DOI: 10.4274/Tnd.76598

Özgün Araştırma / *Original Article*

Botulinum Toksini Tedavisi Almış 118 Servikal Distonili Olgunun Retrospektif Değerlendirmesi

Retrospective Evaluation of 118 Cervical Dystonic Cases Treated with Botulinum Toxin

Yusuf Alper Akın, Muhittin Cenk Akbostancı, Fatma Nazlı Mercan, Zerin Aksun, Mine Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu makalede amaç botulinum toksininin etkinliği ve yan etkilerini araştırmak ve Botox (onabotilinumtoksinA) ve Dysport (abobotilinumtoksinA) ticari preparatlarının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif bir çalışmadır. Servikal distonili (SD) 118 hastaya Temmuz 1996 ile Temmuz 2006 tarihleri arasında uygulanan 470 seans botulinum toksini enjeksiyonunun dökümü ve analizidir.

Bulgular: En az iki seans enjeksiyon yapılan 78 hasta çalışmaya alınmıştır.

Toplam 430 seans uygulamada hastalara ortalama 153,4 ünite toksin (Botox eşdeğer dozu) uygulanmıştır. Hastalar ilk iyiliği ortalama 8,7 gün sonra hissetmiş ve ortalama 2,9 ay sonra enjeksiyon öncesi durumlarına dönmüşlerdir. Hastalar vizüel analog skalada ortalama %57,5 düzelme oranı bildirmiştir. Enjeksiyonların %72,3'ünde yan etki saptanmamış olup, %8,3'ünde yutma güçlüğü, %7,7'sinde boyun ağrısı, %5,1'inde boyunda güçsüzlük ve öne düşme, %3,2'sinde distoninin şekil değiştirmesi, %2,2'sinde ağız kuruluğu saptanmıştır. Ses kısıklığı, boyunda uyuşma hissi, dengesizlik, kaşıntı, ptoz, halsizlik, burun tıkanması, boyun kaslarında erime, enjeksiyon sırasında senkopa %1,2 oranında rastlanmıştır. Botox uygulanan hastalarda ortalama iyileşme %58,7, etkinlik süresi 2,9 ay, yan etki görülme oranı %25,3, buna karşılık Dysport uygulanan hastalarda ortalama iyileşme %44,1, etkinlik süresi 2,3 ay, yan etki görülme oranı ise %62,5 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Yayınlanan kontrollü çalışma sonuçları çok değişken olup bu çalışmada hesaplanan klinik parametreler daha önce bildirilen sınırlar içerisindedir. Daha önce yapılan Botox ve Dysport ticari preparatlarının karşılaştırma çalışmalarında sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Uygun sulandırma oranları kullanıldığında birbirinden farklı olmayan ticari preperatların bu dökümde farklı çıkmalarının nedeni, bizce, çalışmanın yapıldığı dönemde Dysport deneyimimizin yetersiz oluşu ve uygun olmayan bir eşdeğer doz kullanmış olmamız olabilir. *(Türk Nöroloji Dergisi 2012; 18:104-7)*

Anahtar Kelimeler: Servikal distoni, botilinum toksini, botulinum toksini ticari formlar

Summary

Objective: In this article the aim is to investigate the efficacy and adverse effects of botulinum toxin. Botox (onabotilinumtoksinA) and Dysport (abobotilinumtoksinA) were compared when appropriate.

Material and Method: This is a retrospective study. Between July 1996 and July 2006, 470 sessions of botulinum toxin injection were applied to 118 patients with cervical dystonia. The initial time of improvement, duration and degree of improvement, frequency and duration of adverse effects, and when appropriate, differences between Botox and Dyport were analysed.

Results: An average value of 153.4 units (Botox equivalent dose) was used. The patients felt the first improvement after mean 8.7 days and they returned to their baseline conditions before injection after 2.9 months. Patients expressed 57.5% improvement on average on a visual analog scale. While no side effects were observed in 72.3% of injections, dysphagia was seen in 8.3%, neck pain in 7.7%, weakness in the neck and neck drop in 5.1%, a change in the type of dystonia in %3.2, and dry mouth in 2.2%. Aphonia, prickling in the neck, vertigo, itching, ptosis, fatigue, stuffiness, atrophy in neck muscles, syncope during injection was observed in 1.2% of patients. When commercial preparations were compared, average improvement was 58.7% with Botox and 44.1% with Dysport, duration of improvement was 2.9 months with Botox versus 2.3 months with Dysport, and frequency of adverse effects was 25.3% with Botox compared with %62.5 with Dysport.

Discussion: Although results of the previously reported controlled studies are highly variable, our results are within the reported limits. Botox and Dyport were frequently reported to be equivalent when correct dilution ratios were used. In our opinion, the reason Botox is more effective with less frequent adverse effects, in this study, is our having less experience with Dysport and using the incorrect equaliant doseat the time when the study was conducted. *(Turkish Journal of Neurology 2012; 18:104-7)*

Key Words: Cervical dystonia, botulinum toxin, brands of botulinum toxin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Muhittin Cenk Akbostancı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 27 97 E-posta: Cenk.Akbostanci@medicine.ankara.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 30.07.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.08.2012

Giriş

Servikal distoni (spazmodik tortikollis, SD) boyunda büktürücü, döndürücü, istemsiz ve uzamış kas kontraksiyonları sonucu oluşan, anormal baş ve boyun postürü ile karakterize bir hareket bozukluğudur. SD fokal kraniyoservikal distonilerierin en sık görülen formudur (1). Sıklıkla idyopatiktir. SD'nin görülme insidansı çeşitli çalışmalarda %0,39, %0,009 ve %0,006 bulunmuştur (2-4). Başlangıç genellikle 30-50'li yaşlar arasındadır ve kadınları erkeklerden daha çok etkiler (5,6). SD'nin en sık görülen tipi rotasyonel tortikollistir (boyunda dönme). Ayrıca laterokollis (boyunda yana eğilme), retrokollis (boyun ekstansiyonu), anterokollis (boyun fleksiyonu) ve bu dört kliniğin kombine formu şeklinde de görülebilir (7). Hastaların çoğunda kasılmalarla birlikte boyun ağrıları da sıktır (8). Kas hipertrofisi ve baş tremoru diğer önde gelen özelliklerdir (9). SD'de çeneye, yanağa, enseye veya alına dokunarak anormal baş ve boyun postürünü farklı sürelerde düzeltmek mümkündür. Buna düzeltici dokunuş (sensory trick, geste antagonistique) adı verilir (10). SD birçok hastada işlevsel bozukluğa neden olur, hastalar araba kullanmak, özbakım gibi günlük aktivitelerini yapmakta güçlük çekerler, utangaçlığa (sosyal anksiyete) ve anksiyeteye neden olabilir (11). SD'de medikal tedavi seçenekleri triheksifenidil, baklofen, benzodiazepinler, klozapin, tetrabenazin ve dopamin reseptör agonistleridir (12,13). SD'si olan hastalarda botulinum toksininin güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (14,15). Medikal tedaviden yararlanamayan hastalar için selektif periferik denervasyon, globus pallidus derin beyin stimulasyonu tercih edilebilecek cerrahi seçeneklerdir (13). Bu çalışmada botulinum toksini uygulanan SD'li hastaların botulinum toksini uygulandiktan sonra ilk iyiliği hissetme, tedavinin etkinliği, enjeksiyon öncesi durumlarına dönme süresi, uygulamadan sonraki yan etkiler, Botox® (Btx) ve Dysport® (Dys) arasında etkinlik, etkinlik süresi, yan etki karşılaştırması araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Temmuz 1996 ile Temmuz 2006 arasında SD tanısı alan 118 hasta (68 kadın, 50 erkek) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. En az iki seans botilinum toksini tedavisi almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, toplam botulinum enjeksiyonu seans sayısı, hangi kasa kaç ünite toksin uygulandığı, hastaların ilk iyiliği enjeksiyondan kaç gün sonra hissettikleri, bu iyiliğin vizüel analog skalada (VAS) yüzde kaç olduğu, olumlu etkinin ne süre devam ettiği, yan etkiler, yan etki süreleri ve toksinin hangi ticari türünün uygulandığı (Btx, Dys) bir veri tabanına girilip değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Hastaların yaş ortalaması 39,0 idi. Toplam seans sayısı 470 olup ortalama seans sayısı 5,5'ti (dağılım: 1-24). Yüzonsekiz hastadan en az iki enjeksiyon uygulanmış 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Yetmişsekiz hastaya ortalama 5,5 (dağılım 2-24) seansta toplam 430 seans enjeksiyon yapıldı. Ortalama 153,4 ünite toksin (Btx eşdeğer dozu) (dağılım 40-310) uygulanan hastalar ilk iyiliği ortalama 8,7 gün (dağılım 1-30) sonra hissetmişler, VAS'ta ortalama %57,5 (dağılım 0-100) düzelme oranı bildirmişler ve bu iyilik ortalama 2,9 ay (dağılım 0-36 ay) sürmüştür.

Enjeksiyonların %72,3'ünde yan etki saptanmazken, %8,3ünde yutma güçlüğü, %7,7'sinde boyun ağrısı, %5,1'inde boyunda güçsüzlük ve öne düşme, %3,2'sinde distoninin şekil değiştirmesi, %2,2'sinde ağız kuruluğu saptanmıştır. Ses kısıklığı, boyunda uyuşma hissi, dengesizlik, kaşıntı, ptoz, halsizlik, burun tıkanması, boyun kaslarında erime ve enjeksiyon sırasında senkop %1,2 oranında rastlanan yan etkilerdir (Tablo 1).

Btx kullanan hasta grubu ortalama 2,9 ay (dağılım 0-36) sonra enjeksiyon öncesi durumlarına dönmüşlerdir. Dys kullanan hasta grubunda ortalama etkinlik süresi 2,3 ay olarak saptanmıştır. En az iki seans enjeksiyon uygulanmış 78 hastanın incelenmesinde, Btx kullanılan hastalar VAS'ta ortalama %58,07 düzelme (dağılım 0-100) bildirirken bu oran Dys kullanılan hastalarda %44,1'dir (Tablo 2).

Ortalama yan etki görülme oranı Btx kullanılan hastalarda %25,3 iken Dys kullanılan hastalarda %62,5'tir. Btx ve Dys preparatlarının etkinliği karşılaştırıldığında Btx istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha etkin bulunmuştur ve Dys ile etki süreleri benzer saptanmıştır ($p=0,622$) (Tablo 2). İki hasta grubunda yan etkiler karşılaştırıldığında ise Dys kullanılan hasta grubunda yan etkiler istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tartışma

Botulinum toksini SD'de ilk ve en etkin tedavi seçeneğidir (16,17). Bu bölümde saptadığımız bulgular, yapılmış diğer çalışmaların bulguları ile karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama iyilik süresi 2,9 ay olarak tespit edilmiş olup, literatürde ortalama iyilik süresi Bhaumik et al.'ın yaptığı çalışmada 3,8 ay, Brashear et al.'ın yaptığı çalışmada ise 3,9 ay saptanmıştır (18,19). Bizim çalışmamızda hastalar ilk iyilik halini ortalama 8,7 gün sonra hissetmişken, Bhaumik et al.'ın yaptığı başka bir çalışmada ilk iyilik hali 9,7 günde bildirilmiştir (18). Sadece Btx kullanılan çalışmada ilk iyilik 7,2 gün sonra tespit edilmiştir (20). Çalışmamızda SD'de botulinum toksini enjeksiyonu ardından %57,5 ortalama düzelme oranı gösterilmişken, daha önce yapılmış

çalışmalarda ortalama %67 ve %86 düzelme oranları bildirmiştir (21,22). Çalışmamızdaki hastalarda botulinum toksini enjeksiyonu ardından saptadığımız yan etki %8,3 oranıyla disfaji olmuştur. Bu durum daha önce yapılmış çalışmalarla uyumludur. Benecke et al. yaptıkları çalışmada %8,2 (20), Skogseid et al. %28 (21), Haussermann et al. sadece Dys kullanılan bir grupta %15 (22) oranında disfaji bildirmişlerdir. Yine Dys ve Btx'un doz etkilerini karşılaştırdığı başka bir çalışmada da hem Dys hem de Btx için en sık yan etki disfaji olarak saptanmıştır (23). Bu çalışmada Btx enjeksiyonu yapılan 130 hastanın 12'sinde (%9,2) disfaji saptanmışken, Dys kullanılan 63 hastada bu sayı 19'dur (%30,1). Bizim kliniğimizde yapılan botulinum toksini enjeksiyonlarının ardından hastaların %72,3'ünde yan etki ile karşılaşılmamıştır. Literatürdeki yan etki ile karşılaşmama oranı Bhaumik et al.'ın yaptığı çalışda %89,6 (18), Brashear et al.'ın yaptığı çalışma %88,3 (19) ve Skogseid et al.'ın yaptığı çalışmada %42 (21) olmak üzere farklı oranlardadır.

Botulinum toksininin Btx ve Dys olmak üzere farklı iki ticari ürünü mevcuttur, 500 ünite Clostridium botulinum tip A toksini-hemaglutinin kompleksi içeren Dys içinde 125, 100 ünitelik Btx'ta ise 0.9 mg sodyum klorür ve 0.5 mg albümin bulunur (7). Dys 12.5 ng protein içerirken Btx 5 ng protein içerir (23). Bizim çalışmamızda Btx kullanan hastalarda %58,7 oranında iyileşme saptanmış iken bu oran Dys kullanan hastalarda % 44,1'dir. Dys etkinliği üzerine yapılan başka bir çalışmada Truong et al. %38 oranında iyileşme saptamıştır (7). Bizim çalışmamızda Btx kullanan hastalarda 2,9 ay, Dys kullanan hastalarda 2,3 ay boyunca etkinlik saptanmıştır. Benecke et al'ın Btx ile yaptığı çalışmada bu süre 3,1 ay olarak bildirilmiştir (20). Naumann et al. Btx ile yaptıkları bir çalışmada 3,4 ay boyunca etkinlik olduğu saptamışlardır (24). Dys ile yapılan diğer çalışmalarda etkinlik süresi Haussermann et al. tarafından 4,5 ay (22) ve Truong et al. tarafından 4,6 ay (7) olarak tespit edilmiştir. Bizim kliniğimizde Btx ile enjeksiyonların ardından %25,3, Dys ile enjeksiyonların ardından %62,5 oranında yan etki saptanmıştır. Btx ile yapılan Benecke et al. çalışmasında %24,1 oranında yan etki görülürken (20) bu oran Naumann et al. Btx çalışmasında %31-34'tür (24). Dys ile yapılan çalışmalarda Haussermann et al. %34 (24), Wissel et al. %43 (27), Truong et al. %92 (7) olmak üzere farklı oranlarda yan etki bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda daha önce yapılmış benzer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde SD tedavisinde botulinum toksininin etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada saptanmış olan %72,3'lük yan etki görülmeme oranı da SD tedavisinde botulinum toksininin etkililiğinin yanında düşük yan etki görülme oranını da ortaya koymaktadır. Sunulan verilerle daha önce yayınlanmış veriler arasındaki farklar, çalışmamızın retrospektif doğasından kaynaklanıyor olabilir.

Tablo 1. Botulinum toksini uygulanan hastalarda yan etki görülme oranları

Yan etkiler	Yan etki görülme oranları
Yok	%72,3
Yutma güçlüğü	%8,3
Boyun ağrısı	%7,7
Boyunda güçsüzlük, öne düşme	%5,1
Distoninin şekil değiştirmesi	%3,2
Ağız kuruluğu	%2,2
Diğer (Ses kısıklığı, boyunda uyuşma, dengesizlik, kaşıntı, ptoz, halsizlik, burun tıkanması, boyun kaslarında erime ve enjeksiyon sırasında senkop)	%1,2

Tablo 2. Botox-Dysport karşılaştırması

	Botox (245 seans)	Dysport (22 seans)	P*
Etki Süresi (ay)	2,9	2,3	0,622
İyileşme Oranı	%58,1	%44,1	0,025
Yan Etki Oranı	%25,3	%62,5	<0,001

*P değeri Etki süresi ve iyileşme oranı için T testi ile hesaplanmışken, Yan etki oranı için ki kare testi ile saptanmıştır

Literatürde SD'de Btx ve Dys ticari ürünlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Odergen et al. 1998'de 73 SD'li hastada yaptıkları çalışmada (eşdeğer doz oranı Btx/Dys:1/3) Btx ve Dys kullanılan hastalarda etkinlik ve yan etkiler açısından anlamlı derece fark saptamamışlardır (26). Ranoux et al. 2002 yılında 54 SD'li hastada hastaları sadece Btx kullanılan, eşdeğer doz oranı Btx/Dys: 1/3 ve 1/4 olarak enjeksiyon yapılan 3 gruba ayırmış, randomize ve çift kör olarak etki ve yan etki açısından değerlendirmişlerdir. Yan etki sadece Btx kullanılan grupta %17 oranındayken eşdeğer doz oranı Btx/Dys:1/3 olan grupta %33, eşdeğer doz oranı Btx/Dys:1/4 olan grupta ise %36 bulunmuştur. En sık yan etki çalışmamıza benzer şekilde disfaji saptanmış olup her iki Dys grubunda daha yüksek bulunmuştur. Etki süresi Botox grubunda 93 gün iken eşdeğer doz oranı Btx/Dys:1/3 olan grupta 97 gün ve eşdeğer doz oranı Btx/Dys:1/4 olan grupta 117 gün saptanmıştır (27).

Özet olarak uygun sulandırma oranları kullanıldığında birbirinden farklı olmayan ticari preperatların bu dökümde farklı çıkmasının nedeni, bizce, çalışmanın yapıldığı dönemde Dys deneyimimizin yetersiz oluşu ve uygun olmayan bir eşdeğer doz kullanmış (Btx/Dys=1/5) olmamız olabilir. Günümüzde her bir ticari preperat için o hastaya özel sulandırma oranı kullanılması önerilmektedir (23).

Kaynaklar

1. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. Mov Disord 2004;(Suppl 8):109-5.
2. Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:411-6.

3. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton 3rd LJ. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. Mov Disord 1988;3:188-94.
4. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000;247:787-92.
5. Epidemiologic study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Sex-related influences on the frequency and age of onset of onset of primary dystonia. Neurology 1999;53:1871-3.
6. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord 1991;6:119-26.
7. Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord 2005;20:783-91.
8. Lobbezoo F, Thu Thon M, Rémillard G, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Relationship between sleep, neck muscle activity, and pain in cervical dystonia. Can J Neurol Sci 1996;23:285-90.
9. Lowenstein DH, Aminoff MJ. The clinical course of spasmodic torticollis. Neurology 1988;38:530-32.
10. Ochudło S, Drzyzga K, Drzyzga LR, Opala G. Various patterns of gestes antagonistes in cervical dystonia. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:417-20.
11. Patel S, Martino D. Cervical dystonia: From pathophysiology to pharmacotherapy. Behav Neurol 2012. Epub ahead of print.
12. Moore P, Naumann M. Cervical and axial dystonia. In: Benecke R, Moore P, Dressler D, Naumann M (eds). Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd ed. England: Blackwell Science, 2005:158-89.
13. Adler CH, Kumar R. Pharmacological and surgical options for the treatment of cervical dystonia. Neurology 2000;55(Suppl 5):9-14.
14. Comella CL, Thompson PD. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxins. Eur J Neurol 2006;(Suppl 1):16-20.
15. Brashear A, Watts MW, Marchetti A, Magar R, Lau H, Wang L. Duration of effect of botulinum toxin type A in adult patients with cervical dystonia: a retrospective chart review. Clin Ther 2000;22:1516-24.
16. Comella CL, Jankovic J. Brin MF. Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. Neurology 2000;55:15-21.
17. Ceballos-Baumann AO. Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. J Neurol 2001;248(Suppl 1):14-20.
18. Bhaumik S, Behari M. Botulinum toxin A-injection for cervical dystonia. J Assoc Physicians India 1999;47:267-70.
19. Brashear A, Watts MW, Marchetti A, Magar R, Lau H, Wang L. Duration of effect of botulinum toxin type A in adult patients with cervical dystonia: a retrospective chart review Clin Ther 2000;22:1516-24.
20. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology 2005;64:1949-51.
21. Skogseid IM, Kerty E. The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment. European J Neurol 2005;12:163-70.
22. Haussermann P, Marczoch S, Klinger C, Landgrebe M, Conrad B, Ceballos-Baumann A. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A. Mov Disord 2004;19:303-8.
23. Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Růzicka E, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. Mov Disord 2005;20:937-44.
24. Naumann M, Yakovleff A, Durif F; BOTOX Cervical Dystonia Prospective Study Group. A randomized, double-masked, crossover comparison of the efficacy and safety of botulinum toxin type A produced from the original bulk toxin source and current bulk toxin source for the treatment of cervical dystonia. J Neurol 2002;249:57-63.
25. Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, Bares M, Hortova H, Streitova H, et al. Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport (clostridium botulinum toxin type A haemaglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. J Neurol 2001;248:1073-8.
26. Odergen T, Hjalattson H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:6-12.
27. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:459-62.