S1-Leitlinie zur Behandlung von Botulinumtoxin Typ A in der Ästhetik: Eine Zusammenfassung

Autor: Dr. med. Matthias Imhof

Das Indikationsspektrum für Botulinumtoxin A hat sich in den letzten Jahren stetig erweitert. Neben den klassischen Anwendungsgebieten haben die am Markt verfügbaren Präparate umfassendere Zulassungen erworben und werden auch zunehmend im Off-Label-Use eingesetzt. Die S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft strukturiert das heutige Wissen zum Einsatz von BTX-A zur ästhetischen Behandlung und liefert eine Orientierung für die praktische Anwendung.

Seitdem vor mehr als 20 Jahren Carruthers und Carruthers erstmalig die Anwendung von Botulinumtoxin A (BTX-A) zur Behandlung der Zornesfalte beschrieben haben, hat die Behandlung mit BTX-A einen ungeahnten Siegeszug in der Ästhetischen Medizin angetreten. Im November 2012 wurde die S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur ästhetischen Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A veröffentlicht. Sie wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie e.V. (DGDC) und Mitarbeit der Deutschen Gesellschaft für Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie e.V. (DGBT) unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur erstellt. Die vollständige Leitlinie kann unter http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-077.html eingesehen werden und soll im Folgenden zusammengefasst werden. Der Inhalt dieses Artikels basiert auf einem Vortrag im Rahmen der 7. Strategiesitzung der DGDC am 13. Juni 2014 in Marburg.

Neues Behandlungsziel: Harmonisierung statt Faltenminderung

Im Vergleich zur Anfangsphase haben sich nicht nur die Indikationen, sondern auch die Ziele einer BTX-A-Behandlung verändert: Ging es anfangs um die Minderung von Falten, verfolgt man inzwischen ein Gesamtkonzept, in dem die Harmonisierung des Erscheinungsbildes angestrebt wird. Ästhetisches Ziel ist weniger ein „junges", als vielmehr ein natürliches, frisches und lebendiges Aussehen, das sich Studien zufolge auch positiv auf das Selbstwertgefühl auswirkt.

Wurden in den ersten Jahren fast ausschließlich die Glabella, die Stirnregion und die „Krähenfüße" behandelt, so haben sich die Behandlungsareale mittlerweile auf den gesamten Gesichtsbereich ausgeweitet, wobei auch Behandlungen des mittleren und unteren Gesichtsdrittels zugenommen haben. Zudem wird die Therapie mit BTX-A heute häufig mit anderen minimalinvasiven Optionen, z. B. einer Anwendung mit Fillern, kombiniert. Bisher veröffentlichte Studiendaten belegen zudem, dass die Behandlung mit einem hohen Maß an Patientenzufriedenheit verbunden ist.
Die Wirkungsweise von BTX-A beruht auf einer Inhibition der Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin und somit einer Blockade der Impulsübertragung vom Nerv zum Muskel. Der genaue Wirkmechanismus von Botulinum Neurotoxin Typ A ist komplex und wird detailliert in der Leitlinie erklärt.

BTX-A-Präparate in Deutschland

In der Ästhetischen Medizin finden in Deutschland ausschließlich Botulinumtoxine des Serotyp A ihre Anwendung. Die drei verfügbaren Präparate (Azzalure®, Bocouture® und Vistabel®) sind alle für die Behandlung der Glabellafalten zugelassen, inzwischen verfügen Bocouture® und Vistabel® auch über eine Zulassung zur Behandlung der Krähenfüße (Tab. 1). Alle drei Präparate haben sich bei der Behandlung der Glabellafalten in der Literatur als wirksam und sicher erwiesen. Dies gilt nicht nur kurzfristig, sondern auch für Langzeitbehandlungen. Zunehmend erscheinen für alle drei Präparate auch Publikationen über kontrollierte Studien im Bereich des Off-

© Pressmaster

Label-Use, wie z.B. von Stirnfalten sowie zu selteneren Indikationen.
In der Literatur wird bezüglich der BTX-A-Einheiten ein Vergleichsfaktor zwischen den Präparaten Bocouture® und Vistabel® von 1:1 angegeben. Dieser Vergleichsfaktor beträgt zwischen den vorgenannten Produkten und Azzalure® nach aktuellem Kenntnisstand ca. 1:2,5.

Genügend Zeit für die Aufklärung

Die Patientenaufklärung vor der Behandlung hat einen wesentlichen Stellenwert, deshalb sollte ihr genügend Zeit gewidmet werden. Durch Erreichen einer realistischen Erwartungshaltung kann die Compliance und Zufriedenheit gesteigert werden.
Beim ersten Gespräch stehen die Eruierung des Patientenwunsches und die gemeinsame Festlegung des „ästhetischen Zieles" im Vordergrund. Eine Fotodokumentation ist bei ästhetischen Behandlungen aus forensischen Gründen unerlässlich. Dagegen kann auf eine vorherige Schmerzausschaltung in der Regel verzichtet werden; eine Ausnahme davon stellen z.B. besonders empfindliche Areale wie die Oberlippe dar. Eine schriftliche Einwilligung vom Patienten sollte immer vorliegen.
Mehrere Studien wurden zu Wirkeintritt und Wirkdauer durchgeführt. Demzufolge tritt die erste Wirkung bereits 24 bis 48 Stunden nach der Behandlung ein, der maximale Effekt ist in der Regel nach drei bis zehn Tagen erreicht. Die Wirkdauer von Botulinumtoxin A ist abhängig von einer adäquaten Dosierung, der Auswahl der korrekten Injektionspunkte, der Behandlungsregion sowie von individuellen Patientengegebenheiten. Am genauesten wurde die Wirkdauer bei der Behandlung der Glabellafalten untersucht: Diese beträgt drei bis fünf Monate. Bei der Behandlung der periorbitalen Falten („Krähenfüße") kann dagegen im Durchschnitt nur von einer Wirkdauer von drei Monaten, bei Stirnfalten von einer Wirkdauer von drei bis vier Monaten ausgegangen werden.

Regelmäßige Behandlungen verlängern die Wirkdauer

Neuere Untersuchungen zeigen, dass nach regelmäßigen Injektionen im Abstand von ca. vier Monaten über einen Zeitraum von 20 Monaten die Wirkdauer

Tab. 1: Zugelassene BTX-A-Präparate in Deutschland (in alphabetischer Folge).

Tabelle 1

	Azzalure®	**Bocouture®**	**Vistabel®**
Hersteller/ Vertrieb	Galderma Lab. GmbH, Düsseldorf	Merz Pharmaceuticals, Frankfurt	Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland
Zulassung	2006 als Dysport 2009 als Azzalure	2009 Deutschland	2006 Deutschland
Wirkstoff	BTX-A	BTX-A	BTX-A
Begleitstoffe	Albumin 0,125 mg Lactose 2,5 mg	Albumin 1 mg Sucrose 4,7 mg	Albumin 0,5 mg NaCl 0,5 mg
Gesamtprotein	ca. 4,35 ng/500 U	ca. 0,6 ng/100 U	ca. 5 ng/100 U
Vergleich der Wirkstärken (ca.)	1:2,5	1	1

Abb. 1: Injektionsschema der Behandlung der Glabella.
Abb. 2: Injektionsschema periorbital.

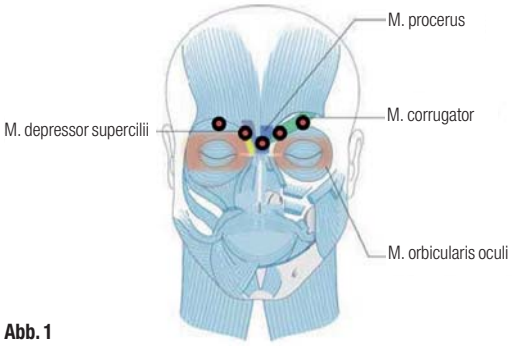

Abb. 1

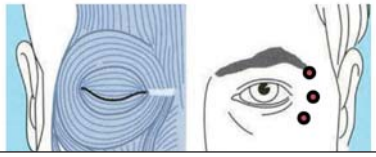

Abb. 2

im Anschluss daran auf bis zu sechs Monate steigt. Im Allgemeinen ist die Behandlung mit BTX-A gut verträglich, wobei allerdings auf Kontraindikationen geachtet werden muss (Tab. 2). Obwohl Schwangerschaft und Stillzeit Kontraindikationen für eine BTX-A-Behandlung darstellen, gibt es in der Literatur bis zu einer Dosis von 300 U keine Hinweise auf eine teratogene oder mutagene Wirkung. Ein Sonderfall sind Patienten mit einer Selbstwahrnehmungsstörung (z. B. Dysmorphophobie-Syndrom) oder solche mit überzogenen Erwartungshaltungen. Hier sollte eine Behandlung mit BTX-A vermieden oder nur nach sehr individueller Abwägung durchgeführt werden, da häufig bei solchen Patienten keine Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis zu erreichen ist.

Toxische Nebenwirkungen der BTX-A-Präparate sind aufgrund der sehr hohen therapeutischen Breite nicht zu erwarten.

Treten unerwünschte Wirkungen auf, sind dies meist keine „Nebenwirkungen", sondern eine Folge der eigentlichen pharmakologischen Wirkung im Sinn einer zu starken Entspannung der Zielmuskulatur oder einer unerwünschten Parese benachbarter Muskeln. Naturgemäß kommt es hierzu häufiger bei unerfahrenen Anwendern. Patienten sollten in diesen Fällen auf die nur vorübergehende „Nebenwirkung" aufgeklärt werden.

Tab. 2: Absolute Kontraindikationen für eine Behandlung mit BTX-A.

Tabelle 2

- Neuromuskuläre Erkrankungen wie Myasthenia gravis, Eaton-Lambert-Syndrom oder amyotrophe Lateralsklerose
- Entzündungen an den Injektionsstellen
- Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit

Vergleichbare Verteilung der BTX-A-Präparate

Immer wieder Gegenstand ärztlicher Diskussion ist die Frage nach der Verteilung des BTX-A im Gewebe. In den letzten Jahren wurde diesbezüglich der Begriff „Diffusion" verwendet, obwohl es sich eigentlich einfach um eine Verteilung oder ein „Spreading" handelt, weswegen letzterer Begriff verwendet werden sollte. Ein zu großflächiges „Spreading" im Gewebe könnte das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen erhöhen, indem BTX-A zum Beispiel benachbarte Muskeln involviert. Bei Wahrung eines korrekten Vergleichsfaktors gibt es zwischen den Präparaten, die sich in Deutschland auf dem Markt befinden, keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Verteilung. Dagegen hat die Dilution der jeweiligen Präparate und infolgedessen das Injektionsvolumen einen Einfluss auf das „Spreading" von BTX-A im Gewebe. Es nimmt mit höherem Injektionsvolumen zu.

BTX-A: Immer mehr Indikationsgebiete

In den letzten Jahren wurden immer mehr Indikationsgebiete für BTX-A entdeckt. In der Leitlinie werden sowohl sehr geläufige als auch seltenere Indikationen dargestellt. Zu jeder Indikation ist eine Tabelle der beteiligten Muskeln und Injektionsschemata abgebildet, zudem werden auch die mittlere Gesamtdosis und mögliche Komplikationen erörtert. Die Beschreibung sämtlicher Indikationsgebiete würde an dieser Stelle den Rahmen sprengen, beispielhaft erfolgt deshalb im Folgenden eine Beschränkung auf vier Indikationsgebiete.

Am häufigsten wird nach wie vor die Glabella behandelt, die zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie das einzige Behandlungsgebiet war, für das BTX-A eine Zulassung aufwies. Beteiligte Muskeln sind der M. procerus, der M. corrugator sowie der M. depressor supercilii. Abbildung 1 zeigt das Injektionsschema der Glabella, das auch als Corrugatorschema bezeichnet wird. Es besteht aus fünf Injektionspunkten à 4 Allergan-/Merz-Einheiten bzw. 10 Speywood-(Galderma-)Einheiten. Bei der Durchführung ist zu beachten, dass alle Injektionspunkte oberhalb des Orbitarandes liegen müssen. Die Verteilung der Injektionspunkte sind nur Vorschläge, natürlich muss eine Therapie immer individuell nach den muskulären Vorgaben erfolgen. Die Behandlung der Glabella gehört zu den einfachen Indikationen. Doch auch hier können Komplikationen auftreten, z.B. eine Asymmetrie oder eine Lidptosis („Levatorptosis") bei Injektion oder „Spreading" hinter dem Septum orbitale. Die laterale Augenbraue kann unter Umständen durch eine kompensatorische Überaktivität des lateralen M. fron-

talis auffällig nach oben gezogen werden („Mephisto-Zeichen"). Eine Korrektur ist durch Injektion von bis zu 2 Allergan-/Merz-E bzw. 5 Speywood-(Galderma-)E im Bereich der kompensatorischen Überaktivität in den lateralen Anteil des M. frontalis möglich. Auch das Auftreten vorübergehender Kopfschmerzen wurde selten beschrieben.

Krähenfüße: kürzere Wirkdauer

Die Behandlung der Fältchen im Augenseitenbereich („Krähenfüße") ist ein sehr effizientes Anwendungsgebiet. Allerdings hält der Behandlungseffekt aufgrund der starken Mimik in diesem Bereich nur ca. drei Monate an, worüber Patienten aufgeklärt werden sollten. Nach Vistabel® erhielt Bocouture® im Juli 2014 für diese Region eine EU-Zulassung: Anlass hierfür gab eine placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die eine erhöhte Ansprechrate auf Bocouture® bei Patienten mit mittel bis stark ausgeprägten Krähenfüßen bei maximalem Lächeln gezeigt hatte.
Zur Beseitigung der Fältchen im Augenseitenbereich hat sich das in Abbildung 2 dargestellte Injektionsschema, bestehend aus drei Punkten, bewährt. Zielmuskeln sind die lateralen Anteile des M. orbicularis oculi. In die Punkte werden je 1 bis 3 Allergan-/Merz-E bzw. 2,5 bis 7,5 Speywood-(Galderma-)E verabreicht. Mögliche, sehr seltene Komplikationen bestehen in Asymmetrien, Diplopie und Schwellungen.

Herausforderung Stirnfalten

Eine weitere bewährte Indikation ist die Behandlung der horizontalen Stirnfalten, auch als „Denkerfalten" bezeichnet. Das Injektionsschema besteht aus vier Punkten in den M. frontalis, bei einer hohen Stirn sollten ggf. zwei Zusatzpunkte gewählt werden (Abb. 3). Die mittlere Gesamtdosis zeigt geschlechtsspezifische Unterschiede und beträgt bei Frauen 8 Allergan-/Merz-E bzw. 20 Speywood-(Galderma-)E, beim Mann 12 Allergan-/Merz-E bzw. 30 Speywood-(Galderma-)E.
Der M. frontalis ist der einzige (!) Augenbrauenelevator. Besonders bei vorbestehender Elastose sowie bei älteren Personen und bei Männern besteht die Gefahr einer Augenbrauenptosis. Zudem kann es zu vorübergehenden Kopfschmerzen kommen. Wie alle nachfolgend beschriebenen Indikationen stellt auch die Behandlung der horizontalen Stirnfalten einen Off-Label-Use dar.

Unteres Gesichtsdrittel: Kombinationsbehandlung

Zunehmend werden auch Areale im unteren Gesichtsdrittel behandelt, z.B. die Mundwinkel. Durch

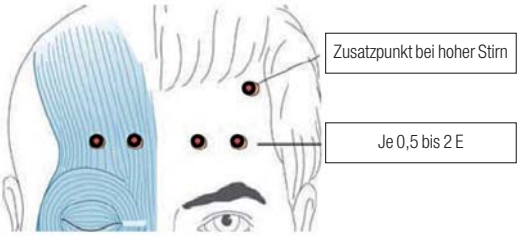

Abb. 3

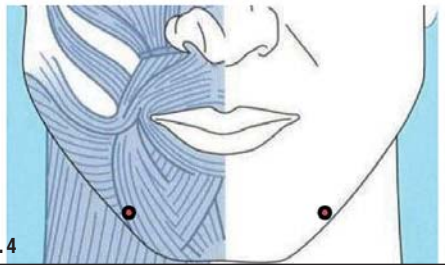

Abb. 4

Abb. 3: Injektionsschema Stirn.
Abb. 4: Injektionsschema M. depressor anguli oris.

Entspannung der Depressoren kommt es zu einer Minderung der Mentolabialfalte und zu einer Hebung des Mundwinkels. Zielmuskel ist der M. depressor anguli oris. Die Abbildung 4 zeigt das Injektionsschema, wobei die mittlere Gesamtdosis 1 bis 3 Allergan-/Merz-E bzw. 2,5 bis 7,5 Speywood-(Galderma-)E beträgt. Gerade im unteren Gesichtsdrittel kann es unter Umständen zu einem schmalen Grat zwischen erwünschten Wirkungen und unerwünschten Erscheinungen kommen. Bei der Behandlung der Mundwinkel bestehen diese in Schwierigkeiten beim weiten Öffnen des Mundes oder beim Lachen, in Hämatomen oder Asymmetrien. Gerade bei dieser Indikation ist es oft vorteilhaft, die Behandlung mit dem Einsatz eines Fillers, z.B. auf Basis von Hyaluronsäure, zu kombinieren.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die Auswertungen der bisher durchgeführten Studien mit BTX-A bei ästhetischen Indikationen, dass die Behandlungen sowohl kurz- als auch langfristig sicher und wirksam sind sowie bei den Patienten zu einem hohen Grad an Zufriedenheit führen._

Literatur
Imhof M., Podda M., Sommer B. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie. AMWF online s. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-077.html

Imhof M., Podda M., Sommer B. 2013. S1-Leitlinie Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie. J Dtsch Dermatol Ges. 11 (10): e1–e13 (Printversion erhältlich)

Imhof M., Podda M., Sommer B. 2013. S1 guideline aesthetic botulinum toxin therapy. Online version: www.jddg.org; onlinelibrary.wiley.com

Kontakt face

Dr. med. Matthias Imhof
Hautmedizin Bad Soden
Ästhetische Dermatologie
im Medico Palais
Parkstraße 6
65812 Bad Soden
im Taunus
Tel.: 06196 6515555

info@aesthetische-dermatologie.eu
www.aesthetische-dermatologie.eu

Infos zum Autor