

## Från botulism till kosmetik – en läkemedelssaga

Utvecklingen av naturens kanske mest potenta toxin till ett läkemedel med en snabbt växande indikationslista (se separat ruta) är en såregen sanna saga, idag av intresse för många specialiteter.

År 1817 beskrev Justus Kerner [1] en då ofta dödligt förlöpande symtombild med muntorrhet, pupilldilatation, ögonmuskelpareser, sväljningssvårigheter och perifera pareser med andningsinsufficiens som successivt kan utvecklas något dygn efter intag av otjänlig föda. Begreppet »Kerner's disease» ersattes från slutet av 1800-talet av botulism (latin *botulus*, korv). Den toxinproducerande anaeroba bakterien kom senare att benämnas *Clostridium botulinum*.

### Botulism aktuell även idag

Botulism ger också idag en sjukdomsbild som inte får falla i glömska. Nyligen har anhopade förgiftningsfall härletts till t ex bakpotatis i Texas [2], »meat rolls» [3] i Argentina och hemlagad ost i Iran [4]. I ett globalt perspektiv är infantil intestinal botulism fortfarande ett allvarligt hälsoproblem. Vidare har en dramatisk ökning av botulism utgående från bakterietillväxt subkutan rapporterats hos missbrukare av »black tar heroin» i Kalifornien [5].

I bjärt kontrast till en terapeutisk användning av botulinumtoxin står också uppgifterna om toxinladdade SCUD-missiler i Irak [6].

Idag har vi en omfattande kunskap om verkningsmekanismerna för de sju toxinerna, botulinumtoxin A–G, som produceras av *Clostridium botulinum*. De har alla en presynaptisk effekt i perifer kolinerg neurotransmission, dvs till

### Författare

STEN-MAGNUS AQUILONIUS  
professor, institutionen för neurovetenskap/neurologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

muskeländplattor, i parasympatikus samt postganglionärt i sympatikus till bl a svettkörtlar.

Toxinerna utövar i slutsteget katalytiska effekter i egenskap av specifika proteaser, vilka degraderar de proteiner (VAMP, SNAP-25 och syntaxin) som är essentiella för exocytos av acetylkolin i synapsen. Effekten kan sammanfattas som en »kemisk denervation». Presynaptiskt inträder nybildning av terminaler, »sprouting», och andra reparativa mekanismer, men synapsfunktionen är helt återställd först månader efter exponering för toxinen.

### Från skelning till dystoni och spasticitet

Alan B Scott, oftalmolog och skelningsforskare vid Smith-Kettlewell Eye Research Institute i San Francisco kom att bli pionjär för den terapeutiska användningen då han i mitten av 1970-talet började ge lokala injektioner av renat A-toxin i ögonmuskler för att korrigera strabism [7]. Sedan dess har metoden, som är av värde i selekterade fall, modifierats och värderats i ca 190 publikationer, bl a i Sverige [8].

Mot denna bakgrund är det lätt att förstå att blefarospasm 1985 [9] blev den första dystoniform som kom att behandlas med lokala injektioner av renat botulinumtoxin. Samma år publicerade Vancouver-neurologer tillsammans med Scott en pilotstudie där man redovisade gynnsamma resultat också vid tortikollis, den vanligaste dystoniformen med debut i vuxen ålder. Såväl medikamentell som kirurgisk terapi av tortikollis hade dessförinnan givit otillfredsställande resultat, och studien bröt isen för en omfattande terapeutisk användning av toxinet för att reducera kontraktionstillstånd i aktiva muskelgrupper vid både dystoni och spasticitet.

Vid Uppsala-kliniken erhöll vi tidigt renat botulinum A-toxin från Scott och medarbetare i San Francisco, och vi etablerade 1988 ett behandlingspro-

### Användningsområden för botulinumtoxin

(i Sverige godkända indikationer i fet stil)

Akalasi  
Analfissur  
Ansiktsrynkor

#### Blefarospasm

**Cervikal dystoni (tortikollis)**  
Dystoniformer  
Detrusorsfinkterdyssynergi

#### Hemifacial spasm

Huvudvärk  
Hyperhidros  
Smärttillstånd  
Strabism  
Spasticitet

gram vid dystoni som till väsentliga delar är oförändrat idag. Ca 80 procent av våra första 30 tortikollispatienter [10] uppvisade förbättrad motorik och betydande smärtlindring.

I USA godkände FDA 1989 renat botulinum A-toxin (Botox) för indikationerna strabism, blefarospasm och hemifacial spasm; för de två sistnämnda indikationerna samt för behandling av cervikal dystoni (spastisk tortikollis) registrerades preparatet i Sverige 1993. Idag ingår praktisk förtrogenhet med användning av botulinumtoxin på dessa indikationer i specialistutbildningen i neurologi.

### Många specialiteter berörs

Användningen vid dystonier och spasticitet inbegriper idag ett mångskiftande urval av tillstånd som alla fordrar förtrogenhet med injektionsteknik och dosering. Yrkesrelaterade dystonier, t ex en ofrivillig kontraktion i en specifik fingerflexor hos en konsertpianist, kräver en detaljerad funktionell utred-



**Mikroinjektion** av botulinumtoxin vid svår handsvett. Distributionen av injektionsställen framgår av de röda markeringarna.

ning med flerkanal-EMG i samarbete med neurofysiolog. Injektioner i stämbandsadduktorerna vid spastisk dysfoni är ett välkommet tillskott till behandlingsarsenalen för specialintresserade laryngologer. Spasticitet med olika lokalisering och bakgrund behandlas främst av neurologer och rehabiliteringsläkare.

De största funktionella vinsterna uppnås kanske inom barnneurologin, där tidig intramuskulär injektion av botulinumtoxin vid spastisk diplegi [11] tycks bli ett viktigt komplement eller alternativ till ortopediska åtgärder.

Vid ovan beskrivna indikationer fordras i allmänhet förnyade injektioner; vid t ex tortikollis återkommer patienterna regelbundet var tredje månad till mottagningen.

### **En ny behandlingsform vid hyperhidros**

Primär palmoplantar och axillär hyperhidros kan ge betydande funktionella och sociala problem, med yrkesmässiga konsekvenser. Vid otillfredsstäl-

lande effekt eller oacceptabla biverkningar av lokalbehandling har sympatiktomi, vanligen med transtorakal endoskopisk teknik, varit ett behandlingsalternativ; 1996 utfördes 325 sådana ingrepp på indikationen hyperhidros i Sverige. Ingreppet medför emellertid en relativt stor risk för allvarliga biverkningar, och skonsammare alternativ har efterlysts [12].

Ekrina svettkörtlar aktiveras av kolinerga sympatikusfibrer via muskarinreceptorer. Idén att specifikt och lokalt denervera ekrina svettkörtlar utgick från en positiv fallrapport [13] rörande Freys syndrom och dess behandling med lokala injektioner av botulinumtoxin i området för excessiv gustatorisk svettning. Symtomet förklaras av aberrant utväxt av primärt spottkörtelinnerverande kolinerga fibrer till svettkörtlar i kindens hud efter partiell skada på n auriculotemporalis, vanligen efter parotiskirurgi.

Efter en positiv pilotstudie [14] omfattande sju patienter med uttalad hand- och armsvett har vi successivt förfinat

**Botulinumtoxinet har tämjts till behandling av dystoni, spasticitet, hyperhidros, sfinkterdysfunktion, huvudvärk och – rynkor!**

och utvärderat [15, 16] en metodik med intradermala »mikroinjektioner», 20 µl, 0,8 enheter Botox per cm<sup>2</sup>, inom hyperhidrotiska områden. Palmara och, vid excessiv fotsvett, plantara injektioner fordrar ledningsanestesi, varefter de intradermala toxininjektionerna vid vår klinik i allmänhet ges av sjuksköterska.

Idag har vi behandlat ca 300 patienter med svår hyperhidros. Terapieresultatet är mycket goda och biverkningarna obetydliga. Behandlingen måste emellertid i de flesta fall upprepas, men effektdurationen är i genomsnitt cirka tio månader; sålunda betydligt längre än efter intramuskulär injektion vid behandling av tortikollis och spasticitet. Det är vår uppfattning idag att sympatektomi aldrig skall övervägas före terapi med intradermala injektioner av botulinumtoxin vid svår hand- och arm-svett [17].

Vi har nyligen sammanfattat behandlingen av hyperhidros i ett CD-ROM-baserat utbildningsprogram [18].

Samma princip för kemisk körteldeneration kan givetvis användas vid behandling av patienter med besvärande sialorré och dregling. Bakgrunden är i allmänhet inte en ökad salivproduktion utan bristande automatisk sväljning vid t ex Parkinsons sjukdom, amyotrofisk lateralskleros eller CP-syndrom. Erfarenheten är begränsad till fallrapporter. Vi har eliminerat dregling hos ett par patienter med injektion av Botox (15–20 enheter) i parotiskörtlarna.

## Injektioner eller kirurgi vid sfinkterdysfunktion?

Abnorm sfinkteraktivitet anses ingå i patofysiologin vid flera gastrointestinala sjukdomstillstånd. Myotomi och mekanisk dilatation av sfinktermuskulaturen i nedre delen av esofagus är relativt effektiva behandlingsmetoder vid akalasi, men är förenade med komplikationsrisker, främst för ruptur.

Under de senaste åren har goda resultat av endoskopisk injektion av botu-

linumtoxin i sfinkterområdet redovisats i prospektiva studier, med tillfredsställande effekt hos 66 [19] respektive 77 procent [20] av patienterna. Många patienter behövde emellertid förnyad injektionsbehandling efter omkring ett år, och i en kostnad–nyttaanalys över tio år [21] visade sig injektionsterapi förenad med högre kostnader än konventionell dilatation.

Även papilla Vateri har nyligen blivit målpunkt för endoskopisk injektion av botulinumtoxin vid s k sfinkter Oddidysfunktion typ III [22]. Författarna konkluderar att metodiken är riskfri och effektiv på kort sikt, och att den kan användas som urvalsmetodik inför kirurgisk sfinkterectomi.

Den idag bäst dokumenterade indikationen för injektionsbehandling inom gastroenterologin torde vara kronisk analfissur, där terapiformen är mycket effektiv, väsentligen biverkningsfri och därmed ett alternativ till sfinkterectomi.

Resultaten av injektion av totalt 20 enheter botulinum A-toxin i den inre analsfinktern har nyligen jämförts med en annan aktuell metod, topisk applikation av nitroglycerinsalva (kväveoxid är inhibitorisk transmittor och relaxerar sfinktermuskulaturen). Fissuren var efter två månader läkt hos 96 procent av patienterna i den injektionsbehandlade gruppen, hos 60 procent i den salvbehandlingade [23]. Inga biverkningar rapporterades i botulinumtoxigruppen,

under det att terapeirelaterad »nitroglycerinhuvudvärk» förekom bland de salvbehandlingade.

Erfarenheterna av injektioner av botulinumtoxin inom urologin tycks fortfarande begränsade och rör främst detrusorsfinkterdyssynergi, där positiva rapporter från små patientmaterial har publicerats [24].

## Smärta, huvudvärk och rynkor

Möjligheten att med dosanpassning av botulinumtoxin åstadkomma en graderad och lokal nedsättning av muskeltonus har givit idéer till ett flertal applikationer utöver de relativt väl dokumenterade som diskuterats ovan. Vid tillstånd där kronisk muskelspänning anses ingå i patofysiologin, som vid spänningshuvudvärk och s k myofasciala smärttillstånd, pågår idag kontrollerade studier.

Vid en internationell konferens, »Basic and therapeutic aspects of botulinum and tetanus toxins» i november 1999 presenterades i en poster [25] från Paris ett material om 1 620 individer som under de senaste åren, med önskat resultat, behandlats med lokala injektioner av botulinum A-toxin för ansiktsrynkor och ansiktsfårar. Enligt uppgift skall behandlingsmetoden ha tagits upp av privatpraktiserande kolleger inom estetisk kirurgi även i Sverige.

## Ett utvecklingsperspektiv

Det går inte att i farmakoterapins historia hitta en parallell till den snabbt expanderande listan över potentiella indikationer för behandling med botulinumtoxin. Vi kan förvänta oss att flera av dessa användningsområden – t ex spastisk diplegi, excessiv hyperhidros och kronisk analfissur – under de närmaste åren kommer att adderas till de idag godkända indikationerna.

## Höga kostnader

Med nuvarande prissättning blir emellertid kostnaden för läkemedel vid

*Medicinsk kommentar* är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

vissa indikationer påtagligt hög. Den totala medeldosen för en behandling av händer och axiller vid hyperhidros är 230 enheter Botox till ett aktuellt pris av 2 033 konor per 100 enheter. Under perioden 1993–1999 fanns endast denna beredning av botulinumtoxin, Botox (Allergan), på den svenska marknaden. Monopolsituationen bröts hösten 1999, då ytterligare ett A-toxin, Dysport (Ipsen), som under några år varit tillgängligt för licensförskrivning, registrerades.

Man kan nu förvänta sig att konkurrenssituationen kan komma att medföra en prisreduktion. Situationen kompliceras emellertid av att de två preparaten vid en jämförelse på biologisk enhetsbas (1 enhet, U, = intraperitonealt LD50 på mus) inte tycks vara ekvipotenta, en situation som ur ett kliniskt perspektiv är förvirrande och otillfredsställande.

Hittills har sålunda all behandling i Sverige genomförts med A-toxin, och den stora gruppen patienter är fortfarande de med tortikollis.

En liten andel av patienterna, några procent per år, upphör att visa klinisk effekt och EMG-mässiga tecken till denervation efter förnyade injektioner, vilket förklaras av neutraliserande antikroppar mot A-toxinet. Detta utgör ett mycket stort problem för patienter som under flera år kan ha upplevt en betydande symtomreduktion.

Motsvarande situation kan givetvis förväntas vid andra indikationer som kräver upprepade behandlingar, t ex vid hyperhidros.

## Fortsatt utveckling

Flera läkemedelsföretag genomför nu prekliniska och kliniska studier av övriga botulinumtoxiner; enligt uppgift förväntas ett B-toxin, Neurobloc (Elan Pharmaceuticals) godkännas av FDA relativt snart. Vi kan sålunda se fram mot en intressant fortsatt utveckling vad gäller den kliniska användningen av dessa potenta neurotoxiner.

## Referenser

- Angulo FJ, Getz J, Taylor JP, Hendricks KA, Hatheway CL, Barth SS et al. A large outbreak of botulism: the hazardous baked potato. *J Infect Dis* 1998; 178: 172-7.
- Villar RG, Shapiro RL, Busto S, Riva-Posse C, Verdejo G, Farace MI et al. Outbreak of type A botulism and development of a botulism surveillance and antitoxin release system in Argentina. *JAMA* 1999; 14: 1334-8, 1340.
- Pourshafie MR, Saifie M, Shafiee A, Vahdani P, Aslani M, Saleman J. An outbreak of food-borne botulism associated with contaminated locally made cheese in Iran. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 92-4.
- Passaro DJ, Werner SB, McGee J, MacKenzie WR, Vugia DJ. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA* 1998; 279: 859-63.
- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17: 21-5.
- Lennerstrand G, Norbo OA, Tian S, Eriksson-Derouet B, Ali T. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76: 27-7.
- Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 347-50.
- Aquilonius SM, Cesarini KG, Stålberg E. Injektion av botulinumtoxin ny behandling vid torticollis. *Läkartidningen* 1990; 87: 4408-10.
- Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 71-7.
- Meyerson B. Skonsammare alternativ till sympatikotomi önskvärt. Biverkningarna efter handsvetsoperation vanligare än man tidigare trott. *Läkartidningen* 1999; 96: 980-1.
- Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 115: 459-61.
- Naver H, Swartling C, Aquilonius SM. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Brief overview of methodology and 2 years' experience. *Eur J Neurol* 1999; 6 suppl 4: S117-120.
- Aquilonius SM, Naver H. Injektioner av botulinumtoxin kan ersätta nervavskärning. *Läkartidningen* 1998; 95: 3658-9.
- Aquilonius SM, Naver H. Treatment of focal hyperhidrosis. CD-ROM, Dept of Neuroscience, Uppsala University, 1999.
- Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 1996; 110: 1410-5.
- Kolbasnik J, Waterfall WE, Fachnie B, Chen Y, Tougas G. Long-term efficacy of botulinum toxin in classical achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3434-9.
- Panaccione R, Gregor JC, Reynolds RP, Preiksaitis HG. Intrasphincteric botulinum toxin versus pneumatic dilatation for achalasia: a cost minimization analysis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 492-8.
- Wehrmann T, Seifert H, Seipp M, Lembcke B, Caspary WF. Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy* 1998; 30: 702-7.
- Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999; 341: 65-9.
- Wheeler JS Jr, Walter JS, Chintam RS, Rao S. Botulinum toxin injections for voiding dysfunction following SCI. *J Spinal Cord Med* 1998; 21: 227-9.

Fullständig referenslista finns på:  
[www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm](http://www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm)