

Hoofdstuk 11

DE WERKING EN TOEPASSING VAN BOTULINETOXINE A

Drs. Ed H. Wiltink

I n l e i d i n g

Spiere trekken niet vanzelf samen, maar moeten daarvoor eerst via de zenuwen een signaal krijgen. Zo'n signaal is een reactie op alles wat wij om ons heen waarnemen in de vorm van zien, horen, ruiken, voelen, enz. of is het gevolg van iets dat we willen gaan doen. Samentrekken van spieren kan onbewust (reflex) of bewust gebeuren, maar in beide gevallen moet informatieoverdracht van de zenuw naar de spier plaats vinden. Op de plaats waar de zenuw aan de spier vast zit komt een chemische stof (*acetylcholine* genaamd) vrij die het signaal aan de spier overbrengt. Zo'n chemische stof heet een *neurotransmitter*. Het uiteinde van de zenuw heeft een voorraadje neurotransmitter in reserve en kan steeds weer nieuwe neurotransmitter aanmaken, zodat bij ieder signaal uit de hersenen de zenuw de spier kan activeren. Bij bewegingen moeten de spieren goed samenwerken: sommige spieren trekken samen en tegelijkertijd moeten andere spieren ontspannen. Is deze samenwerking verstoord of is de spanning van de spieren erg onregelmatig dan kan dit aanleiding geven tot het ontstaan van *dystonie*. Voorbeelden daarvan zijn *blefarospasmen*, *torticollis spasmodica*, *hemifaciale spasmen* en *spasticiteit*. De verschillende vormen van dystonie worden elders in dit boekje besproken.

In de loop van de jaren zijn voor de behandeling van dystonie allerlei soorten medicijnen geprobeerd met het doel het spasme op te heffen, maar vaak zijn de resultaten van die behandeling teleurstellend. Het medicijn werkt onvoldoende. Sommige medicijnen werken wel, maar vertonen ernstige bijwerkingen, zodat patiënten moeten stoppen met het gebruik ervan.

Uit de natuur weten we, dat er allerlei stoffen zijn die een verlamming kunnen veroorzaken bij dier of mens. Eén van die stoffen is *botulinetoxine*. Letterlijk betekent dit: vergif van botuline. Botulinetoxine veroorzaakt "botulisme" bij eenden: de eenden raken verlamd en sterven. De Amerikaan Scott heeft als eerste botulinetoxine bij de mens toegepast. Hij spoot een klein beetje botulinetoxine in een oogspier bij patiënten die scheel zagen. De spier verslakte waardoor het oog veel rechter kwam te staan. Sinds hij dit onderzoek in 1980 heeft beschreven is botulinetoxine bij allerlei vormen van spierspasmen gebruikt en dit heeft ertoe geleid, dat het nu wordt gebruikt voor de behandeling van onder andere dystonie. Botulinetoxine wordt ook gebruikt voor het "wegspuiten" van rimpeltjes, het zogenaamde "botoxen".

W a t i s b o t u l i n e t o x i n e ?

Botulinetoxine is een zeer giftige stof (toxine) die wordt gemaakt door een bacterie met de naam *Clostridium botulinum*. Daar komt de naam botulinetoxine vandaan. Zolang botuline nog in de bacterie zit, is het niet giftig. Zodra het echter vrijkomt, treden er veranderingen op waarbij botulinetoxine ontstaat. Er zijn verschillende soorten botulinetoxine die erg op elkaar lijken, maar die toch net iets anders zijn. Ze worden aangeduid met de letters A t/m G. Niet alle typen zijn even giftig voor de mens. Bij de behandeling van patiënten wordt meestal botulinetoxine A gebruikt, dat als eerste in grote hoeveelheden kon worden verkregen. Nog altijd wordt botulinetoxine geproduceerd met behulp van bacterien en er is een groot aantal zuiveringsstappen nodig om alle verontreinigingen

(die bijwerkingen zouden kunnen veroorzaken) te verwijderen. Tevens worden er een aantal kleine veranderingen in het toxine aangebracht om ervoor te zorgen dat het lang kan worden bewaard (stabilisering). Op dit moment is botulinetoxine A van twee fabrikanten in de handel onder de naam Botox® of Dysport®. Ondanks het feit, dat beide producten het botulinetoxine A bevatten, zijn de preparaten niet precies hetzelfde. De verschillen ontstaan waarschijnlijk door een andere manier van zuivering en stabilisering. Het effect van de behandeling is wel hetzelfde, alleen is een hogere dosering van Dysport® nodig dan van Botox® om dat effect te bereiken.

Inmiddels is ook onderzoek gedaan naar botulinetoxine B en F. Beiden zijn veel minder sterk werkzaam dan type A en bovendien werken ze veel korter. Dit betekent, dat de patiënten veel vaker moeten worden behandeld met veel hogere doseringen. Type B en F zijn in Nederland niet beschikbaar.

H o e w e r k t b o t u l i n e t o x i n e ?

Botulinetoxine werkt op de plaats waar de zenuw aan de spier vast zit. Het dringt daar de zenuw binnen en verhindert vervolgens, dat de neurotransmitter acetylcholine uit de zenuw vrijkomt. Omdat acetylcholine niet vrij kan komen kan de spier niet (meer) samentrekken. De spier verslapt en het spasme wordt opgeheven. De krampen verdwijnen. Als botulinetoxine eenmaal in de zenuw is opgenomen blijft het daar zeer lang aanwezig, waardoor de zenuw gedurende lange tijd de spier niet kan activeren. Toch raakt na twee tot vier maanden de spier weer in spasme. Daarvoor zijn twee redenen aan te geven. De eerste is, dat de zenuw een uitloper vormt, waardoor een nieuw zenuwuiteinde ontstaat, dat weer acetylcholine kan maken en de spier kan laten samentrekken. Er ontstaat weer een spasme (zie figuur). We weten ook, dat botulinetoxine in het zenuwuiteinde heel langzaam wordt afgebroken in kleine (onwerkzame) delen, waardoor uiteindelijk weer acetylcholine kan worden afgegeven.

Botulinetoxine kan niet zo maar als injectie worden toegediend, omdat dan heel veel spieren, waaronder de ademhalingsspieren, verlamd zouden raken. Dit zou leiden tot een algehele verslapping van het lichaam, zoals we die kennen van eenden met botulisme.

Bij de aandoening waarvoor u wordt behandeld zijn slechts één of twee spieren in spasme. Botulinetoxine wordt ter plaatse van het spasme toegediend. Bij de behandeling met botulinetoxine injecties wordt nauwkeurig bepaald welke spier het probleem veroorzaakt. Hiervoor wordt vaak gebruik gemaakt van een electromyogram (EMG). Met behulp van het geluid kan de plaats waar de injectie het best kan worden gegeven nauwkeurig worden vastgesteld. De injecties worden vervolgens in de spier gegeven zo dicht mogelijk bij de zenuw, waardoor het botulinetoxine in de zenuw kan doordringen. Meestal zijn meerdere injecties vlak bij elkaar nodig om een goed effect te bereiken. Dit effect is na ongeveer 1-2 weken maximaal en neemt weer af na twee tot vier maanden. Er zijn dan nieuwe injecties nodig. U moet terugkomen voor een nieuwe behandeling met botulinetoxine A.

D e v o r m i n g v a n a n t i l i c h a - m e n

Als aan een mens geneesmiddelen worden toegediend van dierlijke afkomst kan het lichaam zich gaan verdedigen tegen die producten. Ons afweersysteem gaat stoffen maken die de toegediende geneesmiddelen aan zich binden, waardoor ze niet kunnen werken. Men noemt dergelijke producten antilichamen. Ook bij botulinetoxine kunnen er antilichamen tegen het toxine worden gevormd, maar gelukkig komt dit zelden voor. Recent Nederlands onderzoek in een grote groep patiënten laat zien, dat na 12 jaar behandelen geen antilichaamvorming optreedt. Dit lijkt voor de praktijk dus geen probleem te zijn.

B i j w e r k i n g e n

Bij de behandeling zullen er over het algemeen weinig bijwerkingen optreden. Ze zijn niet ernstig en gaan vanzelf over. De bijwerkingen hangen samen met de werking van botulinetoxine. Er kan altijd wat van het botulinetoxine in een andere spier terecht komen, die daardoor ook kan verslappen. Na verloop van tijd trekt dit vanzelf weg. Soms kan een injectie een beetje pijn doen of wat irritatie veroorzaken, maar meestal valt dat wel mee.

Bij de behandeling van blefarospasme kan het bovenste ooglid enigszins omlaag hangen en kunnen droge ogen ontstaan. Slikproblemen en een slappe nek zijn de ongewenste effecten die kunnen optreden bij behandeling van torticollis. Om het risico op deze bijwerkingen te verkleinen wordt botulinetoxine vaak toegediend onder EMG-controle. De arts kan dan horen of hij de injecties in de goede spier geeft. Dit is ook de reden, dat botulinetoxine op een polikliniek moet worden toegediend door een arts die daarin is gespecialiseerd.

Met het beschikbaar komen van botulinetoxine is een effectieve behandeling mogelijk geworden van een aantal aandoeningen die tot voor kort niet of heel slecht te behandelen waren. De behandeling is betrekkelijk eenvoudig en weinig belastend.

