

# Botulinumtoxin A – was gibt es Neues?

## Botulinum toxin A – Anything New?

### Autor

B. Rzany

### Institut

RZANY & HUND Privatpraxis, Berlin

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-113428> |

Akt Dermatol 2017; 43: 408–411

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Berthold Rzany, ScM, RZANY & HUND  
Privatpraxis, Kurfürstendamm 183, 10707 Berlin  
[rzany@kudamm183.de](mailto:rzany@kudamm183.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Nach über 20 Jahren Anwendung von Botulinumtoxin A in der Ästhetischen Medizin gibt es wenig neue Herausforderungen. Die Standardindikationen, die Standardinjektionspunkte und die Dosierungen sind klar und ermöglichen eine wirksame und sichere Behandlung unserer Patienten. Um die Behandlungszufriedenheit kontinuierlich zu verbessern, müssen individuelle Wünsche und die jeweilige anatomische Konstellation im Injektionsplan berücksichtigt werden. Mit jedem neuen Patienten wachsen unsere Erfahrun-

gen. Wir sehen mehr, verstehen mehr und lernen unsere Patienten besser zu behandeln. Mit den neuen Toxinen aus Asien und den vorverdünnten Toxinen wird sich der Markt für Botulinumtoxine in den nächsten Jahren beleben. Die Behandlungen mit Botulinumtoxin werden mit großer Wahrscheinlichkeit durch das vermehrte Angebot der Botulinumtoxine günstiger für unsere Patienten werden.

### ABSTRACT

After 20 years of botulinum toxin in Aesthetic Medicine there are not many remaining challenges. The standard indications, injection points and dosages are well known and enable an efficacious and safe treatment of our patients. To increase patient satisfaction with the treatment further individual wishes and anatomical constellations need to be taken into consideration when designing the injection plan. With every new patient, we gain experience. We see more, we understand more and by this we learn to treat our patients better. With the new toxins from Asia and the pre-diluted toxins the present markets will see some changes. With the growing number of botulinum toxins, it is quite reasonable to predict that treatment with botulinum toxins will become more affordable for our patients.

## Einführung

Botulinumtoxin A wird seit über 20 Jahren in der Behandlung der fokalen Hyperhidrose und der hyperkinetischen Muskulatur verwendet [1]. Die verwendeten Präparate, Injektionstechniken und Dosierungen sind gut bekannt [2, 3]. Jedoch ist die Behandlung im Laufe der Jahre differenzierter geworden, neue Indikationen sind dazu gekommen [4].

## Methodik

Der Artikel ist mehr eminent- als evidenzbasiert. Jedoch wurde versucht, einzelne Aussagen durch wissenschaftliche Quellen zu untermauern.

## Zulassungsstatus

Der Zulassungsstatus spiegelt das Engagement der einzelnen Firmen wider, weitere Indikationen im Bereich der Ästhetischen Medizin durch klinische Studien zu überprüfen. Eine Zulassung

für Glabella, Stirn und Lachfalten gibt es nur für Bocouture®. Vistabel® hat die Zulassung für die Glabella und die Lachfalten, Azzalure® nur für die Glabella (► **Tab. 1**).

Spielt dies eine Rolle? In der täglichen Praxis ist die Anwendung von Botulinumtoxin A für alle drei Toxine so individuell, dass der Zulassungsstatus nur zur Orientierung dient. Wo er relevant ist, ist bei Firmenfortbildungen. Hier dürfen die Firmen nur über die zugelassenen Indikationen sprechen. Damit sind die meisten dieser Firmenfortbildungen für einen erfahrenen Anwender uninteressant, da sie nur ein Standardvorgehen mit Standardergebnissen vermitteln (notabene: Im Bereich der Glabella steht dann nur das 5-Punkte-Schema in der Verteilung der Zulassungsstudien zur Debatte).

## Neue Toxine

Die Zeit der drei bekannten Toxine in Europa und den Vereinigten Staaten geht vorbei. Neue Toxine drängen auf den Markt. Bei den neuen Toxinen handelt es sich vor allem um Toxine aus

► **Tab. 1** Botulinumtoxin A-Präparate in Deutschland und Europa.

Handelsname	US-Akronym	Einheiten <sup>1</sup> pro Fläschchen	Zugelassene ästhetische Indikation(en)	Hersteller
Azzalure <sup>®2</sup> /Dysport <sup>®</sup>	Abo-botulinumtoxin A (Abo-BoNT-A)	125 <sup>2</sup> /300 <sup>3</sup> oder 500	Glabella	IPSEN
Bocouture <sup>®</sup> /Xeomin <sup>®</sup>	Inco-botulinumtoxin A (Inco-BoNT-A)	50/100/100	Glabella, Stirn und Lachfalten	Merz
Vistabel <sup>®</sup> /Botox <sup>®</sup>	Ona-botulinumtoxin A (Ona-BoNT-A)	50/100	Glabella und Lachfalten	Allergan

<sup>1</sup> 1 E Azzalure<sup>®</sup>/Dysport<sup>®</sup> entspricht in etwa 2,5 E von Vistabel<sup>®</sup>/Botox<sup>®</sup>. 1 E von Bocouture<sup>®</sup>/Xeomin<sup>®</sup> entspricht ungefähr einer 1 E von Vistabel<sup>®</sup>/Botox<sup>®</sup>.

<sup>2</sup> vertrieben durch Galderma.

<sup>3</sup> nur in den USA erhältlich.

Asien wie z. B. das DWP-450 [5] aus Südkorea. Erste Ergebnisse aus neuen europäischen und US-Studien mit diesem Toxin wurden im Frühjahr 2017 auf der ASAPS (American Society of Aesthetic Plastic Surgery) vorgestellt (<http://www.prnewswire.com/news-releases/alphaeon-announces-results-from-two-phase-iii-trials-of-dwp-450-botulinum-toxin-type-a-300247622.html>). Im Mai 2017 wurde für dieses Präparat die Zulassung bei der FDA beantragt (<http://www.prnewswire.com/news-releases/alphaeon-submits-biologics-license-application-for-dwp-450-neuromodulator-300458255.html>).

Wie werden diese Toxine einzuschätzen sein? Im Gegensatz zu dem überwiegenden Teil der injizierbaren Füllmaterialien liegen den neuen Präparaten gute klinische Studien zugrunde. Diese Studien werden Placebo-kontrolliert bzw. gegen ein Vergleichspräparat kontrolliert und geben damit die Möglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten Präparate abschätzen zu können.

Sollten die neuen Toxine vergleichbar bzw. etwas weniger wirksam sein, wird sich dies wahrscheinlich auch im Preis bemerkbar machen. D. h. die Botulinumtoxine werden günstiger werden. 2016 erfolgten in Deutschland bereits Preissenkungen für alle drei in der Ästhetischen Medizin verwendeten Präparate.

## Vorgelöste Toxine

Alle zurzeit auf dem Markt vorhandenen Toxine müssen mit physiologischer Kochsalzlösung vor der Injektion aufgelöst werden. Dieser Vorgang dauert nur ein paar Sekunden – kann aber dazu führen, dass mehr physiologische Kochsalzlösung als vom Hersteller empfohlen verwendet wird. Wird dann das empfohlene Volumen pro Injektionspunkt, z. B. 0,05 oder 0,1 ml, injiziert, werden pro Injektionspunkt weniger Einheiten injiziert, d. h. die Wirkung pro Injektionspunkt ist schwächer. Vorgelöste Toxine werden die Anwendung von Botulinumtoxin A deshalb weiter standardisieren. Sie werden sie aber auch unflexibler machen. Individuelle Lösungen werden nur noch dann möglich sein, wenn die Toxine höher verdünnt werden sollen. Konzentriertere Lösungen werden sich nicht mehr herstellen lassen. D. h. Kollegen, die z. B. Bocouture<sup>®</sup>/Vistabel<sup>®</sup> wie Azzalure<sup>®</sup> mit 0,625 ml verdünnen, um 4 Bocouture<sup>®</sup>/Vistabel<sup>®</sup>-E in 0,05 ml pro Injektionspunkt zu erhalten, werden dies, wenn ein in 1,25 ml vorge-



► **Abb. 1** Sofortbild nach Standardinjektion von z. B. Bocouture<sup>®</sup>/Vistabel<sup>®</sup> im Bereich der Glabella. Pro Injektionspunkt wurden 0,1 ml (entsprechen 4 Einheiten) injiziert. Je nach Hauttyp zeigen sich die Volumendepots mehr oder weniger deutlich für eine kurze Zeit. Bei Verwendung von Azzalure<sup>®</sup> pro Injektionspunkt in der Standarddosierung (0,05 ml entsprechen 10 sE) sind die Volumendepots kleiner und weniger sichtbar.

löstes Toxin vorliegen sollte, nicht mehr können. Sie müssen dann das Standardlösungsvolumen von 0,1 ml pro Injektionspunkt verwenden. Notabene: Dieser Unterschied ändert nichts an der Wirksamkeit und Sicherheit, nur an der Sichtbarkeit der Injektionsstellen. Injektionsstellen, die mit 0,05 ml injiziert wurden, sind schneller nicht mehr sichtbar als solche, die mit 0,1 ml injiziert wurden (► **Abb. 1**). Zurzeit ist noch kein vorgelöstes Toxin auf dem europäischen Markt erhältlich. Jedoch liegen bereits größere Studien zu einem koreanischen Toxin [6] und zu Dysport<sup>®</sup> vor [7].

## Standarddosierung versus individuelle Dosierung

Klinische Studien sind wichtig. Jedoch bilden sie nur Standard-situationen ab, die individuelle Dosierungen in den überwiegenden Fällen nicht berücksichtigen. Eine Ausnahme stellen die Studien von M. Kane et al. [8] zu Azzalure®/Dysport® und M. Kerscher et al. [9] zu Bocouture®/Xeomin® dar. M. Kane konnte in seiner Glabellastudie nachweisen, dass eine an die Muskelmasse adaptierte Dosierung die Wirkdauer verbessern kann. Kurz gesagt, wer dicke, aktivere Muskeln mit mehr Toxin behandelt, wird eine bessere Wirksamkeit erhalten. M. Kerscher verwendete in ihrer Studie individuelle Dosierungen für die Stirn und konnte so den Anteil der Patienten mit einer Augenbrauenptosis reduzieren – jedoch um den Preis einer verminderten Wirksamkeit im Bereich der durch den M. frontalis induzierten Stirnquerfalten.

Die individuelle Dosierung im Alltag geht über die individuelle Dosierung in den klinischen Studien hinaus. Ein Grund hierfür ist, dass durch die Standarddosierungen zumeist nur ein Standardergebnis erreicht wird (► **Abb. 2**). D. h. im klinischen Alltag werden nicht nur die Dosierungen pro Injektionspunkt modifiziert, sondern auch die Injektionspunkte selbst, um das für den jeweiligen Patienten bestmögliche Ergebnis zu erhalten.

Wobei für das bestmögliche Ergebnis nicht nur die Anatomie, die Injektionspunkte und die Dosierung zählen – sondern auch die Wünsche des Patienten. Der Wunsch des Patienten kann sehr variieren. Die meisten unserer Patienten wollen nur eine leichte Reduktion der Mimik. Jedoch gibt es auch Patienten, die so wenig Bewegung wie möglich wollen. Hier ist die Nichtbeweglichkeit ein Muss – sogar das leichte Zucken eines M. depressor supercillii in einem sonst unbeweglichen Gesicht will reduziert werden. Ein kleiner Teil der Patienten wünscht einen ‚Botox look‘, d. h. im Glabellabereich medial abgesenkte und lateral angehobene (mephistoartige) Augenbrauen (► **Abb. 2**).

Wichtig: Die Patienten sprechen nicht immer die gleiche Sprache wie der behandelnde Arzt. Ein natürliches Ergebnis kann auch im Einzelfall ein unbewegliches Gesicht bedeuten. Um sicher zu sein, dass man den Patienten richtig verstanden und behandelt hat, empfiehlt es sich, neue Patienten 2–3 Wochen nach Erstbehandlung zur Kontrolle wieder einzubestellen, um ggf. dann kleinere Korrekturen – wenn möglich – durchzuführen.

## Injektionstechniken

Die Injektionstechnik spielt eine untergeordnete Rolle bei der Anwendung von Botulinumtoxin. Es gibt eine neuere Studie, die zeigt, dass bei der Verwendung von Standarddosierungen die Injektionstiefe (also oberflächige oder tiefe Injektion im Augenbrauenbereich) keine Rolle spielt [10]. Dies lässt sich gut durch das Wirkungsfeld des Botulinumtoxins erklären, das primär von der Dosierung abhängt. D. h. bei einer Standarddosierung von 10 Azzalure®- oder 4 Bocouture®/Vistabel®-Einheiten spielt es keine Rolle, ob mit der Nadel in 3 oder 7 mm Tiefe injiziert wird.



► **Abb. 2** Ergebnis nach Injektion eines Botulinumtoxins in fünf Punkten (empfohlene Zulassungspunkte, empfohlene Verdünnung). Durch die laterale Frontalisaktivität entstehen nur noch im lateralen Bereich Horizontalfalten, die häufig unnatürlich wirken – jedoch von einem Teil der Patienten auch so gewünscht werden.

Aus diesem Grund machen bei der Behandlung der Glabella Injektionen, die tief und dicht zum Orbitalrand gesetzt werden, wenig Sinn. Die Idee dieser Injektionstechnik, die von einigen Kollegen propagiert wird, ist, durch die tiefe und Orbitalrandnahe Injektion die Behandlung der Corrugatoren zu maximieren und die Behandlung des Frontalis zu minimieren (also gute Glabellawirkung bei weniger Augenbrauenptosis). Dabei wird vergessen, dass Botulinumtoxin A, wenn injiziert, ein dreidimensionales Wirkungsfeld aufweist. Liegt der Injektionspunkt bei der Verwendung einer Standarddosierung mehr im Bereich des Orbitalandes, steigt das Risiko einer Augenlidptosis an. D. h. man tauscht eine theoretische Verminderung des Risikos einer Augenbrauenptosis (falls diese überhaupt durch einen tieferen Injektionspunkt vermindert werden kann) durch ein reales Risiko einer Augenlidptosis ein (► **Abb. 3**).

Unabhängig von der Injektionstiefe sollte eine Injektion von Botulinumtoxin A so schmerzarm wie möglich durchgeführt werden. Wichtig ist, dass in keinem Fall das Periost touchiert wird, wie es vor 20 Jahren und mehr bei der Behandlung der Glabella empfohlen wurde (unter der Hypothese, dass nur so die tief liegenden Mm. corrugatores optimal behandelt werden können). Aus kleineren Studien gibt es Hinweise, dass die Verwendung von konservierter Kochsalzlösung (Bacteriostatic 0,9% Sodium Chloride, Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, USA) [11] und kleinere Nadeln (33G statt 30G) die Schmerzhaftigkeit weiter vermindern [12].



► **Abb. 3** Darstellung der Injektionspunkte und des Wirkungsfeldes bei einer Standarddosierung von 4 Bocouture®/Vistabel®-Einheiten bzw. 10 Azzalure®-Einheiten. Je näher zum Orbitarand die Injektionspunkte gesetzt werden (rechte Seite), desto tiefer geht auch das Wirkungsfeld. D. h. das Risiko einer Augenlidptosis steigt.

## Unerwünschte Wirkungen

Relevante unerwünschte Wirkungen auf Botulinumtoxin A sind selten und meist nur von temporärer Dauer. Eine Augenlidptosis ist zumeist auf wenige Wochen begrenzt. Steinsapir et al. [13] berichten jedoch auch über 7 Patienten mit zum Teil mehrmonatiger Augenlidptosis, die nur teilweise durch Apraclonidin kompensiert werden konnte. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, bei Injektionen im Glabellabereich einen Abstand zum Orbitarand zu halten. Eine unerwünschte Wirkung ist auch ein Wirkverlust. Jedoch liegt nach meiner Erfahrung bei einem Wirkverlust meist eine Unterdosierung vor. D. h. ein Mann mit starken Glabellamuskeln wurde initial mit z. B. 20 Bocouture®/Vistabel®-E oder 40 Azzalure®-E behandelt. Behandelt man diesen Mann mit 40 Bocouture®/Vistabel®-E oder 80 Azzalure®-E, lässt sich in den meisten Fällen die gewünschte Wirkung erzielen. Jedoch gibt es auch bei ästhetischen Indikationen einen absoluten Wirkverlust, der zumeist von einer Antikörperbildung begleitet wird. Dieser Wirkverlust ist bei allen drei Präparaten beschrieben worden [14].

## Keine Injektion ohne Dokumentation

Bei jeder *Erstvorstellung* ist neben der Dokumentation der Injektionspunkte oder der Dosierung der Injektionspunkte eine fotografische Dokumentation der aktuellen Muskelaktivität (entspannt und angespannt) ein Muss. Diese Baselinedokumentation objektiviert die Erstellung des Behandlungsplans und die Dokumentation des Behandlungsergebnisses.

## Ausblick

Große Überraschungen sind bei den Botulinumtoxinen nicht zu erwarten. Sollten – wie zu erwarten – durch den Markteintritt der asiatischen Präparate die Toxine günstiger werden, wird

sich der Kreis der mit Botulinumtoxin behandelten Patienten weiter erhöhen. Dies gilt sicher nicht nur für die ästhetischen Indikationen, sondern auch für medizinische Indikationen wie die fokale Hyperhidrose, die aufgrund der noch hohen Medikamentenkosten bisher vielen Patienten vorenthalten bleibt.

## Interessenkonflikt

B. Rzany ist ein Berater und/oder Redner für IPSEN PHARMA und Merz Pharmaceuticals GmbH.

## Literatur

- [1] Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 17 – 21
- [2] De Maio M, Rzany B. *Botulinum toxin in Aesthetic Medicine*. Heidelberg: Springer; 2007
- [3] Sommer B, Bergfeld D, Sattler G. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in aesthetic medicine. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 58 (Suppl. 01): S1 – S29
- [4] Rzany B, Fratila AA, Fischer TC et al. Recommendations for the best possible use of botulinum neurotoxin type a (speywood units) for aesthetic applications. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 80 – 84
- [5] Won CH, Kim HK, Kim BJ et al. Comparative trial of a novel botulinum neurotoxin type A versus onabotulinumtoxinA in the treatment of glabellar lines: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study. *Int J Dermatol* 2015; 54: 227 – 234
- [6] Kim JE, Song EJ, Choi GS et al. The efficacy and safety of liquid-type botulinum toxin type A for the management of moderate to severe glabellar frown lines. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135: 732 – 741
- [7] Ascher B, Kestemont P, Boineau D et al. Liquid Formulation of Abo-botulinumtoxinA Exhibits a Favorable Efficacy and Safety Profile in Moderate to Severe Glabellar Lines: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Trial. *Aesthet Surg J* 2017. [Epub ahead of print]. doi:10.1093/asj/sjw272
- [8] Kane MA, Brandt F, Reloxin Investigational Group et al. Evaluation of variable-dose treatment with a new U.S. Botulinum Toxin Type A (Dysport) for correction of moderate to severe glabellar lines: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 1619 – 629
- [9] Kerscher M, Rzany B, Prager W et al. Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Upper Facial Lines: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study. *Dermatol Surg* 2015; 41: 1149 – 1157
- [10] Sneath J, Humphrey S, Carruthers A et al. Injecting botulinum toxin at different depths is not effective for the correction of eyebrow asymmetry. *Dermatol Surg* 2015; 41 (Suppl. 01): S82 – S87
- [11] Allen SB, Goldenberg NA. Pain difference associated with injection of abobotulinumtoxinA reconstituted with preserved saline and preservative-free saline: a prospective, randomized, side-by-side, double-blind study. *Dermatol Surg* 2012; 38: 867 – 870
- [12] Sezgin B, Ozel B, Bulam H et al. The Effect of Microneedle Thickness on Pain During Minimally Invasive Facial Procedures: A Clinical Study. *Aesthet Surg J* 2014; 34: 757 – 765
- [13] Steinsapir KD, Groth MJ, Boxrud CA. Persistence of Upper Blepharoptosis After Cosmetic Botulinum Toxin Type A. *Dermatol Surg* 2015; 41: 833 – 840
- [14] Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM et al. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotox Res* 2016; 29: 105 – 117