

Botulinumtoxin hjälper mot primär fokal hyperhidros

Bra effekt – få biverkningar, visar litteraturgenomgång

ALEXANDER SHAYESTEH, doktorend, ST-läkare
alexander.shayesteh@vll.se
ELISABET NYLANDER, docent,

överläkare; båda institutionen för folkhälsa och klinisk medicin/dermatologi och venerologi, Umeå universitet

Hyperhidros är ett tillstånd med ökad mängd svettning, mer än fysiologiskt nödvändigt för kroppens temperaturreglering. Hyperhidros har en prevalens på ca 3 procent och indelas i primär och sekundär form. Den primära formen är fokal, medan den sekundära kan vara generaliserad eller fokal.

Primär hyperhidros med svårare symtom, där lokalbehandling inte är tillräcklig, kan behandlas med botulinumtoxin A. Botulinumtoxin produceras av den anaeroba bakterien *Clostridium botulinum* (korvbakterien) och är bland de mest kraftfulla gifter som är kända i naturen. Toxinet finns kommersiellt för medicinskt bruk i A- och B-form.

Botulinumtoxin stryper nervimpulser till ekkrin svettkörtel

Vid fokal hyperhidros administreras botulinumtoxinet intradermalt och förhindrar impulserna från de sympatiska nervfibrerna att nå ekkrina svettkörtlar. Injektioner med botulinumtoxin görs 1–2 gånger per år vid fokal hyperhidros. Injektionerna är ganska enkla att ge och medför låg risk för kompen-sationssvettning.

Den kliniska effekten sätter in efter några dagar och har beskrivits nå maximum efter ca 2–4 veckor. Effekten varierar mellan individer, och för axillär hyperhidros har effekten beskrivits bestå i 4–16 månader. Därefter måste behandlingen upprepas, dock inte tidigare än efter 16 veckor på grund av risk för antikropps bildning [1–3].

De ogynnsamma effekter som kan uppstå i samband med injektion är främst smärta, rodnad, subdermal blödning och irritation av huden, medan de vanligaste biverkningarna av botulinumtoxin A vid axillär hyperhidros är lokal muskelsvaghet och smärta, influensaliknande symtom och kompen-sationssvettning. Samtliga dessa ogynnsamma effekter och biverkningar är övergående. Vid spridning av toxinet utanför det behandlade området finns det dock ett fåtal rapporterade fall av dysfagi, anafylaxi och uttalad muskelsvaghet.

Det finns även andra områden inom dermatologin – sjukdomstillstånd som Hailey et Haileys sjukdom, epidermolysis bullosa simplex och pachonychia congenita – där positivt resultat av botulinumtoxinbehandling beskrivits. Vid samtliga dessa tillstånd får patienten blåsor direkt eller indirekt på

»Samtliga tre granskade studier visar att behandling med botulinumtoxin A vid axillär hyperhidros är effektivare än placebo ...«

grund av fokal hyperhidros. Vår kliniska erfarenhet är att behandling med botulinumtoxin vid blåsor på fötterna hos en patient med epidermolysis bullosa simplex kan betyda att denne kan gå och springa i stället för att använda rullstol eller kryckor.

Litteratursökning i PubMed, Cochrane och SBU

Trots den utbredda användningen av botulinumtoxin saknas en övergripande sammanställning av stora, randomiserade, kontrollerade studier med avseende på botulinumtoxinet s effekt på svettningar och livskvalitet.

För att utvärdera om injektioner med botulinumtoxin A är en evidensbaserad och effektiv behandlingsmetod mot fokal hyperhidros och hur behandlingen påverkar livskvaliteten har vi gått igenom den aktuella litteraturen. Vi utgick från dessa frågeställningar:

- Vilka randomiserade kontrollerade studier av behandling med botulinumtoxin typ A mot primär hyperhidros med >50 deltagare finns?
- Kan vi utvärdera utfallet av botulinumtoxin typ A-behandling vid hyperhidros?
- Hur påverkar behandlingen livskvaliteten?

Sökningen skedde i PubMed, Cochranebiblioteket och SBU:s sökdata-bas. Följande MeSH-termer användes vid sökningen: »hyperhidrosis«, »botulinum toxins«, »randomized controlled trial«, »quality of life«.

I PubMed erhöles följande träffar: »hyperhidrosis« – 3020 träffar; »hyperhidrosis and botulinum toxins« – 444 träffar; »hyperhidrosis and botulinum toxins and randomized controlled trial« – 35 träffar; »hyperhidrosis and botulinum toxin and randomized controlled trial and quality of life« – 6 träffar.

I Cochranebiblioteket fick vi bara två träffar på »hyperhidrosis«. I SBU:s sökdata-bas fick vi inga träffar på »hyperhidros«.

Granskningskriterier för de artiklar som valdes ut efter sökningen var

- randomiserade kontrollerade studier
- >50 deltagare i studien
- >3 månaders uppföljningstid.

Bedömning av studiernas kvalitet skedde med SBU:s gransk-

■ sammanfat tat

En övergripande sammanställning av större randomiserade kontrollerade studier med avseende på botulinumtoxinet s effekt på hyperhidros och livskvalitet saknas.

Vår genomgång av litteraturen visar att det finns god evidens för behandling av fokal (axillär) hyperhidros

med botulinumtoxin A. Livskvaliteten hos de drabbade individerna ökar efter behandlingen.

Ett observandum är att samtliga studier som uppfyllde våra fastställda kriterier sponsrats av läkemedelstillverkaren och att en författare återfinns i samtliga tre granskade studier.

TABELL 1. De tre dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade studierna av axillär hyperhidros som granskats vid litteraturgenomgången. (U = enheter; HDSS = Hyperhidrosis disease severity scale; GATS = Global assessment of treatment satisfaction; HHIQ = Hyperhidrosis impact questionnaire; DLQI = Dermatology life quality index; SF-12 = Health survey [short version].)

	Lowe et al 2007 [3] USA	Naumann et al 2003 [2] Tyskland, Belgien och Storbritannien	Naumann et al 2002 [1] Tyskland och Storbritannien
Studieduration	52 veckor	16 veckor, därefter till 16 månader	16 veckor
Antal patienter vid studiestart/-slut	322/252	256/223	320/307
Ålder, år	18–69	18–75	17–74
Intervention	Botulinumtoxin (Botox) 50 U, 75 U	Botulinumtoxin (Botox) 50 U	Botulinumtoxin (Botox) 50 U
Kontroll	Koksalt	Placebo	Placebo
Duration av effekt	Botulinumtoxin: 197 dagar Kontroll: 96 dagar	Botulinumtoxin: 30,6 veckor Kontroll: Anges ej	Botulinumtoxin: Anges ej Kontroll: Anges ej
Resultat av botulinumtoxin jämfört med kontroller	HDSS, P<0,001 Gravimetri, P<0,001	Gravimetri, P<0,001 GATS	HHIQ, ej beskrivet
Resultat i livskvalitet jämfört med kontroller	DLQI, P<0,001	SF-12, ej beskrivet HHIQ, ej beskrivet	SF-12, HHIQ, P<0,001
Biverkningar	Smärta och blödning över injektionsstället, kompensations-svettning (6–10 procent)	Förkylningssymtom, influensa-symtom, kompensations-svettning (4,3 procent)	Lindriga biverkningar, kompensations-svettning (5 procent)
Studiens kvalitet	Medelhög	Låg	Medelhög

ningsmall för randomiserad kontrollerad prövning. Den totala bedömningen av de enskilda studiernas kvalitet betygsattes med hög, medelhög eller låg. Högt betyg angavs då >80 procent av svaren i granskningsmallen besvarades med »ja«, medelhögt betyg vid 60–80 procent och lågt betyg vid <60 procent av svaren.

Studierna visar botulinumtoxins goda effekt

En genomgång av litteraturen utfördes i maj 2010. I PubMed hittades 35 randomiserade kontrollerade studier om botulinumtoxin, dess effekt och livskvalitetsförändringar. Samtliga abstrakt till dessa 35 artiklar granskades, och ytterligare en sökning bland dessa gällande livskvalitet gav 6 träffar. Till slut valdes 3 artiklar enligt de granskningskriterier som hade bestämts i förväg [1–3].

Inga metaanalyser med vår frågeställning var tillgängliga i Cochranebiblioteket. Vår sökning i SBU:s sökdatas gav inga träffar på hyperhidros. Sedan 2010 har inga randomiserade kontrollerade studier publicerats som skulle ha uppfyllt granskningskriterierna.

Samtliga tre granskade studier visar att behandling med botulinumtoxin A vid axillär hyperhidros är effektivare än placebo, vilket även påverkar de drabbade individernas livskvalitet på ett positivt sätt.

Biverkningarna av botulinumtoxin A beskrivs som lindriga, och medelduration av effekten är flera månader (Tabell 1).

En intressant aspekt i studien från Lowe et al [3] är att armarna med botulinumtoxin med 50 enheter och 75 enheter inte skilde sig signifikant vad gällde de effektparametrar man hade satt upp i förväg. Någon förklaring till detta ges inte, däremot föreslår författarna att 50 enheter borde vara startdos vid behandling av axillär hyperhidros och att 75 enheter skulle passa bättre för kraftigare individer, eftersom ett större område i axillen måste behandlas. I samma studie har man även beskrivit effekten av placebo (koksalt), vilket de andra två studierna inte gjort. Detta är problematiskt, eftersom

»Injektionerna är ganska enkla att ge och medför låg risk för kompensations-svettning.«

även placebobehandling i samtliga tre studier kunnat ge en viss förbättring av tillståndet.

Sponsrade av läkemedelsföretaget

Primär fokalt hyperhidros är ett tillstånd med stor påverkan på livskvaliteten. Behandling med botulinumtoxin har visat sig vara en effektiv metod och enkel att administrera. Mycket av det som ligger till grund för behandling av tillståndet baseras på användning av botulinumtoxin typ A. Detta kan förklaras med att effekten av botulinumtoxin typ A vid hyperhidros beskrevs redan på 1980-talet och att botulinumtoxin typ B ännu inte godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA för behandling av primär hyperhidros.

Alla tre studierna sponsrades av Allergan, som tillverkar Botox, och N J Lowe medverkar som författare i samtliga studier. N J Lowe har haft anknytning till Allergan genom konsultuppdrag, aktieinnehav och forskningsfinansiering. I och med detta kan frågan om påverkan på dessa studier inte negligeras. Däremot bör man ha i åtanke att hyperhidros är ett litet forskningsområde med få forskningsfinansiärer och att antalet forskare som har intresserat sig för tillståndet hittills är ganska litet runtom i världen.

Val av livskvalitetsenkät kan diskuteras

För att mäta skillnader i livskvalitet i studierna använde man sig av olika skattningsskalor såsom SF-12 (Health survey [short version]), HHIQ (Hyperhidrosis impact questionnaire) och DLQI (Dermatology life quality index). HHIQ är för närvarande inte fritt tillgänglig för vidare granskning. DLQI är en dermatologisk livskvalitetsenkät, medan SF-12 är en kortare version av SF-36, som är en allmän hälsoenkät. Här kan man diskutera vad som vore lämpligast val av livskvalitetsenkät, eftersom hyperhidros är ett tillstånd som inte begränsar sig bara till dermatologin utan även påverkar andra aspekter av patientens liv. Till skillnad från DLQI, som har använts i andra forskningssammanhang, var SF-12 inte beprövad i tidigare studier om botulinumtoxin och hyperhidros. Fördelen med SF-12 och SF-36 är att man skulle kunna jämföra hyperhidros med andra sjukdomar i fråga om påverkan på livskvaliteten.

Behandlingen ger få biverkningar

I studien av Lowe et al [3], som pågick i 52 veckor, såg man ing-

»Dessa tre studier visar att botulinumtoxin har få biverkningar.«

en signifikant skillnad mellan biverkningar av botulinumtoxin A och placebo. De biverkningar som inträffade under studiens gång var smärta och blödning över injektionsstället plus kompensationssvettning.

Studien av Naumann et al 2003 [2] beskrev en behandlingsrelaterad biverkan bland deltagarna på 13,5 procent; förkylning och influensaliknande symtom plus kompensationssvettning var de vanligaste biverkningarna. Det inträffade även ett dödsfall på grund av hjärtinfarkt som komplicerades av purulent bronkit. Författarna menar dock att denna händelse inte var behandlingsrelaterad.

Studien av Naumann et al 2002 [1] påvisade en enda signifikant skillnad med avseende på biverkningar: förkylning, som var vanligare i placebogrupper. Kompensationssvettning inträffade hos 5 procent i botulinumtoxingruppen.

Dessa tre studier visar att botulinumtoxin har få biverkningar. Jämför man med de kirurgiska och farmakologiska alternativen för behandling av primär hyperhidros är det enkelt att motivera valet av botulinumtoxin A som en säker och effektiv behandlingsmetod. Detta i sig kan dock vara ett problem, eftersom Socialstyrelsen fortfarande anser att även icke-legitimerad personal får injicera botulinumtoxin utan att ha någon kännedom om biverkningarna eller ha beredskap för att ta hand om personer med dessa biverkningar.

Fortsatt klinisk forskning behövs för bättre vård

Patienter med primär fokal hyperhidros kan lätt identifieras och erbjudas en väl fungerande behandling. Botulinumtoxin typ A har visat sig vara ett bra behandlingsalternativ vid axillär hyperhidros när det gäller effekt, duration och biverkningar jämfört med placebo. Detta har bidragit till att botulinumtoxin i dag används, utanför indikationen, vid palmar, plantar och kraniofacial hyperhidros.

Fortfarande saknas större randomiserade studier för behandling med botulinumtoxin på andra lokaler än axillerna. Däremot finns det mindre studier som har visat att botulinumtoxin A är minst lika effektivt vid behandling av fokal hyperhidros utanför axillerna [4, 5]. Man bör dock ha i åtanke att

biverkningsprofilen ändras något beroende på vilken kroppsdel man behandlar.

Nationella riktlinjer saknas för hur länge det ska dröja mellan två behandlingsepisoder, eftersom durationen av effekten av botulinumtoxininjektion är olika i axiller, händer, fötter och ansikte. Det är dessutom svårt att, vid ett återbesök, avgöra patientens subjektiva besvär. Användning av standardiserade skalor och jodstärkelsetest ger inte heller alltid en objektiv bild av svettningsgraden och huruvida patienten kvalificerar sig för en ny botulinumtoxinbehandling. Andra metoder som kvantifierar svettningens grad kan vara dyra och tidskrävande och därför inte lämpa sig för det kliniska arbetet med patienter.

Därför är det nödvändigt med vidare klinisk forskning för att förbättra och effektivisera omhändertagandet och uppföljningarna av patienter med primär hyperhidros.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ; Botox Hyperhidrosis Clinical Study Group. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2002;147:1218-26.
2. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H; Hyperhidrosis Clinical Investigators Group. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2003; 139:731-6.
3. Lowe NJ, Glaser DA, Eadie N, Daggett S, Kowalski JW, Lai PY; North American Botox in Primary Axillary Hyperhidrosis Clinical Study Group. Botulinum toxin type A in the treatment of primary axillary hyperhidrosis: a 52-week multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:604-11.
4. Lowe NJ, Yamauchi PS, Lask GP, Patnaik R, Iyer S. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of palmar hyperhidrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Dermatol Surg*. 2002;28(9):822-7.
5. Vadoud-Seyedi J. Treatment of plantar hyperhidrosis with botulinum toxin type A. *Int J Dermatol*. 2004;43(12):969-71.