

Ständigt nya indikationer för behandling med botulinumtoxin

Jan Ygge, professor, överläkare, Marianne Bernadotte centrum, Karolinska institutet; St Eriks ögonsjukhus, Stockholm

• Jan.ygge@ki.se

Botulinumtoxin eller botulinumneurotoxin har, sedan det lanserades som ett alternativ till skelningskirurgi på 1970-talet, kommit att få stor användning inom oftalmologin och andra specialiteter. Botulinumtoxin produceras av bakterien *Clostridium botulinum* och är det giftigaste ämne (naturligt eller syntetiskt) vi känner till i dag [1]. Dödlig dos för människa är ca 5 ng/kg, vilket innebär att 4 kg skulle räcka för att döda hela mänskligheten. Sporadiska fall av systemisk infektion med botulinumtoxin i form av botulism förekommer [2]. I rätt dos på rätt plats är dock toxinet ett utmärkt och värdefullt läkemedel.

Botulinumtoxin förekommer i minst 7 olika serotyper, av vilka tre (typ A, B och E) förekommer vid infektion hos människa och typ A och B används som humana läkemedel. Toxinet utövar sin effekt genom att blockera det presynaptiska membranets frisättning av acetylcholin och därmed förhindra signalöverföring till muskelcellen, vilket innebär en kemodenervering av den injicerade muskeln.

Botulinumtoxin används i dag inom många medicinska specialiteter, men introducerades först inom oftalmologin av Alan Scott 1973 då han kunde påvisa en effekt på ögonställningen hos primater genom att injicera toxinet i en ögonmuskel [3]. Avsikten var att finna ett mindre invasivt alternativ till skelningskirurgi. År 1977 godkände FDA (Food and Drug Administration) prövning av metoden på människa som ett alternativ till skelningskirurgi [4]. När den visade sig fungera kunde botulinumtoxin lanseras som ett nytt läkemedel, Oculinum, som ett par år senare döptes om till Botox. Gunnar Lennerstrand initierade behandlingarna i Sverige kring år 1985. I det följande redogörs för olika användningsområden inom oftalmologin.

Ansiktsdystonier

Även om de första studierna med botulinumtoxin främst innefattade skelningspatienter började man ganska snart använda toxinet för ansiktsdystonier, det vill säga ofrivilliga ryckningar i ansiktsmuskulaturen. Mekanismen är densamma: toxinet förlamar temporärt de mimiska muskler som ger upphov till ofrivilliga kontraktioner i ansiktet, såsom vid benign essentiell blefarospasm och hemifacialispasm. Genom att injicera direkt i anslutning till den mimiska muskulaturen kan man lindra/minska de myokloniska rörelserna. Injektionerna görs med tunna nålar (29 gauge) för att minska obehagen av själva injektionen. Effektdurationen är vanligen ett par månader men är mycket individuell. Behandlingsintervall på mellan 4 veckor och 6 månader förekommer hos våra patienter.

Blefarospasm

Blefarospasm är den vanligast förekommande fokala dystonin och karakteriseras av myoklonier i perioku-

lära muskler. Förekomsten i Sverige är okänd, men undersökningar från USA talar för en prevalens där på ca 5/100 000 invånare. Det skulle innebära att det finns runt 500 personer med blefarospasm i Sverige. Två tredjedelar av patienterna med blefarospasm är kvinnor. Tillståndet kännetecknas av en över tiden ökande blinkfrekvens som ibland övergår i kraftiga knipningar och svårigheter att öppna ögonen efter en blinkning, vilket i värsta fall kan leda till funktionell blindhet. Blefarospasm kan vara associerad med liknande kontraktioner i ansiktets övriga mimiska muskler (Meiges syndrom) och engagemang av tuggmusklerna (Brueghels syndrom). Tidigare behandlades blefarospasm med både neurektomi och myektomi, men det har i princip helt övergivits sedan mitten av 1990-talet på grund av de goda effekterna vid behandling med botulinumtoxin [5]. Den vanligaste behandlingen är injektioner med botulinumtoxin i den pretarsala delen av ögonlocket; lateralt och medialt i övre locket samt lateralt i undre locket (Tabell 1, Figur 1a). Detta kan kompletteras med en injektion i nedre locket medialt, en injektion lateralt om rima och ibland injektioner i den preseptala delen av locket. Effekten debuterar efter ca 3–5 dagar och sitter i mellan 4 veckor och 4 månader. Biverkningarna är få men innefattar ekkymos i ögonlocket, torrhetsskänsla som får behandlas med tårsubstitut, lagofthalmos, det vill säga en oförmåga att helt sluta ögonlocket som ger besvär med två i ögonen vid till exempel duschning, någon enstaka gång en liten ptos och i mycket ovanliga fall diplopi om toxinet har spridit sig till en yttre ögonmuskel.

Hemifacialispasm

Hemifacialispasm är ensidiga myoklonier i ansiktet från ögat och tinningen ner mot mun och haka. Hemifacialispasm är en hyperexcitabilitet av facialisnerven efter till exempel en tidigare facialisparens med en aberrant regeneration eller som en effekt av en vaskulär kompression vid hjärnstammen av PICA (posteriora inferiora cerebellära artären) eller AICA (främre

HUVUDBUDSKAP

- Botulinumtoxin introducerades på 1970-talet som en injektionsbehandling i ögonmusklerna för att göra skelningskirurgi mindre invasiv.
- Botulinumtoxin används i dag inom många av medicinska specialiteter.
- Inom oftalmologin kan botulinumtoxin användas för att behandla ansiktsdystonier (ofrivilliga rörelser i ansiktsmuskulaturen), skelning, smärtbehandling vid fori (så kallad dold skelning) och astenopi (ögontrötthet), tårflöde, torra ögon och entropion samt för att inducera ptos vid till exempel keratiter.

nedre cerebellära artären) - kärlen med ett direkt tryck på nerven [6]. Andra orsaker kan vara tumörer eller MS-plack vid ponsvinkeln. Hemifaciallispasm förekommer också vid stroke. Hemifaciallispasm är vanligare hos kvinnor. Prevalenssiffror finns inte, men troligen är de liknande dem för blefarospasm. Injektioner med botulinumtoxin är effektivt vid detta tillstånd och symtomlindring förekommer i upp till 90 procent av fallen. Injektionerna utförs vanligen i m orbicularis oculi, lateralt om rima oculi, på ett par ställen i kinden (Tabell 1, Figur 1b) och ibland vid käkvinkeln. Liksom vid blefarospasm uppkommer effekten efter ca 3 dagar, är optimal efter ca 3 veckor och avklingar efter 3-4 månader. Biverkningarna av behandlingen är desamma som vid blefarospasm.

Smärtbehandling

En patientgrupp som på senare tid har haft stor nytta av behandling med botulinumtoxin är patienter med smärtproblematik på grund av svårbehandlad fori (latent skelning). Patienter med fori kan i de flesta fall bli hjälpta av glasögon, prismabehandling eller operation. Några blir dock inte hjälpta av detta utan har fortsatt spänningshuvudvärk, främst i pannan och runt ögonen. Vi har de senaste åren behandlat patienter med botulinumtoxininjektioner supraciliärt och i pannan (Tabell 1, Figur 1c) med mycket god effekt på smärtan. Behandlingen hjälper inte skelningen i sig, utan ger en symtomatisk lindring av smärtan. Patienterna brukar återkomma för ny behandling ungefär var tredje månad, men även här är behandlingsintervallet och doserna individuella. Några patienter behöver behandling var 4:e-5:e vecka för att hållas relativt smärtfria. Innan denna behandling introducerades fick dessa patienter leva med en ständig huvudvärk, och många var sjukskrivna på grund av besvären.

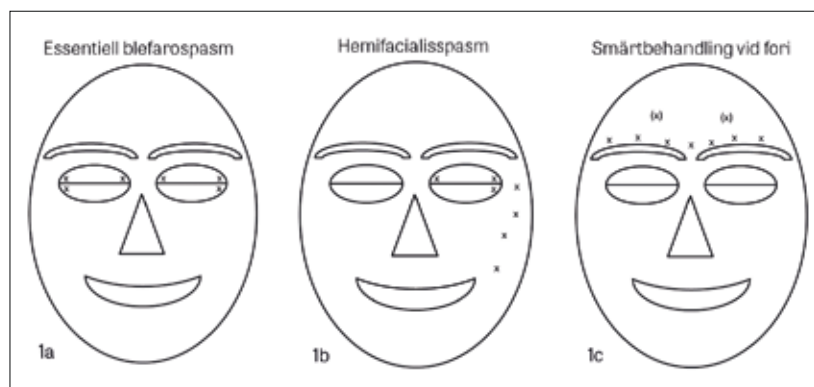
Det är inte känt hur botulinumtoxin verkar i detalj när det gäller smärtlindringen vid huvudvärk men eventuellt inhiberar toxinet transmittorfrysättningen från smärtneuron [7]. Det förefaller alltså som om botulinumtoxin har dels en rent neuromuskulär effekt, dels en separat direkt smärthämmande effekt.

Skelningsbehandling

Botulinumtoxin lanserades initialt som en icke-invasiv behandling av småvinklig skelning och för de patienter som inte önskade kirurgisk behandling [4]. Behandling med botulinumtoxin hos barn med småbarnsskelning har visat goda resultat [8], och som en adjuvant behandling efter skelningskirurgi för att korrigera en restvinkel har botulinumtoxin fungerat utmärkt [9]. Vid behandlingen injiceras botulinumtoxin i lokalanestesi direkt i anslutning till den aktuella muskeln (Tabell 1). Toxinet kan diffundera upp till ca 15 mm från injektionsstället, vilket gör att påverkan även på andra muskler tyvärr kan ske ibland. Ett vanligt förekommande injektionsställe hos skelningspatienter är m rectus medialis. En spridning till m rectus inferior är inte helt ovanlig som bieffekt med vertikal skelning som följd. Det har visats att en kemodenervation av detta slag ger upphov till en adaptation i sarkomererna i muskeln så att den kemodenerade muskeln förlängs medan antagonisten förkortas [10]. Detta kan i vanliga fall ge upphov till en bestående reduktion av skelvinkeln på ca 5 grader. Denna

TABELL 1. Doser och intervall för de vanligaste diagnoserna för behandling med botulinumtoxin inom oftalmologin.

Indikation	Dos (U = enheter)	Intervall	Kommentar
● Essentiell blefarospasm	2,5-7,5 U × 2-4	5 veckor-4 månader	
● Hemifaciallispasm	2,5-5 U × 2-6	2-4 månader	
● Smärtbehandling vid fori	5 U × 2-10	4 veckor-4 månader	
● Motverka kontraktur i antagonist	2,5 U × 1		Plasticitet i sarkomererna gör att oftast bara en injektion behövs.
● Skelningsbehandling	2,5 U × 1		Plasticitet enligt ovan.
● Tårflöde	2,5-5 U × 2-3	3 månader	
● Torra ögon	2,5 U × 2	3 månader	
● Tics	2,5 U	3 månader eller mer	
● Entropion	2,5 U × 2-3	3-4 månader	
● Inducerad ptos	10-15 U	2 månader	



Figur 1. Injektionsställen (x) för botulinumtoxin vid a) essentiell blefarospasm, b) hemifaciallispasm och c) fori.



Figur 2. Injektion av botulinumtoxin supraciliärt vid smärtbehandling vid fori.

effekt, i kombination med att patienten med hjälp av motorisk fusion eliminerar skelvinkeln, kan i optima fall göra att patienten slipper fortsatta behandlingar/injektioner. Sekundär småvinklig skelning efter till exempel katarakt- eller retinalkirurgi kan också behandlas framgångsrikt med botulinumtoxin.

Motverka kontrakturer vid paralytisk strabism

Patienter med abducensparees med en försvagning av m rectus lateralis drabbas av horisontellt dubbelseen-

de. I flera fall, speciellt när orsaken är en mikroangiopati, läker nerven och muskelfunktionen återkommer mer eller mindre fullständigt efter ett par månader, men genom att m rectus medialis inte under läkningstiden haft någon antagonist finns det risk för kontraktur av denna och en kvarstående inåtskelning med dubbelseende trots en utläkt abducensparens. Injektion av botulinumtoxin i m rectus medialis i samma öga medför att ögonställningen blir mer parallell (Tabell 1). Effekten av injektionen släpper efter ett par månader och i bästa fall är då abducensparens läkt [9]. Patienten kan under läkningsförloppet slippa dubbelseendet, eller korrigera det med ett prisma i ett par glasögon, i stället för att som tidigare ha varit hänvisad till att ockludera det paretiska ögat.

Nystagmus

En i vuxen ålder debuterande nystagmus ger alltid upphov till oscillopsi, det vill säga en skakig bild. Botulinumtoxin har använts för att minska nystagmusens amplitud och frekvens, och därmed oscillopsin, samtidigt som en liten subjektiv synförbättring upplevs av patienterna. Nystagmus är dock ingen vanlig indikation för botulinumtoxin då injektionerna måste göras retrobulbärt, vilket är smärtsamt. Tyvärr eliminerar behandlingen också alla normala ögonrörelser såsom den vestibulo-okulära reflexen, vilket är obehagligt i sig. Diplopi är också vanligt efter behandlingen.

Tårflöde

Tårkörteln utsöndring av tårvätska är beroende av små glatta muskler i tårkörteln. Genom att ge botulinumtoxin i själva körteln kan man minska utflödet av tårar och minska besvären vid ökat tårflöde [11, 12]. Injektionen görs genom ögonlocket strax under orbitakanten (Tabell 1).

Torra ögon

Tårdränaget från ögat sker bland annat med hjälp av en pumpmekanism som åstadkoms av m orbicularis oculis mest mediala delar. Vid torra ögon vill man gärna undvika att tårarna dräneras i alltför snabb takt. En injektion av botulinumtoxin direkt i anslutning till tårkanaliklarna kan då ges för att minska tårpumpens funktion och därmed utflödet av tårar och lindra besvären i form av irritation och rodnad i konjunktiva på grund av torrhet (Tabell 1).

Entropion

Senilt eller spastiskt entropion innebär att det undre ögonlocket vänder sig inåt, och detta får cilierna att

skrapa mot kornea med en risk för korneala sår som följd. Ett par injektioner med botulinumtoxin ca 2 mm från ögonlockskanten kan göra att ögonlocket inte får denna tendens att vika sig inåt (Tabell 1).

Inducerad ptos

Vid svårläkta keratiter, då man vill skydda kornea, ger en inducerad ptos ofta ett bra skydd. Injektion mitt i övre ögonlocket under orbitakanten ger upphov till ptos som har en duration av ca 3 månader (Tabell 1). Risken för en vertikal skelning är dock stor, speciellt i de fall där man injicerat subkonjunktivalt. Denna skelning är dock övergående och den inducerade ptosen skyddar även mot dubbelseendet.

Ögonlocksretraktion vid endokrin oftalmopati

Ögonlocksretraktion, med den typiska stirrande blicken och torrhet i ögonen på grund av svårigheten att hålla kornea fuktig, är inte ovanlig vid endokrin oftalmopati. Genom en injektion i anslutning till m tarsalis (Müllers muskel) i det övre ögonlocket kan denna effekt minskas. Injektionen görs vanligen subkonjunktivalt under ögonlocket med ett upplyftat ögonlock.

Tics

Tics är ofrivilliga ryckningar i en muskel eller del därav i ansiktet [13]. Dessa kan vara mycket irriterande för patienten, även psykologiskt. En direktinjektion med botulinumtoxin i den drabbade muskeln brukar kunna ge god effekt under flera månader. Försiktighet med injektioner runt munnen måste dock iaktas då det kan ge besvär i form av svårigheter att forma läpparna runt till exempel ett glas.

Slutsats

Användningen av botulinumtoxin inom det medicinska fältet har pågått under en ganska kort tid men expanderat explosionsartat de senaste decennierna och förekommer i dag inom många medicinska områden. Det som började med en »korvförgiftning« har nu blivit ett mycket använt läkemedel. Vi har inte sett slutet på denna utveckling ännu, och nya indikationer för behandling med botulinumtoxin tillkommer ständigt. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:D4RI

REFERENSER

- Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:951-7.
- Lundin F, Personne M, Hanberger H. Botulism är en behandlingsbar mycket sällsynt förgiftning. *Läkartidningen*. 2014;111:CPTZ.
- Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*. 1973;12:924-7.
- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*. 1980;87:1044-9.
- Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006;5:864-72.
- Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve*. 1998;21:1740-7.
- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, et al. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2005;45:315-24.
- McNeer KW, Tucker MG, Guerry CH, et al. Incidence of stereopsis after treatment of infantile esotropia with botulinum toxin. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40:288-92.
- Lennerstrand G, Nordbø OA, Tian S, et al. Treatment of strabismus anmd nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:27-37.
- Scott AB. Change of eye muscle sarcomeres according to eye position. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31:85-8.
- Keegan DJ, Geerling G, Lee JP. Botulinum toxin treatment for hyperlacrimation secondary to aberrant regenerated seventh nerve palsy or salivatory gland transplantation. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:43-6.
- Wojno TH. Results of lacrimal gland botulinum toxin injection for epiphora in lacrimal obstruction and gustatory tearing. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2011;27:119-21.
- Banik R, Miller NR. Chronic myokymia limited to the eyelid is a benign condition. *J Neuroophthalmol*. 2004;24:290-2.

SUMMARY

Botulinum toxins in ophthalmology

Botulinum toxin was introduced in the early 1970s as an injection drug to augment or facilitate strabismus surgery because of less invasiveness. Since then the indications have expanded enormously with the whole medical field. In ophthalmology botulinum toxin is nowadays used for i.e. facial dystonias, strabismus, pain relief, and dry as well as tearing eyes. Furthermore, lid malpositions and induction of ptosis as a cover for a diseased cornea are other indications for botulinum toxin treatment.