

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V07210574

Iatrogen botulisme ved terapeutisk brug af botulinumtoksin

Marianne Berntsen¹, Søren Bøgevig², Lotte Christine Groth Høgberg³ & Steen Krøyer Barnung⁴

1) Afdelingen for Intensiv Behandling af Nerve- og Hjernesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 3) Anæstesiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 4) Afdelingen for Bedøvelse, Operation og Traumecenter, HovedOrtoCentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V07210574

HOVEDBUDSKABER

- Symptomer på overdosering af botulinumtoksin kan være diffuse, og mistanken skal opstå på baggrund af en tidsmæssig sammenhæng fra eksponeringen.
- Bivirkninger er formentlig underrapporterede.
- Der findes et antidot, og behandling kan være indiceret – Giftlinjen har rådgivende funktion i tvivlstilfælde.

Botulinumtoksin (Btx) er en af de giftigste substanser, der kendes [1]. Btx kan forårsage botulisme, som er en tilstand, der første gang blev beskrevet som masseudbrud i Stuttgartområdet i 1793 og efterfølgende i tiden omkring Napoleonskrigene [2]. Btx blev godkendt af United States Food and Drug Administration (FDA) i 1989 som lægemiddel til behandling af blefarospasmer, hemifasciale spasmer og strabismus.

Btx er et neurotoksin, der produceres af *Clostridium botulinum*, en anaerob grampositiv sporedannende stav, som ofte findes på planter, i jord, vand og mave-tarm-kanalen [3].

Botulisme er i dag særdeles sjælden, men kan ses levnedsmiddelbåret fra utilstrækkeligt konserveret mad, hos spædbørn, hvor sporer fra *C. botulinum* i f.eks. honning formerer sig og producerer toksin i tyndtarmen, efter sår, som intestinal botulisme hos voksne samt iatrogen.

Anvendelse af Btx har i dag vundet stor udbredelse ved lidelser, som er karakteriseret ved øget muskelaktivitet, herunder spasticitet, særligt i hals- og kæberregionen, på stemmebånd, i vagina, blære og ekstremiteter. Btx bliver tillige anvendt i den kosmetiske industri [4]. Btx er godkendt til anvendelse hos børn ned til toårsalderen, til f.eks. paraplegi. Btx finder desuden anvendelse til blokering af svedsekretion ved hyperhidrose [5].

Der er i litteraturen beskrevet flere tilfælde med iatrogen botulisme, men trods den udbredte anvendelse af Btx i Danmark er der ikke publiceret danske data [6-10].

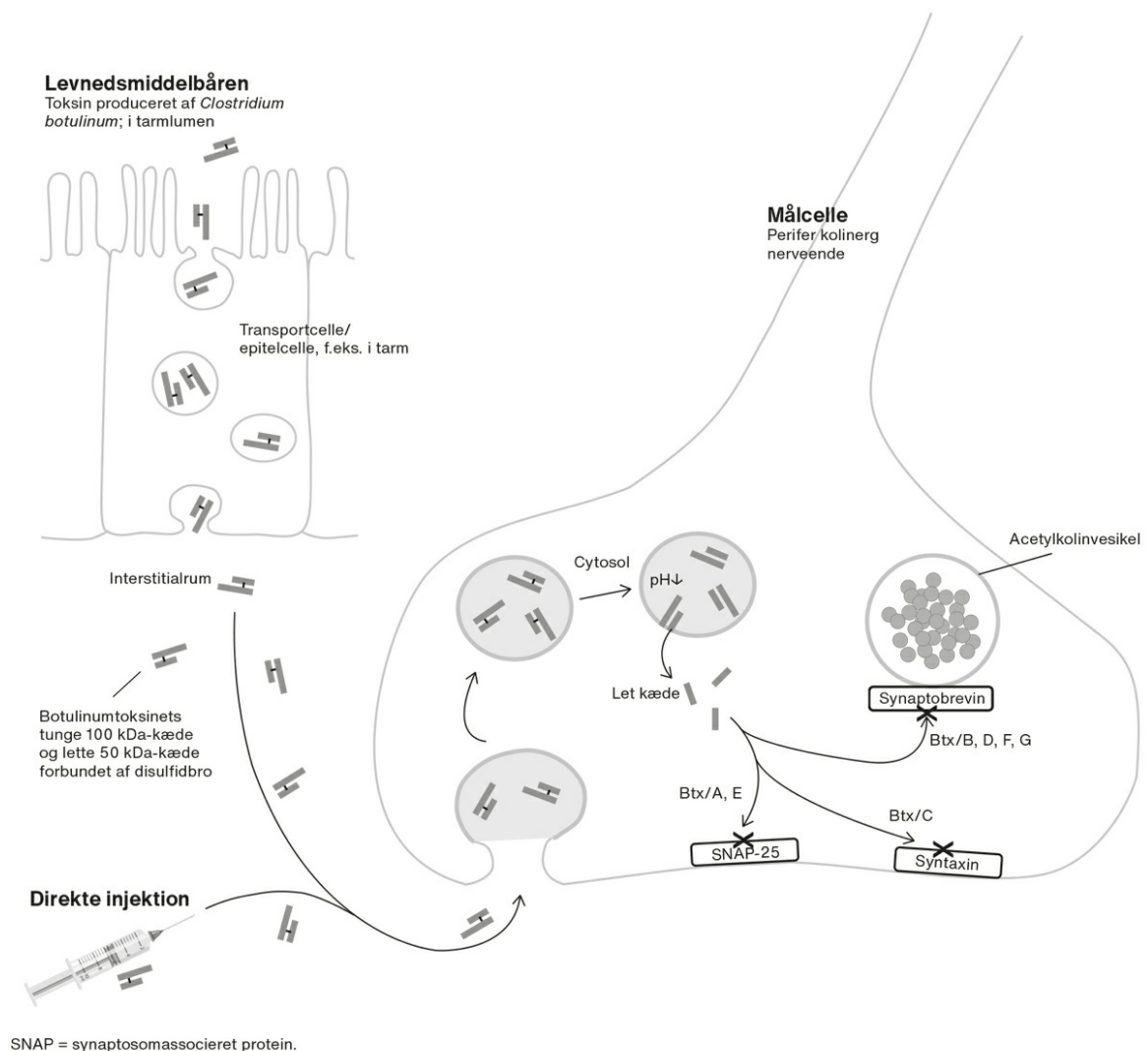
Vi præsenterer her en gennemgang af relevant litteratur og tilgængelig viden fra Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS) fra det nationale register af utilsigtede hændelser (UTH) vedrørende Btx som lægemiddel. I artiklen fokuseres der på virkningsmekanisme og specielt symptomer på forgiftning/overdosering.

Med denne artikel ønsker vi at sætte fokus på de til tider diffuse symptomer på iatrogen botulisme og på de behandlingsmuligheder, man som læge skal være opmærksom på, når en patient har modtaget Btx.

BOTULINUMTOKSINS VIRKNINGSMEKANISME

Der er til dato beskrevet otte antigent forskellige eksotoksiner (A, B, C1, C2, D, E, F, G), hvoraf serotype A (Btx-A) er det mest potente og hyppigst anvendte, efterfulgt af B (Btx-B) og F [11]. Godkendte lægemidler indeholder oftest Btx-A, kun et enkelt produkt indeholder Btx-B [12, 13] og anvendes typisk ved terapivigt af Btx-A, f.eks. ved immunisering mod type A efter længere tids behandling. Alle serotyper interfererer med neural transmission ved at blokere frigørelsen af acetylkolin bl.a. ved den neuromuskulære endeplade. Btx binder sig specifikt til de nerver, hvor acetylkolin er transmitter, hvorefter neuronet optager det bundne toksinreceptorkompleks i en vesikel. Herved fremkaldes paralysen af den enkelte neuromuskulære enhed. Komplet paralysen indtræder, når alle muskelfibre er blokerede (**Figur 1**) [2, 11, 14].

FIGUR 1 Skematisk figur over botulinumtoksins (Btx) virkningsmekanisme. Epitelceller, f.eks. i mave-tarm-kanalen, fungerer som transportceller. De binder toksinet og transporterer det fra tarmlumen til interstitialrummet, hvorfra det føres til cirkulationen. Perifere kolinerge nerveender, som dem ved de neuromuskulære endeplader, er målceller for toksinet. Btx binder til og transporteres ind i cellecytosolen. Disulfidbroen brydes ved pH-fald i vesiklet og vha. den tunge kæde føres den lette kæde gennem vesikelmembranen og ud i nervecellens cytosol. Toksinets lette 50 kDa-kæde er en endoprotease, der har angrebepunkt på en række polypeptider, essentielle for transmitterfrigivelse, hvorved den postsynaptiske muskelaktivitet hæmmes. I de fleste kosmetiske produkter er Btx-A det aktive neurotoksin. Farmakokinetiske studier er ikke gennemført for Btx-lægemidler primært pga. lave doser og derfor begrænset detektionsmulighed. Gendannelsen af neuronal aktivitet tilskrives udvikling af ny aksonal vækst, som etablerer midlertidig reinnervation, indtil den oprindelige aksonale signalvej er genoprettet.



Btx har effekt på nerveaktiviteten fire forskellige steder i kroppen: den neuromuskulære endeplade, de autonome ganglier, de postganglionære parasympatiske nerveender og de postganglionære sympatiske nerveender [2]. Toksinets virkningsmekanisme er illustreret i Figur 1. Molekylvægten på de fleste industrielt producerede Btx er typisk 700-900 kDa på baggrund af tilsatte beskyttelsesproteiner. Der findes for nuværende ét Btx-A uden tilsat beskyttelsesprotein, og som derfor har minimal risiko for immunisering [15].

Ved behandling af spasticitet injiceres lægemidlet i den afficerede muskulatur [16]. Effekten indtræder oftest efter 2-3 dage med maksimal paralyse efter tre uger, og typisk med 2-3 måneders symptomlindring [17]. Ved behandling af hyperhidrose gives toksinet intradermalt/subkutant lokalt, og varigheden af symptomlindring har

stor interindividuel variation. Ved sialorré injiceres direkte i kirtelvævet. Btx er desuden godkendt til behandling af en række smertetilstande, herunder migræne, bl.a. ved subkutan injektion, som blokerer sensorisk transmission [18].

Btx doseres i enheder (E) som udtryk for biologisk aktivitet. En Btx-enhed er den mængde toksin, som givet intraperitonealt medfører, at halvdelen af en population af Swiss-Webster mus dør [19].

SYMPTOMATOLOGI VED OVERDOSERING

Symptomatologien ved overdosering kan initialt være uspecifik (Figur 2). Symptomerne modsvarer enten lokal spredning ud over det tiltænkte område eller systemisk optag og dermed mere diffus spredning af toksinet. Ved svær affektion af de neuromuskulære forbindelser ses lammelser og respirationsinsufficiens, som oftest vil opstå gradvist over dage efter injektion.

For små børn kendes symptombilledet fra levnedsmiddelbåren botulisme som forstoppelse, almen svækkelse, svag gråd, hypotoni, fejlsynkning og respirationsinsufficiens. Da symptomerne spænder vidt og kan være uspecifikke, er det den tidsmæssige sammenhæng mellem eksponeringen og progressionen i symptomer, der skal føre til mistanken om forgiftning med Btx.

FIGUR 2 Botulinumtoksins symptomatologi ved lokal og/eller systemisk spredning.

Symptom	Sværhedsgrad		
	Milde	Moderate	Svære
Svimmelhed/hovedpine/træthed	+	+	+
Dobbelt- eller sløret syn	+	+	+
Mydriasis	+	+	+
Ptose	+	+	+
Mundtørhed	+	+	+
Dysartri		+	+
Kvalme/opkastning/obstipation		+	+
Dysfagi/aspiration		+	+
Generel muskelsvækkelse/lammelser			+
Hypotoni			+
Respirationsinsufficiens/-svigt			+

IATROGEN BOTULISME

Efter injektion med Btx-lægemidler spredtes toksinet i vævet omkring injektionsstedet, men der kan også ske systemisk optagelse og dermed spredning til andre væv. Toksinspredningen kan give anledning til forgiftningssymptomer fra milde over moderate til svære, alvorlige symptomer (Figur 2).

Farmakokinetikken af Btx som lægemiddel er kun delvist kendt. Halveringstiden i blod hos mus er 230-260 min [21]. Elimination af toksin fra væv hos mennesker, f.eks. muskelvæv, er ukendt, men virkningen varierer fra uger til måneder. Neuromuskulære effekter ved milde til moderate symptomer forventes at aftage i løbet af 4-6 uger, og behandlingen er symptomatisk [10].

Internationalt kendes flere episoder af iatrogen botulisme. I et observationelt studie fra Beijing beskrives over en femårsperiode 86 tilfælde med symptomer på Btx-overdosering i forbindelse med kosmetisk anvendelse (dosis 6-1.000 E) [22]. Patienterne blev alt efter sværhedsgrad af symptomerne inddelt i tre grupper: mild, moderat og alvorlig botulisme. Mild botulisme var kendetegnet ved bl.a. træthed, blepharoptosis og/eller synsforstyrrelser. Ved moderat botulisme var der desuden dysfagi og svælgdysfunktion, og der var behov for sondeernæring. Ved alvorlig botulisme var der respiratorkrævende respirationsinsufficiens. Træthed og sløret syn var de hyppigste symptomer. Hos 21 af de 86 patienter var der behov for sondeernæring pga. svælgdysfunktion. Der var ingen oplysninger om sværere symptomer.

I Egypten var der i 2017 et udbrud af iatrogen botulisme sekundært til anvendelse af et illegalt produceret Btx-A, hvor der hos ni patienter udvikledes botulisme efter intramuskulære injektioner. Patienterne fik generelt milde-moderate symptomer. Der blev iværksat antidotbehandling hos patienter med de sværeste symptomer med hurtig effekt. Ingen fik behov for respiratorbehandling [8].

I perioden 2014-2017 har FDA registreret 13.078 tilfælde med toksiske effekter af Btx, og af dem var 264 (2%) reel overdosering. Der er rapporteret om flest bivirkninger med Btx-A og den hyppigst rapporterede var ptosis [7].

INDBERETTEDE TILFÆLDE AF UTILSIGTEDE HÆNDELSER ASSOCIEREDE MED BOTULINUMTOKSIN I DANMARK

I Danmark er sundhedspersonale forpligtet til at indberette utilsigtede hændelser til UTH-registeret, som administreres af STPS. I perioden 1.1.2012-1.2.2019 er der registreret 72 unikke indberetninger vedrørende Btx [20]. De tilgængelige oplysninger er præsenteret i **Tabel 1**. Langt de fleste indberetninger var fra offentlige sygehuse, herefter fra hhv. speciallægepraksis og privathospitaler.

TABEL 1 Indberetninger til det nationale register af utilsigtede hændelser vedr. botulinumtoksin (Btx) i 1.1.2012-1.2.2019 [20].

Type	n
Unikke indberetninger	72
<i>Heraf indberetninger med følgende hændelser</i>	6
Patienter med formodede bivirkninger	12
Indlæggelser som følge af synkebesvær opstået inden for 1 uge efter behandlingen med Btx	4
Patienter der tillige udviklede en indlæggelseskrævende aspirationspneumoni	1
Dødsfald	0

DIAGNOSTIK

Mistanken om Btx-forgiftning stilles primært klinisk og kan underbygges ved single-fiber electromyography, der viser et typisk billede ved botulisme med såkaldte jitterblokeringer ved undersøgelse af de enkelte afficerede muskler/muskelfibre.

Diagnosen stilles tillige ved påvisning af *C. botulinum* ved inokulationstest, hvor Btx i patientens serum søges påvist ved indsprøjtning i mus (svartid 1-5 dage). Toksinproducerende *C. botulinum* ved ikkeiatrogen botulisme kan tillige påvises ved f.eks. podning eller i fødevarerester. Analyse og indikation for udførelse sker i samarbejde med Statens Serum Institut [23].

Påvisning af *C. botulinum* er irrelevant ved iatrogen botulisme, som adskiller sig fra anden botulisme ved fravær af *C. botulinum*-sporer eller bakterier.

HÅNTERING AF IATROGEN BOTULINUMTOKSINFORGIFTNING

Behandling af iatrogen Btx-forgiftning bør overvejes ved tidlig erkendt Btx-overdosering, fejdosering eller ved moderate til svære symptomer.

Der findes et antidot mod Btx, botulinumantitoxin (BAT), og markedsførte produkter er monovalente eller polyvalente mod 3-7 Btx-serotyper [24, 25]. Effekten af BAT opnås ved at binde og neutralisere cirkulerende Btx. BAT er ineffektivt mod Btx, som er bundet intracellulært (Figur 1). Påvirkede nerveender skal regenerere for at genvinde transmitterfrigivelsesfunktionen [26]. BAT kan dermed forebygge, at yderligere påvirkning, f.eks. muskellammelse, opstår, men allerede eksisterende muskellammelse reverteres ikke. Tillige reduceres mængden af tilgængeligt Btx ved clearance af Btx-BAT-komplekset [18, 24].

Der er påvist god effekt af BAT ved botulisme [24, 25]. I litteraturen skelnes der ikke mellem de forskellige typer af botulisme, det er symptomerne, som er afgørende i vurderingen af behovet for BAT-dosering. Dosering inden

for to dage efter symptomdebut reducerer varighed af både mekanisk ventilation, intensivt forløb og indlæggelsestid sammenlignet med senere BAT-dosering [19].

I et review fra 2019 er litteraturen om behandling af botulisme gennemgået på data om levnedsmiddelbåren og infantil botulisme, sår samt intestinal botulisme (voksne) [26]. Reviewet indeholder ikke en opsamling af litteratur om iatrogen botulisme, men opsamler data for effekten af BAT: Ved levnedsmiddelbåren botulisme fandtes 36% reduktion af mortalitet, hvis BAT blev givet inden for 24 timer efter symptomdebut, men også fortsat en betydelig mortalitetsreduktion ved senere administration sammenholdt med ingen behandling med BAT [27]. Sårbotulisme viste hurtigere rekonvalescens ved behandling med BAT fire dage efter symptomdebut sammenlignet med behandling med BAT otte dage efter symptomdebut [28]. I et review fra 2021 er der fortsat ikke beskrevet data for iatrogen botulisme [29]. I Danmark er det Statens Serum Institut der på nuværende tidspunkt er ansvarlig for, at der findes BAT.

BAT kan medføre milde bivirkninger som træthed, kvalme, opkastninger og hovedpine. Markedsførte BAT-produkter er typisk produceret i immuniserede heste, og der kan forekomme alvorlige bivirkninger som allergiske symptomer eller anafylaksi [30].

KONKLUSION OG FORSLAG TIL HÅNDTERING AF OVERDOSERING

Btx finder anvendelse ved muskulære lidelser med abnorm høj tonus, ved smertetilstande, forhøjet svedproduktion og kosmetisk. Diagnostik og behandling ved *C. botulinum*-infektion er veletableret. Tilgængelige data i Danmark viser, at symptomer på iatrogen botulisme udelukkende er indberettet i forbindelse med anvendelse af Btx ved muskulære lidelser. Der er ikke beskrevet dødsfald eller alvorlige tilfælde med respirationsinsufficiens efter injektion med markedsførte præparater i tilladte terapeutiske doser. Der foreligger ikke behandlingsvejledninger til håndtering af iatrogen overdosering af Btx. Ved sikker overskridelse af den anbefalede behandlingsdosis og/eller alvorlige systemiske effekter, der indsætter hurtigt, dvs. i løbet af timer til få dage (Figur 2), er det forfatterernes vurdering, at man med rimelighed kan overveje BAT-behandling.

Indtil der foreligger større undersøgelser vedrørende iatrogen botulisme, er der på denne baggrund udarbejdet en handlingsplan (Tabel 2), som er tiltænkt som beslutningsstøtte ved klinisk mistanke om tilstanden. Betydningen af tidlig administration af BAT ved iatrogen botulisme er endnu ikke afdækket, men tiden til administration vides at være kritisk for reduktion af potentielt livstruende toksiske symptomer eller intensivkrævende sygdomsforløb ved andre årsager til botulisme. Behandlingen med BAT bør derfor påbegyndes snarest, efter at bestyrket mistanke om botulisme er rejst, og man bør ikke afvente konfirmatoriske analysesvar.

TABEL 2 Handlingsplan ved mistanke om iatrogen botulisme eller overdosering^a.

Overdosering af botulinumtoksin kan opstå i følgende situationer

Den maks. anbefalede totale dosis af botulinumtoksin er overskredet
Dosis medfører en lokal og utilsigtet stor virkningseffekt med ikke-tilsigtede lammelser, f.eks. svarende til ansigtet og/eller svælget, uanset dosis

Mistanke om overdosering understøttes i den akutte fase af følgende undersøgelser

Anamnese, primære eksponeringsoplysninger, herunder tidsforløb
Objektiv undersøgelse, herunder neurologisk undersøgelse
Elektrolytter
Arterieblodgas
Peak flow/spirometri

For begge overdoseringssituationer gælder følgende handlinger

Iværksæt stabiliserende behandling af patienten iht. ABCDE-tilgang
Kontakt Giftlinjen på tlf. 38635555 mhp. vurdering af indikation for behandling med botulinumantitoksin, bagvagtskontakt
Informér patienten/pårørende, herunder om vurderet indikation af administration af antitoksin og indlæggelse
Kontakt Statens Serum Institut, vagthavende i afdelingen Infektions-epidemiologi og Forebyggelse, kan kontaktes på tlf. 32683038 i dagtiden og på tlf. 41317404 uden for almindelig dagarbejdstid
Antitoksin findes kun på Statens Serum Institut, fraset i Nuuk
Produkt og sammensætning kan ændres og Statens Serum Institut vejleder i den enkelte situation om indikation og behandling
Efter administration af antitoksin skal patienten forblive indlagt til observation mhp. sikker symptomreduktion
Potentielle alvorlige bivirkninger: artsfremmet serum med risiko for immunologiske/allergiske reaktioner
Allergikere kan gives profylaktisk antihistamin og steroid

ABCDE = airway, breathing, circulation, disability, exposure.

a) Accidentiel overdosering skal meldes som en utilsigtet hændelse.

Korrespondance Lotte Christine Groth Høgberg. E-mail: Lotte.Hoegberg@regionh.dk

Antaget 5. november 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. februar 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser Tak til Lars Simon Rasmussen for gennemgang og bidrag til manuskriptet.

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Ugeskr Læger 2022;184:V07210574

Side 8 af 10

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V07210574

SUMMARY

Iatrogenic botulism in therapeutic use of botulinum toxin

Marianne Berntsen, Søren Bøgevig, Lotte Christine Groth Høgberg & Steen Krøyer Barnung

Ugeskr Læger 2022;184:V07210574

The review summarises the current knowledge of the treatment of iatrogenic botulinum toxin overdose. The symptoms may be diffuse, and suspicion should be raised based on time of symptom appearance relative to the time of exposure. Iatrogenic botulism may appear if the maximum recommended total dose of botulinum toxin has been exceeded and if the drug is spread locally from the site of injection or is redistributed to the systemic circulation. The adverse drug reactions frequency is possibly underreported. Fast initiation of the available antidote may be needed. The guideline provided on treatment of iatrogenic botulism is developed from non-iatrogenic botulism.

REFERENCER

1. Montecucco C, Molgó J. Botulinum neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(3):274-9.
2. Horowitz BZ. Botulism. I: Brent J, Burkhart K, Dargan P et al, red. *Critical Care Toxicology*. Springer, 2017:2609-25.
3. Lamanna C. The most poisonous poison. *Science*. 1959;130(3378):763-72.
4. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1186-94.
5. Bushara KO, Park DM. Botulinum toxin and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(11):1437-8.
6. Boerner RM, Young DL, Gnagi SH et al. Pyridostigmine for the Reversal of severe adverse reactions to botulinum toxin in children. *J Pediatr*. 2018;194:241-3.
7. Kazerooni R, Armstrong EP. Botulinum toxin type a overdoses: analysis of the FDA adverse event reporting system database. *Clin Drug Investig*. 2018;38(9):867-72.
8. Rashid E, El-Mahdy NM, Kharoub HS, Gouda AS, ElNabarawy NA, Mégarbane B. Iatrogenic botulism outbreak in Egypt due to a counterfeit botulinum toxin a preparation - a descriptive series of patient features and outcome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(5):622-7.
9. Rouintan A, Alizadeh Otaghvar H et al. Rare complication of botox injection: a case report. *World J Plast Surg*. 2019;8(1):116-9.
10. Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology*. 2015;95(1-2):65-9.
11. Bieri PL. Botulinum neurotoxin. I: Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC, red. *Experimental and clinical neurotoxicology*. 2 udg. Oxford University Press, 2000:243-52.
12. Field M, Splevins A, Picaut P et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport), OnabotulinumtoxinA (Botox), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin) Neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients. *Toxins (Basel)*. 2018;10(12):535.
13. Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(2):31-9.
14. Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:167-93.
15. Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):385-9.
16. Strobl W, Theologis T, Brunner R et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(5):1629-48.
17. Nestor M, Ablon G, Pickett A. Key parameters for the use of abobotulinumtoxinA in aesthetics: onset and duration. *Aesthet Surg J*. 2017;37(suppl 1):S20-S31.
18. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology.

- Pharmacol Rev. 2017;69(2):200-235.
19. Geyer HL. Botulism. I: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA et al, red. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11. udg. McGraw Hill Education, 2019:574-85.
 20. UTH botulinum toksin. Styrelsen for Patientsikkerhed, 2020.
 21. Ravichandran E, Gong Y, Al Saleem FH et al. An initial assessment of the systemic pharmacokinetics of botulinum toxin. J Pharmacol Exp Ther. 2006;318(3):1343-51.
 22. Bai L, Peng X, Liu Y et al. Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT). Medicine (Baltimore). 2018;97(34):e10659.
 23. Statens Serum Institut. Clostridium botulinum (R-nr. 120), 2021. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/c/120> (2. jun 2021).
 24. Emanuel A, Qiu H, Barker D et al. Efficacy of equine botulism antitoxin in botulism poisoning in a guinea pig model. PloS One. 2019;14(1):e0209019.
 25. Kodihalli S, Emanuel A, Takla T et al. Therapeutic efficacy of equine botulism antitoxin in Rhesus macaques. PloS One. 2017;12(11):e0186892.
 26. Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, Keezer MR. Medical treatment for botulism. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD008123.
 27. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM et al. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. Am J Med. 1984;76(5):794-8.
 28. Chang GY, Ganguly G. Early antitoxin treatment in wound botulism results in better outcome. Eur Neurol. 2003;49(3):151-3.
 29. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(2):1-30.
 30. Smith SW, Geyer HL. Antidotes in depth - botulinum antitoxin. I: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA et al, red. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11. udg. McGraw Hill Education, 2019.