



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dipartimento di Neuroscienze Cliniche

Sezione di Oculistica

Direttore: Prof. Gaetano Lodato



**Utilizzo di due nuovi "*drug dose escalation index*"
per la valutazione dell'efficacia della tossina
botulinica A nel trattamento del blefarospasmo,
emispasmo facciale ed entropion spastico: risultati
di un follow-up di 10 anni**

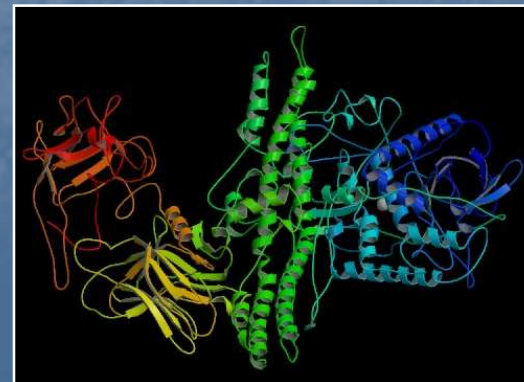
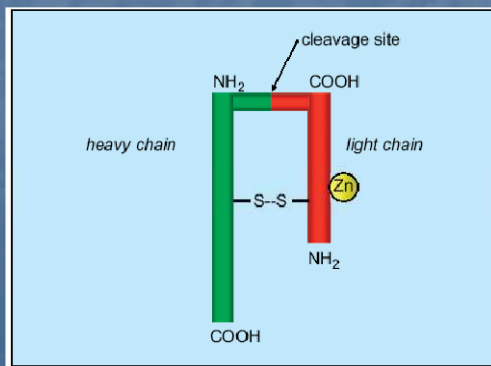


E. Spitale, S. Damiani, G. Cillino,
A. Casuccio, F. Di Pace, S. Cillino

XXXV SOSi, Terrasini 15-17 aprile
2010

Tossina Botulinica (BoNT-A)

- La molecola di neurotossina viene prodotta dal batterio *Clostridium Botulinum*
- La BoNT-A inibisce la trasmissione neuromuscolare attraverso il blocco del rilascio di Acetilcolina nella fessura sinaptica
- Il principio di utilizzazione si basa sullo sfruttamento terapeutico della proprietà della tossina di indurre una paralisi localizzata a livello dei muscoli oculomotori



Principali Indicazioni Terapeutiche in Oftalmologia

- ***Blefarospasmo (BS)***: distonia focale cranica che si manifesta con la contrazione involontaria del muscolo orbicolare.
- ***Emispasmo facciale (ESF)***: caratterizzato da fascicolazioni unilaterali ricorrenti e dalle contrazioni dei muscoli facciali innervati dal VII nervo cranico.
- ***Entropion spastico (EN)***: spasmo del muscolo orbicolare che determina il piegamento all'interno del margine inferiore della palpebra con un rialzamento del muscolo orbicolare pretarsale.

■ ***Blefarospasmo (BS):*** in molti casi la contrazione muscolare persistente determina incapacità ad aprire gli occhi e cecità funzionale se bilaterale



■ ***Emispasmo Facciale (ESF):*** i pazienti soffrono di ripetuti spasmi tonico-clonici di metà della muscolatura mimica facciale



■ ***Entropion spastico (EN):*** frequente negli anziani
prognosi favorevole



Uso terapeutico della tossina botulinica

- Terapia di scelta (in uso dal 1983) per BS
- Migliore trattamento sintomatico per ESF
- Elevata efficacia per EN (3-4 mesi utilizzando 5-10UI di BoNT-A) con rare complicanze
- *Consiglio che emerge dalla letteratura: è essenziale somministrare la minore dose possibile, che dia un'efficacia di almeno 3 mesi, ed evitare iniezioni booster.*

Aree grigie in letteratura

- ***Decreasing effectiveness with prolonged use ?***
La maggior parte dei pazienti presentano un miglioramento clinico dopo iniezioni ripetute, ma alcuni dopo un po' smettono di rispondere e altri sono refrattari.
- ***Adverse effects related to prolonged use ?***
L'uso a lungo termine di dosi maggiori e/o più frequenti possono comportare un aumento di complicanze per la produzione di anticorpi responsabili di una "resistenza" ai trattamenti successivi.
- ***Long-term follow-up :*** esistono pochi dati sulla efficacia a lungo termine (al massimo gli studi si fermano a 5 anni).

Obiettivo dello Studio

Definire e quantificare l'efficacia nel tempo della BoNT-A nella gestione e controllo del *BS, ESF, EN* impiegando per la prima volta due indici di dose-escalation,

"Botulinum toxin Escalation Index-U" (**BEI-U**)

e

"Botulinum toxin Escalation Index-percentage"
(**BEI-%**)

Materiali e Metodi

- Studio svolto presso la **Sezione di Oftalmologia** del Dipartimento di Neuroscienze Cliniche dell'Università di Palermo
- Tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 10 anni
- I dati demografici, clinici e inerenti il follow up sono stati raccolti in un database excel.

Endpoints

Sono stati valutati:

- sesso ed età (<65aa, =>65aa)
- numero di iniezioni effettuate per tipo di patologia
- intervalli di tempo tra i trattamenti (durata efficacia)
- andamento delle dosi in funzione del tempo
- eventuali effetti collaterali e loro frequenza
- presenza di fattori prognostici negativi quali stati co-morbosi, stato ansioso-depressivo del paziente.

BEI-U

BEI-%

- **BEI-U** : $(\text{BMD}-\text{BSD})/\text{days}$
- **BEI-%** : $[(\text{BMD}-\text{BSD})/\text{BSD}]/(\text{days} \times 100)$

BMD= dose massima di tossina botulinica

BSD= dose iniziale di tossina botulinica

Days= giorni di efficacia (tempo tra i trattamenti)

Risultati

- Nello studio sono stati arruolati 173 pazienti
- 18 pz non avevano follow-up per oltre 12 mesi
- 155 pz risoluzione dopo
1 solo trattamento → 14/73 (19,2%) BS
9/58 (15,5%) ESF
13/24 (54,2%) EN

Risultati (2)

	BS	ESF	EN	<i>p</i>
	73	58	24	
Sesso (M/F)	22/51	21/37	12/12	0,209
Età media	71,4(12,3)	71,7(11,4)	78,6(8,9)	0,024
Età <65 anni	18/73	13/58	2/24	0,230
Precedenti di paralisi faciale	1/73	8/58	0/24	0,004
Anni di malattia (media)	11,2(6,7)	13,3(8,8)	6,5(4,8)	0,001
Presenza di patologie sistemiche	24/73	27/58	11/24	0,232
Mal. neurologiche	1	6	1	
Mal. Cardiov. e metab.	16	16	4	0,090
Altre	7	5	6	

Risultati (3)

	BS	ESF	EN	p
Effetti collaterali locali	23/73(31,5)	18/58(31,0)	1/24(4,2)	0,023
Ecchimosi	6(8,2)	1(1,7)	0	0,105
Ematomi	2(2,7)	4(6,9)	0	0,267
Ptosi	14(19,2)	10(17,2)	0	0,071
Occhio secco	2(2,7)	1(1,7)	0	0,692
Diplopia	4(5,4)	5(8,6)	0	0,311
Fotofobia	1(1,4)	2(3,4)	0	0,523
Visione offuscata	1(1,4)	0	0	0,568
Lacrimazione	0	0	1(4,2)	0,064

Risultati (4)

	BS	ESF	EN	p
	73	58	24	
N° trattamenti (mean±SD)	8,7(7,1)	7,8(5,5)	2,7(3,2)	0,006
Durata effetti totale (weeks,mean)	168(118)	164(102)	71(50)	0,003
Durata effetti per paziente (weeks,mean)	18,2(12,3)	20,6(11,6)	13,7(7,0)	0,009
BoNT-A dose per paziente (U, mean±SD)	28,2(±12,2)	18,7(±9,4)	10,6(±4,7)	<0,0005
BEI-U (mean±SD)	0,027 (0,05)	0,008 (0,01)	0,005 (0,01)	0,035
BEI-% (mean±SD)	0,169 (0,24)	0,053 (0,08)	0,068 (0,10)	0,047

Conclusioni

- I risultati del nostro studio confermano quanto evidenziato in altri studi simili e sottolineano l'efficacia e la sicurezza della tossina botulinica di tipo A nel trattamento di patologie oculari quali BS, ESF ed EN che sono diffuse e che possono, in numerosi casi, influenzare pesantemente la qualità di vita di questi pazienti.
- Nei trattamenti a lungo termine non si sono osservate differenze significative tra le patologie nella durata dell'efficacia a riprova del fatto che non sembra emergere l'acquisizione di una "**resistenza**" nei confronti della tossina.

Conclusioni

- Gli indici BEI-U e BEI-% risultano più elevati nei pazienti con BS piuttosto che in quelli con ESF ed EN.
- Nei pazienti con BS il BEI-% risulta $>$ nei soggetti più giovani rispetto a quelli più anziani.
- BEI-U e BEI-% sono indici facilmente utilizzabili e utili per descrivere un trend nella risposta al trattamento, inoltre permettono di confrontare i dati nei vari trials clinici, anche a lungo termine.



XXXV SOSi, Terrasini 15-17
aprile 2010