

BOTULINUM ANTİTOKSİN

Uzm. Dr. Ş Ömür Hıncal

SBÜ Bağcılar EAH Acil Tıp Kliniği

Tarihçe

- İlk olarak 1820 lerde Almanya'da
- Sosisten zehirlenme
- Latince: Botulus (sosis)
- *Bacillus Botulinus*

Patogenez

- *C. botulinum* gram + , çubuk, spor üreten
- Toksinine göre 8 çeşidi mevcut
- A,B,E,F,G,H insanda, C,D hayvanlarda patojen
- Anaerobik ortam
- Düşük asitlilik (pH> 4.6) su.
- İdeal büyüme için 25 ila 37 ° C

Patogenez

- izgili ve düz kaslarda kolinergik nöromüsküler innervasyon blokajı
- Sistemik yayılım veya aksonal retrograd veya anterograd taşıma
- Toksin, mide asiditesi ve insan besin enzimleri tarafından bozunmaya karşı dirençlidir.

Epidemiyoloji

- Global olarak nadir görülen bir enfeksiyon
- CDC'ye göre Amerika'da yılda 110 vaka
- %70 infant, %20 gıda, %10 yara
- 1976'da 900 vaka bildirimi Amerika'da

Klinik-1

- Botulizm klasik olarak;
- **Simetrik** inen paralizi ile ilişkili **bilateral** kraniyal nöropatilerin **akut** başlangıcı olarak tanımlanır

Klinik-2

- Ateş görülmez
- Simetrik nörolojik defisitler
- Normal/yavaş kalp hızı ve normal tansiyon
- Bulanık görme dışında, duyuusal defisit yok
- İdrar retansiyonu ve kabızlık yaygındır
- Dispne

Gıda Kaynaklı Botulizm

- Toksinin alınmasından sonra genellikle 12 ila 36 saat içinde başlar.
- Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve kranial nöropatilerin gelişmesi ve boğaz ağrılı ağız kuruluğu

İnfant Botulizm

- Bebek botulizmi bebekleri 1 hafta ile 12 aylık arasında etkiler.
- Kabızlık, kısa bir süre sonra paralizi, beslenme güçlükleri, hipotoni, boğulma, iştahsızlık, sinirlilik ve zayıf ağlama

Yara Botulizm

- Yara botulizmi genellikle **ateş ve lökositoz** u içeren tek botulizm türüdür.
- Prodromal GI semptomlarından yoksundur
- On gün daha uzun bir inkübasyon süresi

Biyoterörizm ile ilişkili botulizm

- Aerosol haline getirilmiş botulinum toksini inhalasyonu
- 12 ila 72 saat sonra belirgin
- Bulbar palsi (diplopi, dizartri, disfoni ve disfaji) ile akut simetrik inen paralizi

İyatrojenik botulizm

- Kozmetik endikasyonlar için botulinum toksini almış olanlar
- Lisanssız, yüksek konsantrasyonlu bir preparat kullanılarak enjeksiyon uygulanan hastalarda
- Dört botulizm olgusu tanımlanmıştır.

Tedavi

- Monitorizasyon
- Solunum desteđi
- Entübasyon, mekanik ventilasyon
- Antitoksin

Botulinum Antitoksin

- Antitoksin botulizm için ana tedavi seçeneğidir
- Dolaşımdaki **nörotoksinlere bağlanır** ve nöromüsküler bileşke bağlanmasını önler
- **Paralizi tersine çeviremediğinden**, hastalığın erken döneminde uygulamak önemlidir.

Botulinum Antitoksin

- Botulizimli hasta serileri, antitoksin mortalitede azalma ile ilişkiliydi

Efficacy of Antitoxin Therapy in Treating Patients With Foodborne Botulism: A Systematic Review and Meta-analysis of Cases, 1923-2016.

[O'Horo JC](#)^{1,2,3}, [Harper EP](#)⁴, [El Rafei A](#)¹, [Ali R](#)^{2,3}, [DeSimone DC](#)¹, [Sakusic A](#)^{2,3}, [Abu Saleh OM](#)¹, [Marcelin JR](#)¹, [Tan EM](#)¹, [Rao AK](#)⁵, [Sobel J](#)⁶, [Tosh PK](#)¹.

[Author information](#)

Abstract

BACKGROUND: Botulism is a rare, potentially severe illness, often fatal if not appropriately treated. Data on treatment are sparse. We systematically evaluated the literature on botulinum antitoxin and other treatments.

METHODS: We conducted a systematic literature review of published articles in PubMed via Medline, Web of Science, Embase, Ovid, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, and included all studies that reported on the clinical course and treatment for foodborne botulism. Articles were reviewed by 2 independent reviewers and independently abstracted for treatment type and toxin exposure. We conducted a meta-analysis on the effect of timing of antitoxin administration, antitoxin type, and toxin exposure type.

RESULTS: We identified 235 articles that met the inclusion criteria, published between 1923 and 2016. Study quality was variable. Few (27%) case series reported sufficient data for inclusion in meta-analysis. Reduced mortality was associated with any antitoxin treatment (odds ratio [OR], 0.16; 95% confidence interval [CI], .09-.30) and antitoxin treatment within 48 hours of illness onset (OR, 0.12; 95% CI, .03-.41). Data did not allow assessment of critical care impact, including ventilator support, on survival. Therapeutic agents other than antitoxin offered no clear benefit. Patient characteristics did not predict poor outcomes. We did not identify an interval beyond which antitoxin was not beneficial.

CONCLUSIONS: Published studies on botulism treatment are relatively sparse and of low quality. Timely administration of antitoxin reduces mortality; despite appropriate treatment with antitoxin, some patients suffer respiratory failure. Prompt antitoxin administration and meticulous intensive care are essential for optimal outcome.

Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America 2017. This work is written by (a) US Government employee(s) and is in the public domain in the US.

KEYWORDS: antitoxin; botulism; systematic review

Botulinum Antitoksin

- Bazı çalışmalar, **antitoksini erken** uygulamanın azalmış mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Safety and Improved Clinical Outcomes in Patients Treated With New Equine-Derived Heptavalent Botulinum Antitoxin.

Yu PA¹, Lin NH², Mahon BE², Sobel J³, Yu Y¹, Mody RK², Gu W², Clements J¹, Kim HJ¹, Rao AK².

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Botulism is a rare, life-threatening paralytic illness. Equine-derived heptavalent botulinum antitoxin (HBAT), the only currently available treatment for noninfant botulism in the United States, was licensed in 2013. No reports have systematically examined safety and clinical benefit of HBAT among botulism patients.

METHODS: From March 2010 through March 2013, we collected data prospectively and through medical record reviews of patients with confirmed or suspected botulism who were treated with HBAT under an expanded-access Investigational New Drug program.

RESULTS: Among 249 HBAT-treated patients, 1 (<1%) child experienced an HBAT-related serious adverse event (hemodynamic instability characterized by bradycardia, tachycardia, and asystole); 22 (9%) patients experienced 38 nonserious adverse events reported by physicians to be HBAT related. Twelve (5%) deaths occurred; all were determined to be likely unrelated to HBAT. Among 104 (42%) patients with confirmed botulism, those treated early (≤ 2 days) spent fewer days in the hospital (median, 15 vs 25 days; $P < .01$) and intensive care (10 vs 17 days; $P = .04$) than those treated later. Improvements in any botulism sign/symptom were detected a median of 2.4 days and in muscle strength a median of 4.8 days after HBAT.

CONCLUSIONS: HBAT was safe and provided clinical benefit in treated patients. HBAT administration within 2 days of symptom onset was associated with shorter hospital and intensive care stays. These results highlight the importance of maintaining clinical suspicion for botulism among patients presenting with paralytic illness to facilitate early HBAT treatment before laboratory confirmation might be available. Clinical consultation and, if indicated, HBAT release, are available to clinicians 24/7 through their state health department in conjunction with CDC.

Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America 2017. This work is written by (a) US Government employee(s) and is in the public domain in the US.

KEYWORDS: BAT; HBAT; botulism; equine-derived heptavalent botulinum antitoxin

Botulinum Antitoksin

- Botulinum antitoksin tedavilerinin çeşitli formları dünya çapında mevcuttur.
- Amerika Birleşik Devletleri'nde, mevcut iki botulizm antitoksin tedavisi vardır.

Botulinum Antitoksin

- **Heptavalent botulizm antitoksin**, bir yaşımdan büyük ve erişkin yaştaki çocukları tedavi etmek için kullanılır
- **İnsan kaynaklı botulizm immün globulin**, bir yaşımdan küçük bebekler için kullanılır.
- **Pentavalent antitoksin** Savunma Bakanlığı bünyesinde mevcuttur, ancak kamuya açık değildir.

Heptavalent botulinum antitoksin (HBAT)

- Bilinen sekiz botulizm toksin tipinin yedisine (A'dan G'ye) antikorlar içerir.
- H toksini ile ilişkili botulizmde yararlı olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır.
- 2013 'de (FDA) tarafından onaylanmıştır.
- Bölgesel zehir merkezleri, Zehir Danışma

Doz

- **Botulizm şüphesi durumunda vakit kaybetmeden uygulanmalı!**
- Yetişkinler için, bir şişe intravenöz yolla uygulanmalıdır (IV).
- 1 ila 17 yaş, yetişkin dozun yüzde 20 ila 100'ü verilmelidir.
- 1 yaşından küçük bebekler için yetişkin dozunun yüzde 10'u uygun olabilir.
- **Ek dozlardan herhangi bir yararı yoktur.**

Literatür

- Heptavalent botulizm antitoksin ile tedavi edilen, onaylanmış botulinumlu 104 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, genel mortalite oranı yüzde 7 idi.

Safety and Improved Clinical Outcomes in Patients Treated With New Equine-Derived Heptavalent Botulinum Antitoxin.

Yu PA¹, Lin NH², Mahon BE², Sobel J³, Yu Y¹, Mody RK², Gu W², Clements J¹, Kim HJ¹, Rao AK².

Ⓞ Author information

Abstract

BACKGROUND: Botulism is a rare, life-threatening paralytic illness. Equine-derived heptavalent botulinum antitoxin (HBAT), the only currently available treatment for noninfant botulism in the United States, was licensed in 2013. No reports have systematically examined safety and clinical benefit of HBAT among botulism patients.

METHODS: From March 2010 through March 2013, we collected data prospectively and through medical record reviews of patients with confirmed or suspected botulism who were treated with HBAT under an expanded-access Investigational New Drug program.

RESULTS: Among 249 HBAT-treated patients, 1 (<1%) child experienced an HBAT-related serious adverse event (hemodynamic instability characterized by bradycardia, tachycardia, and asystole); 22 (9%) patients experienced 38 nonserious adverse events reported by physicians to be HBAT related. Twelve (5%) deaths occurred; all were determined to be likely unrelated to HBAT. Among 104 (42%) patients with confirmed botulism, those treated early (≤ 2 days) spent fewer days in the hospital (median, 15 vs 25 days; $P < .01$) and intensive care (10 vs 17 days; $P = .04$) than those treated later. Improvements in any botulism sign/symptom were detected a median of 2.4 days and in muscle strength a median of 4.8 days after HBAT.

CONCLUSIONS: HBAT was safe and provided clinical benefit in treated patients. HBAT administration within 2 days of symptom onset was associated with shorter hospital and intensive care stays. These results highlight the importance of maintaining clinical suspicion for botulism among patients presenting with paralytic illness to facilitate early HBAT treatment before laboratory confirmation might be available. Clinical consultation and, if indicated, HBAT release, are available to clinicians 24/7 through their state health department in conjunction with CDC.

Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America 2017. This work is written by (a) US Government employee(s) and is in the public domain in the US.

KEYWORDS: BAT; HBAT; botulism; equine-derived heptavalent botulinum antitoxin

Yan Etki

- Antitoksin at serumundan türetildiği için anaflaksi ve serum hastalığı oluşabilir.
- %1 ile %2 arasında anafilaksi oranına sahip
- Cilt testi yapılmalı,
- Ateş, titreme, döküntü, kaşıntı, ajitasyon ve mide bulantısı

Önemli Notlar

- Şüphe varlığında direk uygulanmalı
- Oluşan paralizi geri döndürmez
- YE olsa bile yüksek riskte uygulanmalı
- Ek dozun herhangi bir faydası yok

TEŞEKKÜRLER