
 - Delay van 2-5 dagen
 - Plateau 6-10 weken
 - Wearing off
- kostprijs: 180€/vial van 100 U
- Xerostomie / spierzwakte:
 - Op injectieplaats : ptose – dysfagie – diplopie – head drop – mondhoek
 - Van naburige spieren
 - physical spread
 - passieve diffusie
 - Axonaal of hematogeen transport
- Spieratrofie
- systemisch:
 - Allergische reactie
 - Flu like symptoms 14%?
 - Gegeneraliseerde spierzwakte: 3000U





Botulinum NEURO toxin: non response

Primary non response

- **< 25% response ondanks 2 tot 3 consecutieve injecties met ↑ dosis**
 - Te lage dosis
 - Verkeerde spieren
 - Contracturen
 - Prior vaccinatie tegen BoNT (militairen)

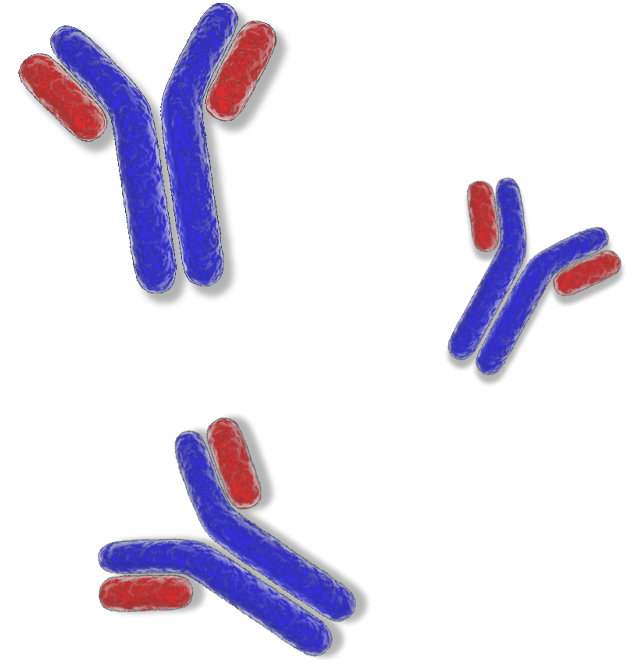
Secondary non response : evolutie van de aandoening

Botulinum NEURO toxin: non response

Secondary non response

- **NAB:**
 - 3,5% responders - 53,5% SNR
 - Risicofactoren
 - Hoge dosis per injectie
 - Hoge cumulatieve dosissen
 - Korte injectie intervallen ; booster injecties !
 - Formulations: NAP's + albumine, sucrose, lactose...
 - ↓ incobotulinumtoxin A en daxibotulinumtoxin A
 - Serospecifiek A of B
- **Bepaling?**
 - Veel verschillende essays
 - Clinical resistance test:
 - UBI: unilaterale corrugator
 - FTAT: unilaterale frontalis
 - EDB: extensor digitorum brevis

• Botox [®]	ona	0,2 – 3,6%
• Dysport [®]	abo	0,9 – 3,6%
• Xeomeen [®]	inco	0 – 0,5%
• Myobloc [®]	rima	18 – 42,4%

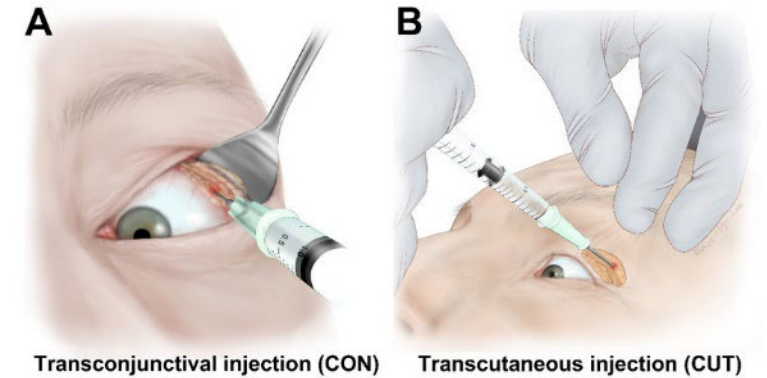




Botulinum NEURO toxin: toepassingen

algemeen

- Cosmetisch
- Hyperhidrosis axillair en palmair
- Smooth muscle hyperactive disorders:
 - Urineblaas – galblaas
- hyperlacrimatie
- Strabisme





Botulinum NEURO toxin: toepassingen

- 1. Hemifaciaalspasme**
- 2. Blefarospasme / oromandibulaire dystonie**
- 3. Cervicale dystonie**
- 4. Sialorrhoea**
- 5. Migraine**
- 6. Spasticiteit**
- 7. Andere : tics, tremor, PD, bruxisme, leg en arm dystonie, spasmodische dysfonie**

Guidance: anatomisch – emg – emg + stimulatie - echo



Botulinum NEURO toxin: hemifaciaal spasme

Chronische aandoening – unilateraal

Periorbitaal → perioraal – platysma

79% primair:

**compressie van VII thv root entry zone door ectatic of aberrant bloedvat
SCA – AICA – vertebralis**

R/:

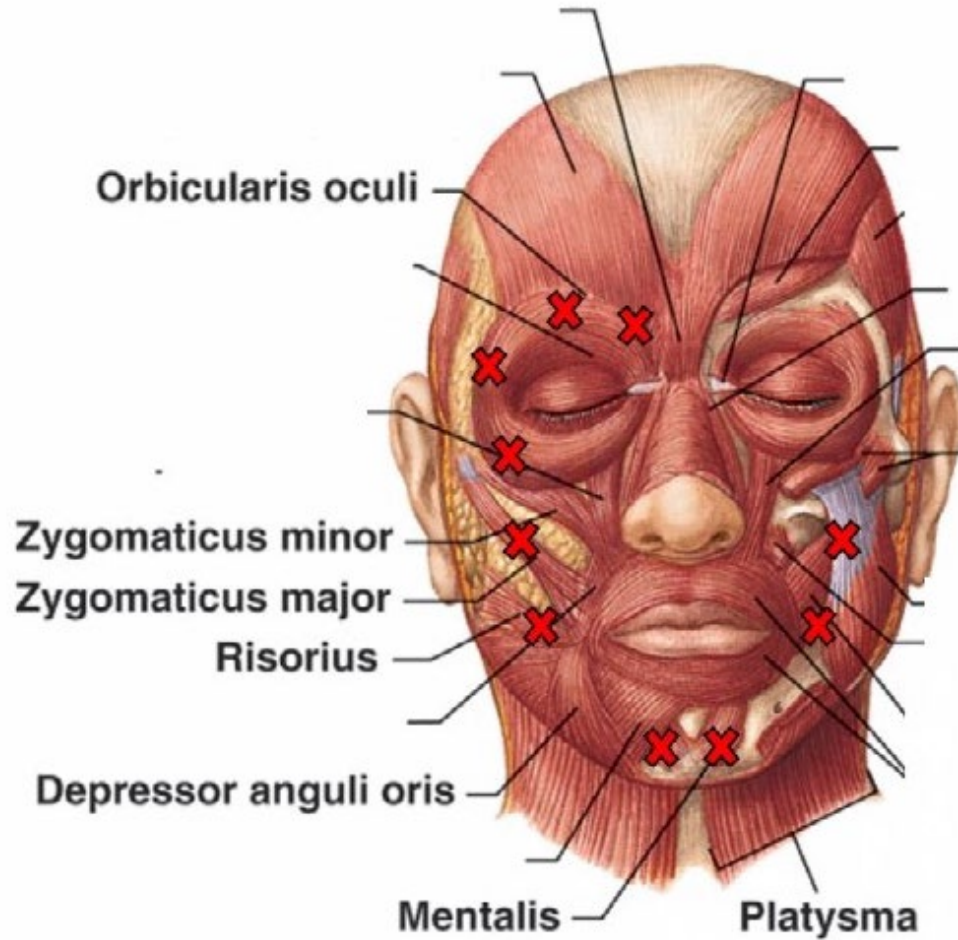
Secundair: onderliggende oorzaak

Primair:

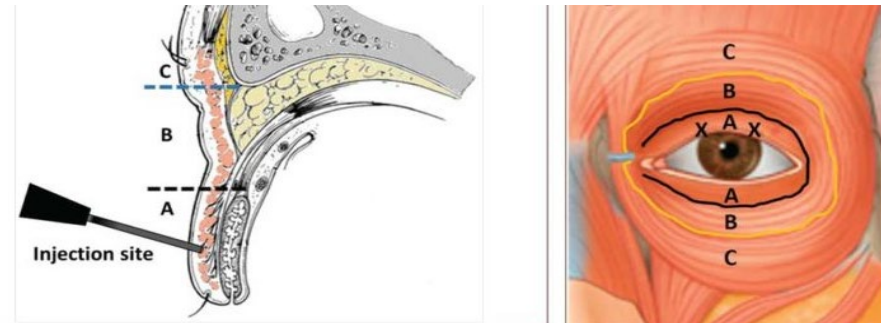
- **Cbz, gabapentin, clonazepam, baclofen, haloperidol, AC...**
- **Microvasculaire decompressie**
 - **Long lasting oplossing of bij non response op BoNT**
 - **Succesvol 90,5%**
 - **Nadelen:**
 - **Tijdelijke of permanente deficits craniale N**
 - **CSF leak**



Botulinum NEURO toxin: hemifaciaal spasme



- Normaal 2,5 - 5U per injectie
- Oogleden/pretarsaal 2,5U



- Soms volstaat peri orbitale infiltratie



Botulinum NEURO toxin: blefarospasme

Meest voorkomende vorm van craniale dystonie

Bilateraal

tonic spasm

Minder vaak clonic spasm

Zeldzaam ooglid apraxie

Oromandibulaire dystonie: lip pursing, chewing, jaw opening/clenching

Blef → OMD : syndroom van meige





Botulinum NEURO toxin: blefarospasme

R/

AC, clonazepam, baclofen, levodopa ...

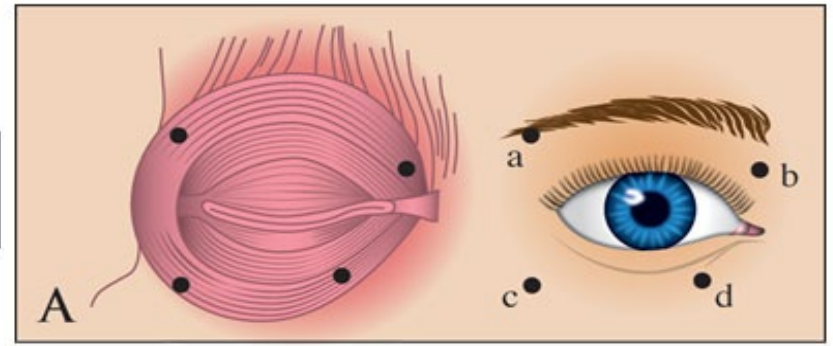
Heelkunde:

- partiële resectie periorbitale spieren
- DBS Gpi; STN

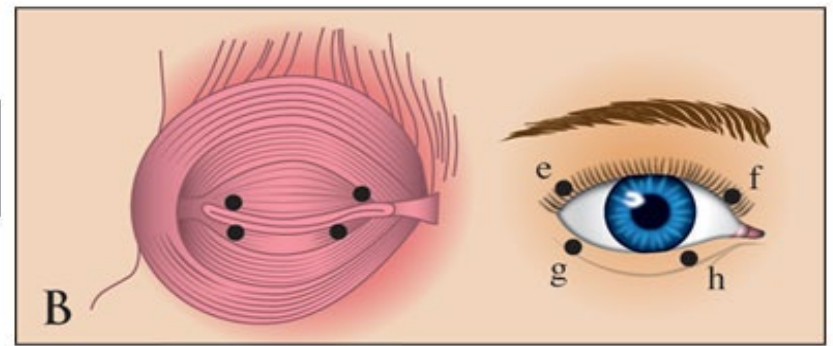
BoNT: 1,25 – 5 u

- ! Midline ooglid/wenkbrauw
- ! Mediaal deel onderste ooglid

Orbital obicularis



Pretarsal obicularis





Botulinum NEURO toxin: cervicale dystonie

Meest voorkomende focale dystonie

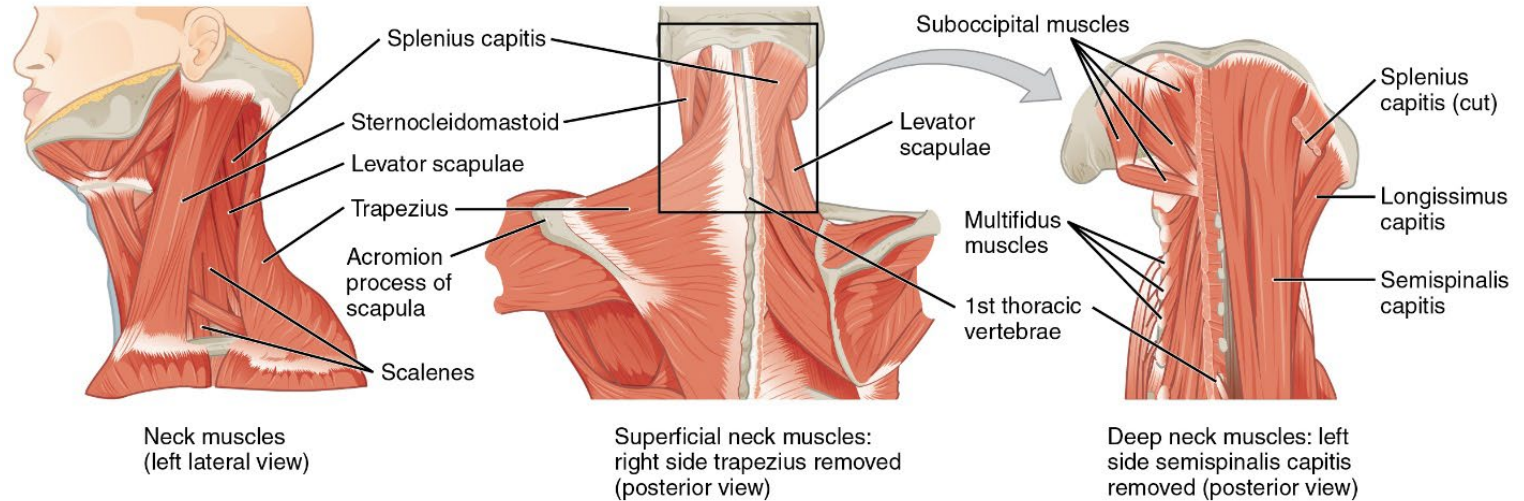
5 / 100 000

Abnormale hoofdbewegingen en –houding

67-75% pijn

Sensory trick en hoofdtremor

4 types:



82%
of patients



Torticollis
(rotated)

42%
of patients



Laterocollis
(to the side)

25%
of patients



Anterocollis
(forward)

29%
of patients



Retrocollis
(backward)

Botulinum NEURO toxin: cervicale dystonie



- Rotatie/torticollis

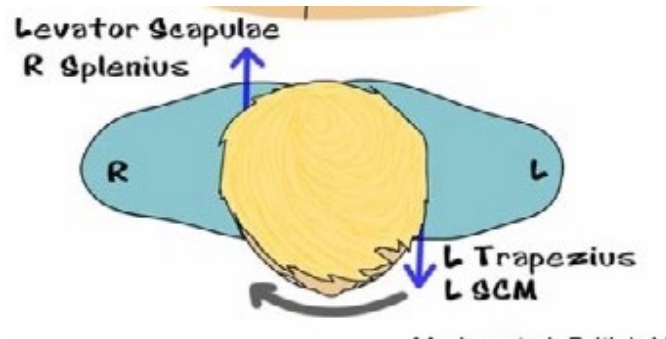
- Contra: SCM / semispinalis / trapezius
- Ipsi:
 - Splenius capitis
 - Levator

- laterocollis: ipsi

- SCM
- Levator scapulae
- Trapezius
- Splenius capitis/ Longissimus

- Schouder elevatie:

- Levator scapulae
- Trapezius



- Retrocollis: bilateraal:

- Splenius
- Semispinalis capitis

- Anterocollis: bilateraal

- SCM
- Mm scaleni
- Prevertebrale spieren – longus colli

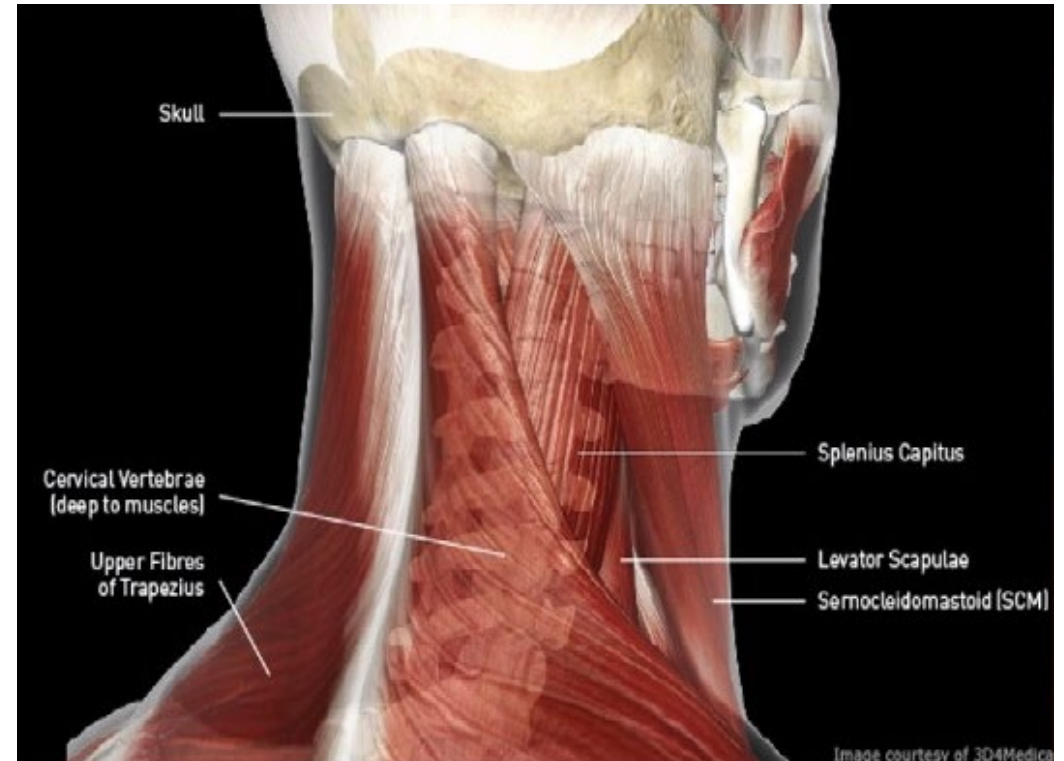


Image courtesy of 3D4Medica

Botulinum NEURO toxin: sialorrhoea



1 – 1,5L /dag

20% parotis

70% submandibulaire

5% sublinguaal

Parasympatische innervatie: effect BoNT

zvP - ALS – CP bij kinderen

R/

Kauwgom

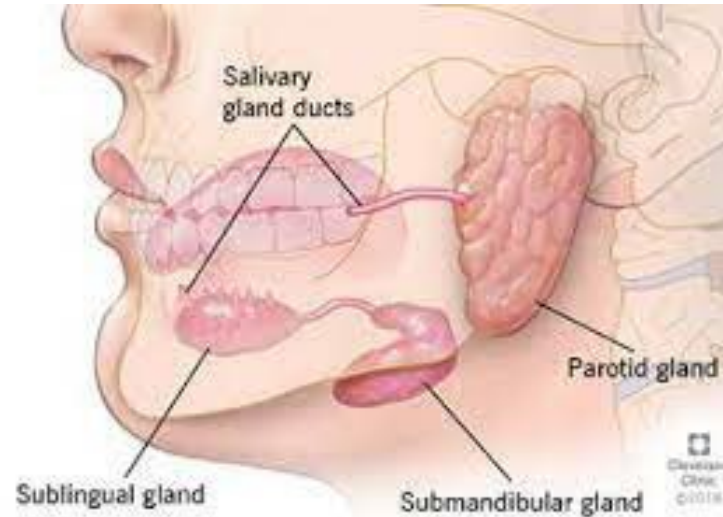
AC:

- Klassieke AC
- Glycopyrronium bromide capsules 1 mg 3/d
- Lokaal sublinguaal atropine oogdruppels

Radiotherapie speekselklieren

Heelkundige ligatie van de ductus

BoNT (Xeomeen)





Botulinum NEURO toxin: chronische migraine

MOA: ?

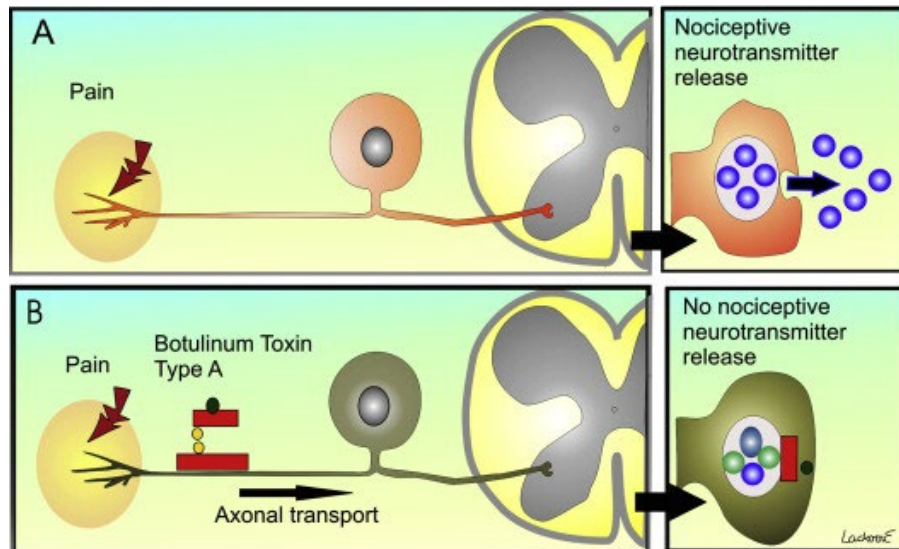
relaxatie spieren

↓ release CGRP, substance P

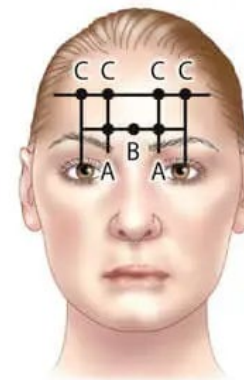
↓ centrale sensitisatie

↓ expressie nociceptieve R

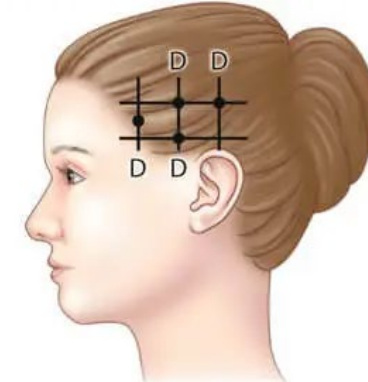
Modulatie cytokines



Preempt I en II 2010



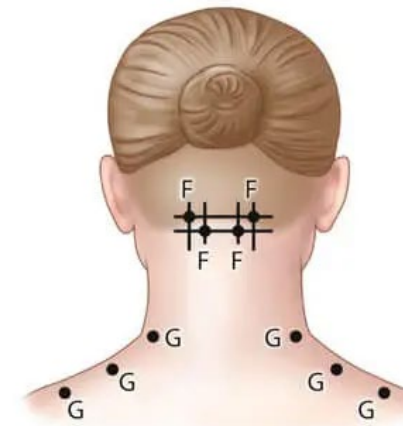
A. Corrugator: 5 U each side
B. Procerus: 5 U (one site)
C., Frontalis: 10 U each side



D. Temporalis: 20 U each side



E. Occipitalis: 15 U each side



F. Cervical paraspinal: 10 U each side
G. Trapezius: 15 U each side

- 5 U per site

- Follow the pain

- Interval ↑



Botulinum NEURO toxin: spasticiteit

Spierrelaxatie – ook centraal effect? (corticale reorganisatie)

Post stroke, MS, ...

Spierselectie:

Clenched fist: flexor digitorum profundus, flexor dig superficialis

Thumb in palm: adductor pollicis, thenar group, flexor pollicis longus

Flexed wrist: flexor carpi radialis/ulnaris

Flexed elbow: biceps, brachialis, brachioradialis

Pronated forearm: pronator teres en quadratus

adducted and internally rotated shoulder: pectoralis major/minor, latissimus dorsi, teres major, subscapularis

Striatal toe: extensor hallucis longus

Stiff knee: quadratus, gluteus max

Flexed knee: hamstrings

Thigh adduction : adductor longus en brevis

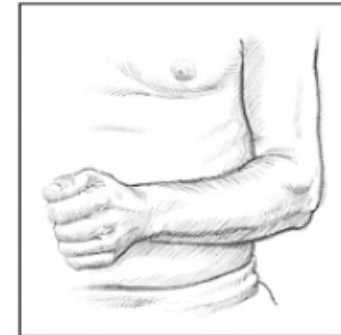
Dosis: BL: 25-100 OL 50 – 150

EMG +/- echo

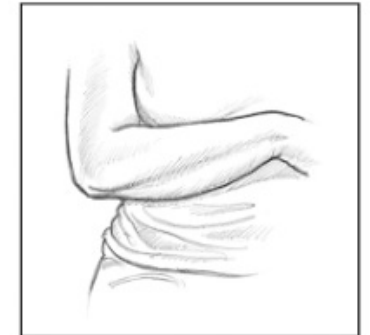
Adducted shoulder with internal rotation



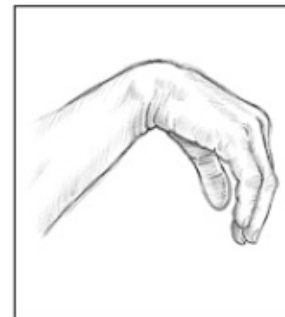
Flexed elbow



Pronated forearm



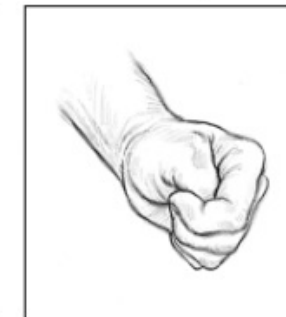
Flexed wrist



Flexed fingers



Thumb-in-palm



Clenched fist





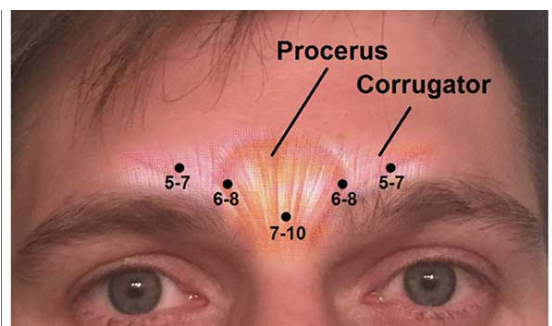
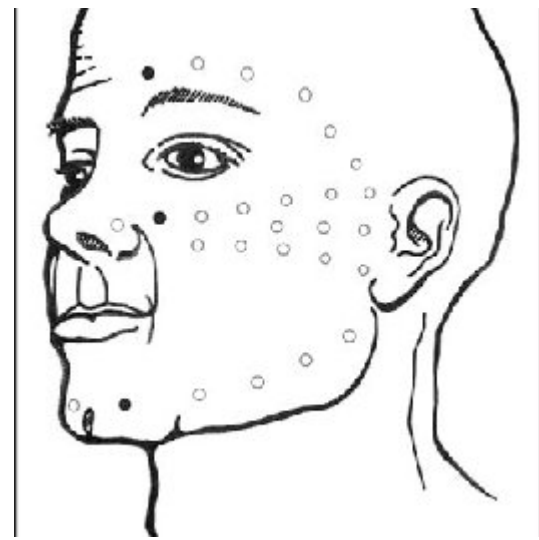
Botulinum NEURO toxin: terugbetaling

	Dysport	Botox	Xeomeen
	Terugbetaling	Terugbetaling	Terugbetaling
Cervicale dystonie	X	X	X
Hemifaciaal spasme	X	X	
blefarospasme	X	X	X
Spasticiteit Pols/hand post stroke		X	
Spasticiteit BL post stroke			X
Spasticiteit BL alle etio	X		
Spasticiteit OL enkel post stroke of cerebraal trauma	X		
Chronische migraine		X	
Kind ikv CP	X	X	
sialorroe			X



Botulinum NEURO toxin: toekomst?

- pijnbestrijding:
 - trigeminus neuralgie
 - neuropathische pijn
- depressie
- intra articulaire
- Nieuwe toxines
- No needle – transdermaal





Wanneer het brein de controle verliest: over tics en Tourette-syndroom

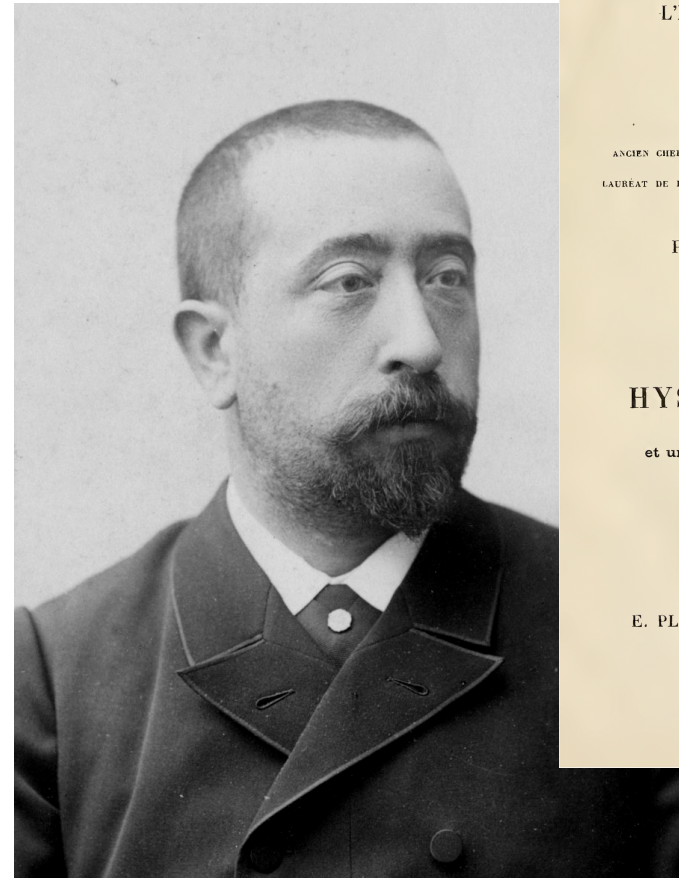
Michel Vanden Bogaerde – Dienst Neurologie GZA
Practopics 23 februari 2024



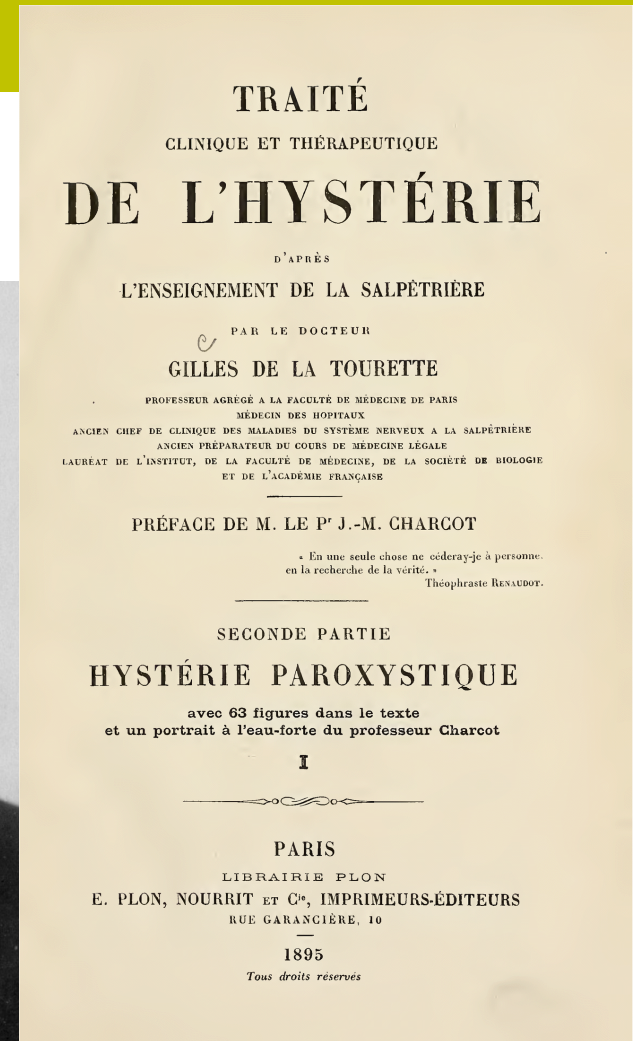
Ernestine Émilie Prondre de Guermantès – Marquise Picot de Dampierre (1800-1884)



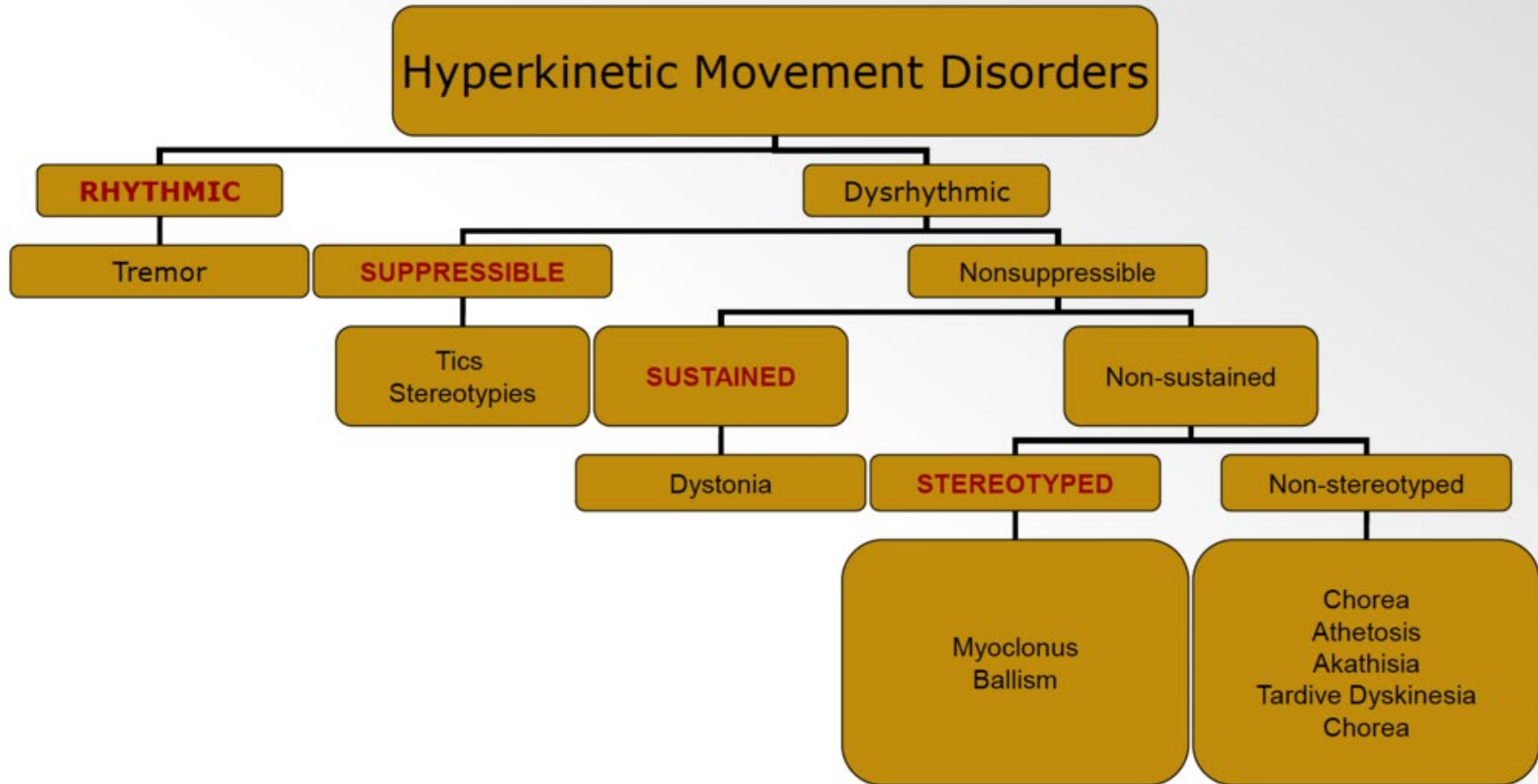
Jean Ittard (1825)



Georges Gilles de la Tourette (1885)



Tics: het symptoom





- Lijkt op willekeurige beweging, maar...
 - Uitgesproken intensiteit
 - Repititief
 - Stereotiep
 - Niet context-gebonden
- Motorisch ↔ Fonisch
- Enkelvoudig ↔ Complex



TICS

Simple

Motor

Abdominal/trunk/pelvis movements.
Head, limb, shoulders jerking movements,
Mouth & tongue movements, or facial grimacing

Phonic

Fast meaningless sounds
Coughing, throat clearing, sniffing, whistling, grunting, squeaking, screaming, barking, blowing and making sucking sounds

Complex

Motor

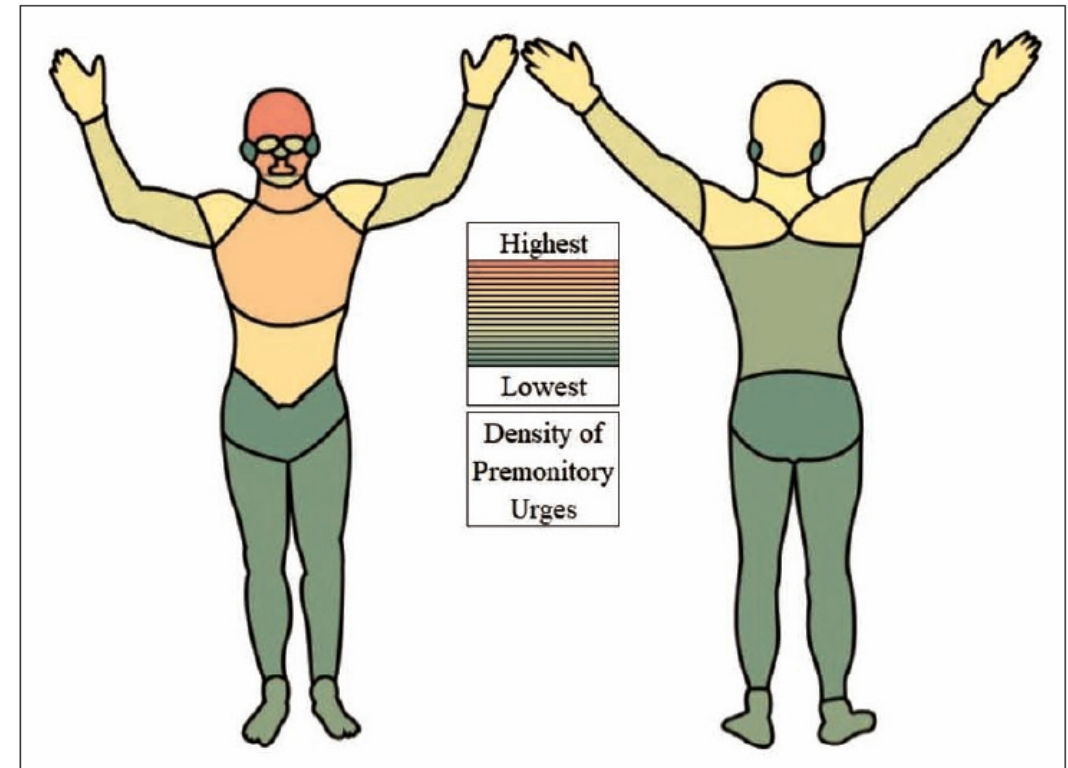
Echopraxia (Copy gestures of others people)
Palipraxia (Repeating one's own gestures)
SIB (like bite lip or tongue, hitting one's face)
Copropraxia (Lewd & obscence gesture of tongue or hands)
Dystonic (Gyrating, sustained, twisting or bending movements or body posture)
Tonic (Isometric contraction, sustained of abdominal or limb tensing)

Phonic

Palilalia (Repeating one's own words or phrases)
Coprolalia (Socially unsuitable inappropriate words or phrases communicate in explosisve, roud and shouting way)
Echolalia (Repeating words or phrases of others)



- Inter- en intra-individuele variabiliteit in type en ernst
- ‘premonitory urge’
 - Oncomfortabel gevoel
 - Opbouwend in intensiteit voor tic
 - Topografische overeenkomst met tic
 - Somatische of psychische sensatie





- **Context-afhankelijk**

- Toename tijdens stress, vermoeidheid, negatieve/positieve opwinding, bij aandacht vestigen op tics
- Afname bij relaxatie, mentale of fysieke inspanning

- **Onderdrukbaar uit vrije wil**

- Tijdelijk
- Toename 'premonitory urge'
- Geen 'rebound-fenomeen'
- Patiënt-specifieke capaciteit

Tics: de stoornis - secundair



Drug-induced tics	Neurologic conditions	Systemic conditions
Stimulants <ul style="list-style-type: none">• Amphetamines• Methylphenidate• Pemoline Drugs of abuse <ul style="list-style-type: none">• Cocaine• Methamphetamine• Heroin Antipsychotics <ul style="list-style-type: none">• Tardive tics Antidepressants <ul style="list-style-type: none">• Bupropion Antiepileptics <ul style="list-style-type: none">• Lamotrigine Levodopa	Neurodevelopmental <ul style="list-style-type: none">• Down syndrome• Autism spectrum disorders• Rett syndrome• Fragile X syndrome• Lesch-Nyhan syndrome• Tuberous sclerosis• Neurofibromatosis• Beckwith-Wiedemann syndrome Acute brain lesions <ul style="list-style-type: none">• Vascular• Head trauma• Encephalitis: HSV, VZV• <i>Mycoplasma pneumoniae</i>• Lyme disease Neurodegenerative diseases <ul style="list-style-type: none">• Neuroacanthocytosis syndromes• Wilson disease• Huntington disease	Toxins <ul style="list-style-type: none">• Carbon monoxide Postinfectious <ul style="list-style-type: none">• Sydenham chorea• PANS/PANDAS Other systemic diseases <ul style="list-style-type: none">• Hyperthyroidism• Behçet syndrome• Antiphospholipid antibody syndrome

Abbreviations: PANDAS, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections; PANS, Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome.



Tics: de stoornis - primair

Tourette Syndrome	Persistent motor or vocal tic disorder	Provisional tic disorder
Both multiple motors and one or more vocal tics are present.	There is the presence of either one or more motor or vocal tics but not both of them together.	Presence of one or more motor tics and/or one or more vocal tics
Tics persisting for >1 year since onset and may wax and wane.	Tics persisting for >1 year since onset and may wax and wane	Tics lasting for <1 year since the onset
Started < 18 years of age	Started <18 years of age	Started <18 years of age
Not influenced by any substance or condition	Not influenced by any substance or condition.	Not influenced by substance or condition.
–	No significant history of Tourette	No significant history of Tourette's or persistent tic disorder

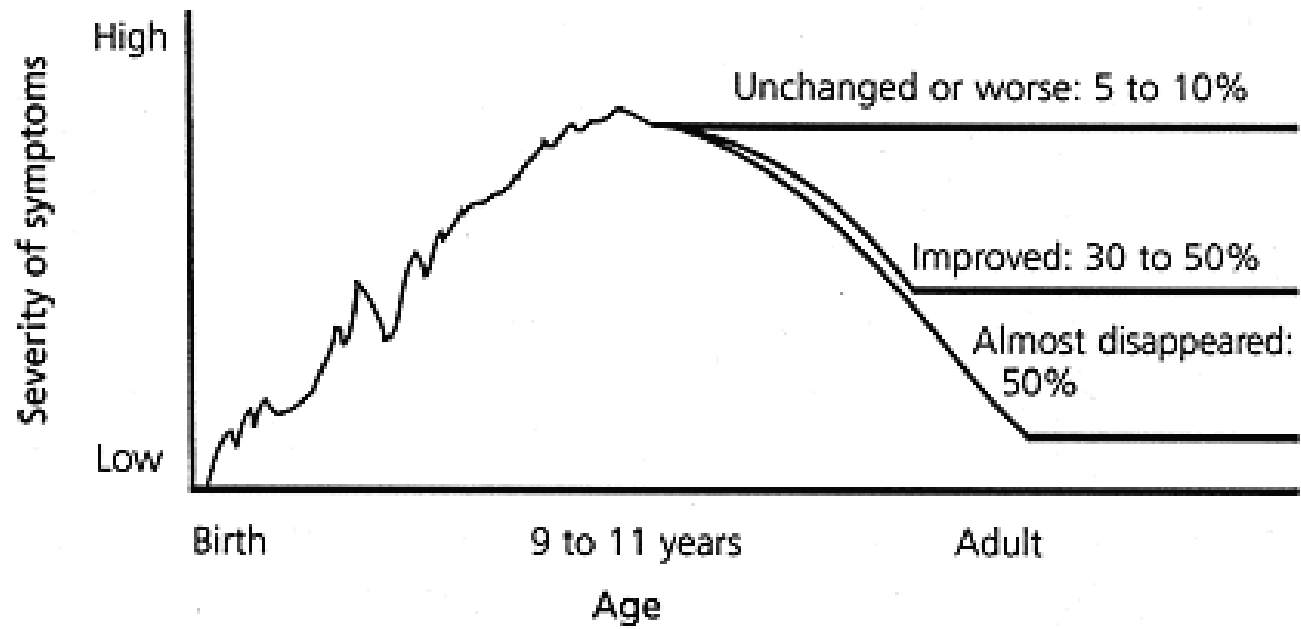
Tourette: voorkomen en evolutie



- 0,6-1% van schoolgaande kinderen
- 3-4x man/vrouw
- Geografische spreiding
- Leeftijd van ontstaan: 2-21 jaar (gem. 7 jaar)



- Motorische tics vroeger dan fonische
- Enkelvoudige tics vroeger dan complexe
- Vaak oogknipperen en 'neus snuiven' als eerste
- Rostrocaudale evolutie van tics
- Coprolalie $<1/3$ en gepaard met ernstiger tics
- NOSI (Non-obscene complex socially inappropriate behaviors)

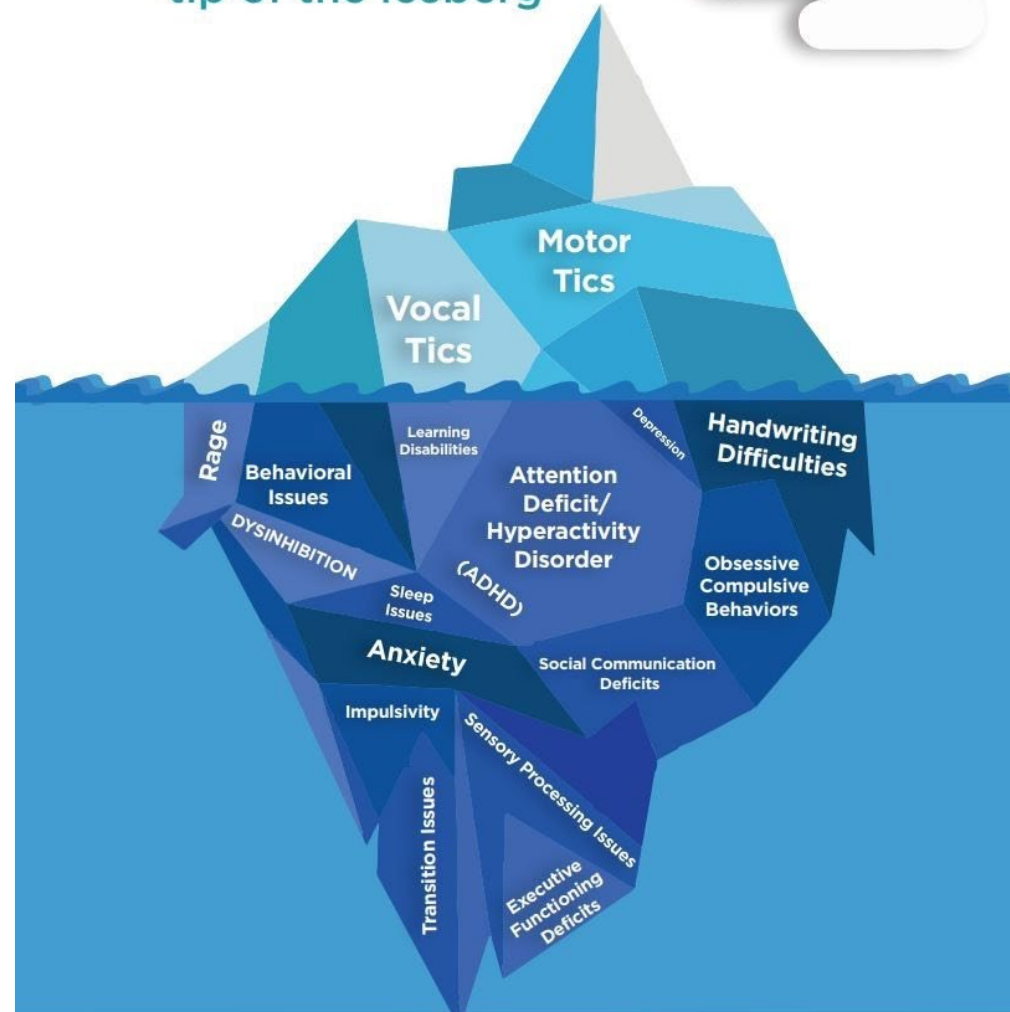


Tourette: het spectrum



TOURETTE SYNDROME

Tics are just the tip of the iceberg





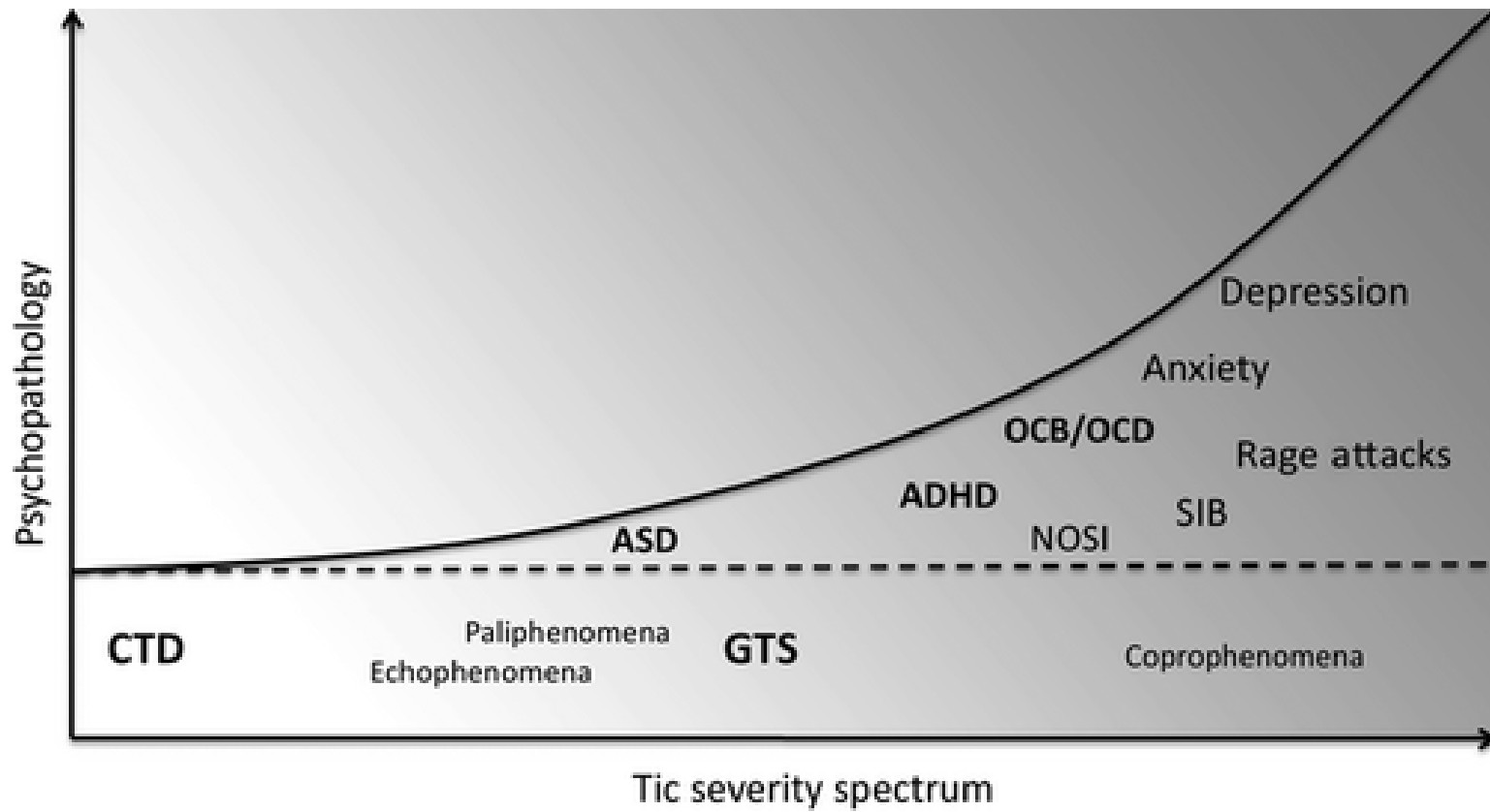
- **ADHD**
 - 2-15% in globale populatie vs. 21-90% bij TS
 - Vaak oorzaak van gedragsproblemen, executieve dysfunctie bij TS
 - Symptomatologie van ADHD vaak al voor het ontstaan van tics
 - Symptomatologie van ADHD idem als van ADHD+TS
 - Angst en depressie mogelijks ook door ADHD ipv. louter TS
 - Cave: aandachtstekort soms ook door poging tot onderdrukking tics
- Oorzaak van verband tussen ADHD en TS onduidelijk



- **OCD**
 - 2-3% in globale populatie vs. 11-80% bij TS
 - Symptomatologie in TS-patiënt verschillend dan bij 'pure OCD'
 - Obsessies: seksueel, gewelddadig, religieus, symmetrie
 - Compulsies: controle, ordenen, tellen, herhalen, dwangmatig aanraken, 'just right'
 - Mogelijks genetisch verband tussen tussen OCD en TS



- **Angst en depressie**
 - Soms tot 80% van TS-patiënten
 - Slaapstoornissen, motorische onrust, fobieën, piekeren
 - Oorzaak van verband tussen angst en TS onduidelijk
- ‘Self-injurious behaviors’
- Woede-aanvallen



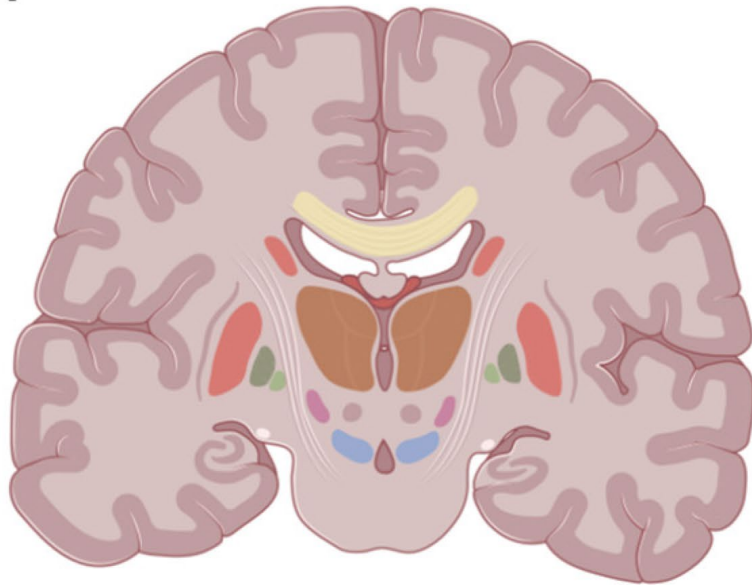


- **Erfelijkheid**
 - 15x verhoogd risico voor siblings
 - Positieve familie-geschiedenis bij 50% van patiënten
 - 86% concordantie bij monozygote tweelingen (20% dizygoot)
 - Diverse potentiële susceptibiliteits-genen, doch geen confirmatie
- **Omgeving**
 - Sectio, abnormale fetale groei, preterme geboorte
- **Auto-immuniteit**
 - A- β -hemolytische streptococcen (PANDAS)

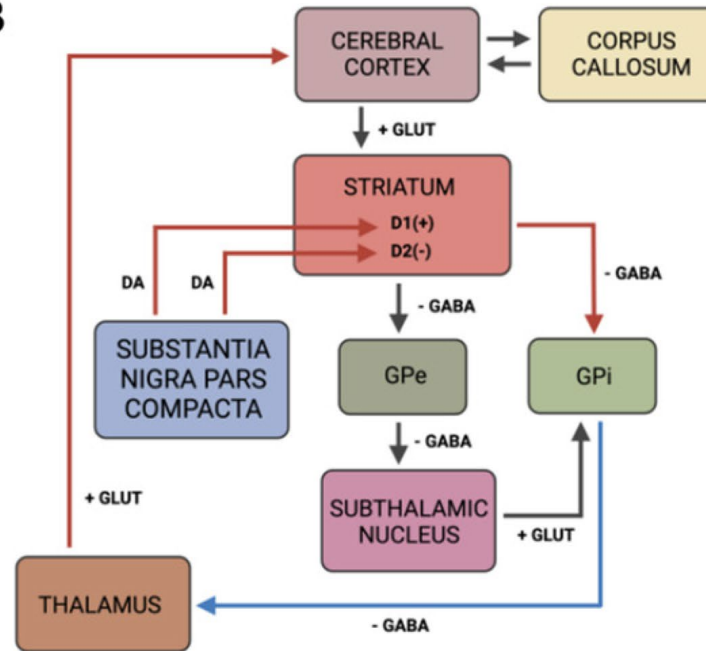
Tourette: pathofysiologie



A



B



C

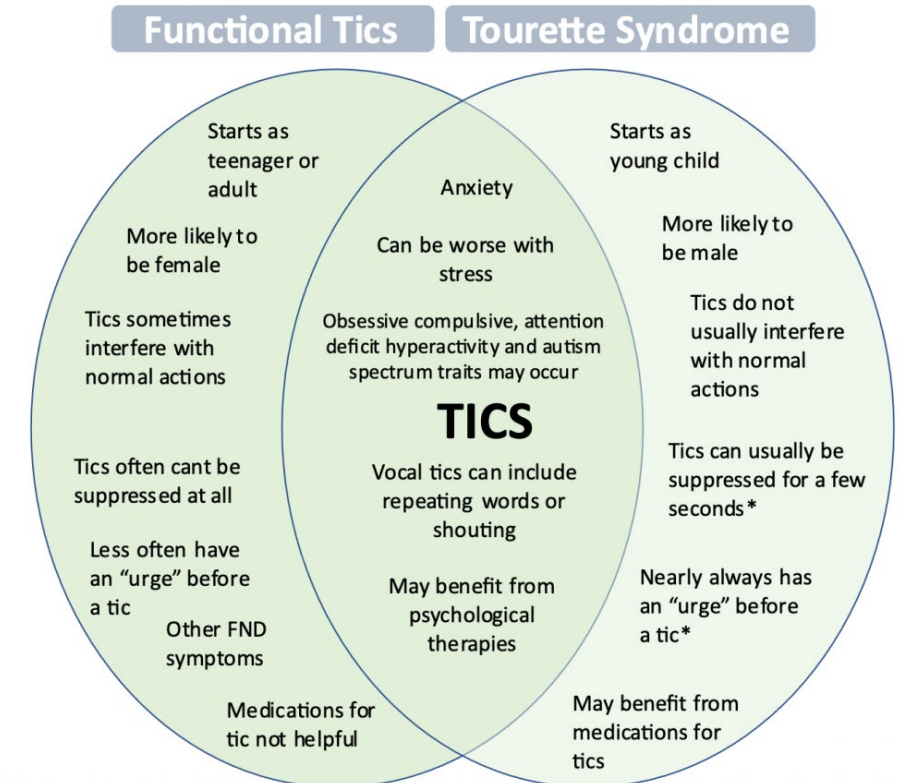
Structure	TS
Striatum	<ul style="list-style-type: none"> - Reduced activity - Fewer GABA and Ach neurons - Higher DA release - Increased D1R/D2R sensitivity
Putamen	- Lower volume
Caudate Nucleus	<ul style="list-style-type: none"> - Lower volume - Volume inversely correlated with tics
GP	- Lower volume
Corpus callosum	<ul style="list-style-type: none"> - Larger in children - Smaller in adults

Tourette: conservatieve behandeling



- **Psycho-educatie/supportieve therapie**

- Uitleg en verbeteren van kennis – wegnemen van vooroordelen en stigma's
- Bewustwording en acceptatie verbeteren
- Medicatie hoeft zeker niet!
- Cave: valse informatie op sociale media: 'explosie' van functionele tics





- **Gedragmatige interventies**
 - Bewustwording van 'premonitory urge' verhogen met secundair preventie van tic
 - Moeizaam bij jonge kinderen of indien laag IQ of indien onvoldoende motivatie
 - Langere duurtijd vooraleer effect in vergelijking met farmacotherapie

Tourette: farmacologische behandeling



- Voorkeur indien impact QoL; subjectief discomfort en sociale problematiek
- Tic-reductie van 50-90%
- Keuze voor type medicatie:
 - Kennis van voorschrijver over medicament
 - Nevenwerkingsprofiel
 - Welke symptomatologie primeert?



- **Antipsychotica**

- **Aripiprazole (Abilify[®])**

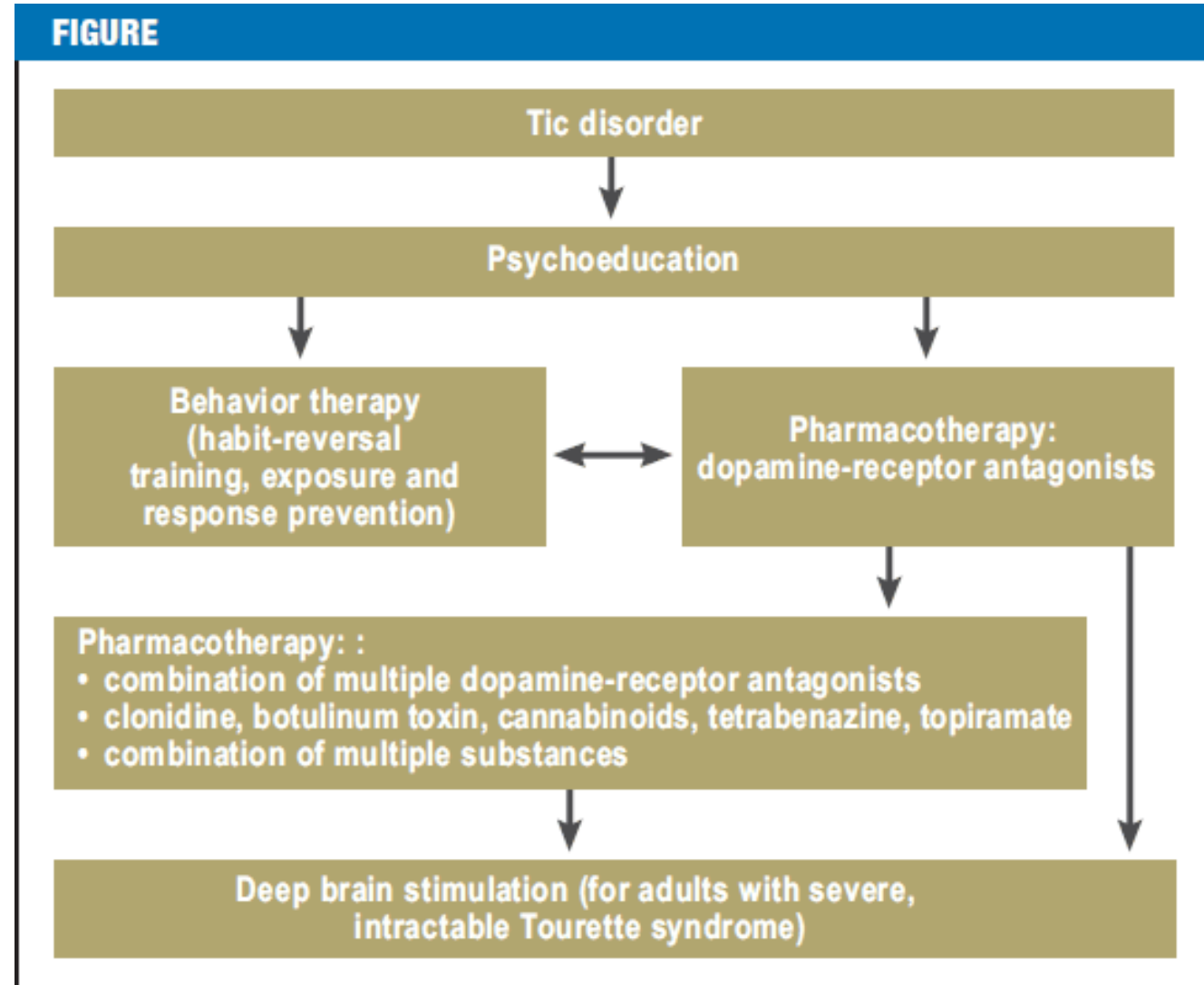
- Reductie van dopaminerge transmissie door partieel D2-agonisme
- Even gunstige werking als Haloperidol of Risperidone
- Mogelijks ook voor depressie, angst, auto-mutilatie bij TS-pt.
- Beter nevenwerkingsprofiel dan 'klassieke' D2-blockerende neuroleptica
- Wel mogelijkheid sedatie en metabole disfunctie

- **Risperidone (Risperdal[®])**

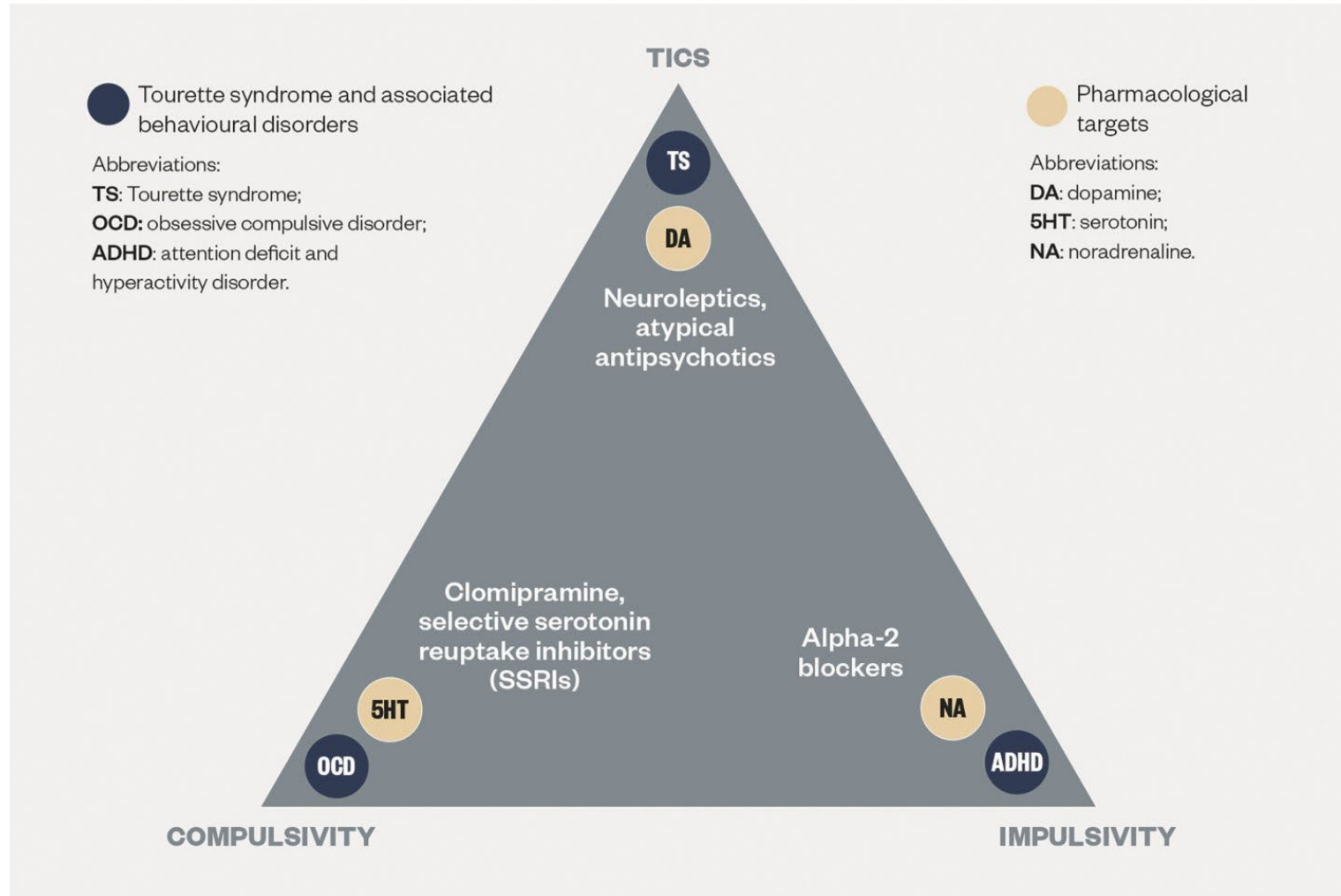
- D2-blockage
- Één van best bestudeerde antipsychotica voor tics
- Vergelijkbaar gunstige werking ivm. Aripiprazole; beter naar sociaal functioneren toe
- Cave: extrapiramidale symptomatologie op termijn

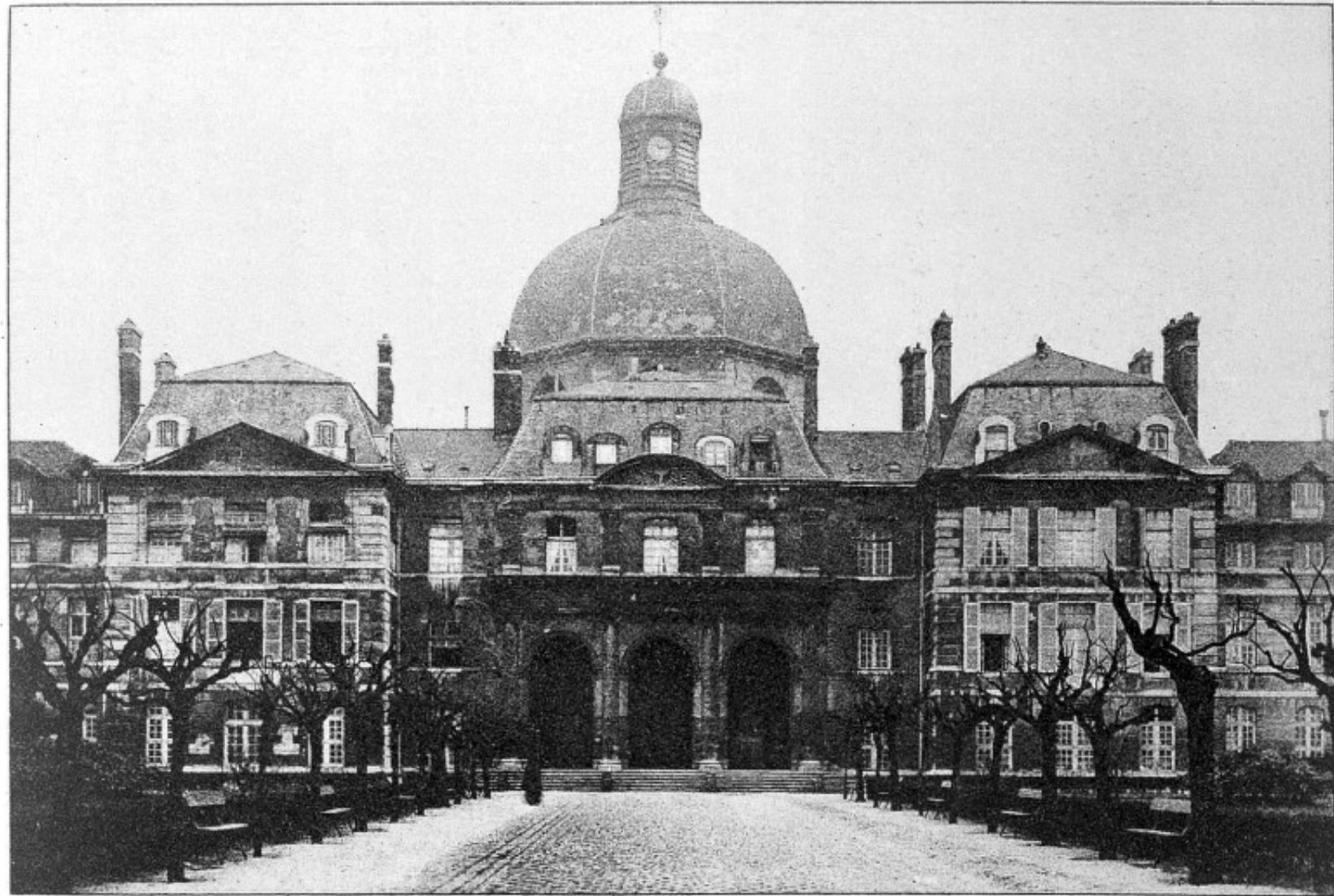


- **Noradrenerge agentia**
 - Clonidine
 - A2-adrenerge agonist
 - Vooral TS in combinatie met ADHD
 - Cave: sedatie; bradycardie; hypotensie
- **Andere agentia**
 - Tetrabenazine
 - Topiramaat
 - Cannabis-gebaseerde medicatie
 - Botuline-toxine
- **‘Deep Brain Stimulation’**



Flowchart for the treatment of tics (modified from [26]).





Façade de la Salpêtrière. Entrée principale de la chapelle. Pavillons Bellière et Le Vau.

Zijn er vragen...?



PRACTOPICS
PLUS