

Botulinum Toxin A as treatment of choice for focal hyperhidrosis and hyperkinetic wrinkles

Botulinumtoxin A als Therapie der Wahl bei fokaler Hyperhidrose und mimischen Falten

Christina Rab, Dirk Meyer-Rogge, Ellen Meyer-Rogge, Karlsruhe

Schlüsselwörter

Botulinumtoxin-A, Hyperhidrose, hyperkinetische Falten

Key Words

Botulinum toxin A, hyperhidrosis, hyperkinetic wrinkles

Zusammenfassung

Botulinumtoxin A hat sich im Laufe der Zeit als wirksamer und sicherer Wirkstoff zur Behandlung der fokalen Hyperhidrose und der mimischen Falten erwiesen. Das geringe Spektrum von Nebenwirkungen und die einfache Handhabung machen eine breite Anwendung möglich. Bestimmte Grundsätze müssen allerdings eingehalten werden, um einen optimalen Therapieerfolg bei gleichzeitig größtmöglicher Sicherheit gewährleisten zu können.

Summary

Botulinumtoxin A has been proven to be effective and safe in focal hyperhidrosis and hyperkinetic wrinkles. Easy handling and limited adverse side effects allow a broader usage. Nevertheless, there is a need to keep to some basic rules to ensure an optimal therapeutic outcome and a very good safety profile.

Einführung

In den zurückliegenden 20 Jahren hat sich Botulinumtoxin A zu einem vielseitig einsetzbaren Arzneimittel entwickelt. Zugelassen wurde der Wirkstoff in den 80er Jahren für fokale Dystonien (z. B. die cervikale Dystonie), fokale Muskelspasmen (Blepharospasmus, Spitzfußstellung bei frühkindlicher Cerebralparese, facialer Spasmus) und für die primäre Hyperhidrose. Dafür gibt es in Deutschland drei pharmazeutische Produkte, die als wirksamen Bestandteil Botulinumtoxin A enthalten: Botox®, Dysport® und Xeomin®. Im Jahr 2006 wurde den beiden Produkten Dysport® sowie Vistabel® mit dem Wirkstoff Botulinumtoxin A die Zulassung für die Behandlung der mimischen Glabella-Falten erteilt. Die als Arzneimittel zugelassenen Produkte werden für die Behandlung der mittleren bis stark ausgeprägten vertikalen Falten zwischen den Augenbrauen (Glabellafalten) bei Erwachsenen eingesetzt.

Der Wirkstoff

Botulinumtoxin wird von dem anaeroben Bakterium Clostridium botulinum gebildet. Es handelt sich um ein Proteinkomplex aus mehreren Bestandteilen, darunter auch ein Neurotoxin. Man unterscheidet beim Botulinumtoxin sieben Serotypen A bis G. Bereits 1973 wurde Botulinumtoxin A von dem Ophthalmologen A. Scott therapeutisch zur Behandlung des Schielens (Strabismus) eingesetzt. Erste kosmetische Behandlungen folgten dann ab 1985. Im Jahr 1987 behandelte Dr. Jean Carruthers die Glabellafalten (Zornesfalten) mit Botulinumtoxin A, 1989 folgte die Zulassung für medizinische Indikationen in Kanada. 1995 wurde die Behandlung der Hyperhidrosis erstmals publiziert. Im Jahre 2001 wurde der Wirkstoff dann auch für kosmetische Behandlungen unter dem Handelsnamen BOTOX Cosmetic® in

Kanada zugelassen. In Deutschland ist Botulinumtoxin A Arzneimittel für kosmetische Indikationen seit April 2006, wobei hier zwei Präparate von verschiedenen Herstellern mit den Handelsnamen Vistabel® und Dysport® die Zulassung erhalten haben. Botulinumtoxin A hemmt selektiv die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin an der Kontaktstelle von Nerven- und Muskelfasern sowie von Nervenfasern und Schweißdrüsen (synaptischer Spalt). Der Wirkstoff wird über einen Zeitraum von ca. zwei bis drei Tagen nach der Injektion proteolytisch gespalten und inaktiviert. Die Nervenendigungen erhalten nach ca. 4–6 Monaten ihre ursprüngliche Funktion vollständig zurück.

Botulinumtoxin A Therapie bei Hyperhidrose

Unter Hyperhidrose versteht man eine übermäßige Schweißproduktion der ekkrinen Schweißdrüsen. Man unterscheidet die generalisierte Hyperhidrose, die den gesamten Körper betrifft und hormonelle oder neurologische Ursachen haben kann von der lokalisierten, fokalen Hyperhidrose, bei der sich keine Grunderkrankung feststellen lässt. Die lokalisierte Hyperhidrose betrifft vorwiegend Achseln, Handflächen und Fußsohlen.

Indiziert ist eine Behandlung der fokalen Hyperhidrose mit Botulinumtoxin A dann, wenn andere konservative Therapiemöglichkeiten wie die lokale Applikation von Metallsalzen (z. B. Aluminiumchlorid), die systemische Gabe von Anticholinergika (z. B. Vagatin®, Sormodren®) oder physikalische Methoden (wie die Leitungswasser-Iontophorese) versagen oder nicht vertragen werden. Aluminiumchloridhaltige Externa führen oft zu Hautreizungen, Salbeipräparate und Eichenrindenextrakte sind nur bei leichten Formen effektiv, orale Anticholinergika haben meist ausgeprägte Nebenwirkungen und die

Iontophorese ist zwar eine wirksame Therapie vor allem bei palmo-plantarer Hyperhidrose, aber mit erheblichem Zeitaufwand verbunden und dadurch nur bedingt durchführbar [2]. Alternativ können operative Verfahren in Erwägung gezogen werden wie z. B. die Sympathektomie (Durchtrennung der sympathischen Nervenfasern), die Kürettage oder Exzision der Schweißdrüsen im Bereich der Axillen. Die invasiven Eingriffe weisen allerdings eine hohe Komplikationsrate auf sowie eine nicht zu vernachlässigende Rezidivrate [4].

Besteht bei einem Patienten die Indikation zur Behandlung mit Botulinumtoxin A, wird mit Hilfe des Minorschen Schweißtests die genaue Ausdehnung der Lokalisation des hyperhidrotischen Areal bestimmt. Dabei wird zunächst eine jodhaltige Lösung (Lugolsche Lösung) und anschließend Weizenstärke in Pulverform auf die Haut im Axillenbereich aufgetragen. An Stellen mit erhöhter Schweißbildung tritt eine Violett-Verfärbung auf. Eine weitere Methode zur quantitativen Messung der Hyperhidrose stellt die gravimetrische Messung der Schweißmenge dar. Hierbei wird mit Hilfe von saugfähigem Papier (Löschpapier, Kaffeefilter) die Schweißmenge pro 5 Minuten gemessen. Werte größer als 50mg/5 min pro Seite bei Zimmertemperatur weisen auf eine übermäßige Schweißbildung hin [9]. Anschließend injiziert man Botulinumtoxin A intrakutan in gleichmäßigen Abständen von ca. 0,5–1,0 cm. Die Achseln sollten für die Behandlung rasiert sein. Zur Therapie der Hyperhidrosis axillaris benötigt man für beide Axillen ca. 100 IE Botulinumtoxin A. Die Wirkung einer Botulinumtoxin-Behandlung tritt nach ca. zwei bis fünf Tagen ein, die maximale Wirkung ist nach ca. zwei Wochen erreicht. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine Kontrolle erfolgen. Nach Wiederholung des Minorschen Schweißtestes können einzelne Stellen, die noch eine Schweißbildung aufweisen, nachbehandelt werden.

Die Wirkdauer schwankt üblicherweise zwischen vier und acht Monaten. Botulinumtoxin A kann wiederholt injiziert werden, wenn die Wirkung der vorangegangenen Behandlung nachgelassen hat. Es wird jedoch empfohlen, einen Abstand von ca. vier Monaten zwischen den Behandlungen einzuhalten [1].

Kontraindikationen für eine Behandlung sind eine Überempfindlichkeit gegen Botulinumtoxin A, Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung (Myasthenia gravis und andere Erkrankungen, die mit einer Muskelschwäche einhergehen: z. B. Lambert-Eaton-Syndrom), ausgeprägte Motoneuronenerkrankungen oder Myopathien [1,2,3]. Botulinumtoxin sollte nicht in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit appliziert werden, da hierzu ausreichende Erfahrungswerte fehlen. Nebenwirkungen, die ebenso wie die erwünschte Wirkung reversibel sind, werden äußerst selten beobachtet. Es können Reaktionen an den Injektionsstellen auftreten (z. B. Hämatome, Schmerzen und lokale Infektionen), Schwäche und Schmerzen der abhängigen Muskeln, Gelenksbeschwerden, Juckreiz, Magen-Darm-Beschwerden oder grippeartige Symptome sind möglich. Bei der sekundären Hyperhidrose (Hyperthyreose, Phäochromocytom oder hormonelle Erkrankungen) findet Botulinumtoxin keine Anwendung. Vor einer Therapie muss eine Grunderkrankung als Ursache der Hyperhidrose ausgeschlossen werden.

Botulinumtoxin A Therapie bei Falten

Die faltenglättende Eigenschaft des Botulinumtoxins wurde als Nebenwirkung bei der Behandlung von Patienten mit Blepharospasmus (Lidkrämpfe) beobachtet. Mittlerweile wird das Botulinumtoxin

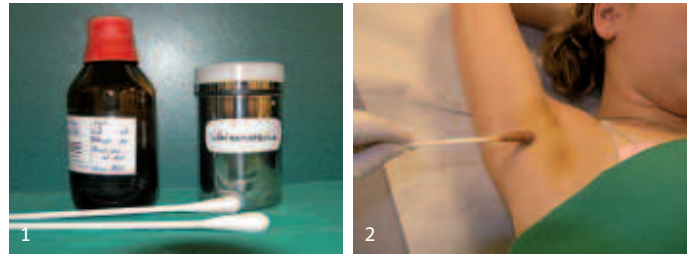


Abb. 1: Weizenstärke + Jodlösung (lugol'sche Lösung)

Abb. 2: 18-jährige, weibliche Patientin, Auftragen von lugol'scher Lösung



Abb. 3: 18-jährige, weibliche Patientin, nach Auftragen von lugol'scher Lösung und Weizenstärke

Abb. 4: 18-jährige, weibliche Patientin, lugol'sche Lösung + Schwitzen nach 5–10 Minuten

weltweit auch in der ästhetischen Dermatologie mit großem Erfolg eingesetzt. Hierbei handelte es sich in Deutschland um einen Off-Label-Use, bis Botulinumtoxin A seit 2006 zur Therapie der mittleren bis tiefen Glabellafalten als Arzneimittel zugelassen wurde. Die Gesichtsfalten sind einerseits Folge des natürlichen Alterungsprozesses der Haut, andererseits entstehen sie vermehrt in Bereichen, die von der mimischen Muskulatur stark beansprucht werden: zwischen den Augenbrauen (sog. „Zornesfalte“), an der Stirn, an den seitlichen Augenpartien (sog. „Krähenfüße“), perioral (senkrechte Falten an der Oberlippe) oder am Hals. Diese feinen, kleinen Muskeln befinden



Abb. 5: 25-jährige Patientin vor Botox

Abb. 6: 25-jährige Patientin 2 Wochen nach Botox Glabella

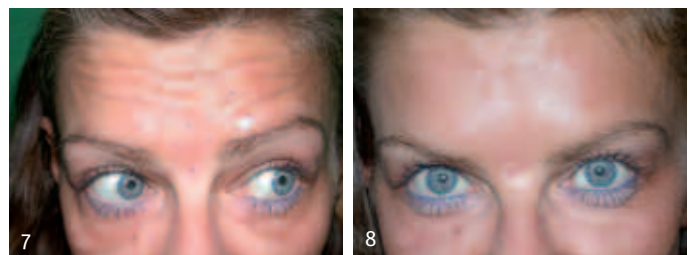


Abb. 7: 48-jährige Patientin vor Botox

Abb. 8: 48-jährige Patientin 2 Wochen nach Botox Stirn + Glabella

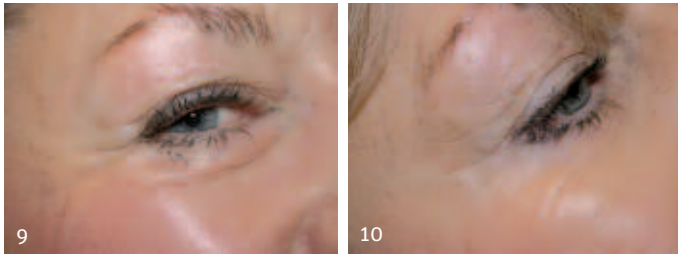
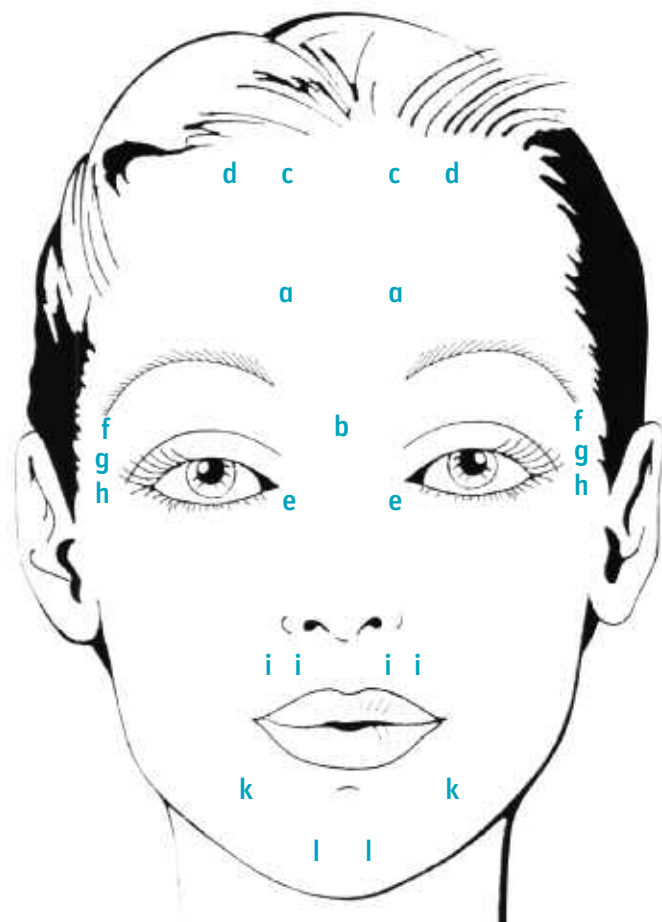


Abb. 9: 59-jährige Patientin vor Botox

Abb. 10: 59-jährige Patientin 2 Wochen nach Botox Augen lateral

sich unter der Haut und werden oft unbewusst eingesetzt. Die Entstehung der Falten ist individuell unterschiedlich und hängt von verschiedenen Faktoren ab: von der individuellen Veranlagung, den äußeren Einwirkungen (z. B. Sonnenlicht) und den Lebensgewohnheiten (z. B. Zigarettenrauch).

Bei störenden Gesichtsfalten gibt es unterschiedliche Verfahren zur Faltenreduktion, so dass die Indikation zur jeweiligen Therapie von dem behandelnden Arzt gestellt wird. Hierbei müssen die unterschiedlichen Verfahren der Faltenreduktion (Botulinumtoxin, Filler, diverse Peeling-Verfahren, chirurgische Eingriffe) gegeneinander abgewogen werden und gegebenenfalls einzelne Therapieverfahren miteinander kombiniert werden. Besteht die Indikation zur Therapie mit Botulinumtoxin, werden unter Anspannung der Gesichtsmuskeln im betreffenden Areal die unterschiedlichen mimischen Muskeln in



ihrer Wirkung und Stärke begutachtet und abhängig von der Ausprägung der Muskelaktivität Injektionspunkte und Dosis festgelegt: (s. auch Gesichtsbild):

(a)	M. corrugator	5–10 Einheiten
(b)	M. procerus	5–7 Einheiten
(c)	M. frontalis	2–5 Einheiten
(d)	M. frontalis	2–5 Einheiten
(e)	M. nasalis	je 2 Einheiten
(f), (g), (h)	M. orbicularis oculi	2–4 Einheiten
(i)	M. orbicularis ori	1–2 Einheiten
(k)	M. depressor anguli oris	2–3 Einheiten
(l)	M. mentalis	3–5 Einheiten

Sehr gute Ergebnisse werden im Bereich der Zornesfalten (Glabella-falten), der Blinzelfältchen (Krähenfüße) und der Nasenfältchen mit Botulinumtoxin erzielt. Ebenfalls gut zu behandeln sind Stirnfalten und Falten am Kinn. Auch bei Mundwinkelfalten, Oberlippenfältchen, Hals- und Dekolleteefalten kann Botulinumtoxin erfolgreich eingesetzt werden [6]. Vor der Injektion besteht die Möglichkeit bei stark schmerzempfindlichen Patienten mit Hilfe eines Lokalanästhetikums (z. B. EMLA®-Creme) die Haut oberflächlich zu betäuben. In den behandelten Arealen kommt es drei bis fünf Tage nach den Injektionen zum Schwächerwerden der Muskelaktivität. Das Wirkmaximum wird nach ca. zwei Wochen erreicht. Im Folgenden glätten sich die Hautfalten über den behandelten Muskelpartien. Die Wirkdauer beträgt zwischen vier und sechs Monaten [4].

Kontraindikationen sind auch hier die Unverträglichkeit gegenüber Botulinumtoxin A, neuromuskuläre Erkrankungen oder Gerinnungsstörungen. Zusätzlich sollte auf die Einnahme von Aminoglykosid-Antibiotika verzichtet werden, dadurch wird die Wirksamkeit von Botulinumtoxin erhöht [5]. Die gleichzeitige Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten oder Acetylsalicylsäure (Aspirin®), von Vitamin E, Ginko oder Knoblauch kann zu kleinen Hämatomen (Blutergüsse) an den Einstichstellen führen. In der Schwangerschaft und während der Stillzeit sollte aus Mangel an Erfahrungswerten auf Botulinumtoxin-Injektionen verzichtet werden [11].

Nebenwirkungen, die bei unsachgemäßer Injektion auftreten können, beruhen auf der Schwächung von mimischen Muskeln in falsch behandelten Arealen und sind reversibel. Nach Behandlung der Glabellafalten beispielweise kann es zu einem herabhängenden Oberlid oder einem Herabhängen der inneren Anteile der Augenbrauen kommen, wenn die Injektionsstellen nicht genau gewählt wurden und somit benachbarte Muskelgruppen mit eingeschlossen werden. Bei Patienten mit nicht ausreichendem Tonus des inferioren M. orbicularis oculi (Schaubild s. Punkte f, g, h) kann die Haut am Unterlid auch nach korrekt durchgeführter Therapie der Krähenfüße geringfügig nach unten und innen absinken. Es entsteht der Eindruck von „Pseudo-Tränensäcken“. Dieser Effekt bildet sich meist innerhalb von 2–3 Wochen zurück [7]. Bei gleichzeitigen Behandlung der Zornesfalten und der Krähenfüße kann es zu einem Überwiegen des M. frontalis (Schaubild s. Punkte c und d) kommen. Es kommt zu einer seitlich hochgezogenen „Mephisto-Augenbraue“. Dieser Effekt ist mit einer Nachinjektion von 1 bis 2 Einheiten Botulinumtoxin in den lateralen Anteil des M. frontalis einfach zu korrigieren [7]. Ferner kann es zu kleinen Hämatomen (Blutergüsse) an den Einstichstellen kommen, die innerhalb von drei bis fünf Tagen verschwinden. Am Tag der

Behandlung kann es in einzelnen Fällen zu Kopfschmerzen kommen [10]. Längerfristig wird häufig beobachtet, dass Kopfschmerz-Patienten ihre Schmerzen aufgrund der Entspannung der mimischen Muskulatur im Stirnbereich verlieren. Die umfangreiche Erfahrung mit Botulinumtoxin zeigt auch eine gute Langzeitsicherheit dieser Therapieform. Carruthers et al. (2004) analysierten retrospektiv Daten von Patienten, die mindestens zehn kosmetische Injektionen erhalten hatten (n = 59) und durchschnittlich 6 Jahre lang beobachtet wurden. 99 % der 853 Behandlungssitzungen verliefen ohne Nebenwirkungen [8].

Schlussfolgerungen

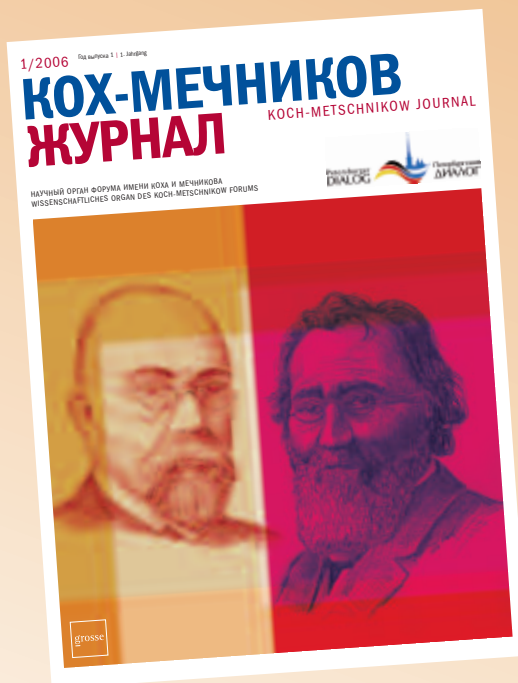
Zur Anwendung von Botulinumtoxin A liegen gute praktische Erfahrungen sowie evidenzbasierte Daten vor. Betroffene Patienten können bei richtiger Indikationsstellung wirksam und sicher behandelt werden. Die Behandlung mit Botulinumtoxin ist sowohl bei der Therapie der fokalen Hyperhidrose als auch bei der Behandlung von Falten ein einfaches, sicheres und minimal-invasives Verfahren.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ellen Meyer-Rogge
Kaiserstraße 231.233
76133 Karlsruhe
www.meyer-rogge.de

Literatur:

- 1 Bäcker M, Szeimies R-M (2005) Intrakutane Injektionen mit Botulinumtoxin A: Wirksame Hilfe bei Hyperhidrose. *Aesthetic Tribune* 11.
- 2 Carruthers A, Carruthers J (2004) Long-Term Safety Review of Subjects Treated With Botulinum Toxin Type A for Cosmetic Use. PO2.18 European Academy of Dermatology and Venerology, 13th Congress, 17th-21th November 2004 Florence, Italy.
- 3 Fritz K (2005) Botulinumtoxin A bei genuiner Hyperhidrose. *MÄC* 4: 34-37.
- 4 Fritz K, Fackel N (2003) Botulinumtoxin in der Behandlung mimischer Falten. *Aktuel Dermatol* 29: 33-42.
- 5 Heckmann M (2006) Primäre Hyperhidrosis: Mit Botulinumtoxin das Schwitzen auf Dauer stoppen. *Dt Derm* 3: 171-174.
- 6 Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H (2003) Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months. *Arch Dermatol* 139: 731-736.
- 7 Shelley WB, Talanin NY, Shelley ED (1998) Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 38: 227-229.
- 8 Stolman LP (1998) Treatment of hyperhidrosis. Botulinum toxin in the treatment of hyperkinetic lines. *Dermatol Clin* 16: 863-867
- 9 Sommer B, Bergfeld D (2005) Sanfte Schönheit: Faltentherapie mit Botox und Co. Trias Verlag, Stuttgart.
- 10 Sommer B, Sattler G (2003) Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin. 2. Auflage Blackwell Verlag, Berlin.
- 11 Wollina U, Konrad H (2005) Managing adverse events associated with botulinum toxin A: A focus on cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol* 6: 141-150.



KOCH-METSCHNIKOW JOURNAL

Nach der ersten Ausgabe, erschienen im Dezember 2006, erscheint ab Mai 2007 im Grosse Verlag Quartalsweise das Koch-Metschnikow Journal als Organ des Koch-Metschnikow-Forums.

Unter der Schirmherrschaft des St. Petersburger Dialogs (begründet von Wladimir Putin und Gerhard Schröder) und als Partner des Deutsch-Russischen-Forums ist der Hauptzweck des „KMF“ die Förderung der Zusammenarbeit im gesamten medizinischen Bereich zwischen der Russischen Föderation und der Bundesrepublik Deutschland. Das KMF wird zunächst seine Arbeit auf folgenden Feldern beginnen: Infektionskrankheiten, insbesondere Hepatitis, HIV/AIDS und Tuberkulose, Qualitätskontrolle in der Infektionsdiagnostik, e-Health, Hämatologie und Transfusionsmedizin sowie Dermatologie.

Frequenz: Quartalsweise
Abonnement: € 24,- zzgl. € 8,- Versand

Ein Ansichtsexemplar kann beim Verlag angefordert werden.



Grosse Verlag
Brandenburgische Straße 18, 10707 Berlin
Telefon: +49 30/88 67 49-0, Fax: +49 30/88 67 49-99
info@grosse-verlag.de, www.grosse-verlag.de