

1/2018 Februar

C 14118

derm

Praktische Dermatologie



omnimed
www.omnimedproduction.de

Wirkdauer von Botulinum in der Ästhetischen Medizin bei regelmäßiger Anwendung. Kürzer oder länger? Literaturrecherche und eigene Erfahrungen

Isabel Ott, C. Raulin

Summary

In this article, the current study situation and own experiences about the effectiveness and effect duration of botulinum toxin after repeated applications are presented and discussed. Except in the rare case of antibody formation, repeated injections seem to prolong the duration of action. The population's knowledge about the effects and side effects of botulinum is very divergent. Patients, who have already undergone a botulinum treatment, have a more positive attitude towards the use.

Keywords

Botulinum toxin, effect duration, antibody formation.

Zusammenfassung

In diesem Artikel werden die aktuelle Studienlage und eigene Erfahrungen zur Wirksamkeit und -dauer von Botulinum nach wiederholten Anwendungen dargestellt und diskutiert. Außer im seltenen Fall einer Antikörperbildung scheinen wiederholte Injektionen zu einer Verlängerung der Wirkdauer zu führen. Der Informationsstand der Bevölkerung zu Wirkungen und Nebenwirkungen von Botulinum ist sehr divergent, wobei Patienten, die bereits eine Botulinumbehandlung erfahren haben, dem Einsatz gegenüber deutlich positiver eingestellt sind.

Schlüsselwörter

Botulinum toxin, Wirkdauer, Antikörperbildung.

Einleitung

Für zwei Drittel der deutschen Frauen ist ihr äußeres Erscheinungsbild wichtig. Dabei fühlt sich nur weniger als die Hälfte auch attraktiv, laut einer Umfrage aus 2017 der Deutschen Gesellschaft für Ästhetische Botulinum und Filler Therapie (DGBT). 40% der befragten Frauen definieren attraktives Aussehen durch eine faltenfreie Haut. 3,6% der Teilnehmer haben sich bereits mindestens einmal mit Botulinum behandeln lassen. Wurde Botulinum bereits verwendet, ist die Bereitschaft, sich nochmals einer Behandlung zu unterziehen, sehr groß (67%) (1).

Die Umfrage zeigt jedoch, dass deutsche Frauen nach wie vor bezüglich der Faltentherapie mit Botulinum nicht gut informiert sind. So denken zum Beispiel zirka 70% der Befragten, dass die langfristige Wirkung von Botulinum nicht ausreichend erforscht ist und eine Behandlung sehr risikoreich sei (Abb.) (1). Fakt ist jedoch, dass es bereits seit Jahrzehnten in der Medizin eingesetzt wird und umfassende gesicherte wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen und es als »sehr sicheres Medikament« eingestuft wird (2).

Frauen die sich bereits einer Botulinum-Behandlung unterzogen haben, nehmen Botulinum positiver wahr und sind generell besser diesbezüglich informiert. Dennoch sind auch diesen Frauen die Fakten nicht immer bewusst. So denken laut der Umfrage der DGBT 22% der Frauen, die bereits mindestens einmal Botulinum angewendet haben, dass die Wirkung von Botulinum dauerhaft ist (Abb.). Leider ist diese jedoch begrenzt. Sowohl für ästhetische Indikationen als auch für viele andere Anwendungsgebiete – wie die fokale Hyperhidrose und neurolo-

gische Indikationen (z.B. Spastik) – sind wiederholte Injektionen nötig, um den Behandlungserfolg zu erhalten. Aufgrund der nachgewiesenen Zufriedenheit werden Botulinum-Injektionen somit häufig über mehrere Jahre wiederholt durchgeführt. Es stellt sich daher die berechtigte Frage, ob die Wirkdauer von Botulinum mit diesen wiederholten Injektionen zunehmen oder abnehmen kann.

Diskussion

Botulinum hemmt temporär die Freisetzung von Acetylcholin innerhalb der Nervenendigungen mittels Proteolyse von Fusionsproteinen, die an dessen Ausschüttung teilnehmen (3). Nach Beendigung seiner Wirkdauer wird Botulinum intraneural von zelleigenen Proteasen gespalten, wonach neue Fusionsproteine synthetisiert werden. Letztendlich wird wieder der Ausgangszustand hergestellt (4). Selbst bei wiederholten Anwendungen von Botulinum konnten keine persistierenden morphologischen Veränderungen nachgewiesen werden (5). Vorübergehend kann es zu einer Muskelatrophie kommen, die jedoch auch reversibel ist (6).

Bei bestimmten Indikationen ist eine Muskelatrophie beabsichtigt, wie zum Beispiel bei der Masseterhypertrophie. Hier konnte elektromyografisch vorübergehend ein vermindertes Muskelvolumen, sogar nach Rückgewinnung der Muskelfunktion, nachgewiesen werden (7).

Bei Studien über den Effekt von wiederholten Botulinum-Injektionen bei Faltenreduktion der Glabellaregion konnte beobachtet werden, dass bei den ersten Injektionen im Durchschnitt Abstände von drei bis vier Mo-

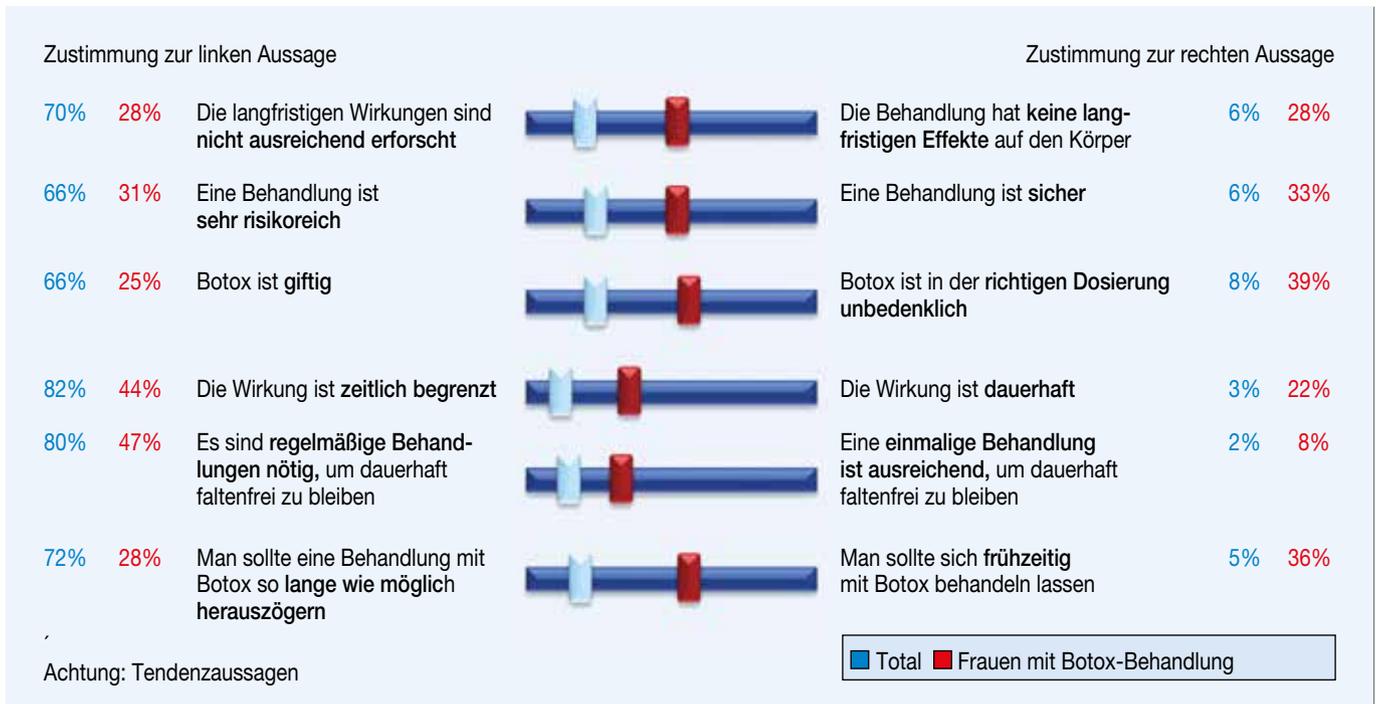


Abb.: Ansichten zur Behandlung mit Botulinum, Umfrage der DGBT. Welchen der folgenden Aussagen zur Behandlung mit Botox würden Sie eher zustimmen? Base: Botox n = 1.000/Botox-Behandlung n = 36* (* kleine Basis, Vorsicht bei der Interpretation) (mod. nach 1)

naten zwischen zwei Injektionen nötig waren, um den kosmetischen Effekt zu erhalten, während nach der 6. Injektion oder mehr die Abstände auf 7 Monate verlängert werden konnten (8, 9).

In ihrer Übersichtsarbeit inkludieren Gordon und Barron 44 Arbeiten über die Wirkdauer von Botulinum bei dessen Anwendung für verschiedene Indikationen (Achalasie, axilläre Hyperhidrose, verschiedene Dystonie-Arten, Spastik, Detrusor-Hyperaktivität, Faltenbehandlung, Migräne, Myokymie und Strabismus). 10 von diesen Studien konnten eine signifikante Verlängerung der Wirkdauer von Botulinum nach wiederholten Injektionen nachweisen (10).

Carruthers et al. konnten ihrer Studie eine Prolongation der Wirkdauer von Botulinum nach wiederholten Anwendungen für die Faltenreduktion beobachten. Die Botulinum-Injektionen fanden in Abständen von vier Monaten statt – über den Zeitraum von einem Jahr (11).

Bei der Anwendung für fokale Hyperhidrose konnten Lecoufflet et al. keine

Verminderung der Wirkdauer von Botulinum nachweisen (12). James et al. konnten eine längere Wirkdauer nach wiederholten Anwendungen beobachten (13). Schnider et al. konnten hingegen keine signifikante Veränderung der Wirkdauer bei wiederholten Injektionen beschreiben (14). Bei einer Studie über die Effektivität von Botulinum-Injektionen bei neurogener Detrusor-Hyperaktivität konnte keine signifikante Prolongation der Wirkdauer nach wiederholten Injektionen beobachtet werden (15).

Interessanterweise konnte sowohl bei der Anwendung von Botulinum bei Hyperhidrosis als auch bei der Faltenreduktion eine längere Wirkdauer bei Anwendung von höheren Botulinum-Dosen beobachtet werden (12, 16, 17). Wichtig ist deshalb, auch die Äquivalenzdosen von den verschiedenen Botulinum-Präparaten zu beachten. Bei den zwei gängigsten Botulinumtoxin-A-Präparaten, Abobotulinumtoxin A (Dysport®, Azzalure®) und Onabotulinumtoxin A (Botox®, Vistabel®), wird ein Konversionsfaktor von 2–2,5 Abobotulinumtoxin A versus 1 Onabotulinumtoxin A angenommen (18).

Wenn die klinische Wirkung bei wiederholten Behandlungen mit Botulinum abnimmt, sollte unter anderem auch an eine mögliche Antikörperbildung gedacht werden. Es wird vermutet, dass häufige und hochdosierte Injektionen die Bildung von Antikörpern fördern können. Auch eine hohe Gesamtdosis und eine hohe Konzentration an Humanalbumin, das als Stabilisator in den Botulinum-Präparaten verwendet wird, scheinen eine Rolle zu spielen (12, 19). Es wird eine globale Inzidenz von 0,3–6% von Antikörperbildung geschätzt (20), wobei es aktuell noch relativ wenig wissenschaftliches Material bezüglich der Antikörperbildung bei ästhetischen Anwendungen (wo deutlich niedrigere Dosen von Botulinum angewendet werden) gibt.

Bei der Behandlung von zervikaler Dystonie mit Botulinum konnte beobachtet werden, dass bei 3–5% der Patienten nach einer oder mehreren Behandlungen Antikörper auftraten. Bei anderen Indikationen, wie Spastik oder Faltenreduktion, konnten in der Literatur nur sehr selten Antikörper nachgewiesen werden (3, 19). In einer Studie mit 207 Patienten über die Be-

handlung mit Botulinum bei axillärer Hyperhidrose, konnten *Naumann* et al. einen möglichen Fall mit Antikörperbildung beschreiben (21).

In einer Studie mit 311 Patienten, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinum bei wiederholten Injektionen für die Faltenreduktion der Glabellaregion untersucht wurde, konnte nach 23 Monaten keine Tachyphylaxie beobachtet werden (22). *Torres* et al. beschreiben in ihrer Arbeit fünf Fälle, bei denen nach wiederholten Injektionen von Botulinum zur Faltenreduktion sekundäre Therapieversagen entstanden und Antikörper nachgewiesen werden konnten (20).

Es gibt verschiedene Theorien, die eine Verlängerung der Wirkdauer nach wiederholten Injektionen zu erklären versuchen. So wird diskutiert, dass bei wiederholten Anwendungen von Botulinum häufig bereits eine erneute Injektion stattfindet, bevor die Nervenendigung sich vollkommen zurückgebildet hat (23). Auch unsere Erfahrungen bestätigen, dass bei ästhetischen Anwendungen nicht gewartet wird, dass der Effekt von Botulinum komplett verschwunden ist. Viele Patienten lassen sich schon vor vollständigem Wirkungsnachlass erneut behandeln. Auf der anderen Seite kann nach Wiederherstellung der Muskelfunktion vorübergehend noch eine Muskelatrophie bestehen, sodass es zu einer stärkeren Wirkung kommen kann, wenn eine erneute Injektion stattfindet, während der Muskel noch atroph ist. Ein anderes Erklärungsmodell ist, dass bei wiederholten Injektionen andere zusätzliche neuromuskuläre Synapsen betroffen werden und es somit zu einer stärkeren und länger anhaltenden Wirkung kommt (8). *Lecouflet* et al. vermuten eine Verlangsamung der Wiederherstellung der Ausgangsstruktur der Axonterminale nach wiederholten Injektionen (12).

Fazit

Nach unserer eigenen persönlichen Erfahrung und der aktuellen Literaturre-

cherche kann eine gleichbleibende oder eher eine moderat zunehmende Wirkdauer nach wiederholten Injektionen von Botulinum beschrieben werden. Eine Abnahme der Wirkdauer – außer bei seltenen Fällen mit Antikörperbildung – ist eher unwahrscheinlich.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Botulinum und Filler Therapie e.V. (DGBT) (2017): Umfrage der DGBT zum Thema Schönheit im Alter in Deutschland. www.presseportal.de/pm/125678/3571977
2. Heckmann M, Rzany B (2002): Botulinumtoxin in der Dermatologie. Grundlagen und praktische Anwendung. Urban und Vogel, München
3. Naumann M (1998): Botulinumtoxin – Wirkprinzip und klinische Anwendung. UNI-MED Verlag, Bremen
4. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO (1999): Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (6), 3200–3205
5. Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S (1991): Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 14 (7), 672–675
6. Durand PD, Couto RA, Isakov R, Yoo DB, Azzizadeh B, Guyuron B, Zins JE (2016): Botulinum Toxin and Muscle Atrophy: A Wanted or Unwanted Effect. *Aesthetic Surg J* 36 (4), 482–487
7. To EW, Ahuja AT, Ho WS, King WW, Wong WK, Pang PC, Hui AC (2001): A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonographic and electromyographic measurement. *Br J Plast Surg* 54 (3), 197–200
8. Flynn TC (2010): Botulinum Toxin. *Am J Clin Dermatol* 11 (3), 183–199
9. Carruthers JD, Carruthers JA (1992): Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 18 (1), 17–21
10. Gordon MF, Barron R (2006): Effectiveness of repeated treatment with botulinum toxin type A across different conditions. *South Med J* 99 (8), 853–861
11. Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Nordquist M, Mordaunt J, Walker P, Eadie N; BOTOX Glabellar Lines I Study Group (2002): A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol* 46 (6), 840–849
12. Lecouflet M, Leux C, Fenot M, Celerier P, Maillard H (2013): Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol* 69 (6), 960–964
13. James R, Phillips D, Collin J (2005): Durability of botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Surg* 92 (7), 834–835
14. Schnider P, Moraru E, Kittler H, Binder M, Kranz G, Voller B, Auff E (2001): Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A: Long-term follow-up in 61 patients. *Br J Dermatol* 145 (2), 289–293
15. Owen RK, Abrams KR, Mayne C, Slack M, Tincello DG (2017): Comparison of the effectiveness of repeated injections of onabotulinum toxin A for refractory idiopathic detrusor overactivity: analysis of an open label extension of a randomized trial (the RELAX study). *NeuroUrol Urodyn* 36 (4), 1201–1207
16. Carruthers A, Carruthers J, Said S (2005): Dose-ranging study of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar rhytids in females. *Dermatol Surg* 31 (4), 414–422
17. Wollina U, Karamfilov T, Konrad H (2002): High-dose botulinum toxin type A therapy for axillary hyperhidrosis markedly prolongs the relapse-free interval. *J Am Acad Dermatol* 46 (4), 536–540
18. Karsai S, Raulin C (2009): Current evidence on the unit equivalence of different botulinum neurotoxin A formulations and recommendations for clinical practice in dermatology. *Dermatologic Surg* 35 (1), 1–8
19. Sommer B, Sattler G (Hrsg) (2003): Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin. 2. Auflage. Blackwell Verlag, Berlin, Wien
20. Torres S, Hamilton M, Sanches E, Starovato P, Gubanova E, Reshetnikova T (2013): Neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin type A in aesthetic medicine: five case reports. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 7, 11–17
21. Naumann M, Lowe NJ (2001): Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 323, 596–599
22. Rubin MG, Dover J, Glogau RG, Goldberg DJ, Goldman MP, Schlessinger J (2009): The efficacy and safety of a new U.S. Botulinum toxin type A in the retreatment of glabellar lines following open-label treatment. *J Drugs Dermatol* 8 (5), 439–444
23. Koerte IK, Schroeder AS, Fietzek UM, Borggraefe I, Kerscher M, Berweck S, Reiser M, Ertl-Wagner B, Heinen F (2013): Muscle Atrophy Beyond the Clinical Effect After a Single Dose of Onabotulinumtoxin A Injected in the Procerus Muscle: A Study with Magnetic Resonance Imaging. *Dermatol Surg* 39 (5), 761–765

Anschrift der Verfasser:

Isabel Ott

Prof. Dr. med. Christian Raulin

MVZ Dres. Raulin und Kollegen GbR

Kaiserstraße 104

76133 Karlsruhe

E-Mail info@raulin.de

