



Botoxbiverkningar

misstas för neuromuskulära sjukdomar och grumlar diagnostiken

Den ökande användningen av botox i kosmetiskt syfte ökar risken för nervgiftsrelaterade biverkningar, som kan misstas för neuromuskulär sjukdom. **Anna Rostedt Punga**, professor och överläkare, Institutionen för Neurovetenskap, Klinisk Neurofysiologi, Uppsala Universitet och Akademiska sjukhuset, uppmanar därför neurologer att fråga patienter med dessa symtom om de genomgått botoxbehandling.

Botulinumtoxin (botox) är ett ytterst potent nervgift som produceras av flera olika bakteriestammar, bland annat *Clostridium Botulinum*. Som behandlingsform är det framförallt botulinumtoxin A som används i låga doser för kosmetiskt och medicinskt bruk. Syftet med botoxbehandlingen är att minska muskelaktiviteten genom att hindra frisättningen av signalsubstansen acetylkolin, som krävs för muskelaktivering. Den förväntade farmakologiska effekten av botulinumtoxin är därmed lokal muskelsvaghet.

Botox anses generellt vara ett säkert läkemedel, förutsatt att det administreras i låga doser och genom korrekt intramuskulär injektion. Användning av olika botox-preparat har de senaste åren ökat nästan explosionsartat både inom neurologiska medicinska användningsområden, framför allt svår huvudvärk/migrän, dystoni, tortikollis, facialis-hemispasm och inom hud-/kosmetikbranschen för korrigerande av rynkor.

Inom kosmetikbranschen injiceras botox i ansiktets mimiska muskler, vilket minskar möjligheten att till exempel forma en bekymmersrynka i pannan. **Den ökande och alltmer spridda användningen av botox främst i kosmetiskt syfte leder dock till att riskerna ökar för nervgiftrelaterade biverkningar, som liknar de symtom som uppstår vid neuromuskulära sjukdomar.**

SPRIDNINGSRELATERADE BIVERKNINGAR AV BOTOXINJEKTIONER I ANSIKTMUSKLER

De ansiktsmuskler som ofta sprutas med botox inom kosmetisk användning är flera men de vanligaste användningsområdena inom kosmetikområdet är följande [se figur 1, modifierad från Alimohammadi & Punga, 2017]:

1) Korrigerande av den så kallade "bekymmersrynkan" i glabella-området genom injektion i procerus- och corrugator-muskeln.

- 2) Horisontella rynklinjer i pannan som orsakas av spänning i frontalmuskeln.
- 3) "Kråksparkar" som omger laterala delen av ögonen på grund av spänning i orbicularis-oculi-muskeln.
- 4) Rynkor kring munnen som beror på spänning i orbicularis-oris-muskeln.

Dessa kosmetiska indikationer har expanderat avsevärt efter 2002, då FDA i USA godkände botox för tillfällig korrigerande av den så kallade bekymmersrynkan i glabella.

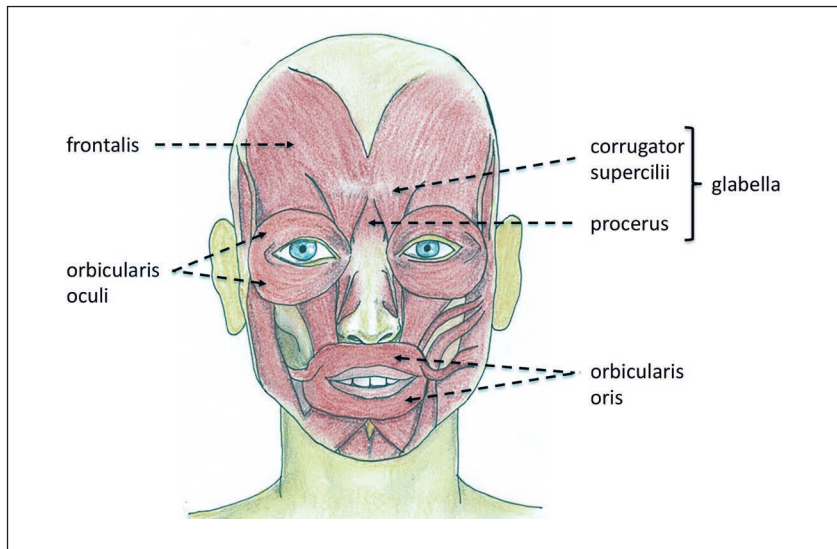
Spridning av botox till muskler både nära och långt ifrån injektionsplatsen kan leda till kliniska symtom som liknar neuromuskulära sjukdomar, framför allt hängande ögonlock, sväljnings-svårigheter, svaghet i munmuskler, svaghet i nacken med mera. De allvarligaste biverkningarna, som kommer timmar till veckor efter botoxinjektion, inkluderar

rar allergisk reaktion, sväljnings- och andningsproblem och uttalad muskelsvaghet i hela kroppen, framför allt vid hög dos eller hos personer med andra sjukdomar. En systematisk genomgång av kliniska studier som utvärderade säkerheten av botox inom kosmetikbranschen rapporterade hängande ögonlock hos cirka 3 procent, ögonrelaterade symptom hos cirka 3 procent med mera, vilka sedan gick över spontant.² Dessa mer akuta biverkningar är dock ofta dosberoende och beror på spridningen, framför allt till nack- och svalgmuskler vid injektioner i hals-/nackområdet.³ Den mer kroniska muskelförsvagande effekten sitter normalt i mellan 3–6 månader, men kan sitta i längre och riskerar att bli permanent, framför allt vid upprepade injektioner i samma muskel. Vad som också är viktigt att påtala är att samtliga studier på kosmetisk behandling med botox maximalt har 3 års uppföljning. Det innebär att långtidsstudier på säkerhet och biverkningar därmed saknas.

NEUROFYSIOLOGISKA METODER KAN MÄTA EFFEKTEN AV BOTOX

Inom klinisk neurofysiologi finns det flera metoder som kan mäta den förväntade muskelparalyserande effekten samt den tappade nervförsörjningen av muskeln (så kallad *denervation*) efter botoxinjektion i ansiktsmuskler. Vid elektrisk stimulering av den motoriska nerven till en ansiktsmuskel som injicerats med botox ses ett förväntat minskat sammansatt muskelsvar.⁴ Elektromyografi (EMG) av ansiktsmuskler kan påvisa denervation från cirka 2 veckor efter botoxinjektion.⁴ En ännu känsligare undersökning, singel-fiber EMG (SFEMG), kan mäta störd neuromuskulär signalering på detaljnivå. I en studie där endast corrugator-muskeln på ena ansiktshalvan injicerades med botox uppmätte SFEMG störd neuromuskulär signalering även i andra ansiktshalvans pannmuskel, vilket bekräftar spridning från ena ansiktshalvan till den andra.⁵

En viktig aspekt avseende botoxbehandling av de små ansiktsmuskulerna är att dessa muskler är mer känsliga för denervation på grund av störd neuromuskulär signalering än muskler i andra delar av kroppen.⁶ I praktiken innebär detta att det således finns en större



Figur 1: Schematisk illustration av de ansiktsmuskler som ofta injiceras med botulinumtoxin A, primärt i kosmetiskt syfte. Initialt målad av Dr Maarika Liik.

risk för att upprepad långtidsanvändning av botox i ansiktsmuskulerna leder till komplett muskelförtvining. En randomiserad studie undersökte muskelsvaret i glabellamuskulerna efter en enda injektion av botox. Den minskning av muskelsvaret som sågs strax efter injektionen höll i sig ända fram till 6 månader efter injektionen med muskelvärden kring 60 procent av de som uppmättes från början och med ännu lägre värden hos patienter som fått en större botoxvolymer.⁷

SYMPTOMEN SOM LIKNAR DE VID NEUROMUSKULÄRA SJUKDOMAR

De senaste åren har vi vid Klinisk Neurofysiologi, Akademiska sjukhuset, i Uppsala fått ett ökande antal remisser på patienter med frågeställning neuromuskulär sjukdom, främst från neurologläkare i hela Region Uppsalas upptagningsområde, som vi sett beror på tidigare botoxbehandling.⁸ Frågeställningarna inkluderar främst motorneuronsjukdom (amyotrofisk lateralskleros, ALS), myasthenia gravis (MG) och myopati. De flesta av dessa patienter har haft debutsymtomet ensidigt hängande ögonlock, ibland med tillägg av dubbelseende, vilket naturligt för tankarna till den autoimmuna sjukdomen MG. Vid MG orsakar antikroppar, huvudsakligen riktade mot acetylkolinreceptorn, muskeltrötthet och just ögonmuskeltrötthet i form av hängande ögonlock och dubbelseende. En av de känsligaste

undersökningarna för att ställa diagnosen MG är just SFEMG, med påvisande av störd neuromuskulär signalering i orbicularis oculi- eller frontalmuskeln [figur 1]. Hos flera av dessa patienter har vi sett en klinisk bild som inte överensstämmer med de onormala SFEMG-fynden. På direkt fråga till patienterna har det då framkommit att de i de flesta av fallen fått botoxinjektion på kosmetisk indikation vid privata hudkliniker. I åtminstone ett av fallen hade patienten med MG-frågeställning, på grund av hängande ögonlock och dubbelseende, behandlats i flera år med botoxinjektioner på en privat "huvudvärksklinik". I ett fall var frågeställningen bulbär ALS, och patienten genomgick extensiv utredning i flera månaders tid på öron-näsa-hals-kliniken och neurologkliniken med svalgröntgen, magnetröntgen av hjärnan med mera innan hon kom till neurofysiologisk undersökning. Det framkom då att hennes symptom i form av sväljningssvårigheter, nacksvaghet och dryga 11 kg viktnedgång hade debuterat cirka 10 dagar efter att hon fått botoxinjektioner i ansiktsmuskulerna hemma hos en sköterska. Vid ALS är det diagnostiska målet med EMG-undersökningen att påvisa tecken på nedre motorneuron-skada, vilket inkluderar denervation på EMG. Om man erhållit höga botoxdoser i ansikts-/halsmuskler kommer man att kunna se denervation och andra onormala fynd i dessa muskler samt omkringliggande muskler, vil-

ket gör den neurofysiologiska diagnosen väldigt svår. Dessutom nämndes inte att patienterna erhållit botox på remissen i något av dessa fall.

STOR OKUNSKAP HOS PATIENTER OM SAMBANDET MELLAN BOTOX OCH ANSIKTMUSKELSVAGHET

På direkt fråga från undersökande neurofysiolog har flera av patienterna svarat att de inte visste om eller förstod att de fick behandling med ett nervgift. Även om patienterna visste om att de fått botox kunde de oftast inte själva göra kopplingen mellan muskelsymtomen och botoxinjektionen de fått. Andra patienter har gått tillbaka till den läkare/sjuksköterska som injicerat botox och frågat om deras symtom från ansiktet kan bero på botox, varpå behandlaren nämnde att det inte kunnat finnas något samband mellan svaghet i ansiktsmuskler och deras botox-behandling. De flesta neurologer är fullt medvetna, åtminstone i teorin, om de muskelverknningar och biverknningar som kan orsakas av botox, men problemet är att patienterna inte nämner att de fått botox i kosmetiskt syfte och neurologerna har inte heller efterfrågat detta. Förutom hudkliniker, där injektioner oftast ges av sköterskor, har det framkommit att injektioner ges på samma indikationer under så kallade "botox-partyn", där en sköterska erbjuder botox hemma hos sig själv eller hos någon av patienterna. Det finns således en stor okontrollerad botox-användning, som inte alltid dokumenteras, vare sig doser eller preparat, och patienterna kan inte själva redogöra för vad som givits och i vilka muskler. Om botoxbiverknningar misstänks är det dessutom mycket svårt att som undersökande neurolog eller neurofysiolog få tag på journaluppgifter angående de injektioner som gjorts, eftersom det ofta är en kringresande konsultsköterska som då och då kommer till hudkliniken och ger injektioner på regelbunden basis.

NEUROLOGER BÖR FRÅGA PATIENTER MED NEUROMUSKULÄRA SYMTOM OM DE FÅTT BOTOX!

Ovanstående problematik och de ökande fallen som fått neuromuskulära biverknningar efter botox har gjort att patienter som kommer för neuromuskulär utredning på Klinisk Neurofysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, rutin-

mässigt tillfrågas om de fått botox. Problemet är att om en patient kommer med frågeställningen MG och vi hittar onormal neuromuskulär signalering på SFEMG kan vi ändå inte säkert ställa diagnosen MG ifall patienten tidigare fått botox. Vi behöver då följa patienten över tid för att se att de onormala fynden minskar. Det är av största vikt att neurologer runt om i Sverige rutinmässigt börjar fråga patienter med neuromuskulära symtom från ansikte och halsregion om de fått botox tidigare. Om detta inte sker riskerar patienter att få fel diagnos, eftersom fynd på EMG och SFEMG kan likna de vid vissa neuromuskulära sjukdomar, när de i själva verket istället beror på akuta eller kroniska effekter av botox. Med tanke på att den relativt okontrollerade kosmetiska användningen av botox ökar mest, är det mycket viktigt att efterfråga botox-behandling på samma sätt som man efterfrågar vilken annan medicinering som helst. Om detta inte sker finns risken att patienter får genomgå onödiga diagnostiska utredningar, som tar onödiga vårdresurser i anspråk, får fel diagnos och i förlängningen även riskerar att få felaktig medicinering.

De patienter som vi sett på Klinisk Neurofysiologi i Uppsala är sannolikt toppen av ett isberg. Vi behöver runt om i Sverige få upp ögonen för dessa relativt unga, oftast kvinnliga, patienter med neuromuskulära symtom som beror på botoxbiverknningar och inte neurologiska sjukdomar.



ANNA ROSTEDT PUNGA
Professor; Överläkare, Institutionen för Neurovetenskap, Klinisk Neurofysiologi, Uppsala Universitet och Akademiska sjukhuset
anna.rostedt.punga@neuro.uu.se

REFERENSER

1. Alimohammadi M, Punga AR. Neurophysiological Measures of Efficacy and Safety for Botulinum Toxin Injection in Facial and Bulbar Muscles: Special Considerations. *Toxins (Basel)* 2017; 9(11). Epub 2017/10/31. doi: 10.3390/toxins9110352. PubMed PMID: 29084148; PubMed Central PMCID: PMC5705967.

2. Cavallini M, Cirillo P, Fundaro SP, Quartucci S, Sciuto C, Sito G, et al. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. *Dermatol Surg* 2014; 40(5):525-36. Epub 2014/03/01. doi: 10.1111/dsu.12463. PubMed PMID: 24575858.

3. Eleopra R, Tugnoli V, Caniatti L, De Grandis D. Botulinum toxin treatment in the facial muscles of humans: evidence of an action in untreated near muscles by peripheral local diffusion. *Neurology* 1996; 46(4):1158-60. Epub 1996/04/01. doi: 10.1212/wnl.46.4.1158. PubMed PMID: 8780112.

4. Alimohammadi M, Andersson M, Punga AR. Correlation of botulinum toxin dose with neurophysiological parameters of efficacy and safety in the glabellar muscles: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Acta Derm Venereol* 2014; 94(1):32-7. Epub 2013/08/27. doi: 10.2340/00015555-1647. PubMed PMID: 23975053.

5. Punga AR, Eriksson A, Alimohammadi M. Regional diffusion of botulinum toxin in facial muscles: a randomised double-blind study and a consideration for clinical studies with split-face design. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(8):948-51. Epub 2015/03/15. doi: 10.2340/00015555-2093. PubMed PMID: 25766591.

6. Punga AR, Lin S, Oliveri F, Meinen S, Ruegg MA. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Exp Neurol* 2011; 230(2):207-17. Epub 2011/05/14. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.018. PubMed PMID: 21565192.

7. Punga AR, Alimohammadi M, Fagrell D, Nyberg F, Rees D, Wong C. A Randomized, Comparative Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Injection Volumes of AbobotulinumtoxinA in Treatment of Glabellar Lines. *Dermatol Surg* 2016; 42(8):967-76. Epub 2016/07/12. doi: 10.1097/DSS.0000000000000805. PubMed PMID: 27399956; PubMed Central PMCID: PMC5414763.

8. Punga AR, Liik M. Botulinum toxin injections associated with suspected myasthenia gravis: An underappreciated cause of MG-like clinical presentation. *Clin Neurophysiol Pract* 2020; 5:46-9. Epub 2020/03/07. doi: 10.1016/j.cnp.2020.01.002. PubMed PMID: 32140629; PubMed Central PMCID: PMC7044641.