



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in:  
INFERMIERISTICA

**L'utilità della tossina botulinica  
al di là della chirurgia estetica.  
Revisione narrativa della letteratura**

Relatore:  
**Dott. Maurizio Mercuri**

Tesi di Laurea di:  
**Alessia Placi**

Correlatore:  
**Dott.ssa Mara Marchetti**

A.A. 2018/2019

## INDICE

-	<b>ABSTRACT</b>	
-	<b>INTRODUZIONE</b>	pag. 1
-	<b>CAPITOLO I - IL BOTULINO</b>	3
	1.1 Cenni storici del botulino	3
	1.2 Meccanismo d'azione della neurotossina	4
	1.3 Campo medico d'applicazione	8
-	<b>CAPITOLO II - CAMPI DI APPLICAZIONE</b>	10
	2.1 Distonia	10
	2.2 Emicrania	15
	2.3 Vescica Iperattiva	18
	2.4 Spasticità	23
-	<b>CAPITOLO III - STUDIO</b>	30
	3.1 Obiettivi	30
	3.2 Materiali e metodi	30
	3.3 Risultati	32
-	<b>CAPITOLO IV - DISCUSSIONE DEI RISULTATI</b>	50
	4.1 Discussione dei risultati nella distonia	50
	4.2 Discussione dei risultati nell'emicrania	52
	4.3 Discussione dei risultati nella vescica iperattiva	54
	4.4 Discussione dei risultati nella spasticità	56
-	<b>CAPITOLO V – CONCLUSIONE</b>	59
	5.1 Conclusioni della distonia	59
	5.2 Conclusioni dell'emicrania	59

5.3 Conclusioni della vescica iperattiva	60
5.4 Conclusioni della spasticità	61

- **BIBLIOGRAFIA**
- **SITOGRAFIA**
- **RINGRAZIAMENTI**

## **ABSTRACT**

**OBIETTIVO:** Questa revisione vuole evidenziare l'efficacia e sicurezza della terapia botulinica per le condizioni associate all'iperattività del muscolo liscio e scheletrico, nei disturbi del movimento quali spasticità, distonia, disordini urinari come l'iperattività del detrusore. Infine, può avere effetti positivi su alcune sindromi dolorose, tra cui l'emicrania. Ciò offre un vantaggio sulla qualità e la percezione della vita da parte del paziente.

**MATERIALI E METODI:** E' stata condotta una ricerca generale su Pubmed "l'uso della tossina botulinica" andando a prendere articoli degli ultimi 10 anni, testati su umani. I risultati ottenuti sono stati a loro volta esaminati e scartati quelli non pertinenti. Sono state costruite le stringhe di ricerca per ottenere le evidenze disponibili riguardo l'uso della tossina botulinica per ogni ambito.

**RISULTATI:** Sono stati visualizzati 2 linee guida specifiche e 39 articoli, ognuno dei quali confermava l'efficacia della tossina botulinica nelle condizioni su cui questa revisione si focalizza: spasticità, incontinenza della vescica iperattiva, distonia, emicrania, sebbene la mancanza di prove consolidanti riguardo alcuni aspetti del trattamento.

**DISCUSSIONE E CONCLUSIONI:** Gli articoli esaminati discutevano sull'importanza della tossina botulinica, in quanto porta ad effetti positivi sul disordine neurologico della spasticità. E' stato evidenziato, soprattutto per l'arto superiore, che riduce l'ipertono muscolare, facilitando i movimenti, dando maggior soddisfazione al paziente in seguito all'iniezione, percependo la qualità di vita in modo differente. Questi risultati evidenziano inoltre eventi avversi relativi e di bassa entità, simili a secchezza delle fauci, sintomi simil-influenzali e dolore transitorio in seguito all'iniezione. Ad ogni modo, servono degli studi che valutino i pazienti a lungo termine per verificarne ulteriormente l'efficacia e

sicurezza; mentre per la spasticità dell'arto inferiore servono ulteriori studi per valutarne gli effetti nel tempo.

Allo stesso modo l'uso della neurotossina nell'emicrania cronica porta a benefici e riduzione del dolore, con la presenza di eventi avversi non gravi; ma anche qui la ricerca ha portato a studi che necessitano di ulteriori ricerche che supportino tale risultato e in un arco temporale più lungo.

Nell'ambito della distonia, il trattamento botulinico ha portato a risultati con effetti benefici e sicuri, ma per alcuni sottotipi della patologia mancano prove sufficienti per poter generalizzare.

Per ciò che concerne il disturbo da incontinenza della vescica iperattiva, è emerso che la tossina botulinica crea sollievo per il paziente diminuendone il bisogno urgente e la frequenza della minzione. Ad ogni modo è stato riscontrato questo risultato a seguito di iniezioni ripetute nel tempo per il residuo post minzionale, con un aumento del rischio di infezioni del tratto urinario e necessità di far svuotare la vescica attraverso Autocateterismo intermittente pulito (Clean Intermittent Self-Catheterization).

**PAROLE CHIAVE:** tossina botulinica, spasticità, vescica iperattiva, vescica neurogena, emicrania, distonia.

## **INTRODUZIONE**

Il botulino è una tossina che deriva dal batterio Clostridium, questa ha la capacità di causare paralisi flaccida in tutti i tipi di muscoli nei quali viene somministrata. Negli anni la diffusione della tossina è avvenuta grazie all'importante scoperta nell'ambito della chirurgia estetica; portando sempre più il suo utilizzo associato a quest'ambito. Negli ultimi anni diversi ricercatori si sono chiesti il meccanismo d'azione della neurotossina e dei suoi possibili ulteriori utilizzi. Sono stati effettuati alcuni studi in cui sono stati evidenziate l'efficacia e la sicurezza dell'iniezione del botulino nei muscoli colpiti da diverse patologie, quali: alcune sindromi dolorose, disordini del movimento o incontinenza urinaria, ipersecrezione salivare e ghiandolare. E' fondamentale che questo trattamento venga sempre più conosciuto e studiato, in modo da prevenire quelle complicanze che mettono in pericolo il benessere del paziente. In modo particolare nei disturbi di movimento, che possono essere causati da diverse patologie come Morbo di Parkinson, sclerosi multipla, lesioni cerebrali o midollari o altre condizioni patologiche, costringono la persona affetta ad una limitazione del movimento con la compromissione del muscolo e delle strutture ossee causando dolore e interruzione dell'integrità cutanea. Ciò porta all'insorgenza di piaghe, dimostrando un'ulteriore complicanza e ostacolo al benessere stesso.

Lo stesso meccanismo avviene in coloro i quali vi è una condizione di incontinenza urinaria, generando in loro una situazione di disagio continua e non permettendo una certa conduzione di vita. I pazienti allettati, invece, possono avere complicanze quali irritazione cutanea o rischio di infezioni. La diffusione del botulino in ambiti che vanno al di là della chirurgia estetica è un passo avanti per l'assistenza basata sulla centralità del paziente e non più sulla malattia.

Tale trattamento innovativo consente ai pazienti, affetti da questi disturbi, di ottenere una qualità e percezione della vita migliore, con la riduzione delle sindromi dolorose e facilitando alcuni movimenti; dando la possibilità a volte di limitare la richiesta di assistenza da parte di un caregiver e non privare di quella libertà che ognuno di noi necessita di avere.

# CAPITOLO I - IL BOTULINO

## CENNI STORICI

La Tossina botulinica è una neurotossina prodotta dal *Clostridium botulinum*, un batterio anaerobio obbligato, che causa paralisi flaccida in tutti i tipi di muscoli e che se assunto in quantità elevate può essere letale per l'uomo. I primi sintomi di avvelenamento da botulino furono descritti da Justin Kerner, “dopo aver attribuito correttamente un focolaio di cibo fatale e avvelenamento a Stoccarda, in seguito alla consumazione di sanguinacci parzialmente cotti, nel 18esimo secolo” (Erle C. H. Lim and Raymond C. S. Seet, 2010, p.1). In seguito ai sintomi clinici provocati, venne definita la malattia del botulismo causata dal *Clostridium botulinum*. Tuttavia, dopo alcuni esperimenti sulle scimmie, notò che “la tossina paralizzava i muscoli scheletrici e interferiva con la funzione parasimpatica; è stata la prima persona a mettere in evidenza il potenziale terapeutico della tossina botulinica.” (Erle C. H. Lim et al., 2010). Esistono sette sierotipi di tossina botulinica, ma quelli maggiormente utilizzati in ambito clinico sia a causa della sicurezza che per la durata dell'efficacia, sono il sierotipo A e B. Il sierotipo A è disponibile in tre preparazioni che differiscono tra loro per potenza, produzione e dosaggio: onabotulinumtoxinaA (ona-B), incobotulinumtoxinA (inco-B) e abobotulinumtoxinA (abo-B). Il sierotipo B è disponibile nella forma di rimabotulinumtoxinB. Di questi due sottotipi, il più usato è il sottotipo A. Sebbene entrambi i sierotipi sono stati confrontati da diversi articoli e le similitudini sono maggiori rispetto alle differenze, in termini di efficacia e sicurezza, la decisione di scelta dipende in gran parte dalla preferenza dei singoli clinici.

L'iniezione della tossina botulinica avviene all'interno del muscolo colpito e può avvenire tramite guida ultrasuono o elettromiografica. Questo tipo di trattamento viene concordato tra paziente e medico per valutare i benefici e gli eventi avversi che può portare,

decidendo in partenza la sede del muscolo, la dose e la frequenza delle iniezioni. Il risultato ha effetti di una durata variabile, e, in ogni caso, servono iniezioni ripetute nel tempo. Attualmente sono autorizzate e commercialmente disponibili tre formulazioni di tossina botulinica di Tipo A per utilizzo in ambito terapeutico, con le seguenti denominazioni commerciali:

- BOTOX® 100 U Allergan – Titolare AIC Allergan Pharmaceutical Ireland
- DYSPORT® 500 U – Titolare AIC Ipsen SpA
- XEOMIN® 100 U DL50 – Titolare AIC Merz GmbH.

Il primo sierotipo A approvato dalla FDA 1989 per il trattamento di disturbi del nervo facciale, contrazioni della palpebra e strabismo. Nel corso degli anni, le indicazioni cliniche per la tossina botulinica si sono ampliate come il trattamento approvato dalla FDA per l'emicrania, l'eccessiva sudorazione e, più comunemente, per ridurre la comparsa di rughe. Nel 2013, iniezioni di botulino nel detrusore sono state approvate dalla FDA per i pazienti con vescica iperattiva che non rispondevano al trattamento con farmaci antimuscarinici.

#### MECCANISMO D'AZIONE:

La tossina botulinica agisce pre-sinapticamente bloccando la liberazione del neurotrasmettitore acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare.

La tossina botulinica è un polipeptide composto da una catena pesante e una catena leggera con differenze nel peso molecolare e con differenti funzioni, che dipendono dal sierotipo della tossina botulinica a cui appartengono. Di fatti, il sottotipo A, la più usata nell'ambito medico, contiene tre proteine: “la neurotossina (costituita a sua volta da una

catena amminoacidica pesante e da una catena leggera legate fra loro da un ponte disolfuro”, |...| “una non-emoagglutinina e una emoagglutinina (proteine associate alla tossina allo scopo di proteggerla dalla degradazione” (Luca Guarda Nardini, Marco Olivo, Daniele Manfredini, Giuseppe Ferronato, p.202).

L'azione della tossina si esplica in tre passaggi:

- La neurotossina si lega alle terminazioni nervose presinaptiche mediante un recettore specifico per ogni proteina che compone ogni sottotipo, non influenzando il legame di un'altra proteina con un altro recettore specifico di un altro sottotipo. Il recettore si trova sulle pre-sinapsi delle terminazioni nervose colinergiche. La tossina mostra un'elevata affinità per il motoneurone. Dopo il legame con il recettore specifico, avviene la fase dell'internalizzazione.

Una volta legatosi al recettore l'intera neurotossina entra nei terminali per endocitosi.

- La neurotossina viene internalizzata per endocitosi mediata dal recettore: in questo processo si forma un poro sulla membrana plasmatica della cellula nervosa e penetra nell'assone del motoneurone formando una vescicola.

Contemporaneamente avviene la traslocazione della catena leggera, mediata da quella pesante, dall'endosoma all'interno del citoplasma neuronale, dove esercita la sua azione enzimatica sulle proteine componenti il complesso SNARE.

- L'ultima fase è il blocco neuromuscolare. Questo è mediato dall'azione enzimatica della catena leggera. Il complesso SNARE regola l'attacco e la fusione delle vescicole sinaptiche alla membrana e la liberazione di acetilcolina. La catena leggera di ogni BTX contiene una peptidasi ad azione proteolitica specifica per un target specifico. La scissione di queste proteine inibisce l'esocitosi di acetilcolina

e provoca una denervazione chimica temporanea che si manifesta con la riduzione della contrazione muscolare. L'inibizione di acetilcolina per esocitosi, avviene mediante un processo di scissione della proteina di membrana SNAP-25 (molecola specifica per ogni sierotipo, in questo caso è specifica per il sierotipo A; mentre il sierotipo B catalizza la scissione della VAMP).

L'effetto finale è quello di impedire la stimolazione della contrazione muscolare. La denervazione chimica delle sinapsi neuromuscolari ad opera della tossina botulinica di tipo A sembra generare un'espansione della regione immobilizzata mediante una stimolazione di crescita di assoni accessori.

L'attività muscolare ritorna gradualmente in forza con la ristabilizzazione della placca primaria e della regressione degli assoni accessori. Con la generazione della proteina di membrana SNAP-25 si assiste alla degenerazione degli assoni accessori, mentre la sinapsi principale riprende la sua completa funzionalità.

In sintesi, la scissione di queste proteine distrugge la formazione di complessi SNARE funzionanti, prevenendo l'adesione e la fusione delle vescicole con la membrana presinaptica ed inibendo l'esocitosi dell'acetilcolina. In tal modo viene interrotta la conduzione del segnale dei neuroni colinergici coinvolti.

In *Fig.1* vengono illustrati i meccanismi d'azione della tossina botulinica (Arnon SS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2001; 285: 1059-70).

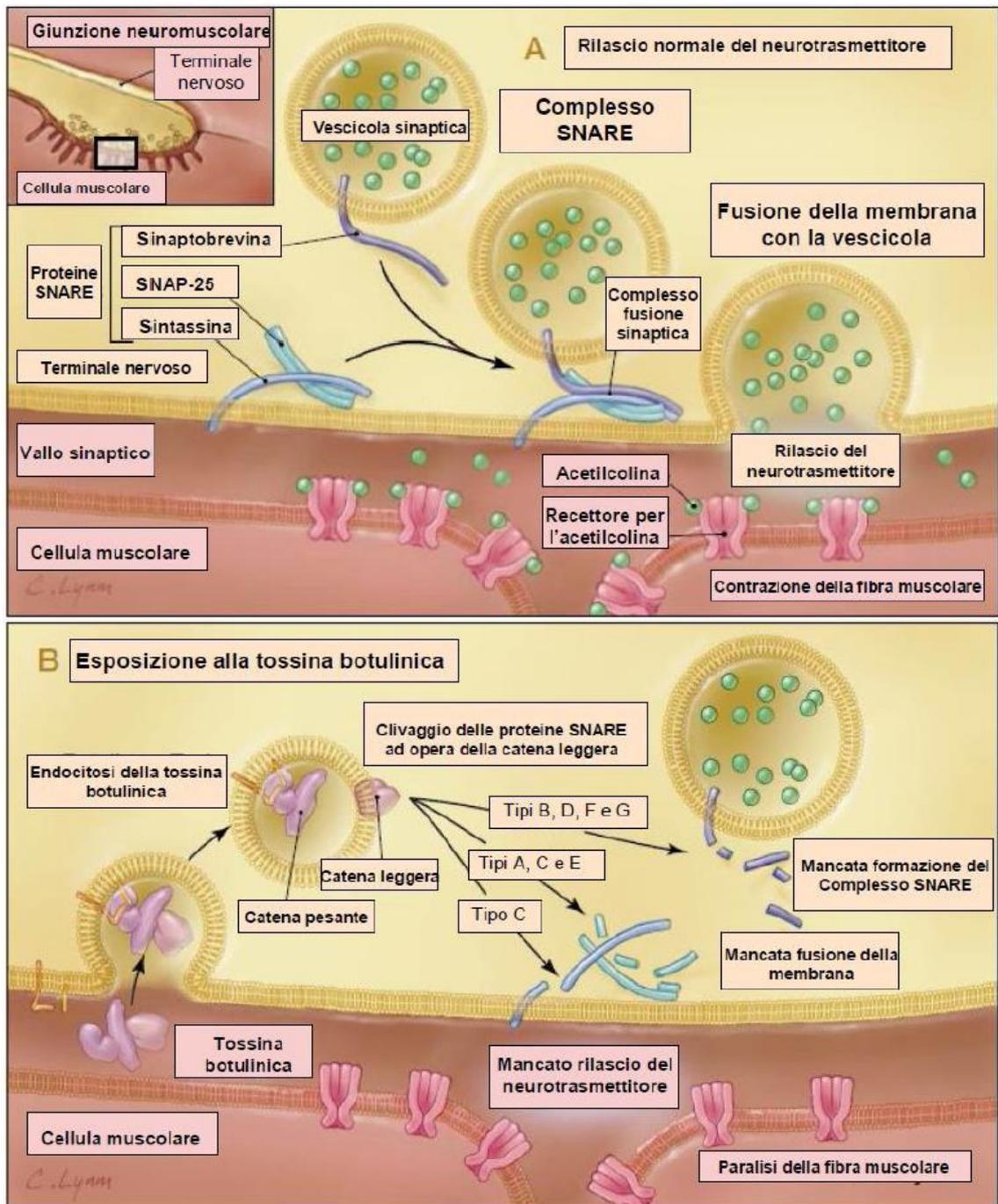


Figura 1: Meccanismo d'azione della tossina botulinica.

Oltre alla ben nota azione sulle terminazioni nervose colinergiche, iniziano ad emergere evidenze che suggeriscono che le BT-A agiscano anche su altri terminali nervosi.

## CAMPI DI APPLICAZIONE

L'azione paralizzante delle tossine botuliniche si esercita in modo selettivo e durevole sulla trasmissione degli impulsi tra i nervi motori e i muscoli scheletrici.

Le conoscenze sull'uso attuale in campo medico della tossina botulinica risalgono al 1973 e sono legati alla figura di Allan Scott che per primo iniziò a testarla sulle scimmie e poi sull'uomo per l'indebolimento dei muscoli ipercinetici nello strabismo.

L'azione paralizzante delle tossine botuliniche si esercita in modo selettivo e durevole sulla trasmissione dei segnali tra i nervi motori e i muscoli scheletrici.

I suoi studi portarono alla prima pubblicazione internazionale sull'utilizzo iniettivo del botulino per l'indebolimento muscolare selettivo di alcuni muscoli extra oculari per la correzione della deviazione pupillare nello strabismo.

La tossina botulinica è una proteina con attività farmacologiche miorilassanti, anti nocicettive e antisecretive che agisce sugli organi bersaglio in ragione di nanogrammi. Gli obiettivi terapeutici dell'uso della tossina botulinica sul muscolo sono quelli di ottenere: una diminuzione del tono muscolare e della contrazione eccessiva, effetti questi che portano ad un ripristino dell'equilibrio muscolare che in situazioni patologiche, para funzionali, o semplicemente per fenomeni di invecchiamento muscolare stesso, portano ad alterazioni della contrattura delle fibre muscolari. L'azione è reversibile, il fattore di sicurezza è elevato e sono trascurabili gli effetti collaterali.

I campi di applicazione variano dall'uso cosmetico nella medicina estetica, sino a trattare quei disordini del movimento che vanno a ostacolare un movimento fisiologico.

Questo trattamento può essere utilizzato nella distonia sia focale che segmentale, nel blefarospasmo ed emispasmo facciale, nel trattamento dell'emigrania e in corso di verifiche per la produzione di evidenze sempre maggiori per il trattamento del dolore neuropatico.

Inoltre, è utilizzata per il trattamento da incontinenza dell'iperattività del detrusore, nelle indicazioni di nicchia, scialorrea e ipersecrezione dalle ghiandole sudoripare; nella spasticità causata da malattie come Parkinson, sclerosi multipla, lesioni midollari, o ancora in generale, nell'iperattività muscolare. (Erle C. H. Lim et al., 2010)

In questa revisione ci si è concentrati, e si sono approfonditi alcuni, tra i possibili impieghi della tossina botulinica, in campo medico. Sono stati selezionati articoli che trattavano efficacia e sicurezza del trattamento, il miglioramento della qualità di vita del paziente, le possibili complicanze e gli eventuali avversi. E' stato studiato l'utilizzo della tossina nelle sindromi di:

- Spasticità;
- Distonia;
- Eemicrania;
- Vescica iperattiva

## **CAPITOLO II – CAMPI DI APPLICAZIONE**

In questa revisione si analizza l'impiego della tossina botulinica, la sua efficacia e sicurezza, annessi agli eventi avversi, nelle sindromi di: spasticità, distonia, emicrania e vescica iperattiva.

### **2.1 DISTONIA**

#### **- DEFINIZIONE**

La distonia è caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie di lunga durata (sostenute) che possono forzare le persone in posizioni anomale, ad esempio causando una rotazione di tutto il corpo, del tronco, degli arti o del collo.

Negli ultimi anni il concetto di distonia ha visto un'evoluzione considerevole, sino a quando nel 2013 un gruppo di esperti ha accettato la seguente definizione: “La distonia è definita come un disturbo del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari intermittenti o prolungati che causano anomalie, spesso ripetitive, nei movimenti, posture o entrambi (H. A. Jinnah, MD, PhD, 2019, pag.2).

La distonia fa parte della categoria dei disturbi del movimento caratterizzato da eccessive contrazioni di un gruppo specifico muscolare. Questo disturbo può interessare soltanto una parte del corpo, o espandersi e generalizzarsi per tutte o più regioni corporee. Ciò porta come risultato a dei movimenti anomali. Nelle forme leggere il paziente mostra lievi distorsioni. Mentre nei pazienti più colpiti si hanno forme di crampi, irrigidimenti, torsioni o strappi.

“I casi più gravi di distonia sono associati a posture anomale fisse o deformità articolari con disabilità grave.” (Jinnah et al., 2019). Questa è una condizione cronica che interessa,

dal momento della comparsa in poi, tutta la vita. Si considera isolata quando non è associata ad altri sintomi, invece è combinata quando si manifesta con altre sintomatologie neurologiche. La prima condizione viene definita come primaria, mentre la seconda come secondaria poiché si manifesta insieme ad altri sintomi della malattia all'interno di una sindrome.

Il movimento anomalo dovuto all'eccessiva contrazione muscolare può essere innescato o peggiorato da attivazione volontaria muscolare troppo intensa. (Francesca Morgante, MD, PhD; Christine Klein, MD, 2013, pag.1). La diagnosi è clinica, ma a volte può essere ritardata a causa della mancanza di apprezzamenti delle anomalie. I movimenti anomali possono essere sia lenti e contorti che sembrano essere fissi; oppure lenti e ripetitivi che causano una torsione del piede o distorsione della testa come accade nella distonia cervicale. Ancora, possono essere rapidi e scatti come avviene nel blefarospasmo; o rapidi e ripetitivi simili al tremore, al punto tale che quest'ultimo viene anche indicato con il termine di tremore distonico. Sebbene alcune situazioni non permettono il riconoscimento precoce di una forma di distonia, ci sono alcuni indizi che possono indirizzarne il riconoscimento. I movimenti anormali tendono ad essere schematici e uniformi. Questo fa la differenza da quella che è la distonia dalla corea; che è caratterizzata da disordini del movimento come nella distonia, ma è preceduta da una percezione premonitrice e in grado di interrompere la contrazione muscolare volontariamente. La corea consiste in movimenti involontari anomali, rapidi, aritmici e non sopprimibili, simili a scatti. Questo sintomo interessa soprattutto la muscolatura distale degli arti, il viso, il collo e il tronco, ma può anche essere generalizzato a tutto l'organismo. E' dovuta all'iperattività di alcuni circuiti dei gangli della base, spesso riconducibile a lesioni di carattere infiammatorio o de-

generativo della via nervosa motoria extrapiramidale. Nella distonia invece non sono avvertiti precocemente e non possono essere interrotti volontariamente. Inoltre, come già accennato, sono innescati o peggiorati dall'eccessiva contrazione muscolare volontaria. A dimostrare ciò sono alcuni casi particolari come "ad esempio, i pazienti con crampi dello scrittore possono avere crampi di muscoli delle mani e posture anomale o sussulti con la scrittura, eppure non c'è nessuna difficoltà con altre abilità motorie come lavarsi i denti o abbottonarsi la camicia" (Jinnah et al., 2019). Ovviamente non è sempre possibile cercare un gesto antagonista, ma bisogna cercarli laddove c'è il bisogno di fare una diagnosi di distonia, chiedendo ai pazienti se possono "interrompere il movimento", esempio "mettendo uno stecchino in bocca distonia oromandibolare" (Jinnah et al., 2019).

#### - CLASSIFICAZIONE

La principale classificazione viene fatta sulla base eziologica e storia clinica. Sulla storia clinica viene fatta considerando l'età di esordio, regione corporea interessata, caratteristiche temporali e se associata o meno ad altri problemi di rilevanza clinica. L'età di esordio è importante per capire le cause che la determinano e poter prevedere lo sviluppo della malattia.

Infatti, generalmente, l'età compresa nel periodo dell'infanzia, comprende cause metaboliche ereditarie. Quando sorgono dopo questo periodo, si parla di distonie ereditate isolate o degenerative; mentre in età adulta si tratta spesso di distonie idiopatiche. "I casi a esordio precoce spesso iniziano in una regione del corpo e progrediscono verso un più ampio distribuzioni per mesi o anni, mentre i casi a esordio tardivo tendono ad avere una progressione più lenta e più limitata." (Jinnah, 2019). Gli aspetti temporali riguardano i tempi con cui si evolve il disturbo: può peggiorare nel giro di poche ore o giorni, o più lentamente come mesi o anni, o infine progredisce in modo graduale.

Un'ulteriore classificazione avviene secondo la localizzazione e causa scatenante.

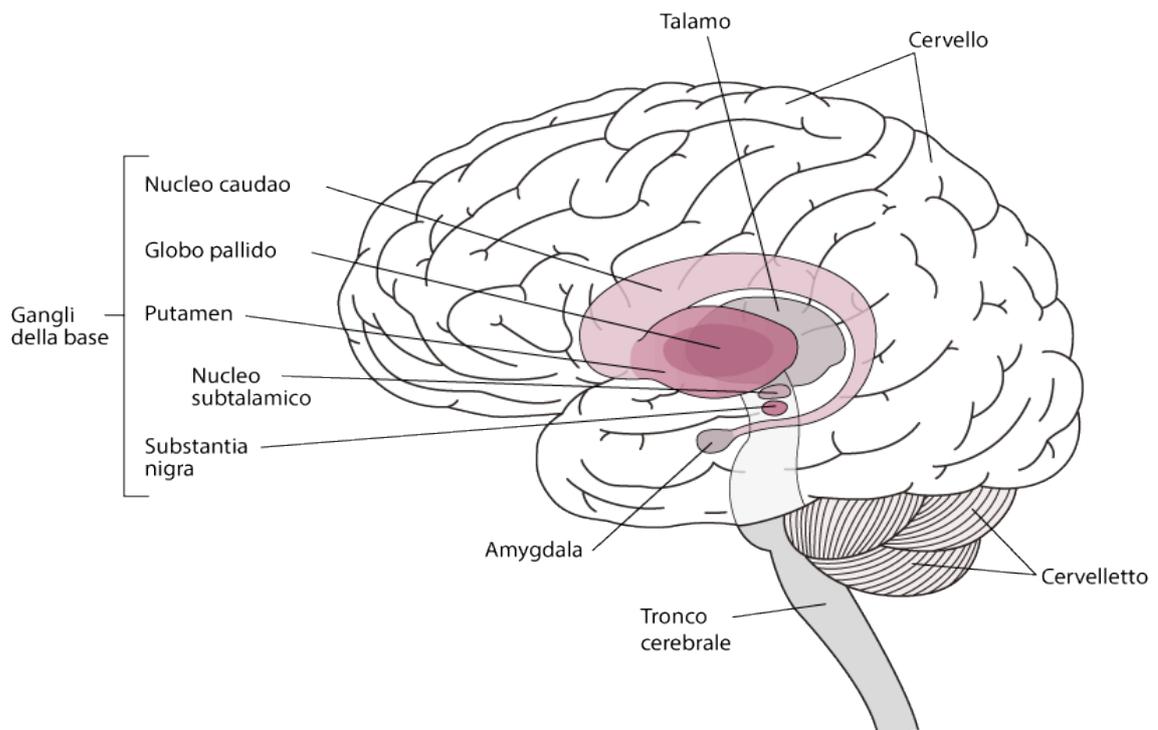
Nel primo caso abbiamo distonie focali (colpiscono una parte del corpo. In genere esordiscono dopo i 20-30 anni, ma a volte anche prima); distonia multifocale, quando sono colpite due o più aree anatomiche non contigue, e distonia segmentale per indicare che i movimenti involontari muscolari interessano due sedi (o più) tra loro contigue.

Esempi di distonia focale sono distonia cervicale, blefarospasmo, emidistonia (interessa una sola parte del corpo, di solito almeno il braccio e la gamba da un lato).

#### - FISIOPATOLOGIA

Inizialmente si pensava che la causa della distonia risiedesse nella co-contrazione di gruppi muscolari antagonisti nella distonia. Col tempo è stato osservato che non è una condizione specifica per la distonia perché può essere visto anche nella sindrome della persona rigida. “Il difetto fisiologico cardinale nella distonia è la contrazione eccessiva dei muscoli” (Jinnah, 2019). Da questo si possono avere poi situazioni di diffusione ai muscoli vicini e lontani. Quando colpisce quelli più lontani, allora si parla di co-contrazione ai muscoli agonisti e antagonisti. Le basi fisiologiche non sono state ancora comprese, ma sono stati progettati tre meccanismi: perdita inibitoria del sistema nervoso centrale, anomalie dell'integrazione senso-motoria, plasticità disadattiva. A livello neuroanatomico si è osservato che una delle cause distoniche risiede nei gangli basali e dalla loro iperattività. I gangli della base sono un gruppo di nuclei subcorticali, di varia origine, nel cervello dei vertebrati, che si trovano alla base del telencefalo e nella parte superiore del mesencefalo. I gangli della base sono fortemente interconnessi con la corteccia cerebrale, il talamo e il tronco encefalico, così come molte altre aree del cervello. Sono associati a una varietà di funzioni, tra cui il controllo dei movimenti volontari, aiutano a ef-

fettuare movimenti fluidi, a sopprimere i movimenti involontari e coordinare il cambiamento di postura. Diversi studi mostrano che i gangli della base esercitano un'influenza inibitoria su un numero di sistemi motori e che un rilascio di questa inibizione consente al sistema motorio di attivarsi. La "modifica del comportamento" che avviene all'interno dei gangli della base è influenzata da segnali provenienti da molte parti del cervello, inclusa la corteccia prefrontale, che svolge un ruolo chiave nelle funzioni esecutive. Inoltre, ulteriori studi dimostrano che non tutti i tipi di distonia hanno la stessa causa anatomica. Si è visto infatti che alcune sono causate da disfunzioni all'interno del cervelletto e del cervello (Jinnah, 2019). In *Fig. 2* viene illustrata la grafica anatomica cerebrale della disposizione dei gangli basali, ritenuti una causa della contrazione muscolare eccessiva.



*Figura 2: disposizione dei gangli basali, responsabili della contrazione muscolare.*

## - TRATTAMENTO

I trattamenti disponibili sono svariati e vanno dalla terapia medica orale, trattamento chirurgico, denervazione chimica con tossina botulinica; trattamento non farmacologico come terapia fisica, allenamento sensoriale. I vari trattamenti vengono scelti in base all'età del paziente, alla gravità della patologia, agli effetti collaterali e ai benefici, al tempo d'azione e alla distribuzione corporea interessata. E' chiaro che i pazienti con più gruppi muscolari colpiti non possono trattarli tutti con le iniezioni botuliniche, si andranno a trattare quelle situazioni che causano maggior dolore e disagio; proprio per questo la tossina botulinica crea maggior sollievo nelle distonie focali (Morgante et. Al, 2013).

“Benefici di solito emergono dopo 2-7 giorni e durano in media 3 mesi. Tuttavia, la durata effettiva della prestazione varia ampiamente, da 8 a 16 settimane” (Jinnah, 2019).

Bisogna quindi personalizzare il trattamento e non è possibile seguire uno schema poiché oltre alla dose se deve pianificare l'intervallo di iniezione e la durata temporale totale delle iniezioni.

## **3.2 EMICRANIA**

### - DEFINIZIONE

L'emicrania è un disordine neurobiologico primario di notevole impatto sociale ed economico. Fa parte delle cefalee primarie, insorge senza una causa organica chiaramente identificabile, nessuna lesione strutturale a livello cerebrale, alla base una disfunzione di sistemi e circuiti neuro-trasmittitoriali.

E' una condizione neurologica che può essere episodica o cronica, andando a interferire negativamente nella quotidianità delle persone colpite in quanto causa un dolore eccessivo tale da limitare le attività lavorative e giornaliere, che può essere accompagnato o meno da aura (disturbi visivi, uditivi o del linguaggio) o altri sintomi quali fotofobia, fonofobia, nausea e/o vomito; dalla durata da 4 a 72 ore. E' stato osservato che colpisce principalmente le donne rispetto agli uomini. Inoltre, in un piccolo sottogruppo di pazienti è stato visto che, nell'arco di un anno circa, si andava incontro al fenomeno della cronicizzazione; passando dal tipo di emicrania in cui prevalevano i giorni in assenza del dolore (emicrania episodica), ad un emicrania dove erano maggiori i giorni in cui si manifestavano i sintomi (emicrania cronica) (James E. Frampton, 2012, pag.3).

Secondo l'ultimo aggiornamento dell'*Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)* nel 2018, la definizione di emicrania cronica è: “mal di testa per più o uguale a 15 giorni al mese, per un periodo uguale o maggiore a 3 mesi, di cui 8 giorni o più devono soddisfare i criteri per l'emicrania senza aura o sono stati trattati con successo farmaci”. “ICHD-III si riferisce all'emicrania episodica come termine da utilizzare per l'emicrania che non è coperto dal definizione di emicrania cronica” (Clare P Herd, Claire L Tomlinson, Caroline Rick, W J Scotton, Julie Edwards, Natalie Ives, Carl E Clarke, Alexandra Sinclair, 2018, pag.7).

#### - CLASSIFICAZIONE

La prima classificazione venne fatta inizialmente dalla *International Headache Society (IHS)* per cercare di standardizzare i criteri per il mal di testa. A distanza di anni vennero stilati nuovamente i criteri standard per classificare i vari tipi di emicrania; “nel 2004 l'HIS-II descrive tutte le forme: emicrania cronica (CM), emicrania da abuso di farmaci

(MOH), mal di testa cronico di tipo tensivo (CTTH), nuovo mal di testa persistente quotidiano (NDPH) ed emicrania continua (HC)” (A. Negro, M. Rocchietti-March, M. Fiorillo, P. Martelletti, 2011, Pag.3).

L'emicrania si distingue in due classi principali: emicrania senza l'aura che è una sindrome clinica caratterizzata da mal di testa con caratteristiche specifiche e sintomi associati; e quella con aura che è caratterizzata principalmente da i sintomi neurologici focali transitori che di solito precedono o talvolta accompagnano il mal di testa. Alcuni i pazienti sperimentano anche una fase prodromica, che si verificano ore o giorni prima del mal di testa e / o post-dromico, ossia fase successiva alla risoluzione del dolore. Questi sintomi comprendono iperattività, depressione, voglie di cibi particolari, dolore al collo, rigidità, affaticamento.

L'emicrania viene definita nella 3°classificazione (ICHD-3, 2013) *dell'Headache Classification Committee of the IHS*. Viene fatta una distinzione tra l'emicrania con aura e senza aura. La prima come: “un disturbo del mal di testa ricorrente che si manifesta in attacchi della durata di 4-72 ore. Caratteristiche tipiche del mal di testa sono localizzazione unilaterale, qualità pulsante, intensità moderata o grave, aggravamento della routine attività fisica e associazione con nausea e/o fotofobia e fonofobia”. La seconda: “come degli attacchi ricorrenti, della durata di minuti, unilaterali, reversibili sintomi del sistema nervoso centrale che di solito si sviluppano gradualmente e sono seguiti da mal di testa e sintomi associati all'emicrania”.

Tra i vari fattori di rischio per lo sviluppo dell'emicrania cronica compaiono stress, alterazione del modello sonno-riposo, obesità, eccessivo uso di caffeina, situazioni di depressione o ansia, sindromi dolorose, eccessivo uso di farmaci per il mal di testa stesso, infine

l'abuso di droghe che rende inefficace la terapia standard oltre che peggiora lo stato dell'emicrania stessa.

### **3.3 VESCICA IPERATTIVA**

#### **- DEFINIZIONE**

La vescica iperattiva è un disturbo che influenza negativamente la qualità di vita delle persone colpite impedendone il normale svolgimento delle azioni quotidiane, portando anche situazioni di depressione e ansia. Questa sindrome consiste nell'iperattività del detrusore (muscolo vescicale che consente la contrazione della vescica con lo stimolo urgente di urinare). E' una condizione in cui si ha urgenza di urinare, indipendentemente che abbia nicturia o dalla frequenza, incontinenza urinaria, in assenza di infezioni del tratto urinario o altra patologia ovvia. Si possono presentare singolarmente o in concomitanza.

Questa patologia è una condizione che dipende dall'iperattività del detrusore che può essere distinto in due sottogruppi: il detrusore neurogeno e il detrusore idiopatico.

Nel primo caso si parla di iperattività del muscolo vescicale secondari ad una patologia neurologica come morbo di Parkinson, sclerosi multipla o lesioni al midollo spinale. Il secondo caso include le situazioni che non sono secondarie ad altre patologie o infezioni del tratto urinario.

#### **- FUNZIONE DELL'APPARATO URINARIO**

L'apparato urinario è composto dalle vie urinarie superiori formate da reni e ureteri e dalle vie urinarie inferiori di cui fanno parte vescica e uretra. Anatomicamente nei reni vi

è la produzione di urina con la filtrazione del sangue, attraverso la quale vi è l'espulsione dei prodotti di scarto.

Dai reni, tramite gli ureteri, quest'ultima viene convogliata nella vescica che funge da serbatoio. Una volta raggiunto il livello di circa 200/400 ml, vengono mandati dei segnali sensitivi che risalgono lungo il midollo spinale fino ad arrivare al cervello. A questo punto viene avvertito lo stimolo di urinare. La produzione di urina è continua e involontaria, ma la sua eliminazione è volontaria che parte sulla guida dello stimolo dal nostro cervello, permettendo l'atto della minzione in un luogo appropriato.

Quando avviene l'atto della minzione, accade grazie al messaggio che parte dal cervello, percorre il midollo spinale dove sono presenti importanti centri che se attivati hanno funzione di:

- Contrazione del serbatoio vescicale;
- Rilasciamento delle strutture che tengono chiuso, in posizione di riposo, il serbatoio vescicale (sfinteri).

Esiste quindi un meccanismo sinergico tra la contrazione del detrusore e il rilasciamento degli sfinteri. Con il comando volontario, si stimola l'azione del parasimpatico che, rilasciando acetilcolina viene captata dai recettori muscarinici presenti sul muscolo vescicale, permette la contrazione delle fibre del detrusore. La contrazione aumenta a sua volta la pressione interna della vescica e provoca il suo svuotamento tramite l'apertura del collo vescicale e uretra. Esso avviene normalmente non più di 8 volte durante il giorno. In *Fig. 3* viene illustrato il meccanismo di contrazione del detrusore in un soggetto sano e in uno patologico.

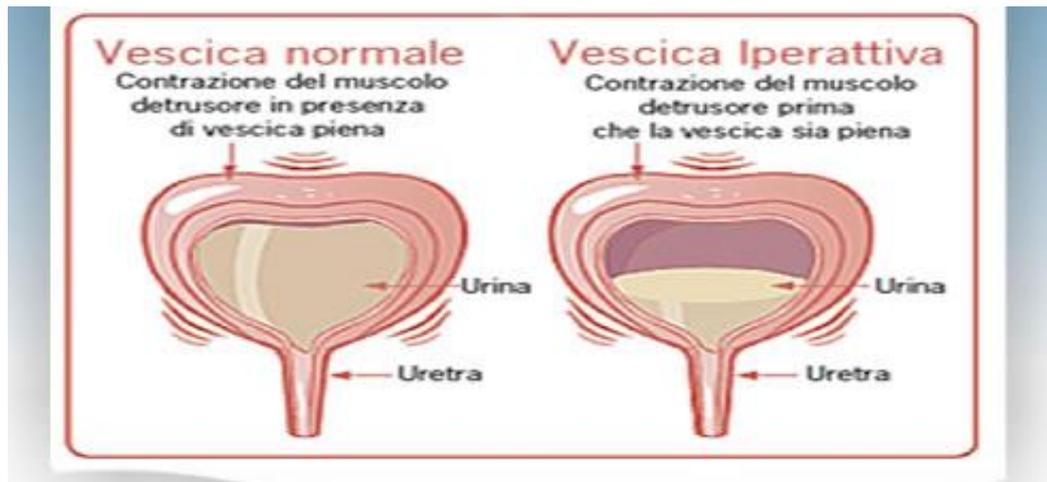


Figura 3: Meccanismi di contrazione del detrusore.

La vescica neurogena si manifesta come condizione secondaria ad una malattia neurologica, dovuto quindi ad una interruzione corretta della comunicazione tra detrusore, cervello e centri del midollo spinale, coinvolge muscoli e nervi. Nella vescica idiopatica l'eccessiva contrazione non ha trovato ancora cause esplicite.

#### - TRATTAMENTO

Il trattamento tradizionale comprende combinazione comportamentale e approcci farmacologici. Ai pazienti viene chiesto di modificare abitudini comportamentali iniziando dall'evitare l'assunzione di quei cibi che contribuiscono irritanti o diuretici per la vescica, come caffeina, alcol, cibi piccanti e acidi. Inoltre, dovrebbero impegnarsi nelle tecniche di condizionamento della vescica e di svuotamento temporizzato a intervalli di 3-4 ore. Allenare la vescica e fare terapia fisica come l'allenamento della muscolatura del pavimento pelvico. Si utilizza la farmacoterapia con antimuscarinici e anticolinergici. Infine, l'ultima opzione sfocia nella chirurgia con la cistoplastica o la diversione urinaria.

Quando i pazienti sono refrattari alla terapia convenzionale, si può optare per la neuromodulazione, stimolando i nervi che controllano la vescica (stimolazione del nervo percutaneo tibiale o sacrale). Al momento stanno emergendo tecniche innovative mini-invasive come iniezioni intradetrusoriali di botulino, come alternativa all'intervento chirurgico. "Attualmente sono disponibili tre preparati di tossina botulinica di tipo A: onabotulinumtoxin A "Botox®"; incobotulinumtoxin A "Xiomin"; e abobotulinumtoxin A "Dysport"; solo nel Regno Unito vi è la licenza per l'utilizzo del Botox nel trattamento della vescica iperattiva" (George Araklitis & Linda Cardozo, 2017, pag.3). Non esiste ancora un algoritmo che definisce in maniera chiara l'utilizzo di questi trattamenti di terza linea. La scelta generalmente dipenda da diversi fattori quali preferenze del paziente, competenza chirurgica, risorse disponibili e considerazioni finanziarie in *Fig.4* (Marcelissen T, et al., 2018).

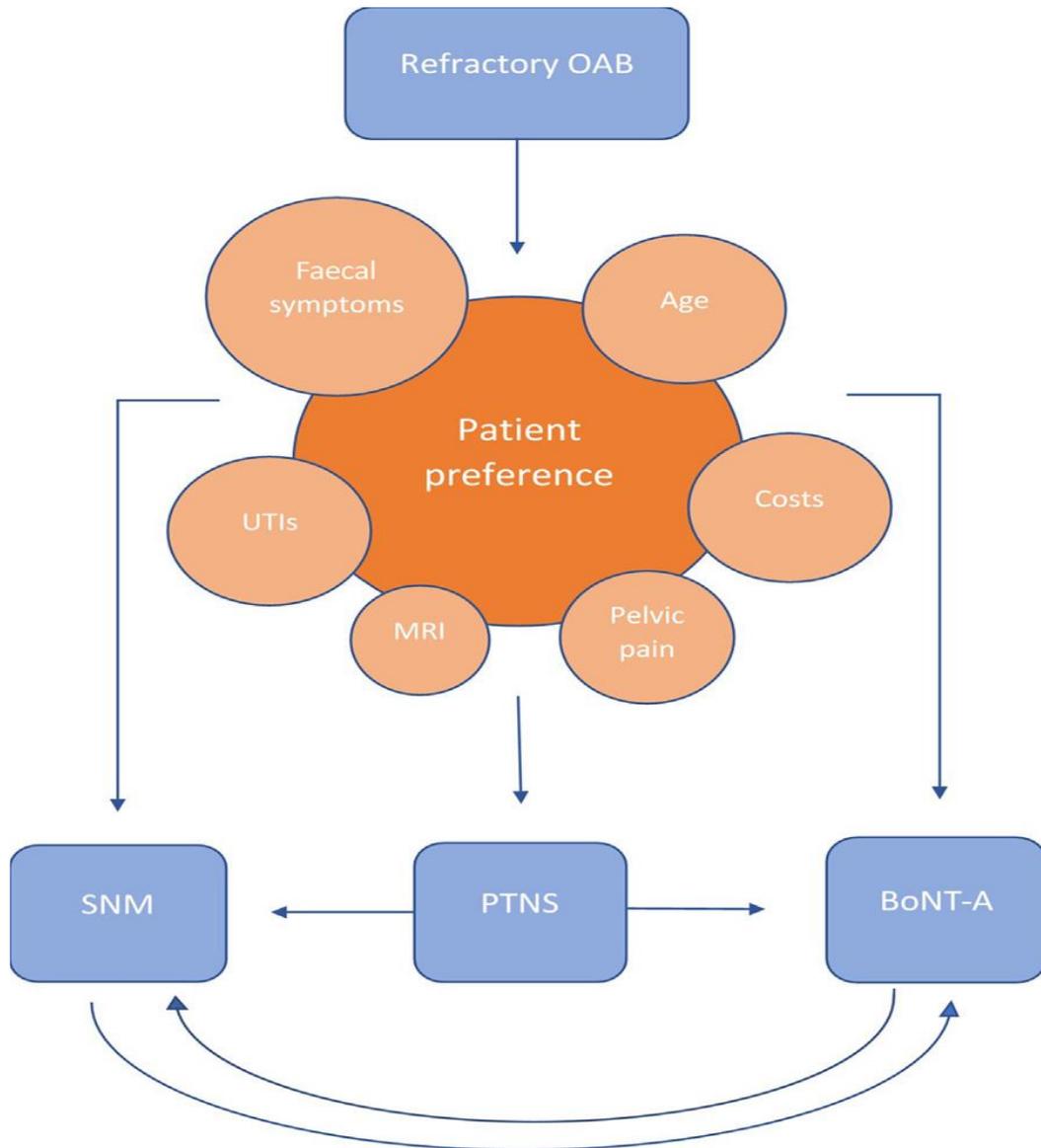


Figura 4: Fattori che influenzano la scelta del trattamento con tossina botulinica, in caso di iperattività detrusoriale

Si suppone che l'azione della tossina botulinica sia quella di inibire il rilascio di acetilcolina dal nervo parasimpatico ai terminali nervosi presinaptici somatici e autonomi diminuendo la frequenza della contrazione della vescica portando quindi ad una paralisi muscolare del detrusore. Inoltre, da alcuni studi si evidenzia l'azione della tossina nel diminuire i livelli di adenosina trifosfato e sostanza P, che insieme all'acetilcolina mediano i

riflessi intrinseci e spinali che portano poi all'iperattività. Inizialmente, BoNT-A è stato utilizzato nel trattamento di pazienti con vescica neurogena disfunzione. Nel 2014, BoNT-A ha ricevuto l'approvazione della FDA per il trattamento della vescica iperattiva idiopatica.

La tossina botulinica viene iniettata in diversi siti nella parete vescicale attraverso cistoscopia. L'ago viene inserito tramite il cistoscopio e la tossina botulinica viene iniettata in più siti nel detrusore, di solito evitando il trigone con diverse varianti di tecnica in fase di valutazione per prevenire il meccanismo di reflusso urinario.

### **3.4 SPASTICITA'**

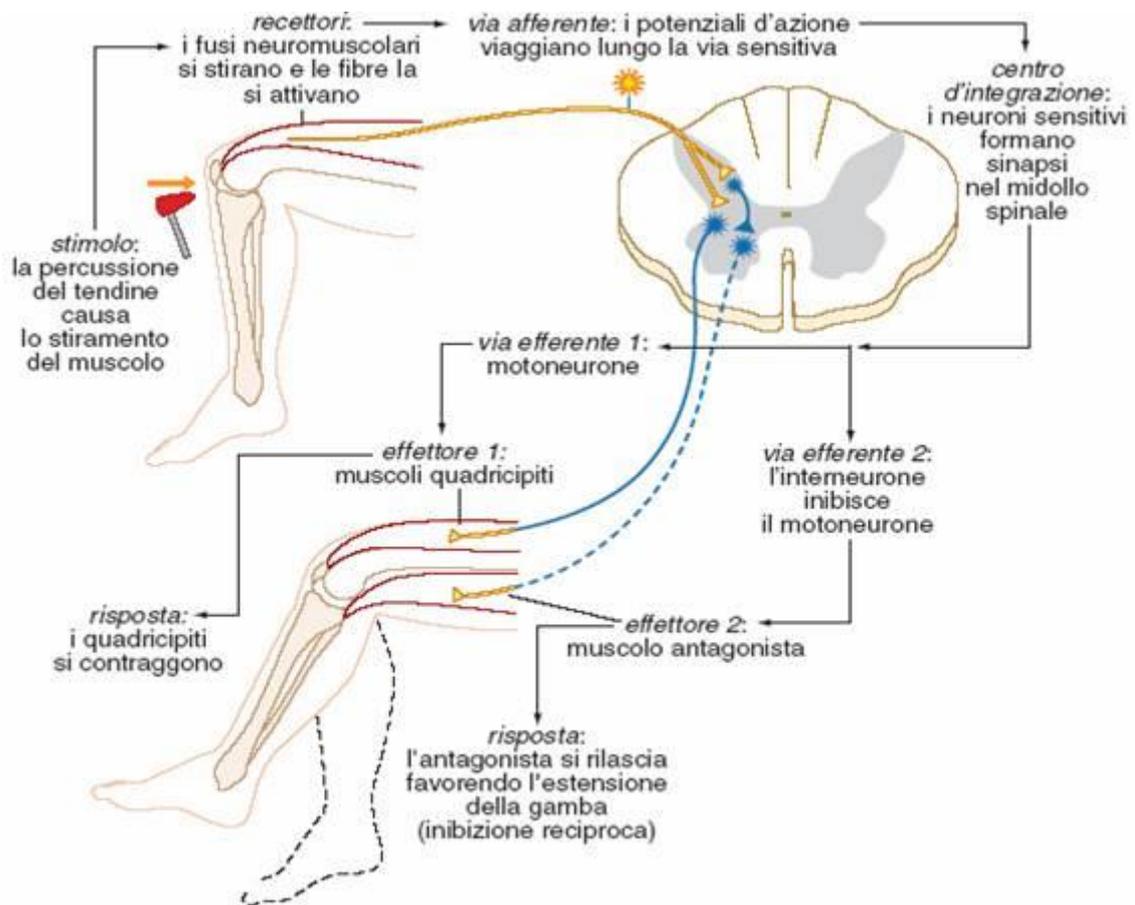
#### **- DEFINIZIONE:**

La spasticità è una forma di ipertonìa causata all'ipereccitabilità dovuta all'aumento velocità-dipendente del riflesso tonico da stiramento e ad un abbassamento della sua soglia; una condizione risultante da un danno al sistema nervoso centrale che può essere al cervello o al midollo spinale. Questa si definisce come una delle diverse componenti della Sindrome del Motoneurone Superiore, che si compone di fenomeni negativi e fenomeni positivi. La spasticità è un fenomeno positivo insieme all'aumento del tono muscolare, aumento dei riflessi da stiramento, clono, spasmi flessori estensori, il segno di Babinski, co-contrazione o distonia.

I fenomeni negativi invece sono rappresentati da ipostenia, faticabilità, ridotta destrezza, goffaggine.

C'è quindi un'ampia attività muscolare durante lo stiramento, anche a basse velocità. Quando viene effettuato un movimento lento, vi è una certa resistenza quasi impercettibile che può sembrare normale; nel momento in cui si aumenta la velocità dello stiramento

aumenta anche la tensione muscolare e quindi la resistenza. In *Fig. 5*: Una raffigurazione del meccanismo fisiologico di comunicazione degli impulsi dalle vie afferenti a quelle efferenti.



*Figura 5: Meccanismo fisiologico di comunicazione degli impulsi nervosi (vie afferenti e vie efferenti)*

## - FISIOPATOLOGIA

Una lesione motoneurone rompe l'equilibrio tra gli input sovra-spinali inibitori e quelli eccitatori, portando ad uno stato di disinibizione dei riflessi spinali. Questi includono i riflessi propriocettivi e quelli nocicettivi. La modifica dell'eccitabilità dei riflessi sovra

spinali non dipende soltanto dalla rottura dell'equilibrio tra gli input sovra spinali; ciò può essere dato anche dalla capacità del sistema nervoso centrale di rimodulare la rappresentazione corticale del corpo in risposta alle perturbazioni esterne ed interne con degli ri-arrangiamenti in plastica. Questo accade quando dopo una lesione al sistema nervoso centrale ci possono essere dei cambiamenti acuti e cronici. Gli acuti hanno paresi e immobilizzazione a breve termine; mentre i cronici subiscono l'effetto della neuroplasticità. Le nuove sinapsi che si vengono a formare possono essere ipereccitabili e agiscono diversamente da quelle perse in seguito alla lesione.

Per capire cosa accade fisiologicamente nella spasticità, bisogna indagare inizialmente su quello che avviene nella sindrome del motoneurone superiore che causa i fenomeni positivi come, appunto, la spasticità. Le cause si trovano a livello dei riflessi spinali, comando efferente e nei disordini del movimento volontario. Nei riflessi spinali un loro funzionamento anomalo porta ad un'alterazione dei feedback afferenti provenienti dalla periferia, come ad esempio lo stimolo dello stiramento muscolare. I comandi efferenti ricevono feedback non solo a livello periferico, ma possono provenire anche dall'attività riflessa dei centri superiori. Il 1° MN include fibre sovra spinali inibitorie ed eccitatorie, che discendono nel midollo ed esercitano un controllo sull'attività dei riflessi spinali. Dovrebbero essere incluse anche le fibre del tratto piramidale, ma alcuni studi dimostrano che una lesione del tratto piramidale causano debolezza e goffaggine, quindi i fenomeni positivi, tra cui la spasticità, non vengono inclusi. La lesione del motoneurone essenzialmente dipende dalle fibre che decorrono molto vicine al tratto piramidale.

L'eccitabilità dei riflessi spinali è sotto il controllo sovra spinale (inibitorio ed eccitatorio), in parte svolto da questi neuroni superiori. Il tratto principale che inibisce l'attività

dei riflessi spinali è il tratto reticolospinale dorsale, che origina dalla formazione reticolare ventromediale e decorre molto vicino al Tratto Corticospinale Laterale (Piramidale). Quindi, una singola lesione in genere danneggia entrambi i tratti e produce un quadro clinico che riflette la combinazione di entrambe le lesioni. L'equilibrio tra i sistemi del reticolo ventromediale è sotto il controllo della corteccia. Le aree motorie della corteccia facilitano questa regione, aumentando quindi il controllo inibitorio esercitato sul midollo. Una lesione di queste fibre Corticoreticolari, sia a livello della corteccia che della capsula interna, interrompe la facilitazione corticale sulle vie inibitorie e determina un relativo aumento dell'eccitabilità spinale. Una lesione spinale parziale, che distrugge completamente le vie inibitorie lasciando inalterate quelle eccitatorie, renderebbe l'attività spinale disinibita. Il comando eccitatorio, che non viene più controbilanciato, causa una marcata spasticità, l'iperreflessia e gli spasmi in flessione ed estensione. Nelle lesioni spinali complete, che danneggiano sia le vie inibitorie che quelle eccitatorie, i riflessi spinali perdono qualsiasi controllo sovraspinale ed eventualmente possono diventare iperattivi.

E' comprensibile quindi che la gravità della manifestazione della patologia dipenda dalla sede (che può essere corteccia, tronco encefalico e midollo spinale), dall'estensione e dall'intervallo temporale (immediatamente dopo l'evento lesionale, ci può essere un periodo di depressione dei riflessi, che si risolve e viene sostituito dall'iperreflessia).

L'aumento del tono muscolare colpisce per lo più muscoli antigrafità, che possono essere negli arti superiori nelle braccia flettendo il gomito, il polso o le dita. Negli arti inferiori si può osservare nelle gambe nei flessori delle ginocchia o l'iperestensione dell'alluce. Quest'ultimo può portare a problemi quotidiani come l'utilizzo di calzature o andare a danneggiare l'andatura.

## - DIAGNOSI

Una fase importante nella gestione della spasticità è riconoscerla e non confonderla con quelle sintomatologie simili ma che necessitano trattamenti diversi, quali contrattura, rigidità, catatonìa.

Nelle contratture si osserva un accorciamento dei sarcomeri e una riduzione dell'elasticità dei muscoli, tendini e legamenti. Dopo un periodo di immobilizzazione il tessuto elastico e muscolare può essere sostituito da tessuto connettivo e grasso. La contrattura si distingue dalla spasticità poiché nella prima non si verifica un cambiamento dinamico come la variazione di tono e velocità di movimento nel posizionamento dell'arto. A volte per facilitare la diagnosi viene effettuata una sedazione prima dell'allungamento.

La rigidità è associata a dei danni ai gangli della base. Questa porta all'alto tono muscolare che, a differenza della spasticità, colpisce tutti i muscoli che agiscono sull'articolazione allo stesso modo, è non selettiva ed è indipendente dalla velocità del movimento.

Infine, la catatonìa è un disturbo neuropsichiatrico caratterizzato da postura anomala e può essere accompagnata da sintomi quali impulsività, combattività, facendo smorfie.

## - TRATTAMENTO

La scelta del trattamento è una fase complessa. Non sempre va applicato il trattamento farmacologico, a volte sono necessari fisioterapia e trattamenti occupazionale che sono trattamenti conservativi che vanno a ridurre il tono muscolare e migliorare il movimento. Questo è un passo importante nella gestione del paziente con spasticità, in cui l'obiettivo principale non deve essere la riduzione della spasticità. Bisogna considerare aspetti come il dolore che non sempre viene adeguatamente indagato. A volte il dolore della spasticità è così elevato nei pazienti affetti al punto tale da essere più invalidante della spasticità

stessa. Inoltre, un altro aspetto da considerare è quanto riducendo il tono muscolare possa giovare al paziente e quanto possa interferire con l'eseguire le piccole azioni quotidiane. Questo è importante perché l'aumento del tono muscolare può favorire alcuni movimenti come ad esempio la spasticità dei muscoli flessori delle dita lunghe consente alle persone di tenere attrezzi come posate o spazzolino. Compensa, quindi, la sensazione di debolezza avvertita dalla persona.

Da ciò si evince come sia importante fare un'attenta valutazione dei sintomi e dei bisogni del paziente prima di mettere in atto un trattamento. A volte, la soglia tra la riduzione della spasticità e l'aumento della disabilità del paziente, è veramente minima.

Il programma terapeutico può combinare, in varie proporzioni, terapia fisica, terapia occupazionale, auto-riabilitazione, l'uso di ortesi e dispositivi di assistenza, trattamento farmacologico, chirurgia ortopedica e neurochirurgia. Come trattamento innovativo sempre più emergente si ha l'iniezione della tossina botulinica direttamente nel muscolo interessato. Le tecniche di identificazione i punti di repere sono le linee guida anatomiche, colorazione di Sihler per identificare le giunzioni neuromuscolari. Si raccomanda l'utilizzo della stimolazione elettrica per localizzare i siti di iniezione, poiché soltanto le linee guida anatomiche potrebbero portare a target imprecisi. Un'altra tecnica su cui si vogliono condurre ulteriori studi è la guida ecografica, ma non è stata ancora confrontata con la stimolazione elettrica per la sua efficacia.

In *Fig. 6* è illustrata una rappresentazione dei livelli comunicazione tra il sistema periferico e quello centrale e la risposta in seguito alla diversa zona di lesione.

## Via Piramidale

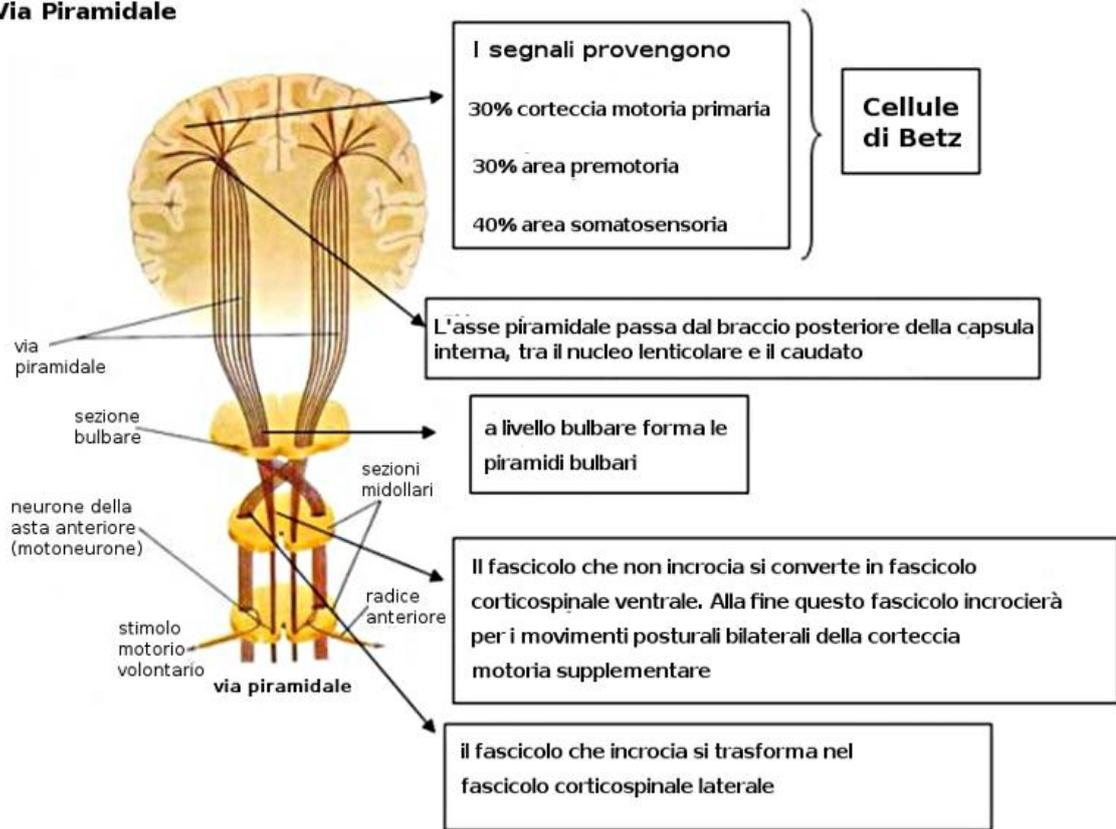


Figura 6: Livelli diversi di comunicazione tra sistema nervoso centrale e periferico, conseguenti a lesione

## **CAPITOLO III - STUDIO**

### **3.1 OBIETTIVO**

L'obiettivo di questa revisione è analizzare gli studi effettuati per la produzione di evidenze scientifiche riguardo l'uso della tossina botulinica.

Si vuole dimostrare l'efficacia e sicurezza di questo trattamento nelle sindromi di spasticità, distonia, vescica iperattiva e riduzione del dolore nell'emigrania, con la presenza di eventi avversi di lieve entità, e l'impatto sulla qualità di vita del paziente. In tal modo si verifica la necessità di diffondere la conoscenza di questo trattamento al di là della chirurgia estetica, in quanto porta a dei risultati efficaci, sicuri e di sollievo per le persone colpite.

### **3.2 MATERIALI E METODI**

Gli articoli sono stati ricercati utilizzando la banca dati scientifica Pubmed.

Inizialmente è stata effettuata una ricerca libera sull'utilizzo del botulino per verificare in quali ambiti è maggiormente utilizzato, avendo come unici criteri di inclusione l'arco temporale degli ultimi 10 anni, e studi effettuati sugli umani.

Successivamente, in base ai risultati ottenuti, sono state revisionate le parole chiave per ogni ambito e costruite poi le stringhe di ricerca specifiche per ogni categoria. E' stato costruito il quesito di ricerca secondo l'acronimo PICOM.

P	Pazienti affetti da distonia/ emigrania/vescica iperattiva/spasticità
I	Utilizzo del botulino
C	/
O	Efficacia del trattamento, Miglioramento della qualità di vita
M	Revisione

Le stringhe di ricerca utilizzate sono:

“use of toxine botulinum AND dystonia”

“use of toxine botulinum AND overactive bladder OR neurogenic bladder”

“use of toxine botulinum AND migraine”

“use of toxine botulinum AND muscle spasticity”

Gli articoli ricavati sono stati scelti in base ai seguenti criteri di inclusione:

- Ultimi 10 anni (2010-2020)
- Revisioni
- Studi effettuati solo su umani
- Studi riguardanti solo gli adulti, una popolazione quindi comprendente pazienti dai 19 anni in su.

Molti risultati si ripetevano o includevano nello stesso articolo sia adulti che bambini, in tal caso sono stati revisionate solo le parti che rispettavano i criteri di inclusione.

### 3.3 RISULTATI

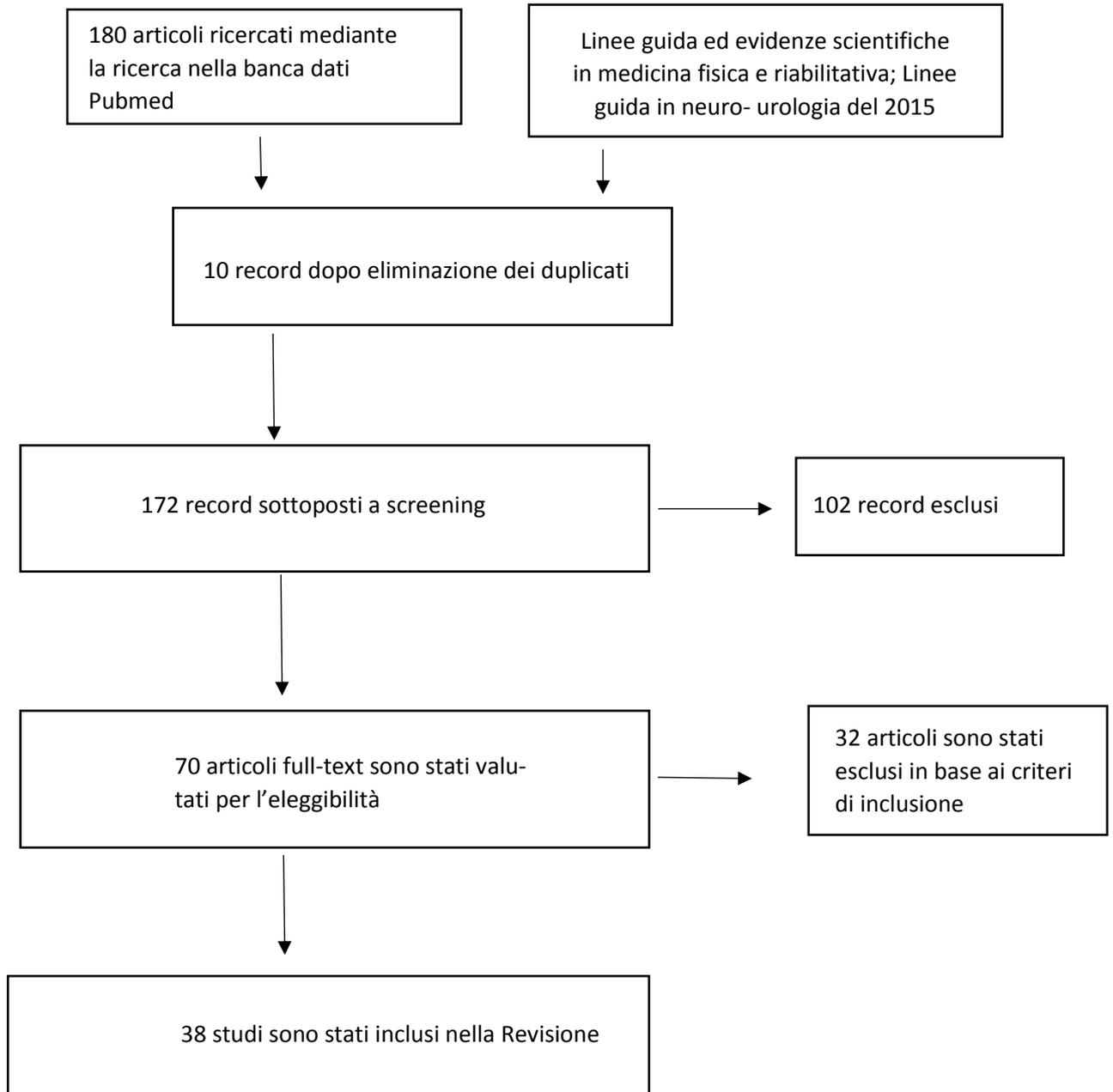


Tabella dei risultati della spasticità.

TITOLO E ANNO DI PUBBLICAZIONE	AUTORI	METODI	RISULTATI	CONCLUSIONI
Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children.  2016	Iman Moeini-Naghani; Taraneh Hashemi-Zonouz; Bahman Jabbari	Revisione	<p>-Il dolore causato dalla spasticità non è adeguatamente indagato.</p> <p>-E' stata confermata la riduzione del tono muscolare dopo l'iniezione botulinica.</p> <p>-FDA ha approvato l'uso del BOTOX e DYSPORT per l'arto superiore.</p> <p>-Mancano dati sulla dose ottimale e totale e sull'aspetto tecnico delle iniezioni.</p> <p>-Le iniezioni sono più efficaci se fatte vicino al punto motore del muscolo.</p> <p>-Per i muscoli più grandi conviene dividere la dose in più iniezioni.</p> <p>-Gli studi sono di breve durata.</p>	<p>Le neurotossine botuliniche sono utili nel trattamento dell'adulto e spasticità infantile. Il profilo di sicurezza della terapia BoNT trovato negli studi clinici di spasticità è incoraggiante. Fiduciosamente, con il perfezionamento delle tecniche di iniezione, studi futuri mostreranno miglioramenti più significativi nella qualità della vita</p>
The management of spasticity in adults.  2014	Krishnan Padmakumari Sivaraman Nair, Jonathan Marsden	Revisione	<p>-Attuare un approccio equilibrato tra il trattamento della spasticità e il suo utilizzo stesso ai fini dello svolgimento delle attività.</p> <p>-Effetti terapeutici si osservano in 7-10 giorni, fino a scomparire intorno alle 12 settimane dall'iniezione; se necessario ripetere poi le iniezioni.</p> <p>-Eventi avversi: secchezza delle fauci, dolore al sito d'iniezione, debolezza muscolare, infezioni del tratto respiratorio, incontinenza urinaria. Raramente disfagia.</p> <p>-Iniezioni di botulino considerate nel tratta-</p>	<p>Approvazione all'utilizzo del botulino per il trattamento della spasticità. E' una modalità terapeutica innovativa e da attuare in combinazione con terapia medica e riabilitativa. Gli eventi avversi sono di lieve entità e transitori.</p>

			<p>mento come parte integrante di un programma multidisciplinare.</p> <p>-Il regno Unito approva l'utilizzo del botulino per la spasticità dopo ictus.</p>	
<p>The efficacy of Botulinum Toxin A for limb spasticity on improving activity restriction and quality of life: a systematic review and meta-analysis using the GRADE approach</p> <p>2015</p>	<p>Jennifer A Baker<sup>1</sup> and Gavin Pereira<sup>2</sup></p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p>-Il Royal College of Physicians afferma che la tossina botulinica dovrebbe essere usata solo in combinazione con il trattamento riabilitativo fisioterapico.</p> <p>-Limiti degli studi nella valutazione delle misure di esito e nell'inclusione del campione. Nonostante ciò hanno ottenuti risultati positivi nell'arto superiore, seppur non generalizzabili.</p>	<p>Vi è una scarsa qualità delle prove che la tossina botulinica A può migliorare il movimento attivo degli arti superiori. Le prove non sono conclusive per misurare gli effetti dei movimenti attivi degli arti inferiori e del miglioramento della qualità di vita.</p>
<p>OnabotulinumtoxinA for Lower Limb Spasticity: Guidance From a Delphi Panel Approach</p> <p>2017</p>	<p>Alberto Esquenazi, MD, Abraham Alfaro, PhD, DO, Ziyad Ayyoub, MD, David Charles, MD, Khashayar Dashtipour, MD, PhD, Glenn D. Graham, MD, PhD, John R. McGuire, MD, Ib R. Odderson, MD, PhD, Atul T. Patel, MD, MHSA, David M. Simpson, MD, FAAN</p>	<p>Revisione</p>	<p>-Il beneficio dura dalle 4 alle 6 settimane dell'iniezione. Questi miglioramenti continuano per il periodo di 1 anno.</p> <p>-La dose consigliata è fino a 400 U, dimostrata sicura ed efficace.</p> <p>-Localizzazione per l'iniezione tramite colorazione di Sihler per identificare le giunzioni neuromuscolari nei muscoli degli arti inferiori, insieme a elettromiografia, stimolazione elettrica e ultrasuoni.</p> <p>-A differenza dell'arto superiore, in quello inferiore non ci sono classificazioni e paradigmi di iniezione di onabotulinumtoxinA</p>	<p>Questo rapporto fornisce un consenso clinico esperto per quanto riguarda un algoritmo di trattamento per 7 posture comuni tipicamente osservato in pazienti con PSLLS. La guida è destinata principalmente a iniettori nuovi / precoci e include la selezione muscolare per l'iniezione, la dose di onabotulinumtoxinA per muscolo e dose massima per postura e raccomandazioni per la modifica del trattamento in caso di risposta non ottimale. Guida fornito qui non deve sostituire alcun trattamento linee guida, formazione peer-to-peer o giudizio clinico</p>

<p>Systematic review of the AbobotulinumtoxinA literature in clinical studies for spasticity of the lower limbs</p> <p>2016</p>	<p>Khashayar Dash-tipour , MD, PhD, Jack J. Chen , PharmD, Heather W. Walker , MD, e Michael Y. Lee, MD, MHA</p>	<p>Revisione</p>	<p>-Dimostrata l'efficacia dell'ABO nella spasticità ma utilizzando misure di esito diverse come MAS, dolore o velocità dell'andatura.</p> <p>- Tutti e 6 gli studi inclusi in questa recensione hanno utilizzato diverse gamme di dosaggio che si sono dimostrate sicure ed efficaci per la varietà di posture in ALLS.</p> <p>- sull'uso terapeutico di routine ha rivelato che esperti iniettori ABO europei riferiscono di iniettare dosi tra 100 e 3000 U per ALLS, a seconda delle esigenze del paziente.</p> <p>- Il grado di compromissione funzionale è uno dei fattori più importanti da considerare per la gestione della spasticità</p>	<p>Questa revisione sistematica ha fornito prove attuali sulla sicurezza e l'efficacia dell'iniezione ABO per ALLS. Sulla base delle prove esaminate, si può concludere che le iniezioni di ABO riducono costantemente il tono e possono essere efficacemente impiegate nella gestione di ALLS di varie eziologie. Tuttavia, la revisione ha anche rivelato la mancanza di ampi studi su ABO per la gestione di ALLS e ha evidenziato la necessità di futuri studi per impiegare misure di esito rilevanti che valutino correttamente le capacità funzionali dei pazienti.</p>
<p>Systematic review of the AbobotulinumtoxinA literature in clinical studies for spasticity of the upper limbs in adults</p> <p>2015</p>	<p>Khashayar Dash-tipour , MD, PhD, Jack J. Chen , PharmD, Heather W. Walker , MD, e Michael Y. Lee , MD</p>	<p>Revisione</p>	<p>- Prova evidente che ABO è una modalità terapeutica sicura per ULS</p> <p>- Un'area di preoccupazione è la diffusione della tossina nei muscoli indesiderati</p> <p>- <b>Sono state utilizzate</b> dosi predefinite e siti di iniezione standardizzati, ma che il modello di ULS varia tra i pazienti.</p> <p>- Questa revisione sistematica fornisce gli intervalli di dose di ABO che sono stati utilizzati in modo sicuro nei vari studi</p>	<p>Sulla base dei dati estratti da 12 studi clinici randomizzati, esiste già una solida base di prove per l'uso sicuro ed efficace dell'ABO negli ULS post-ictus. I futuri programmi di sperimentazione clinica richiesti per la registrazione ABO negli Stati Uniti saranno in grado di utilizzare le informazioni sullo schema di iniezione per ottimizzare la progettazione della sperimentazione.</p>
<p>The efficacy of Botulinum Toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review</p>	<p>Jennifer A Baker and Gavin Pereira</p>	<p>Revisione</p>	<p>-L'effetto sembra durare circa 3 mesi.</p> <p>-La tossina botulinica riduce la spasticità dell'arto superiore e inferiore.</p>	<p>La tossina botulinica può essere supportata per trattamento della spasticità nella parte superiore e arto inferiore.</p>

and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach  2013			-Scoperta la riduzione del dolore dopo circa 12 giorni dall'iniezione, questo suggerisce che il meccanismo antidolorifico possa agire diversamente e richiede più tempo per ottenere i risultati. -Prove di qualità bassa per l'arto inferiore.	Servono ulteriori ricerche per la ricerca del dolore nel paziente con spasticità, includendo un campione appropriato.
How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis  2010	Alain P. Yelnik, , Olivier Simon, MD, Bernard Paratte, MD, and Jean Michel Gracies, MD,	Revisione	-BTX tipo A come trattamento di prima linea di iperattività muscolare multifocale, sia per una migliore efficacia che per una migliore tolleranza rispetto al trattamento sistemico. L'efficacia di BTX il tipo A è stato documentato nel miglioramento della cura di sé e movimenti attivi della gamba con miglioramento dell'andatura. - Rischio di effetti avversi che può verificarsi durante le prime 3 settimane dopo ogni iniezione (deglutizione disturbata e sindrome simil-botulismo). I risultati della terapia possono essere valutati 1-6 settimane dopo l'iniezione sulla base degli obiettivi personalizzati decisi prima del trattamento. Ripetute iniezioni sono spesso giustificate a causa dell'effetto transitorio della tossina, ma è possibile un effetto duraturo.	Il trattamento dell'iperattività muscolare deve essere considerato solo dopo un'attenta valutazione delle sue conseguenze, spesso usando un approccio multidisciplinare, in termini di movimenti attivi e passivi, dolore, disagio e altri sintomi. Non tutti i pazienti con spasticità richiedono un trattamento. È possibile utilizzare scale diverse in base agli obiettivi, ma nessuno di essi sostituisce gli obiettivi personali elaborati per e con ogni paziente. Il follow-up deve essere programmato per valutare i benefici o possibili eventi avversi del trattamento.
International consensus statement for the use of botulinum toxin treatment in adults and children with neurological impairments – Introduction  2010	A. Esquenazia, I. Novakb, G. Sheeanc, B. J. Singerd and A. B. Ward	Revisione	-BoNT è utile nella gestione del muscolo focale iperattivo, sia di origine cerebrale che spinale -Si raccomanda il trattamento BoNT per la spasticità viene utilizzato come parte di un multidisciplinare integrato programma di	BoNT è ora un trattamento sicuro ed efficace stabilito per molte indicazioni nei bambini e negli adulti con deficit neurologici. C'è una buona qualità scientifica di prove a supporto dell'efficacia di BoNT, riducendo

			<p>riabilitazione per ottimizzare la probabilità degli obiettivi di trattamento raggiunti.</p> <p>- BoNT non recupererà necessariamente la funzione persa, ma può migliorare i risultati funzionali consentendo l'intervallo di moto da recuperare, riducendo il dolore e ripristinando funzione muscolare più equilibrata, con conseguente miglioramento nel controllo del movimento.</p>	<p>l'iperattività muscolare degli arti.</p>
<p>Botulinum toxin for neuropathic pain and spasticity: an overview</p> <p>2014</p>	<p>E Alexandra Brown<sup>1</sup>, Sonja G Schütz<sup>1</sup> &amp; David M Simpson</p>	<p>Revisione</p>	<p>-Efficacia della tossina botulinica nella riduzione del tono muscolare e migliora alcuni movimenti</p> <p>-Alcuni studi mostrano miglioramenti nelle attività quotidiane in seguito all'iniezione botulinica; altri trovano risultati migliori nei gruppi trattati con placebo.</p> <p>-Risultati positivi anche nel trattamento della spasticità degli arti inferiori.</p>	<p>BoNT è un trattamento sicuro ed efficace per la spasticità negli adulti (evidenza di livello A). Il beneficio principale del trattamento con BoNT è riduzione del tono muscolare, che può essere associata alla riduzione dell'onere per disabilità, dolore e caregiver. Sono necessari ulteriori studi per valutare risultati funzionali a lungo termine, il potenziale vantaggio di diverse tecniche di iniezione come gli ultrasuoni o iniezione elettrofisiologica guidata.</p>
<p>OnabotulinumtoxinA muscle injection patterns in adult spasticity: a systematic literature review</p> <p>2013</p>	<p>Luba Nalysnyk, Spyridon Papapetropoulos, Philip Rotella, Jason C Simeone, Katharine E Alter and Alberto Esquenazi</p>	<p>Revisione</p>	<p>-Non esiste uno standard di riferimento della potenza applicabile per BoNT e ogni formulazione di BoNT è diversa.</p> <p>Pertanto, le unità di attività sono specifiche per ciascuna prodotto e non sono intercambiabili con quelli di nessuno altro BoNT [14]. Attualmente, solo onabotulinumtoxinA è approvato dalla Food and Drug Administration</p>	<p>In generale l'intervallo di dosi di onabotulinumtoxinA iniettato era di 5–200 U per i muscoli degli arti superiori e 10–400 U per i muscoli degli arti inferiori. Poiché le approvazioni normative per onabotulinumtoxinA differiscono attraverso i paesi, i modelli di iniezione</p>

			<p>statunitense per il trattamento della spasticità dell'arto superiore negli adulti</p> <p>-Sebbene molti studi siano stati pubblicati in merito all'efficacia, alla sicurezza e all'efficacia della onabotulinumtoxinA per il trattamento della spasticità, non esiste analisi completa della letteratura disponibile che esamina i modelli di iniezione di onabotulinumtoxinA.</p>	<p>/ trattamento presentati qui sono i risultati di questa ricerca bibliografica e non sono né un avallo per l'uso né una sostituzione per le normative locali.</p>
<p>The efficacy of Botulinum Toxin A on improving ease of care in the upper and lower limbs: A systematic review and me-ta-analysis using the Grades of Re-commenda-tion, Assessment, De-velopment and Evaluation approach</p> <p>2014</p>	<p>Jennifer A Baker<sup>1</sup> and Gavin Pe-reira<sup>2</sup></p>	<p>Revisione Sistemática</p>	<p>-Qualità delle prove molto bassa per cui i risultati ottenuto non possono fornire conclusioni valide.</p> <p>-Servono ulteriori studi per il trattamento degli arti inferiori</p> <p>-Poca attenzione nel migliorare i sintomi della spasticità e maggior focus sulla cura della spasticità stessa</p> <p>-Mancano delle misure di valutazione finale valide per effettuare dei confronti</p>	<p>La tossina botulinica A può essere raccomandata per migliorare la facilità di cura nell'arto parte superiore; gli effetti sono evidenti per un massimo di sei mesi.</p> <p>Non è possibile trarre conclusioni per l'arto inferiore</p>

Tabella dei risultati della distonia

TITOLO E ANNO DI PUBBLICAZIONE	AUTORI	METODI	RISULTATI	CONCLUSIONI
The Dystonias 2019	H. A. Jinnah, MD, PhD	Revisione	-Efficaci per molti tipi di distonia, soprattutto nelle distonie focali e segmentali -Dosi e muscoli trattati e intervallo delle iniezioni devono essere personalizzati -I benefici sono visibili dopo circa 2- 7 giorni e durano per circa 3 mesi. -Effetti collaterali sono di lieve entità e transitori, come disfagia o voce rauca. -Rimane senza risposta il ruolo degli anticorpi antibotulinici.	Nell'ultimo decennio, ci sono stati enormi progressi nell'apprezzamento delle molte manifestazioni cliniche delle distonie, come dovrebbero queste manifestazioni essere classificato per un valore diagnostico e terapeutico ottimale, il loro sottostante meccanismi biologici e come dovrebbero essere trattati. Tutti i tipi di distonia lo sono curabile almeno in modo sintomatico, e molti hanno trattamenti mirati ai meccanismi sottostanti
New approaches to discovering drugs that treat Dystonia 2019	Sarah Pirio Richardson <sup>a,b</sup> and H. A. Jinnah <sup>c</sup>	Revisione	-FDA approva la tossina botulinica nella distonia -Ricercono se si verifica l'effetto yo-yo in quanto ogni 12 mesi bisognerebbe ripetere le iniezioni, con un picco di beneficio terapeutico nella prima settimana. -Alcuni hanno interrotto il trattamento poiché alcuni pazienti non riferivano benefici	La distonia è una condizione permanente che richiede una terapia efficace per decenni. Poiché questo disturbo influisce sulla qualità della vita dei pazienti e le attività della vita quotidiana, i trattamenti di successo devono essere tollerabili, lunga durata d'azione e soddisfare le esigenze dei pazienti. Noi avere una classe di terapie attualmente approvate dalla FDA per la distonia, che è BoNT. Questo può essere efficace per molti ma lascia ancora un vuoto terapeutico

Dystonia 2013	Francesca Morgante, MD, PhD; Christine Klein, MD	Revisione	-Miglioramento della distonia dopo BoNT-A inizia da 1 a 7 giorni dopo l'iniezione, a seconda della dimensione di il muscolo iniettato, con un picco di effetto in 6-8 settimane e un totale durata del beneficio di circa 12 settimane -Academy neurology e Federazione di scienze neurologiche approvano l'utilizzo del botulino nella distonia -Effetti collaterali sono transitori: ptosi, secchezza oculare e lacrimazione -Dosi eccessive rischio di formazione di anticorpi	La distonia è un disturbo del movimento ipercinetico etiologicamente eterogeneo. La classificazione rivista e identificazione di nuovi geni per differenti forme di distonia, inclusa l'insorgenza distonia segmentale nell'adulto, consentire un miglioramento nell'approccio diagnostico
Drug-Induced Dy-skinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia 2016	Dhanya Vijayakumar1 • Joseph Jankovic	Revisione	-Iniezioni di botulino efficaci nella terapia della distonia tardiva -American Academy of Neurology ha ritenuto il livello di evidenza insufficiente del trattamento del botulino nella distonia tardiva come insufficiente -Potrebbe essere efficace nel trattamento della distonia focale	Le sindromi tardive si riferiscono a movimenti anomali causati da agenti bloccanti del recettore della dopamina, con il rischio pensato essere superiore con gli antipsicotici tipici ma presente anche con l'uso di agenti neurolettici atipici. La tossina botulinica potrebbe essere considerata per la distonia focale
Botulinumtoxin type B for cervical dystonia (Review) 2016	Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Castelão M, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J	Revisione	Botulino efficace nel trattamento della malattia e riduzione della disabilità e dolore -Un miglioramento visibile già dopo 4 settimane -Eventi avversi bocca asciutta e disfagia -Tutti i dosaggi sperimentati sono risultati efficaci rispetto al placebo, anche se non c'è una spiegazione del dose-risposta -L'effetto dura da 12 a 16 settimane, dosi maggiori hanno portato	Una singola sessione di trattamento con BtB è associata a una riduzione significativa e clinicamente rilevante della compromissione della distonia cervicale, incluso gravità, disabilità e dolore ed è ben tollerato rispetto al placebo. Tuttavia, i pazienti trattati con BtB hanno un rischio maggiore di secchezza delle fauci e disfagia.

			<p>ad un effetto più duraturo.</p> <p>-Studi carenti con campioni ridotti</p>	<p>Non ci sono dati provenienti da RCT che valutano l'efficacia e la sicurezza dei cicli di iniezione ripetuta di BtB.</p> <p>Non ci sono dati RCT che ci consentano di trarre conclusioni definitive sugli intervalli e le dosi di trattamento ottimali, l'utilità della guida tecnica di iniezione e impatto sulla qualità della vita.</p>
--	--	--	---	--

Tabella dei risultati della vescica iperattiva

TITOLO E ANNO DI PUBBLICAZIONE	AUTORI	METODI	RISULTATI	CONCLUSIONI
Safety issues associated with using medication to treat overactive bladder  2017	George Araklitis & Linda Cardozo	Revisione	-OnabotulinumA è efficace per la vescica iperattiva -NICE consiglia di usare 200 U come dose della tossina -Coloro che hanno utilizzato dose inferiori hanno avuto un minor effetto benefico, ma anche una riduzione degli eventi avversi -NICE afferma che si possono usare anche 100 U -Gli eventi avversi maggiormente verificati sono l'aumento del residuo post-minzione e debolezza muscolare nella vescica neurogena. Un altro evento avverso è l'infezione del tratto urinario con l'aumento del rischio di eseguire CIC -Gli eventi avversi sono maggiori dai 68 anni in su e nei diabetici	Tossina botulinica potrebbe essere un'opzione praticabile. Quest'ultima è una gestione di grande successo scelta con alti livelli di soddisfazione del trattamento. Lo fa sebbene abbia un rischio significativo di effetti collaterali, inclusi gli alti residui post minzionali, che necessitano di essere gestiti con auto-autocaterismi intermittenti puliti, fondamentali per prevenire le infezioni del tratto urinario. Questi sono i rischi sono più comuni negli anziani. Tuttavia, la maggior parte delle donne sono pronte ad accettarli se ciò significa che guadagnano continenza.
Management of Idiopathic Overactive Bladder Syndrome: What Is the Optimal Strategy After Failure of Conservative Treatment?  2018	Tom Marcelissen a,b, Jean-Nicolas Cornu a,c, Tiago Antunes-Lopes a,d,e, Bogdan Geavlete a,f, Nicolas Barry De-longchamps a,g, Tina Rashid a,h, Malte Rieken a,i, Mohammd Sajjad Rahnama'i	Revisione	-la tossina botulinica A rappresenta una valida alternativa alla non risposta del trattamento conservativo, evitando quello chirurgico. -Non c'è un algoritmo per questo trattamento di terza linea. -La scelta dipende dalla scelta del paziente, dal medico che effettua l'iniezione, dalle risorse finanziarie disponibili. -Nel 2014 FDA approva l'utilizzo del botulino nella vescica iperattiva idiopatica	Nella gestione della vescica iperattiva esistono molteplici trattamenti senza che uno sia superiormente efficace all'altro. Per questo motivo quando uno di questi non porta risultati, si adotta l'altro. L'algoritmo di trattamento è dipende da diversi fattori, tra cui età, preferenza del paziente, competenza chirurgica e preoccupazioni finanziarie. Tutti questi fat-

			<p>-Dosi maggiori hanno benefici maggiori e aumento della manifestazione dei possibili eventi avversi come IVU e residuo post minzione</p> <p>-Servono risultati a lungo termine</p>	<p>tori dovrebbero essere presi in considerazione prima dell'inizio del trattamento.</p>
<p>Botulinum toxin as a treatment for refractory overactive bladder</p> <p>2016</p>	<p>Shatril Harris, PA-C; Denise Rizzolo, PA-C, PhD</p>	<p>Revisione</p>	<p>-La FDA approva l'uso del botulino nei pazienti con iperattività del detrusore che non rispondono alla terapia con antimuscarinici</p> <p>- L'effetto dura dai 6 ai 9 mesi, è reversibile e riprende la sintomatologia quando i neurotrasmettitori riacquistano la propria funzione</p>	<p>L'iniezione di tossina botulinica intra detrusore offre una soluzione sicura e un trattamento ambulatoriale efficace per pazienti con OAB refrattaria. Questo trattamento ha alti tassi di miglioramento di riduzione degli episodi di urgenza urinaria e incontinenza da urgenza. I due più comuni reazioni avverse, IVU e un elevato residuo post minzionale sono gestibili e considerati temporanei. I pazienti che non hanno ricevuto benefici da modifiche comportamentali e hanno fallito una o più terapie medicinali dovrebbero essere considerati candidati per le iniezioni botuliniche.</p>
<p>OnabotulinumtoxinA for neurogenic detrusor overactivity and dose differences: a systematic review.</p> <p>2015</p>	<p>Ru i Zhang, Yongteng Xu, Shengping Yang, Hui Liang , Yunxin Zhang , Yali Liu</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p>-Nel 2011 è stato approvato dalla FDA per il trattamento NDO.</p> <p>-Al momento, non esiste un consenso sull'effetto clinico riguardo onabotulinumtoxin e NDO e le dosi differenti.</p> <p>-Servono delle valutazioni delle prove generali degli studi</p>	<p>OnabotulinumtoxinA sembra avere un costo-intervento efficace per le popolazioni con NDO; tuttavia, i risultati non sono fortemente definitivi basato su prove limitate. Inoltre, non riusciamo a trovare eventuali differenze di dose.</p>

<p>Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of urologic conditions</p> <p>2013</p>	<p>Michael B. Chancellor a,* , Elie Elovic b, Alberto Esquenazi c, Markus Naumann d, Karen R. Segal e, Giampietro Schiavo f, Christopher P. Smith g, Anthony B.Ward</p>	<p>Revisione</p>	<p>-Nella vescica neurogena le cause sono conosciute, per cui si ha una risposta migliore al trattamento farmacologico e comportamentale. A volte non accade ciò, e soprattutto nella vescica idiopatica in cui non si conoscono le cause, invece di attuare l'intervento chirurgico, si è diffuso l'uso del botulino.</p> <p>-Il meccanismo d'azione poco chiaro, ci si concentra sull'ipotesi che blocca il rilascio neuromuscolare di acetilcolina. Alcuni studi dimostrano che possa agire anche a livello sensoriale della vescica.</p>	<p>Raccomandazione del livello B per BoNT e A / Ona in particolare, probabilmente efficace per il trattamento dei sintomi del tratto urinario inferiore.</p> <p>Sono stati identificati studi per A / Abo, A / Inco o B / Rima.</p>
<p>Botulinum toxin treatment for overactive bladder and detrusor overactivity in adults</p> <p>2012</p>	<p>Douglas G. Tinello</p>	<p>Revisione</p>	<p>-FDA approva l'uso del botox con onabotulinumtoxin, rimobotulinumtoxin, abobotulinumtoxin</p> <p>-Tossina botulinica efficace e sicura per il trattamento neurogeno e idiopatico.</p> <p>-Non ci sono studi validi che autorizzano il trattamento delle vie urinarie con il botox.</p> <p>-Dosi minori portano a benefici minori.</p> <p>-L'intervallo delle iniezioni non è definito poiché non si conosce se l'effetto potrebbe essere permanente</p>	<p>La tossina botulinica si è dimostrata efficace e sicura per il trattamento sia della vescica idiopatica sia neurogena, entrambi negli uomini e nelle donne. Questo trattamento è stato adottato in seguito al non raggiungimento degli obiettivi con i farmaci orali. Servono studi randomizzati più ampi che possano fornire risultati tali per cui vi è l'autorizzazione all'utilizzo.</p>
<p>Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome (Review)</p> <p>2011</p>	<p>James B Duthie1, Michael Vincent, G Peter Herbison, David Iain Wilson, Don Wilson</p>	<p>Revisione</p>	<p>-Il sottotipo A della tossina è quello comunemente più usato in ambito clinico, quella di tipo B sembra essere comunque efficace ma con una durata minore.</p> <p>-E' stata usata per molti anni dei disturbi del tratto urinario, ma rimane comunque senza approvazione perché non ci sono</p>	<p>La tossina botulinica intra vescicale sembra essere una terapia efficace per i sintomi della rubrica offline refrattaria, ma non esistono ancora dati di prova controllati su benefici e sicurezza rispetto ad altri interventi o con pla-</p>

			<p>prove sufficienti che lo dimostrino</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-I benefici tra i 3 e i 12 mesi. Problema degli studi è la mancanza di un follow up più lungo.</li> <li>-La dose ottimale ancora non è stata trovata, ma è raccomandato iniziare con una dose di 100 U per limitare gli eventi avversi.</li> <li>-Ci sono miglioramenti urodinamici in seguito all'iniezione</li> </ul>	<p>cebo. Sono necessari ulteriori dati affidabili sugli esiti a lungo termine, sicurezza e dose ottimale di tossina botulinica per la RUBRICA.</p>
--	--	--	---	--

Tabella dei risultati dell'emicrania

TITOLO E ANNO DI PUBBLICAZIONE	AUTORI	METODI	RISULTATI	CONCLUSIONI
Chronic migraine: Current concepts and ongoing treatments  2011	A. Negro, M. Rocchietti-March, M. Fiorillo, P. Martelletti	Revisione	-Tramite l'iniezione di onabotulinumtoxin A vi è l'inibizione del rilascio quantico di acetilcolina tramite scissione delle SNAP-25, ciò però non spiega il meccanismo di riduzione del dolore. Probabilmente vi è una riduzione indiretta della sensibilizzazione centrale. - OnabotulinumtoxinA è stato segnalato per alleviare dolore in una varietà di condizioni, tra cui emicrania. -Il paradigma di trattamento nell'emicrania episodica, sia per il numero delle dosi e sia per dosaggi, ha portato risultati deludenti -Per il mal di testa cronico giornaliero potrebbe essere efficace -100 U efficaci nell'emicrania cronica che non ha abusato di antidolorifici -Rispetto al placebo migliora la frequenza del mal di testa	L'emicrania cronica rappresenta oggi di più sfida importante nel campo clinico medicina mal di testa. Refrattarietà dei pazienti a terapie, alto rischio di coesistenza con MOH e imminenti comorbidità multiple che questi pazienti presenti dovrebbero focalizzare la nostra attenzione su terapie innovative con basso tasso di eventi avversi come Onabotulinumtoxin A, per contrastare tale crescente evidenza clinica.
Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action.  2014	Roshni Ramachandran and Tony L Yaksh	Revisione	-Il trattamento del dolore è stato limitato a uno o due sierotipi BoNT (A o B). -Botulino agisce bloccando il rilascio dal neurotrasmettitore di acetilcolina, ogni sottotipo agisce con un meccanismo diverso. Questa proprietà di BoNT se modificata terapeutamente migliorando le proprietà farmacologiche e riducendo gli effetti collaterali indesiderati possono essere	I triptan sono attualmente considerati il gold standard per il trattamento dell'emicrania in quanto è l'unica classe di specifici farmaci antiemicrania in uso clinico. Questa proprietà dei triptani nell'emicrania si correla con il meccanismo di BoNT che blocca il rilascio del neurotrasmettitore afferente primario, sebbene

			un approccio promettente verso lo sviluppo di terapie per l'emicrania.	ciascuno agisca con un meccanismo diverso. Questa proprietà di BoNT se modificata terapeuticamente migliora le proprietà farmacologiche e riduce gli effetti collaterali indesiderati. Possono essere un approccio promettente verso lo sviluppo di terapie per l'emicrania e altri disordini cranio-facciali
Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults (Review)  2018	Clare P Herd, Claire L Tomlinson, Caroline Rick, W J Scotton, Julie Edwards, Natalie Ives, Carl E Clarke, Alexandra Sinclair	Revisione	-La tossina botulinica è risultata migliore rispetto al placebo nel ridurre il numero di giorni con qualsiasi tipo di mal di testa entro due giorni al mese, sulla base di prove giudicate di alta qualità -Non ci sono differenze significative sulla frequenza dell'emicrania tra il gruppo con il botulino e quello con il placebo riguardo l'emicrania episodica -Qualità delle prove bassa per poter trarre conclusioni -Necessità di ricercare se è possibile iniettare dosi inferiori di 155 U come raccomandato da NICE -Pochi eventi avversi, e comunque transitori e di lieve entità.	Nell'emicrania cronica, la tossina botulinica di tipo A può ridurre di 2 giorni il numero di giorni di emicrania al mese rispetto al trattamento con placebo. Probabilmente eventi avversi non gravi sono stati riscontrati da 60/100 partecipanti nel gruppo trattato rispetto a 47/100 nel gruppo placebo. Per le persone con emicrania episodica, restiamo incerti se questo trattamento sia efficace o meno a causa della qualità di questa prova limitata è molto bassa. Una migliore comunicazione delle misure di esito negli studi pubblicati fornirebbe una base di prove più completa su cui trarre conclusioni.
OnabotulinumtoxinA (BOTOX) A Review of its Use in the Prophylaxis of Headaches in Adults with Chronic Migraine	James E. Frampton	Revisione	- Nel Regno Unito, onabotulinumtoxinA (BOTOX) è approvato per la profilassi del mal di testa negli adulti con emicrania cronica - La dose minima raccomandata di BOTOX	La rilevanza clinica di questi risultati è supportata dall'osservazione statisticamente significativa e miglioramenti clinicamente significativi favorendo

2012			<p>è di 155 unità somministrate per via intramuscolare a 31 siti attraverso sette aree muscolari testa / collo specifiche</p> <p>-Tutti i muscoli dovrebbero essere trattati bilateralmente. Fino a 8 iniezioni aggiuntive possono essere somministrato unilateralmente o bilateralmente fino a tre muscoli specifici aree (occipitalis, temporalis e trapezius).</p> <p>-La dose massima consentita è 195 U, da ripetere ogni 12 settimane circa.</p> <p>- Altri obiettivi includono riduzioni nell'uso di farmaci per il dolore acuto da mal di testa</p> <p>- Secondo le linee guida emesse dalla Federazione europea delle società neurologiche la profilassi per il mal di testa deve essere effettuata quando la frequenza degli attacchi di emicrania al mese è due o più; gli attacchi di emicrania non rispondono agli acuti farmaci; si verificano aure frequenti, molto lunghe o scomode.</p>	<p>onaBoNTA rispetto al placebo.</p> <p>La popolazione PREEMPT è stata messa in discussione, poiché i due terzi dei partecipanti al processo hanno abusato farmaci per il mal di testa acuto, che preclude la diagnosi di emicrania cronica secondo i Criteri ICHD-2R.</p> <p>In conclusione, la totalità dei dati delle prove PREEMPT dimostrano che la terapia onaBoNTA produce miglioramenti clinicamente rilevanti nei sintomi di mal di testa, funzionamento e HR-QOL in pazienti con emicrania cronica; sulla base di questi studi, è diventata la prima (e solo fin'ora) terapia profilattica per il mal di testa specificamente approvato per l'emicrania cronica nel Regno Unito e negli Stati Uniti. Nel complesso, onaBoNTA offre un benefico, accettabilmente tollerato e un'opzione conveniente per la gestione di questa condizione altamente disabilitante, ad esempio nei pazienti che sono refrattari ai farmaci orali utilizzati per la profilassi.</p>
------	--	--	--	---

## **CAPITOLO IV - DISCUSSIONE DEI RISULTATI**

### **- 4.1 DISTONIA**

La distonia è una condizione che può colpire in modo grave o lieve un paziente. Essa si classifica come un disturbo della contrazione muscolare manifestandosi con iperattività, rigidità, assunzioni di posture anomale e così via. Al suo interno si suddivide in diverse sottoclassi, come la distonia oromandibolare o distonia cervicale. Queste sottoclassi, come altre, dipendono dal tipo di muscolo affetto dal disturbo. Esiste un trattamento farmacologico, chirurgico e fisico riabilitativo. Queste terapie possono non essere efficaci o non adeguate ai bisogni del paziente ed è per questo la diffusione delle iniezioni botuliniche nei muscoli considerati coinvolti dalla patologia. I diversi studi analizzati esaminano gli effetti di tali iniezioni in termini di miglioramento dei sintomi. Un punto fondamentale è l'utilizzo di scale che valutino la disabilità causata dalla distonia, ed esempio nel caso di quella cervicale si utilizza la TWSTRS, che permette di verificare il raggiungimento dell'obiettivo. (Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Castelão M, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J., 2016)

E' importante per indirizzare il trattamento personalizzato e centrato sul paziente e i suoi bisogni e percezione del dolore.

Rimane un trattamento di scelta per le distonie focali e segmentali, possono ridurre significativamente dolori, disabilità e movimenti anormali. Purtroppo, un limite rappresentato da tutti gli articoli analizzati, è la mancanza di studi adeguati che possano indicare delle evidenze sul trattamento.

Alcune ricerche hanno dimostrato la diminuzione dei sintomi soprattutto nella distonia oromandibolare e della mano. E' pur vero però, che in questi casi il valore soglia tra il raggiungimento dell'effetto desiderato e la comparsa degli eventi avversi, è minimo.

Una linea generale emersa e comune a tutti gli studi è l'efficacia nel tempo. I primi benefici emergono di solito nei primi 2 o 7 giorni e durano per un periodo di circa 3 mesi, a cui poi dovrebbe seguire un'ulteriore iniezione. La successiva dose dovrebbe essere iniettata al termine del beneficio della prima, che si considera dopo circa 3 mesi, ma dipende sempre sia dalla quantità della dose somministrata, sia dal paziente stesso (H. A. Jinnah, MD, PhD, 2019).

Un altro punto in comune è la comparsa di eventi avversi. Tutti concordano sui limitati effetti collaterali e di lieve entità. Tra questi compaiono secchezza delle fauci e oculare, ptosi, diplopia, debolezza della mano e del collo (disfagia soprattutto nella distonia cervicale e oromandibolare).

Un problema che è sorto durante la visualizzazione degli studi, riguarda la comparsa di anticorpi botulinici, dati da dosi elevate e a intervalli temporali più brevi. Inizialmente si presupponeva la non efficacia della tossina botulinica a causa di questi anticorpi, tramite una reazione immuno mediata. Non sono stati condotti degli studi statisticamente significativi in grado da poter confermare questa teoria, pertanto il loro significato rimane senza risposta.

Dhanya V. afferma che il trattamento botulinico non è stato approvato dall'American Academy of Neurology (2016), a differenza di quanto riportato da Morgante F. (2013). Servono ulteriori studi per emanare delle evidenze tali per cui sono possibili degli algoritmi di trattamento. Questi devono includere una popolazione più ampia, anche coloro che non possono fronteggiare le spese per usufruire della terapia botulinica. Inoltre sono necessari follow up dopo il primo trattamento per verificare l'effetto duraturo permanente.

#### - 4.2 EMICRANIA

Secondo quanto afferma Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Clarke CE, Sinclair A (2018), la tossina botulinica nel trattamento della riduzione del dolore nell'emicrania cronica porta a dei risultati positivi, mettendolo a confronto anche con un trattamento placebo. Il risultato porta ad un miglioramento dei sintomi rispetto al placebo di circa sei giorni. In totale si osserva una riduzione di emicrania di tutti i tipi, pari a due giorni al mese. Questo beneficio è visibile grazie all'ausilio della scala analogica visuale che ha visto una riduzione del punteggio di 3 punti rispetto al placebo. Questi studi purtroppo non hanno prodotto risultati statisticamente significativi a causa della popolazione inclusa che risultava non abbastanza ampia. Dunque, non è stato possibile effettuare alcuna analisi sull'emicrania o esiti di frequenza del mal di testa, gravità dell'emicrania, sulla sua durata o uso dei risultati dei farmaci di salvataggio, misure per confronti diretti tra tossina botulinica e altre terapie, a causa della mancanza di dati disponibili. Un altro fattore in cui si intendeva indagare era sulla ricerca di utilizzo di una dose inferiore a quella di 155 U consigliata dalle linee guida NICE (2012), ma anche questa teoria non è stata potuta ricercare a causa dell'inadeguatezza dello studio. Gli eventi avversi osservati erano limitati e comunque non gravi e transitori. Nonostante gli studi non siano generalizzabili, sui campioni su cui sono state condotte le ricerche, la tossina botulinica dimostra efficacia nella riduzione del dolore.

A. Negro, M. Rocchietti-March, M. Fiorillo, P. Martelletti (2011) sostengono che la tossina botulinica agisca a livello neuromuscolare inibendo il rilascio di acetilcolina e di conseguenza contrastando la contrazione muscolare. La spiegazione per cui è collegato alla riduzione del dolore è data dal fatto che potrebbe essere un effetto secondario della

sensibilizzazione centrale mediante inibizione della sensibilizzazione periferica di fibre nocicettive, inibendo il rilascio di neuromediatori come glutammato, peptide P correlato al gene della calcitonina, espressione genica dei termini periferici delle fibre nocicettive. Un'ulteriore indagine ha dimostrato che l'iniezione di BoNT tipo A nei muscoli cranio-facciali può diminuire rapidamente la sensibilità meccanica dei nocicettori muscolari temporali attraverso l'inibizione del rilascio di glutammato, e attenuare la vasodilatazione vasogenica causata mediante il rilascio della calcitonina da nocicettori muscolari. Ci sono state delle controversie tra gli studi da loro riportati riguardo l'efficacia del botulino. Un primo studio ne evidenziava i risultati positivi; un secondo studio approfondendo sull'emicrania episodica e i diversi dosaggi o siti di iniezione hanno portato a risultati deludenti. Tuttavia, i target per i pazienti con emicrania cronica giornaliera sostengono il botulino come efficace nella riduzione del dolore. Tali risultati sono stati confermati da studi in doppio cieco e randomizzati trattati con placebo, in cui hanno approfondito dosaggi e protocollo di iniezione.

Altri studi hanno approfondito la somministrazione di 100 U di tossina botulinica nei pazienti con emicrania episodica che non abusavano di antidolorifici. Questo ha portato a risultati negativi; al contrario invece di quanto accade nei pazienti inclusi nello studio con diversi tipi di emicrania, quella episodica o quella di tipo tensivo, in cui le iniezioni possono essere un trattamento preventivo dell'emicrania cronica.

Infine, evidenzia l'efficacia della tossina riducendo la frequenza degli esordi dolorosi a confronto con un trattamento placebo. Purtroppo, questo studio pur producendo evidenze scientifiche valide, non possono essere prese in considerazione a causa di un errore nell'inclusione dei pazienti. Di fatti sono stati considerati coloro avevano una emicrania < 15 giorni al mese, oppure che abusavano di farmaci antidolorifici, il che elude dalla

definizione di emicrania data dalla ICHD-3, ossia dalla terza edizione della classificazione internazionale del mal di testa del 2018.

Gli articoli Roshni R. and Tony L. Y. (2014) e Frampton F. J. (2012) sono conformi a quanto messo in luce dai precedenti articoli.

#### - 4.3 VESCICA IPERATTIVA

La vescica iperattiva è una condizione sempre più diffusa e che mette in discussione il normale svolgimento delle azioni quotidiane a causa dei sintomi che manifesta. Diversi studi sono stati condotti nel tempo. Nella vescica iperattiva causata da disturbi neurologici esiste un trattamento conservativo e farmacologico, pur non essendo molto spesso efficaci o vengono interrotti per gli eventi avversi come eccessiva secchezza delle fauci. Nella vescica idiopatica, invece, il trattamento usato per la precedente condizione non risponde bene alla gestione dei sintomi. E' per questo motivo che la scoperta della tossina botulinica in questo campo e il suo utilizzo è andato sempre più crescendo. (Douglas G. T., 2011). Dagli studi analizzati si evince la sua efficacia nel trattamento dell'incontinenza, riducendone la frequenza e il bisogno irrefrenabile della minzione. Questa valutazione è conforme con tutti gli articoli visualizzati ed è valida sia per la vescica neurologica, sia per quella idiopatica.

Nonostante la diffusione della neurotossina e il parere di esperti che ne raccomandano l'efficacia e sicurezza, non è ancora stata stilata l'autorizzazione per il suo utilizzo nel trattamento delle vie urinarie.

La mancanza di tale consenso dipende molto probabilmente dalle incertezze emerse dai diversi studi riguardo la dose, i diversi sierotipi da usare, la durata nel tempo e l'intervallo

temporale tra un'iniezione e l'altra. Di fatti, la dose raccomandata varia da un minimo di 100 U fino a 500 U.

Ciò si verifica perché è stato osservato che somministrando dosi minori si ha una riduzione degli eventi avversi, che sono infezione delle vie urinarie e aumento del residuo post-minzione con conseguente rischio di cateterizzazione intermittente continua. Allo stesso tempo, però, si ha una riduzione dell'effetto benefico.

Infatti, negli studi in cui hanno infuso 200 U della tossina, gli effetti sono stati maggiori. Per questo motivo Douglas G. T. et. al (2011) afferma che nel Regno Unito è raccomandata la somministrazione di onabotulinum toxine 200 U. Necessitano ulteriori studi per distinguere le dosi dei sottotipi della tossina botulinica. E' stato osservato inoltre che l'uso di dosi minori e volumi maggiori potrebbero essere efficaci quanto l'uso di dosi maggiori, in base al sito dell'iniezione.

Nell'ambito clinico maggiormente utilizzata è la tossina di tipo A poiché, a parità di trattamento, rispetto alla tossina B risulta rilasciare un effetto più longevo. Il problema nell'individuare una dose adeguata da infondere prevale soprattutto nella vescica idiopatica, in quanto qualsiasi disturbo sullo svuotamento in seguito all'iniezione appare come un effetto negativo contrastando l'efficacia del trattamento. Nella vescica neurologica queste preoccupazioni sono minime poiché la cateterizzazione era già necessaria prima del trattamento. Un'ulteriore conferma sull'efficacia delle iniezioni botuliniche nella vescica neurogena è data dalle linee guida in neuro-urologia del 2015, che garantisce il suo effetto anche dopo iniezioni ripetute. Un evento avverso che può verificarsi è la debolezza muscolare generalizzata in seguito all'iniezione.

#### - 4.4 SPASTICITA'

Dall'analisi degli articoli e dai dati ricavati, si evince quanto sia efficace sempre più la tossina botulinica nel trattamento della spasticità, di come sia sempre più emergente.

Purtroppo, non mancano limiti, come il non avere studi sufficientemente validi per poter generalizzare l'efficacia e sicurezza, la durata dell'effetto, quante dosi somministrare e quante unità. Questo si dimostra per la difficoltà di elaborare dei criteri di inclusione che possano generare studi statisticamente significativi, in quanto si discute di un trattamento che deve essere somministrato in concomitanza alla terapia conservativa. Soprattutto nella fisioterapia, il rapporto tra professionista e paziente vede vincoli interpersonali, come l'alleanza e gestualità, per cui il non raggiungimento degli obiettivi può dipendere sia dalla non efficacia del trattamento, sia dai vincoli relazionali. Un'altra tipologia di cura in cui sono in corso delle valutazioni per valutarne la funzionalità, è la stimolazione elettrica, che se associata ne permette la propagazione della tossina.

Un punto focale riguardo gli studi effettuati si pone sulla definizione dell'obiettivo da raggiungere. E' importante prefissare il giusto scopo, in quanto un errore comune tra gli studi effettuati è stato quello di focalizzarsi sul trattamento della spasticità e non sul miglioramento della funzionalità motoria e riduzione del dolore del paziente. Studi in cui si sono centrati sulle scale di valutazione della disabilità data dalla malattia, le misure di cura, scale per gli oneri assistenziali, hanno permesso di portare a risultati più appropriati. Ciò evidenzia particolarmente l'importanza di progettare un trattamento personale e centrato sul paziente. Da qui emerge la difficoltà di poter generalizzare in quanto ogni persona ha obiettivi e necessità differenti a cui tendere con il trattamento.

Sono stati revisionati studi in cui non vi sono stati prodotti risultati validi poiché consideravano l'efficacia e sicurezza, dose e numero di iniezioni per la tossina botulinica in generale, senza specificare i differenti sottotipi. Come è stato espresso in partenza, ogni sottotipo agisce diversamente, quindi anche con tempistiche diverse e con necessità di dosi non uguali fra tutti. La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato l'utilizzo della tossina botulinica di tipo A, abobotulinum toxine, nel trattamento della spasticità negli adulti. Viene scelto questo sierotipo poiché confrontandola con gli altri sottotipi ha dimostrato un effetto a lungo termine maggiore. Il risultato in questione risulta particolarmente valido per la spasticità dell'arto superiore, anche se è pur vera la necessità di ulteriori studi con follow up per verificarne l'efficacia a lungo termine. Per l'arto inferiore mancano ulteriori indagini che includano una popolazione più ampia per poterlo affermare. Sono in corso studi per verificarlo.

Secondo Jennifer A Baker and Gavin Pereira (2013), il vantaggio di tale iniezione può durare fino ad un periodo di circa 6 mesi, portando miglioramenti nella valutazione globale del beneficio per il paziente, scala di valutazione della disabilità, raggiungimento degli obiettivi. Non possono affermare ciò anche per gli arti inferiori.

Quanto riportato da Baker et al. (2013) è l'importanza dell'effetto miorilassante della tossina a livello muscolare, seppur minimo e localizzato, che permette al paziente ad esempio l'apertura passiva delle dita o di essere spostato su un fianco, il che influisce sul lavoro del caregiver facilitandolo sullo sforzo richiesto per lavarlo e vestirlo. Questa è una misura di esito.

La pubblicazione del 2018 "*LINEE GUIDA ED EVIDENZE SCIENTIFICHE IN MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA*" a cura di Valter Santilli, evidenzia come questo trattamento ad azione focale diventi sempre più di prima scelta nella spasticità. Il suo utilizzo

è in crescita e ottiene sempre più consensi da parte dei pazienti in riabilitazione con spasticità. E' una tecnica semplice che non va a sovraccaricare i muscoli antagonisti influenzando la funzione motoria. Può essere somministrata in regime ambulatoriale o di ricovero e prevede un programma multidisciplinare e gestione fisioterapica preventiva. I livelli di evidenza sono molto elevati.

C'è un basso rischio di effetti avversi che si possono verificare durante le prime 3 settimane dopo ogni iniezione (disturbi di deglutizione). I risultati della terapia possono essere valutati 1-6 settimane dopo l'iniezione sulla base degli obiettivi personalizzati decisi prima del trattamento. Tutti gli articoli si sono trovati conformi a quanto riportato.

## **CAPITOLO V – CONCLUSIONI**

### **- 5.1 DISTONIA**

La distonia rimane un disturbo che complessivamente crea disagi nella vita quotidiana del paziente. Manifesta una sintomatologia non differente, proprio per questo necessita di terapie efficaci e a lungo termine, sopportabili dalla persona e che corrisponda al soddisfacimento, almeno in parte, dei suoi bisogni. E' una terapia efficace e con pochi eventi avversi tra cui bocca asciutta e disfagia sono i sintomi più frequenti. Nonostante ciò, non si verifica l'interruzione del trattamento per tali motivi.

La FDA approva, tra i trattamenti possibili, l'uso della tossina botulinica, seppur necessitano di ulteriori studi per garantirne l'efficacia a lungo termine e ulteriore sicurezza clinica.

### **- 5.2 EMICRANIA**

L'emicrania cronica resta uno dei problemi più difficili da trattare nell'ambito medico per la mancanza di terapie efficaci che portino sollievo, proprio per questo si necessita l'uso di terapie innovative come la neurotossina.

Nell'emicrania cronica, la tossina botulinica di tipo A può ridurre di 2 giorni il numero di giorni di emicrania al mese rispetto al trattamento con placebo. Per le persone con emicrania episodica, si resti incerti se questo trattamento sia efficace o meno, poiché la qualità di questa prova è molto bassa. Una migliore comunicazione delle misure di esito negli studi pubblicati fornirebbe una base di prove più completa su cui trarre conclusioni. La

tossina botulinica A (in particolare il marchio Botox) è autorizzata per l'emicrania cronica. Questo trattamento prevede iniezioni di 12 settimane da 31 a 39 siti nei muscoli della testa e del collo.

### - 5.3 VESCICA IPERATTIVA

La vescica iperattiva è un disturbo abbastanza comune che limita fortemente la quotidianità. Seppur non esistono studi che evidenziano a livello scientifico un algoritmo di trattamento, la tossina botulinica mostra elevata efficacia. Gli eventi avversi comuni possono essere infezioni del tratto urinario e aumento dei residui post minzione, comportando il rischio di cateterizzazione intermittente continua. Molte donne accettano questo trattamento con gli eventi avversi annessi, dimostrando ancora una volta l'efficacia del trattamento. Inoltre, si combatte sulla giusta dose da infondere, diversi studi hanno dimostrato che dosi minori hanno eventi avversi minori, ma è pur vero che si verifica una diminuzione del beneficio.

La tossina botulinica si è rapidamente affermata come efficace e trattamento apparentemente sicuro sia per la vescica neurogena che per quella idiopatica negli uomini e nelle donne. Attualmente BoNT-A rimane una terapia che non è autorizzato per il trattamento delle vie urinarie. Servono ulteriori studi di follow up per verificare la durata del beneficio nel tempo, la giusta dose dei sottotipi della tossina botulinica e la frequenza temporale tra un'iniezione e l'altra.

#### - 5.4 SPASTICITÀ

Il trattamento dell'iperattività muscolare deve essere considerato solo dopo un'attenta valutazione delle sue conseguenze, spesso usando un approccio multidisciplinare, in termini di funzione attiva e passiva, dolore, disagio e altri sintomi. Non tutti i pazienti con spasticità richiedono un trattamento. È possibile utilizzare scale diverse in base agli obiettivi, ma nessuno di essi sostituisce gli obiettivi personali elaborati per e con ogni paziente. L'utilizzo del botulino viene effettuato quindi all'interno di un piano assistenziale multidisciplinare, associato ad esempio alla fisioterapia. Il polso, il gomito, i flessori delle dita e i flessori plantari della caviglia sono stati iniettati più frequentemente onabotulinumtoxinA negli adulti con spasticità.

Sebbene vi sono studi di scarsa qualità per poter affermare e generalizzare l'utilizzo della neurotossina nella spasticità, diversi studi e pareri di esperti portano a risultati incoraggianti circa i benefici ricavabili e i lievi eventi avversi. Necessitano di ulteriori studi soprattutto a livello degli arti inferiori, in cui si evidenzia, oltre all'efficacia tramite il follow up e l'uso di scale della valutazione della disabilità, anche le dosi e sedi di iniezione, l'intervallo di tempo tra una iniezione e l'altra.

## BIBLIOGRAFIA

- Araklitis, G., & Cardozo, L., (2017). Problemi di sicurezza associati all'uso di farmaci per trattare la vescica iperattiva. *Expert Opinion on Drug Safety*
- Baker, A., J., & Pereira, G., (2013). The efficacy of Botulinum Toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clinical Rehabilitation* 27(12) 1084–1096
- Baker, A., J., & Pereira, G., (2014). The efficacy of Botulinum Toxin A on improving ease of care in the upper and lower limbs: A systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach *Clinical Rehabilitation* 1–10
- Baker, A., J., & Pereira, G., (2015). The efficacy of Botulinum Toxin A for limb spasticity on improving activity restriction and quality of life: a systematic review and meta-analysis using the GRADE approach. *Vol. 30(6) 549–558.*
- Brown, A., Schütz, S., G., & Simpson, D., M., (2014). Botulinum toxin for neuropathic pain and spasticity: an overview . *Pain Manage.* (2014) 4(2), 129–151.
- Chancellor, M., B., Elovic, E., Esquenazi, A., Naumann, M., Segal, K., R., Schiavo, G., Smith, C., P., & Ward, A., B., (2013). Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of urologic conditions. *Articolo in press.*
- Duthie, J., B., Vincent, M., Herbison, G., P., & Wilson, D., I., & Wilson, D. (2011). Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome (Review). *The Cochrane Collaboration.*

- Erle, C., H., Lim & Raymond, Seet, C., S., (2010). L'uso della tossina botulina nella clinica di neurologia. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 624–636 (2010).
- Esquenazi, A., Novak, I., Sheean, G., Singer, B., J., & Ward, A., B., (2010). International consensus statement for the use of botulinum toxin treatment in adults and children with neurological impairments –introduction *European Journal of Neurology* 2010, 17 (Suppl. 2): 1–8.
- Esquenazi, A., Alfaro, A., Ayyoub, Z., Charles, D., Dashtipour, K., Graham, G., D., McGuire, J., R., Odderson, I., R., Patel, A., T., & Simpson, D., M., (2017). OnabotulinumtoxinA for Lower Limb Spasticity: Guidance From a Delphi Panel Approach. 1934-1482 <sup>a</sup> 2017 by the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation.
- Frampton, J., A., (2012). OnabotulinumtoxinA (BOTOX) A Review of its Use in the Prophylaxis of Headaches in Adults with Chronic Migraine. *Drugs* 2012; 72 (6): 825-845.
- Harris, S., & Rizzolo, D., (2016). Botulinum toxin as a treatment for refractory overactive bladder. *Journal of the American Academy of Physician Assistants.*
- Herd, C., P., Tomlinson, C., L., Rick, C., Scotton, W., J., Edwards, J., Ives, N., Clarke, C., E., & Sinclair, A., (2018). Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD011616
- Iman, M., N., Taraneh, H., Z., & Bahman, J., (2016). Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children. *Semin Neurol*, 36:64-72.
- Jinnah, A., H., (2019). The Dystonias. 2019;25(4, movements disorders): 976–1000

- Marcelissen, T., Cornu, J., N., Lopes, T., A., Geavlete, B., Delongchamps, N., B., Rashid, T., Rieken, M., & Rahnama'i, M., S., (2018). Management of Idiopathic Overactive Bladder Syndrome: What Is the Optimal Strategy After Failure of Conservative Treatment? *Eur Urol Focus*, 4 (5), 760-767
- Marques, R., E., Duarte, G., S., Rodrigues, F., B., Castelão, M., Ferreira, J., Sampaio, C., Moore, A., P., & Costa, J., (2016). Botulinumtoxin type B for cervical dystonia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD004315*
- Morgante, F., & Klein, C., (2013). Dystonia. *Continuum (Minneapolis)*; 19(5):1225–41
- Nair, K., P., S., & Marsden, J., (2014). The management of spasticity in adults. *BMJ* 2014;349
- Nalysnyk, L., Papapetropoulos, S., Rotella, P., Simeone, J., C., & E Alter, K., (2013). OnabotulinumtoxinA muscle injection patterns in adult spasticity: a systematic literature review *BMC Neurology* 2013, 13:118.
- Negro, A., Rocchetti, M., Fiorillo, M., & Martelletti, P., (2011). Chronic migraine: Current concepts and ongoing treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 15; 1401-1420
- Ramachandran, R., & Yaksh, L., T., (2014). Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *BJP*, 171 4177–4192
- Richardson, S., P., & Jinnah, A., H., (2019). New approaches to discovering drugs that treat dystonia. *New approaches to discovering drugs that treat dystonia, Expert Opinion on Drug Discovery*, 14:9, 893-900.

- Sheeana, G., Lanninb, N. A., Turner-Stokesc, L., Rawickid, B., & Snow, B., J., (2010) Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: international consensus statement *Eur J Neurol* 2010, 17 (Suppl. 2): 74–93.
- Tincello, D., G., (2011). Botulinum toxin treatment for overactive bladder and detrusor overactivity in adults. *World J Urol* (2012) 30:451–456.
- Vijayakumar, D., & Jankovic, J., (2016). Drug-Induced Dyskinesia, Part 2: Treatment of Tardive Dyskinesia. *Drugs*, 76 (7), 779-87 May 2016
- Yelnik, A., P., Simon, O., Parratte, B., & Gracies, J., M., (2010). How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. *J Rehabil Med* 2010; 42: 801–807.
- Zhang, R., Xu, Y., Yang, S., Liang, H., Zhang, H., & Liu, Y., (2015). OnabotulinumtoxinA for neurogenic detrusor overactivity and dose differences: a systematic review *Int Braz J Urol Vol. 41 (2): 207-219.*
- Zanollo, A., & Spinelli, M., (1998). *Linee guida per la riabilitazione del paziente con vescica neurologica*. A.S.S.U.R.: Ospedale di Magenta.

## SITOGRAFIA

- [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2018/05/Santilli\\_Vol\\_Linee-Guida\\_MFR\\_parte-2\\_bis.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2018/05/Santilli_Vol_Linee-Guida_MFR_parte-2_bis.pdf)
- <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf>