

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Botulinumtoxin – Gift,
Medikament, Lifestyle-Präparat



Geschichte des Botulinumtoxins
Chemische Struktur und Wirkung
Botox als Gift – Botulismus

Medizinische Indikationen
Ästhetische Therapie
Patientenberatung

Botulinumtoxin – Gift, Medikament, Lifestyle-Präparat

Bilal Özen*, Beyza Ugur,
Fachbereich Pharmazie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

***Korrespondenzadresse:**

Bilal Özen
Fachbereich Pharmazie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Bilal.Oezen@hhu.de

Lektorat:

Prof. Dr. Georg Kojda
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Dr. Stephanie Pick, Apothekerin
Institut für Zellbiologie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www2.hhu.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Abstract

Botulinum toxin, one of the most potent known neurotoxins in the world, is produced by the bacterium *Clostridium botulinum* and is both a deadly poison and a therapeutically valuable drug of great importance. The toxin works by highly selectively and irreversibly inhibiting the release of acetylcholine at the neuromuscular end plate, which leads to long-lasting paralysis of the treated skeletal muscles. This unique mechanism of action makes botulinum toxin not only the cause of botulism, a severe form of intoxication, but also an effective therapeutic tool in the treatment of neurological and muscular disorders, such as dystonia, spasticity, hyperhidrosis and bladder dysfunction. Furthermore, it is used as one of the most important therapeutic options in aesthetic medicine for the reduction of expression wrinkles and other cosmetic corrections. Despite its broad range of applications, the therapeutic use of botulinum toxin requires extremely precise dosing to minimize the risk of severe side effects and maximize the success of the therapy. This is due to the toxin's complex pharmacokinetic properties, including its high stability in the body and slow elimination. The clear distinction between therapeutic efficacy and toxicity is essential to the significant medical success of a toxin known for centuries, which has gained substantial importance, especially over the past 35 years, becoming a subject of cutting-edge research. Continuous advancements in application methods and the discovery of new indications have established botulinum toxin as a novel therapeutic agent across an expanding range of medical disciplines, likely shaping the future of medicine. However, its growing commercial success also raises important questions regarding the safety and necessity of botulinum toxin therapy, particularly given its increasing visibility in society and the potential for overuse in aesthetic applications.

Abstrakt

Das Botulinumtoxin, eines der stärksten bekannten Neurotoxine auf der Welt, wird vom Bakterium *Clostridium botulinum* produziert und ist sowohl als tödliches Gift

als auch als therapeutisch wertvolles Arzneimittel von großer Bedeutung. Das Toxin wirkt durch die hochselektive, irreversible Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an der neuromuskulären Endplatte, was zu einer langanhaltenden Lähmung der behandelten Skelettmuskulatur führt. Dieser einzigartige Wirkmechanismus macht das Botulinumtoxin nicht nur zum Verursacher des Botulismus als schwere Intoxikation, sondern auch zu einem effektiven therapeutischen Werkzeug bei der Behandlung von neurologischen und muskulären Störungen, wie z.B. Dystonien, Spastiken, Hyperhidrose und Blasenfunktionsstörungen. Darüber hinaus wird es besonders in der ästhetischen Medizin als eines der wichtigsten Therapieoptionen zur Reduktion von Mimikfalten und anderen kosmetischen Korrekturen eingesetzt. Trotz seiner breiten Anwendungsmöglichkeiten erfordert der therapeutische Einsatz aufgrund der komplexen pharmakokinetischen Eigenschaften des Toxins, einschließlich seiner hohen Stabilität im Körper und langsamen Eliminierung, eine äußerst präzise Dosierung, um das Risiko schwerer Nebenwirkungen zu minimieren und den Erfolg der Therapie zu maximieren. Die klare Abgrenzung zwischen therapeutischer Wirksamkeit und Toxizität ist dabei von entscheidender Bedeutung für den großen medizinischen Erfolg eines seit Jahrhunderten bekannten Toxins, welches besonders in den letzten 35 Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen hat und Gegenstand aktuellster Forschung ist. Die kontinuierliche Weiterentwicklung der Anwendungsmethoden und die Entdeckung neuer Indikationen fördern die Etablierung des Botulinumtoxins als Therapeutikum in einer wachsenden Zahl medizinischer Disziplinen und werden die Zukunft der Medizin maßgeblich prägen. Allerdings wirft der stetig zunehmende kommerzielle Erfolg neue Fragen zur Sicherheit und Notwendigkeit der Botulinumtoxin-Therapie auf, insbesondere angesichts seiner wachsenden Bekanntheit in der Gesellschaft und der potenziellen Übernutzung im ästhetischen Bereich, sodass auch zukünftig eine detaillierte, kritische Betrachtung unumgänglich sein wird.

Einleitung

Unter den mannigfaltigen Bakterien, die die Erde bevölkern, nimmt die Gattung der Clostridien zweifellos eine besondere Stellung ein, da ihre verschiedenen Vertreter viele bekannte Infektionen und Krankheitsbilder auslösen, die auch der breiten Öffentlichkeit durchaus bekannt sind. Dem gegenüber steht aber auch der wertvolle, medizinische Nutzen, den gewisse Vertreter dieser Gattung bieten, wie *Clostridium butyricum*, eine besonders im asiatischen Raum genutzte, probiotisch wirksame Art (1), oder *Clostridium botulinum* mit dem Botulinumtoxin, welches nachfolgend ausführlich behandelt wird (2). Bei den Clostridien handelt es sich um grampositive, begeißelte, obligat anaerobe, spindelförmige Bakterien aus der Familie der *Clostridiaceae*, welche ubiquitär auf der Welt vorkommen. Sie bilden dabei äußerst widerstandsfähige Endosporen, die verschiedensten Umwelteinflüssen wie Temperaturen von bis zu 110°C trotzen, sodass die Sporen Jahrzehnte in Böden überdauern können (2). Neben *Clostridium botulinum* zählen besonders *Clostridium difficile* und *Clostridium tetani* zu den bekanntesten pathogenen Clostridienarten.

Clostridium difficile löst die pseudomembranöse Enterocolitis aus, die im Rahmen einer intensiven Antibiotikatherapie auftreten kann. Dabei wird die durch die Antibiotika geschädigte Darmflora von dort natürlich-vorkommenden *Clostridia difficile* ersetzt, deren Toxinproduktion zu Fieber, Bauchschmerzen und lebensbedrohlicher Diarrhoe führen kann ([Weblink 1](#)). *Clostridium tetani* löst die heutzutage in den Industrienationen durch umfangreiche Impfungen weitestgehend kontrollierte, aber in Entwicklungsländern noch immer oft tödlich verlaufende Tetanuserkrankung aus, welche zum gefürchteten Wundstarrkrampf führt, bei dem Erkrankte unbehandelt durch respiratorische Insuffizienz und kardiovaskuläre Komplikationen versterben ([Weblink 2](#)).

Bei *Clostridium botulinum* handelt es sich um eine weitere gut bekannte, pathogene Clostridien Art, welche eines der potentesten Nervengifte produziert, das Botulinumtoxin. Trotz seiner enormen Toxizität spielen *Clostridium botulinum* und das Botulinumtoxin selbst als Pathogen im

Gegensatz zu den anderen Vertretern dieser Gattung nur eine sehr untergeordnete Rolle, da Todesfälle mit Botulismus überaus selten sind. *Clostridium botulinum* hebt sich allerdings von allen anderen Arten dieser Gattung durch seinen großen, sehr umfangreichen, medizinischen Nutzen ab, da das Botulinumtoxin bei zahlreichen Anwendungsgebieten eingesetzt wird und in den letzten 35 Jahren viele medizinische Behandlungen grundlegend geprägt hat, sodass es weiterhin Gegenstand aktueller Forschung ist (3, 4).

Geschichte des Botulinumtoxins

Schon 1735 wurde die erste Infektion mit *Clostridium botulinum* beschrieben, die zur damaligen Zeit durch den Verzehr geräucherter, aber ungenügend konservierter Blutwürste gehäuft auftrat, da diese ein geeignetes Medium zur Keimung der Endosporen darstellten. Hier rührt auch der Begriff „botulinum“ her, welcher dem lateinischen „botulus“, zu Deutsch „Wurst“ entnommen wurde (5). Im Jahr 1793 führte dieser Verzehr zu einer großen Epidemie in Süddeutschland, an der über die Hälfte aller Erkrankten verstarben. In dieser Zeit beschrieb Dr. Justinus Kerner (1786-1862) als erster den Botulismus und seine Auswirkungen, sodass sein Name unmittelbar mit dieser Krankheit verbunden ist ([Abb. 1](#)). Schon Kerner vermutete, dass das der Krankheit zugrundeliegende Toxin auch als Arznei Verwendung finden könnte, um Verkrampfungen zu therapieren.

Etwa ein Jahrhundert später konnte 1897 dann *Clostridium botulinum* als Erreger zum ersten Mal isoliert werden, 1920 folgte die Isolierung des Botulinumtoxins Typ A, welches 1956 erstmalig in seiner reinen, kristallinen Form gewonnen wurde (5). Dies ereignete sich im Kontext des Kalten Krieges, einer Ära erhöhter Spannungen und Wettrüstens, in der das enorme toxikologische Potenzial des Botulinumtoxins zunehmend Aufmerksamkeit erregte. Angesichts dieser Eigenschaften wurden von zahlreichen Nationen intensive Forschungen angestoßen, mit dem Ziel, das Toxin als potenzielle biologische Kriegswaffe weiterzuentwickeln und strategisch nutzbar zu machen ([Weblink 4, 5](#), (3)). In diese Jahrzehnte fielen auch Berichte über terroristische

Anschlagsversuche mit Botulinumtoxin, versteckt in Briefumschlägen, Trinkwasserleitungen oder Lüftungsanlagen (6). Mit Klärung des endgültigen Wirkmechanismus 1973 wurde Botulinumtoxin das erste Mal medizinisch an Primaten erprobt, zuvor erfolgten bereits toxikologische Studien mit Ratten und Meerschweinchen, sowie mechanistische Studien an Kaninchen, Katzen und Vögeln. 8 Jahre später, im Jahre 1981 wurde schließlich das Botulinumtoxin auch zur humanen Nutzung getestet (7). 1989 erfolgte dann die erste Zulassung der FDA,

um neurologische Erkrankungen wie den Strabismus, Blepharospasmus und hemifazialen Spasmus zu therapieren. Dies war auch der Startschuss für umfassende, erweiterte Forschungen in den 90er Jahren, die zu mehreren Indikationserweiterungen führten und schlussendlich in der FDA-Zulassungserweiterung zur ästhetischen Anwendung im Jahre 2002 resultierten (5). Das Botulinumtoxin ist heute unmittelbar mit dieser Zulassung verknüpft, denn die ästhetische Anwendung stellt mit Abstand das häufigste Anwendungsgebiet des Toxins dar.

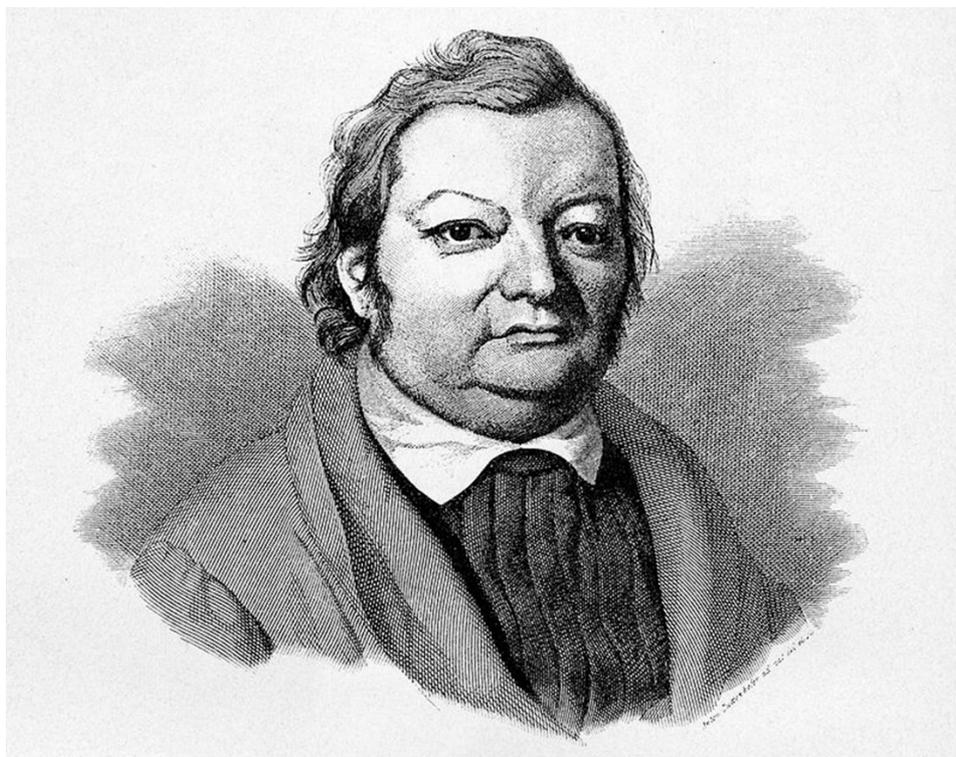


Abb. 1: Dr. Justinus Kerner (1786-1862), ab 1815 als Amtsarzt in Baden-Württemberg tätig und Vorreiter in der Entdeckung und Beschreibung des Botulismus ([Weblink 3](#)).

Chemische Struktur und Wirkung

Bei dem Botulinumtoxin handelt es sich um ein Neurotoxin mit einer Masse von etwa 150 kDa, das aus 1.295 Aminosäuren besteht. Es setzt sich aus einer schweren (100 kDa) und einer leichten Kette (50 kDa) zusammen, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind (**Abb. 2**). Die leichte Kette enthält in ihrem aktiven Zentrum ein Zink-Ion, das durch Koordination an drei Aminosäurereste gebunden ist. Dieses Zink-Ion ist entscheidend für die katalytische Aktivität als Metalloprotease, die für die neurotoxische Wirkung essenziell ist. Die schwere Kette hat eine

Bindungsdomäne, welche die Aufnahme des Toxins ermöglicht und eine Translokationsdomäne, die unter den sauren Bedingungen des Endosoms für die Freisetzung der leichten Kette in das Zytosol sorgt. Zusätzlich wirkt die schwere Kette als Stabilisator und pH-Regulator des Proteins, wodurch das Toxin selbst durch die Magensäure nicht zerstört werden kann. Dieser besondere molekulare Aufbau des Botulinumtoxins ist der Grund für seine hohe Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen und ermöglicht so zugleich seine extreme Toxizität und Selektivität für die synaptischen Strukturen, an denen es wirkt (3, 8, 9).

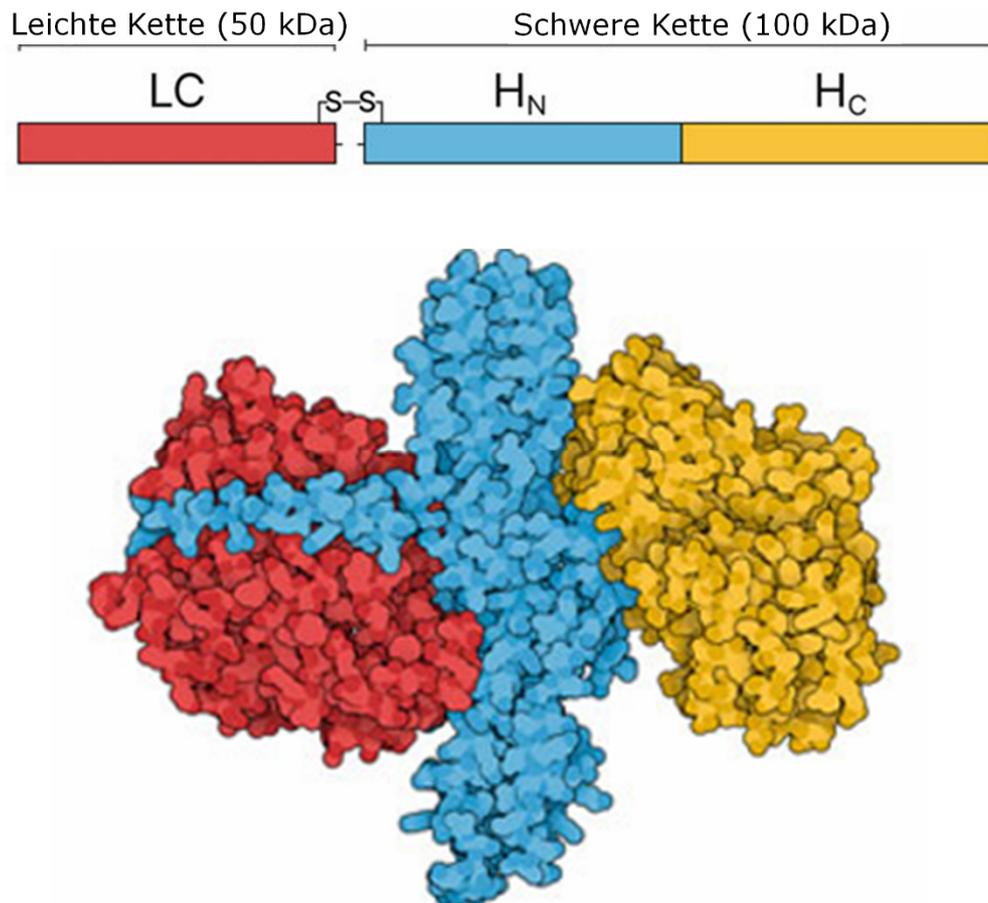


Abb. 2: Schematische Zeichnung des grundlegenden Aufbaus des Botulinumtoxins, sowie Kristallstruktur in raumfüllender Darstellungsart. Zu sehen ist die leichte Kette (rot), die Translokationsdomäne der schweren Kette (blau) und die Bindungsdomäne der schweren Kette (gelb), (8).

Wirkmechanismus Das Botulinumtoxin entfaltet seine Wirkung über eine hochselektive und irreversible Blockade der Acetylcholinfreisetzung an der neuromuskulären Endplatte, was zu einer langanhaltenden Schwächung der behandelten Skelettmuskulatur führt, sodass der entsprechende Muskel nicht wie gewohnt angespannt werden kann. Dabei erfolgt die irreversible Inhibition der Präsynapse durch das Neurotoxin in einem mehrstufigen Prozess und beruht auf komplexen Interaktionen mit dem SNARE-Komplex (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor), welcher eine entscheidende Rolle bei der Exozytose von Neurotransmittern in Neuronen spielt (**Abb. 3**). Er besteht aus den transmembranären Proteinen Syntaxin und Synaptobrevin sowie dem peripheren Protein SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 kDa), das an der präsynaptischen Membran verankert ist. Das feine Zusammenspiel dieser drei Proteine führt

zur Bildung eines stabilen, helikalen Komplexes, der die Membranfusion zwischen synaptischen Vesikeln und der präsynaptischen Membran katalysiert. Diese Fusion ermöglicht die präzise gesteuerte Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt und ist somit entscheidend für die neuronale Signalübertragung (10). Das Botulinumtoxin inhibiert diesen Komplex, indem es spezifisch einzelne SNARE-Proteine spaltet, die für die Fusion der Acetylcholin-haltigen synaptischen Vesikel erforderlich sind. Infolgedessen wird die Freisetzung von Acetylcholin durch Exozytose in den synaptischen Spalt unterbrochen. Die unmittelbare Folge ist eine gestörte synaptische Übertragung, die zu einer ausgeprägten Muskelschwäche und -lähmung führt, da die neuronale Kommunikation zu den Muskelfasern stark vermindert bis vollständig ausgesetzt ist und durch den fehlenden Abbau des Toxins irreversibel geschädigt vorliegt (3, 4, 9, 11).

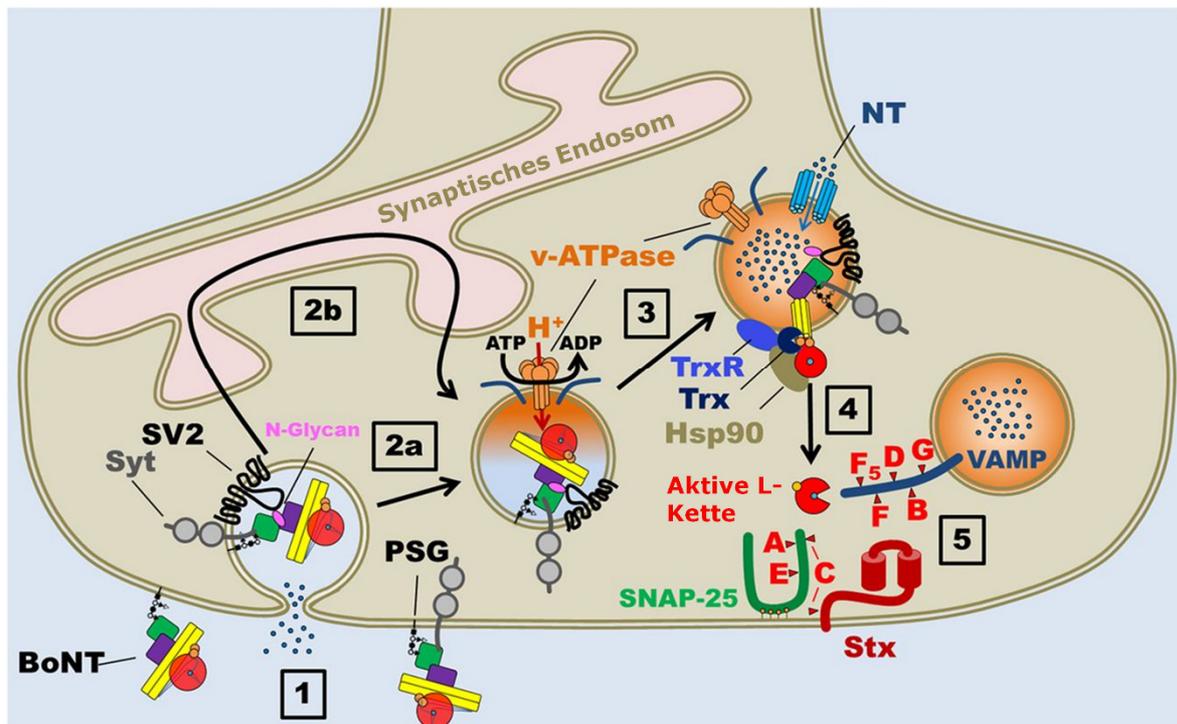


Abb. 3: Mechanismus der irreversiblen Hemmung des präsynaptischen Vesikelsystems durch das Botulinumtoxin (**BoNT**). Im ersten Schritt (**1**) bindet die schwere Kette mit seiner Bindungsdomäne (grün) an einen Polysialogangliosidrezeptor (**PSG**) in der präsynaptischen Membran (grau und schwarz), gefolgt von der Bindung an den Proteinrezeptor Synaptotagmin (**Syt**, grau), welches dem SNARE-Komplex als Calciumsensor dient und an den Stabilisator glycosyliertes Synaptic Vesicle glycoprotein 2 (**SV2**, schwarz mit angehängtem N-Glykan, pink). Das Synaptotagmin kann entweder innerhalb des exozytierten synaptischen Vesikels oder auf der präsynaptischen Membran lokalisiert sein. Anschließend wird das Botulinumtoxin in Vesikel aufgenommen, die entweder direkt wiedergewonnen werden (**2a**) oder mit dem synaptischen Endosom fusionieren und durch Knospung aus diesem Zwischenkompartiment in den Vesikelzyklus zurückkehren (**2b**). Die Ansäuerung (orange) des Vesikellumens durch die vakuoläre ATPase (**v-ATPase**, orange) führt zur Anreicherung von Neurotransmittern (**NT**, blaue Punkte) über den vesikulären Neurotransporter (hellblau). Die darauffolgende Protonierung des Botulinumtoxins bewirkt die Translokation der leichten Kette durch die Membran in das Zytosol (**3**), wobei die Translokationsdomäne der schweren Kette (gelb) diesen Prozess unterstützt. Die Freisetzung der leichten Kette (rot) aus der Translokationsdomäne wird durch das Thioredoxin-Reduktase (**TrxR**, blau) und Thioredoxin-System (**Trx**, dunkelblau), sowie dem Hitze-Schock-Protein 90 (**Hsp90**, braun) katalysiert, die die Disulfidbrücke zwischen den Ketten (orange) reduzieren (**4**). Im Zytosol entfaltet die leichte Kette ihre Aktivität als Metalloprotease und spaltet je nach Subtyp Synaptobrevin (**VAMP**, blau), das **SNAP-25** (Synaptosomal associated protein 25, grün) oder Syntaxin (**Stx**, dunkelrot) (**5**). Unabhängig von dem konkreten Zielprotein reicht jede einzelne dieser proteolytischen Spaltungen aus, um eine langanhaltende Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung zu bewirken, die zu einer Neuroparalyse führt (11, 12).

Pharmakokinetik Die Pharmakokinetik des Botulinumtoxins ist aufgrund seiner besonderen Struktur und seiner speziellen Wirkweise komplex und vielschichtig. Anders, als bei dem Großteil der genutzten Arzneimittel auf der Welt, handelt es sich hier um kein gewöhnliches Pharmakon, das aus einem kleinen Wirkstoffmolekül besteht, sondern um ein hochpotentes, neurotoxisches Protein mikrobieller

Herkunft, sodass Unterschiede in den verschiedenen pharmakokinetischen Parametern nicht ungewöhnlich sind. Das Botulinumtoxin wird üblicherweise lokal injiziert, typischerweise in Konzentrationen von 1-5 Einheiten pro Injektionsstelle. Eine Einheit (unit) beschreibt die spezifische biologische Aktivität des Toxins, gemessen durch die Menge, die eine 50%ige Letalität (LD50) in einer Mauspopulation

verursacht. Sie ist herstellerabhängig und aufgrund unterschiedlicher Herstellungsverfahren und Potenzbestimmungen nicht direkt zwischen den Präparaten verschiedener Anbieter vergleichbar. Die genaue Gesamtdosierung hängt von der Indikation ab und variiert zwischen 20-50 U (units) für kosmetische Anwendungen, oder bis zu 300-400 U für therapeutische Anwendungen wie Spastiken oder chronische Migräne (12). Dabei muss beachtet werden, dass im klinischen Alltag auch deutlich höhere Dosen zum Einsatz kommen können (14).

Die Absorption erfolgt direkt im Haut- oder Muskelgewebe, und variiert je nach Dosis und Applikationsbereich. Die systemische Aufnahme bei lokaler Anwendung ist aufgrund der hohen Molekülmasse und der Spezifität der Bindung minimal, da das Toxin primär in das Zielgewebe gelangt und nur sehr begrenzt in das umliegende Gewebe eindringt (15). Aufgrund seiner großen Molekülgröße und hydrophilen, proteinbasierten Struktur kann das Botulinumtoxin die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen, da es zu sperrig ist und keine spezifischen Transportmechanismen nutzen kann, um die Barriere zu überwinden. Die Distribution nach intravenöser Gabe erfolgt im Experiment mit Mäusen rasch, während die Elimination wesentlich mehr Zeit benötigt. In der Zirkulation bleibt das Toxin stabil und biologisch aktiv, bis es entweder zu den Zielzellen transportiert oder aus dem Körper eliminiert wird.

Das Botulinumtoxin wird vor allem über das retikulohistiozytäre System und die Leber abgebaut, wobei es größtenteils unverändert aus dem Körper eliminiert wird. Peroral hingegen ist Botulinumtoxin in der Regel nicht gefährlich, da es im Magen-Darm-Trakt durch Verdauungsenzyme denaturiert und inaktiviert wird, sodass es nicht in ausreichender Menge in den Blutkreislauf gelangt, um toxische Wirkungen zu entfalten. Gelangt das Botulinumtoxin jedoch in die Zielzellen, den präsynaptischen Nervenendigungen an der motorischen Endplatte, kann es nicht mehr durch den Körper eliminiert werden, sondern verbleibt über 3-6 Monate aktiv, bis die Präsynapse ausreichend neue SNARE-Proteine bildet und sich so regeneriert (16). Dies ist auch der Grund für die nur temporäre Wirkung einer Botulinumtoxin-

Therapie, die von Patienten im Abstand von 3-6 Monaten aufgefrischt werden muss, wobei sich hier nach längerer erfolgreicher Therapie die Intervalle vergrößern können (17).

Botox als Gift – Botulismus

Der Botulismus ist eine sehr schwere, oftmals tödlich verlaufende Intoxikation, die auf einer Vergiftung mit dem Botulinumtoxin beruht und nicht von Mensch zu Mensch übertragbar ist. Je nach Intoxikationsart gibt es Unterschiede in der Prävalenz, jedoch ist der Botulismus heutzutage eine insgesamt sehr seltene Krankheit. Dem Robert-Koch-Institut wurden zwischen den Jahren 2001 bis 2017 nicht mehr als 0-24 Botulismusfälle pro Jahr gemeldet (**Weblink 6**).

Arten von Botulismus Der Botulismus lässt sich anhand der verschiedenen Intoxikationswege in unterschiedliche Arten aufteilen (**Weblink 6, 7**):

- **Lebensmittelbotulismus**, häufigste Form, tritt auf beim Verzehr schlecht konservierter, kontaminierter Lebensmittel
- **Wundbotulismus**, selten, Kontamination offener Wundbereiche durch unsaubere Spritzen bei parenteraler Applikation, oft in Zusammenhang mit Missbrauch psychoaktiver Substanzen
- **Säuglingsbotulismus**, selten, Infektion durch fehlende kompetitive Darmflora des Säuglings, Verbindung mit der Gabe von Honig und anderen Naturstoffen vermutet
- **Inhalationsbotulismus**, keine natürliche Form, tritt auf bei Freisetzung von Botulinumtoxin in die Luft, Art der biologischen Kriegsführung/Terrorismus (**Weblink 4, 5, (3)**).

Alle Arten von Botulismus führen unbehandelt in den meisten Fällen zum Tod.

Symptomatik Die grundlegenden Symptome des Botulismus sind unabhängig von der Intoxikationsart sehr ähnlich und lassen sich chronologisch unterteilen (**Abb. 4**), von frühen, leichten Symptomen über progressive, ernsthaftere

Beschwerden bis hin zu schwerwiegenden, komplizierten Symptomen, die das klinische Bild des Erkrankten prägen und unbehandelt nach etwa einer Woche zum Tode durch Hypoxie führen.

Therapieoptionen Schon bei ersten Anzeichen auf eine Botulismuserkrankung ist eine stationäre Aufnahme indiziert und wichtig. In den meisten Fällen werden als Sofortmaßnahme eine Intubation und Beatmung durchgeführt, die über mehrere Monate erforderlich sein kann. Obligatorischer Bestandteil jeder Therapie ist die Gabe von Botulinumtoxin-Antitoxinen, eine passive Immunisierung auf Grundlage von gereinigtem Immenserum von Pferden. Die Gabe des Antitoxins muss mit strenger klinischer Überwachung er

folgen, um ernsthafte Komplikationen, wie allergische Reaktionen oder eine eingeschränkte Immunantwort frühzeitig zu erkennen und möglichst zu verhindern (**Weblink 8**). Als unterstützende Maßnahmen werden je nach klinischem Bild

- Aktivkohle & Laxantien für Magenspülungen und Darmentleerungen,
- Prokinetika,
- Cholinesterase-Hemmer und
- Antibiotika zur Eliminierung noch vorhandener Toxin-produzierender Clostridien

eingesetzt, um die Symptomatik bestmöglich zu kontrollieren.



Abb. 4: Darstellung des chronologischen Verlaufes der Botulismuserkrankung in Form eines Zeitstrahls, mit leichten, progressiven und schwerwiegenden Symptomen

Medizinische Indikationen

Das Botulinumtoxin hat sich neben der Bekanntheit seiner starken neurotoxischen Eigenschaften in den letzten Jahrzehnten sowohl in der therapeutischen als auch in der ästhetischen Medizin als unverzichtbarer Arzneistoff etabliert. Anhand der **Abb. 5** wird verdeutlicht, wie das vegetative und motorische Nervensystem über die Botenstoffe Acetylcholin und Noradrenalin verschiedene Körperfunktionen wie Blasenfunktion, Schwitzen und Muskelbewegungen steuern.

Neben seinem Einsatz in der Behandlung von neurologischen und muskulären Störungen wie Dystonien und Spastiken (**Tab. 1**), spielt es heute eine zentrale Rolle in der ästhetischen Medizin, auf deren Entwicklung es über die Jahre prägenden Einfluss hatte. Dies ist auch der Grund, weshalb weitere Forschung und aktuelle Phase-3-Studien zu neuartigen, verbesserten Botulinumtoxin-Formulierungen

durchgeführt werden, die potenziell kürzere Wirkeintritte und eine verlängerte Stabilität nach Rekonstitution bieten. Beispielsweise gilt das Daxibotulinumtoxin A, welches aktuell nur in den USA zugelassen ist und sich in der EU im Zulassungsverfahren befindet, als „Game-Changer“. Anstelle von Humanalbumin basiert die Formulierung auf dem stabilisierenden Peptid RTP004, das sowohl die Aufnahme in Nervenzellen verbessert und die Wirksamkeit verlängert als auch das Risiko von Nebenwirkungen senkt. Zusätzlich dazu kann die Substanz vor der Zubereitung bei Raumtemperatur gelagert werden und bleibt bis zu 72 Stunden einsatzbereit, wodurch es verglichen mit den üblichen 24-36 Stunden eine deutlich längere Anwendungsdauer zulässt (18).

Hyperhidrose Unter einer Hyperhidrose wird eine vermehrte und pathologische Schweißproduktion verstanden. Sie kann in eine früh im Lebensalter beginnende

primäre Form mit unbekannter Ursache sowie eine später einsetzende sekundäre Form differenziert werden. Bei Hyperhidrose tritt vermehrtes Schwitzen die unabhängig von Anstrengung und Umgebungstemperatur ist auf. Dabei können sowohl das thermoregulatorische Schwitzen als auch das emotional bedingte Schwitzen sowie die jeweils dafür verantwortlichen Typen von Schweißdrüsen eine Rolle spielen.

Ekrine Schweißdrüsen finden sich überall in der Haut des Körpers, bilden ein dünnflüssiges Sekret und dienen im Wesentlichen der Thermoregulation. Dagegen sezernieren apokrine Schweißdrüsen ein dickflüssigeres Sekret mit Pheromonähnlichen (Duftdrüsen), kommen hauptsächlich in den Achseln und der Urogenitalregion vor und sind am individuellen Geruch eines Menschen beteiligt (**Weblink 14**).

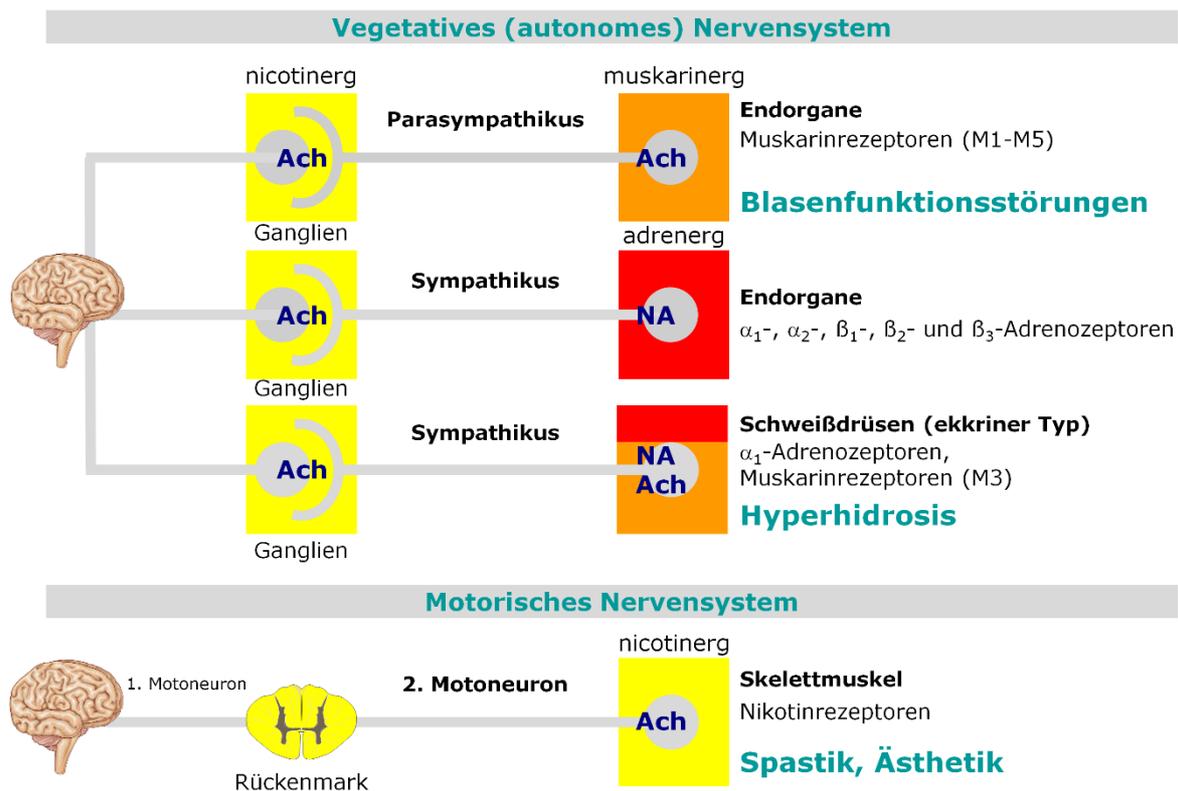


Abb. 5: Vereinfachtes Schema zur Signaltransduktion zum vegetativen und motorischen Nervensystem. Die Abbildung zeigt die Funktionsweise des vegetativen (autonomen) und motorischen Nervensystems. Im vegetativen Nervensystem wird Acetylcholin (ACh) in den Ganglien sowohl des Parasympathikus als auch des Sympathikus freigesetzt. Im Parasympathikus aktiviert ACh muskarinerge Rezeptoren an den Endorganen, was zu Blasenfunktionsstörungen führen kann. Im Sympathikus wirken sowohl Noradrenalin (NA) auf adrenerge Rezeptoren als auch ACh auf muskarinerge Rezeptoren, was z.B. Hyperhidrose auslösen kann. Das motorische Nervensystem überträgt über nikotinerge Rezeptoren Impulse an die Skelettmuskulatur, was bei Störungen zu Spastik führen kann (Abbildung modifiziert nach (19)).

Thermoregulatorisches Schwitzen Die Körpertemperatur des Menschen wird durch ein präzises Zusammenspiel zentraler und peripherer Mechanismen reguliert. Thermosensorische Nervenfasern, die auf Kalt- und Warmreize reagieren, sind in der Haut und in inneren Organen verteilt und leiten Signale an das zentrale

Nervensystem weiter. Der Hypothalamus fungiert hier als Hauptregulator und sorgt dafür, dass die Körperkerntemperatur konstant bei etwa 37°C bleibt. Das sympathische Nervensystem steuert dabei maßgeblich die Schweißproduktion, indem es die ekkrinen Schweißdrüsen über periphere C-Fasern aktiviert.

Durch die Schweißproduktion und die nachfolgende Verdunstung wird der Körper aktiv gekühlt, was insbesondere in

heißen Umgebungen oder bei körperlicher Anstrengung zur Temperaturregulation beiträgt.

| Indikationen | Fertigarzneimittel | EMA-Zulassung |
|---|--|------------------------|
| Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien | Botox® 50/100/200 E Trockensubstanz ohne Lösungsmittel | seit 1994 |
| Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus) | Botox® 50/100/200 E Trockensubstanz ohne Lösungsmittel | seit 1994 |
| Korrektur des Strabismus, wenn eine chirurgische Behandlung nicht geeignet ist | Botox® 50/100/200 E Trockensubstanz ohne Lösungsmittel | seit 1994 |
| Fokale Spastizität | Botox® 50/100/200 E Trockensubstanz ohne Lösungsmittel | seit 2001 |
| Starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivität des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann | Botox® 50/100/200 E Trockensubstanz ohne Lösungsmittel | seit 2005 |
| Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen und die auf prophylaktische Migräne Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben | Botox® 50/100/200 E Trockensubstanz ohne Lösungsmittel | seit 2011 |
| Blasenfunktionsstörungen: Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarkverletzung oder Multipler Sklerose Idiopathische überaktive Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | Botox® 50/100/200 E Trockensubstanz ohne Lösungsmittel | seit 2011 seit 2013 |
| Chronischer vermehrter Speichelfluss (Sialorrhö/Hypersalivation) | XEOMIN® 50/100/200 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | seit 2014 |

Tab. 1: Verschiedene medizinische Indikationen des Botulinumtoxins, die in Deutschland zugelassen sind (**Weblink 9, 10, 11, 12, 13**)

Eine Besonderheit dabei ist, dass der Neurotransmitter Acetylcholin, der normalerweise als Teil des Parasympathikus ausgeschüttet wird, hier – als Ausnahme – unter Kontrolle des Sympathikus wirkt. Dabei aktiviert Acetylcholin die postsynaptischen M3-Rezeptoren der Schweißdrüsen (**Abb. 5**). Diese M3-Rezeptoren sind einzigartig, da sie unter sympathischer Kontrolle stehen, obwohl sie auf Acetylcholin ansprechen. Die Bindung von Acetylcholin an die M3-Rezeptoren führt über eine Signalkaskade zur Aktivierung der Phospholipase C und einer intrazellulären Freisetzung von Calcium, was schließlich die Schweißsekretion auslöst. Diese koordinierten Prozesse tragen entscheidend zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Körperkern- und Hauttemperatur bei und regulieren so die Schweißproduktion. Die Sudomotorik, also die Nervenverbindungen, die die Schweißdrüsen steuern, passt die Schweißproduktion an die inneren und äußeren Bedingungen an, sodass eine Überhitzung des Körpers vermieden wird. (**Weblink 13, 14**, (20-21)).

Emotional bedingtes Schwitzen Emotionales Schwitzen wird von neokortikalen und limbischen Gehirnstrukturen beeinflusst. Obwohl die prä- und postganglionären Bahnen mit denen des thermoregulatorischen Schwitzens übereinstimmen, werden die Schweißdrüsen bei emotionalen Reizen, wie z. B. Stress, hauptsächlich im Gesicht, in den Achselhöhlen sowie an Handflächen und Fußsohlen aktiviert. Im Gegensatz zum thermoregulatorischen Schwitzen, das eine Erweiterung der Hautgefäße auslöst, führt emotional bedingtes Schwitzen zu einer Vasokonstriktion. Eine strikte Trennung zwischen thermoregulatorischem und emotional bedingtem Schwitzen ist allerdings nicht möglich, da beide Teile eines komplexen Regulationsmechanismus sind und sich gegenseitig beeinflussen können (**Weblink 14**, (21)).

Definition und Pathophysiologie Übermäßiges Schwitzen, auch Hyperhidrose genannt, wird subjektiv unterschiedlich wahrgenommen und ist oft mit hohem persönlichem Leidensdruck verbunden. Wissenschaftlich wird eine Schweißproduktion von über 100 mg in fünf Minuten in einer Achselhöhle als Diagnosekriterium herangezogen. Hyperhidrose wird in

primäre und sekundäre Formen unterteilt (**Weblink 15**).

Die **primäre Hyperhidrose** wird in die generalisierte und die fokale Hyperhidrose unterteilt. Die generalisierte Form betrifft den gesamten Körper, während die fokale Hyperhidrose nur bestimmte Körperregionen betrifft, wie Hände, Füße, Leiste oder Achseln. Sie kann entweder isoliert in einer Region oder kombiniert an mehreren Stellen auftreten. Die Ursache der primären Hyperhidrose ist unbekannt; es handelt sich um eine Überstimulation der Schweißdrüsen durch das sympathische Nervensystem, ohne dass diese vergrößert oder vermehrt sind (**Weblink 14, 16**).

Die **sekundäre Hyperhidrose** tritt dagegen als Folge anderer Erkrankungen auf, zum Beispiel nach zentralen oder peripheren neuronalen Schädigungen wie bei diabetischer Neuropathie.

Der Schweregrad der Hyperhidrose wird anhand der Symptome in verschiedene Stufen eingeteilt:

- **leichte Hyperhidrose:** erhöhte Hautfeuchtigkeit an Händen, Achseln und/oder Füßen, möglicherweise mit Schweißflecken von 5–10 cm Durchmesser
- **mäßig starke Hyperhidrose:** zusätzlich zur feuchten Haut bilden sich Schweißperlen an den betroffenen Stellen, und die Schweißflecken erreichen bis zu 10–20 cm
- **starke Hyperhidrose:** der Schweiß tropft ab, und die Flecken sind oft größer als 20 cm; auch Rückseiten der Finger und Zehen oder die seitlichen Ränder von Händen und Füßen können betroffen sein

Dabei kann sowohl ein isoliertes Auftreten in einzelnen Regionen als auch eine Kombination verschiedener betroffener Regionen auftreten. (**Weblink 15**).

Diagnostik Die Diagnose basiert auf der Anamnese, klinischen Beobachtungen und speziellen Tests. Zunächst werden Fragebögen eingesetzt, gefolgt von Verfahren wie der Gravimetrie (zur Messung der Schweißmenge pro Zeiteinheit) und dem Iod-Stärke-Test (zur Markierung

aktiv schwitzender Bereiche). Labortests helfen dabei, andere Ursachen für das Schwitzen auszuschließen. Die Einschränkung der Lebensqualität wird durch den dermatologischen Lebensqualitäts-Index (DLQI) und die Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) bewertet (**Weblink 14, 16, 17**).

Therapieschemata Bei axillärer Hyperhidrose werden folgende Therapien angewendet (**Weblink 17**):

- **Topische Therapie mit Antiperspiranzien:** Diese enthalten im Gegensatz zu herkömmlichen Deodorants auch Aluminiumsalze wie Aluminiumchloridhexahydrat, die die Schweißdrüsen verengen und somit die Schweißproduktion hemmen. Deodorants dagegen wirken lediglich geruchsneutralisierend, ohne das Schwitzen zu beeinflussen. Für die Behandlung von Hyperhidrose sind speziellere Antiperspirant-Rezepturen, die in Apotheken erhältlich sind, oft stärker konzentriert und werden nach ärztlicher Empfehlung genutzt. Sie bieten eine intensivere Wirkung bei übermäßigem Schwitzen
- **Anticholinergika (Glycopyrroniumbromid als Cremeformulierung)**
- **Injektionstherapie mit Botulinumtoxin**
- **Behandlung mit Radiofrequenz- (an erster Stelle), Mikrowellen- oder Ultraschalltherapie**
- **Systemische Therapie mit Anticholinergika bzw. Neuroleptika oder Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung**
- **Chirurgische Schweißdrüsenentfernung: Kürettage, Saugkürettage oder Exzision**

Bei palmarer und plantarer Hyperhidrose wird folgendes Therapieschema verfolgt:

- **Topische Therapie mit Antiperspiranzien**
- **Leitungswasser-Iontophorese**
- **Injektionstherapie mit Botulinumtoxin**

- **Systemische Therapie mit Anticholinergika bzw. Neuroleptika oder Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung**
- **Chirurgischer Eingriff am Sympathikus**

Wirkung und Wirksamkeit Die Injektion von Botulinumtoxin ist eine der wirksamsten und am besten erforschten Methoden zur Behandlung der primären fokalen Hyperhidrose, insbesondere im Bereich der Achseln, für die das Botulinumtoxin in Deutschland zugelassen ist. Für andere Körperstellen wie Hände oder Füße ist die Anwendung jedoch nicht zugelassen und wird als Off-Label-Use durchgeführt.

Bei der Behandlung wird das Botulinumtoxin direkt in die Haut injiziert, wo es die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den sudomotorischen Synapsen blockiert. Dies unterbricht die sympathische Signalübertragung zur Schweißdrüse, wodurch die Signalkaskade, die normalerweise zur Schweißsekretion führt, ausbleibt (**Abb. 3, 5**). Die Wirkung hält je nach Schwere der Hyperhidrose und Dosierung in der Regel mehrere Monate an. Zu Beginn der Therapie sind Behandlungen alle drei bis vier Monate nötig, doch mit der Zeit können die Intervalle verlängert werden, sodass später nur ein bis zwei Sitzungen pro Jahr ausreichen (**Weblink 14, 16**).

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit des Botulinumtoxins bei primärer axillärer Hyperhidrose. Dabei erhielten 145 Patienten an einer Achselhöhle das Toxin und an der anderen ein Placebo, ehe nach der Verblindungsphase auch in der Placebo-Gruppe das Botulinumtoxin injiziert wurde. Die Schweißproduktion beider Seiten wurde dabei gemessen und verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass das Botulinumtoxin die Schweißproduktion signifikant stärker verringerte als das Placebo. Zudem wurde die Behandlung gut vertragen, sodass 98 % der Patienten angaben, diese Therapie weiterzuempfehlen (22).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Die Anwendung des Botulinumtoxins bei axillärer Hyperhidrose gilt als weitgehend sicher. In der Regel treten nur leichte Nebenwirkungen wie kleine Blutergüsse,

Rötungen oder Schwellungen an den Injektionsstellen auf. Schwerwiegende Beschwerden wurden bisher nicht gemeldet. Bei der Anwendung für die Behandlung der Handflächen (palmare Hyperhidrose) sind jedoch Fälle dokumentiert, in denen die Muskelkraft in den Händen reduziert wurde, was die Risiken in dieser Region höher macht als den potenziellen Nutzen. Aufgrund dieses Sicherheitsprofils ist das Botulinumtoxin in Deutschland nur für die Behandlung der axillären Hyperhidrose zugelassen (**Weblink 17**).

Blasenfunktionsstörungen Die idiopathische überaktive Blase wird als chronische Blasenfunktionsstörung klassifiziert, die primär durch imperativen Harndrang charakterisiert ist. Diese kann sowohl mit Harninkontinenz als auch ohne auftreten. Im Gegensatz zur neurogenen überaktiven Blase, die durch neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Morbus Parkinson oder Querschnittslähmung bedingt ist, liegen bei der idiopathischen überaktiven Blase keine spezifischen neurologischen oder anderen organischen Ursachen vor. Die Harninkontinenz wird in die Drang-, Belastungs- & Stressinkontinenz oder die Mischinkontinenz unterteilt. Typische Begleitsymptome sind Pollakisurie, Nykturie und ein nur schwer unterdrückbarer imperativer Harndrang (**Weblink 18**). Patienten leiden häufig unter erheblichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität, die sowohl körperliche als auch psychische, sexuelle und soziale Aspekte betreffen. Viele entwickeln Bewältigungsstrategien, um Symptome zu verbergen, vermeiden jedoch oft aufgrund von Scham, Tabus und mangelndem Informationsstand eine ärztliche Konsultation, bis der Leidensdruck unerträglich wird und eine deutliche Beeinträchtigung des Alltags vorliegt (**Weblink 18**, (23)).

Therapieschema In der Erstlinientherapie werden klinische Maßnahmen zur Behandlung möglicher Begleiterkrankungen, Anpassungen der Medikation sowie lebensstilbezogene und verhaltenstherapeutische Ansätze empfohlen. In der Zweitlinientherapie kommen Muskarinrezeptor-Antagonisten wie Tolterodin oder der β_3 -Adrenozeptoragonist Mirabegron zum Einsatz, die bei Bedarf auch kombiniert werden. Erst in der Drittlinientherapie werden Injektionen des Botulinumtoxins und neuromodulatorische Verfahren

eingesetzt. Sollte auf keine dieser Therapien angesprochen werden, wird in letzter Instanz eine Blasenaugmentation oder Harnableitung in Betracht gezogen (24). Zusätzlich gibt es in bestimmten Fällen abweichende Empfehlungen der Leitlinien. Beispielsweise kann die medikamentöse Erstlinientherapie zugunsten einer Botulinumtoxin-Behandlung auslassen werden, wenn besondere Umstände vorliegen, wie etwa bei Patienten mit Multipler Sklerose oder einer Querschnittslähmung unterhalb von C8. Auch die Zweitlinientherapie kann durch das Botulinumtoxin ersetzt werden, falls Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden. In solchen Fällen ist es zudem möglich, die Dosis des Botulinumtoxins zu erhöhen, falls die Standarddosierung nicht ausreicht. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten bei einem Versagen der Botulinumtoxintherapie über chirurgische Optionen zu informieren und auf die mögliche Notwendigkeit eines intermittierenden Katheters hinzuweisen (**Weblink 18**).

Wirkung und Wirksamkeit Das Botulinumtoxin wird in die Harnblasenwand an 10-30 Stellen injiziert und stellt eine wirkungsvolle Behandlungsoption dar. Durch die Injektion resultiert eine Relaxation des M. Detrusor und die Blasenkapazität wird gesteigert. Darüber hinaus wirkt es auf die afferenten Bahnen und reduziert damit den Harndrang, was zu einer Reduktion der Miktionsfrequenz führt (**Abb. 3, 5**). Der Wirkeintritt erfolgt nach ca. 14 Tagen und die Wirkdauer beträgt durchschnittlich sechs Monate. Zur Behandlung der überaktiven Blase wird eine Mindestdosis von 200 Einheiten Botulinumtoxin empfohlen, da geringere Dosierungen weniger effektiv bei der Reduktion der Symptome sind. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studie aus dem Jahre 2012 von Ginsberg *et al.* (25) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Onabotulinumtoxin A, einer speziellen Form von Botulinumtoxin A, bei der Behandlung von Harninkontinenz untersucht. Die Studie umfasste 416 Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren, die mindestens 14 Inkontinenzepisoden pro Woche aufwiesen und nicht ausreichend auf anticholinerge Therapien ansprachen. Die Patienten wurden in drei Behandlungsarme randomisiert: Placebo (149 Patienten), 200 U Onabotu-

linumtoxin A (135 Patienten) und 300 U Onabotulinumtoxin A (132 Patienten). Die Behandlung erfolgte durch intradetrusorische Injektionen in den Blasenmuskel. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Anzahl der wöchentlichen Inkontinenzepisoden in der sechsten Woche nach der Behandlung. Onabotulinumtoxin A zeigte in beiden Dosierungen eine signifikante Reduktion der Inkontinenzepisoden im Vergleich zu Placebo, so sank in der 200 U-Gruppe die Anzahl der Inkontinenzepisoden um durchschnittlich 21 Episoden pro Woche und in der 300 U-Gruppe um 23 Episoden, während die Placebogruppe lediglich eine Reduktion von 9 Episoden zeigte ($p < 0,001$) (**Abb. 6**). Die Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A zeigte sich zudem in der verlängerten medianen Zeit bis zur erneuten Behandlungsanfrage, die in der 200 U-Gruppe bei

256 Tagen und in der 300 U-Gruppe bei 254 Tagen lag, im Vergleich zu nur 92 Tagen in der Placebogruppe. Damit konnte das Onabotulinumtoxin A die Symptome der Harninkontinenz deutlich länger kontrollieren als Placebo (25). Weitere randomisierte, doppelblinde, klinische Studien erbrachten ebenfalls ähnliche Nachweise für die Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei Blasenfunktionsstörungen, so eine Studie von Cruz *et al* aus 2011 mit einem ähnlichen, dreiarmigen Studiendesign mit 200 U Botulinumtoxin (92 Patienten), 300 U Botulinumtoxin (91 Patienten) und Placebo (92) und dem gleichen primären Endpunkt in der sechsten Behandlungswoche nach Behandlungsbeginn. Auch hier zeigten sich ähnliche Behandlungserfolge, die im Rahmen der Leitlinienempfehlungen aufgegriffen wurden (**Weblink 18**).

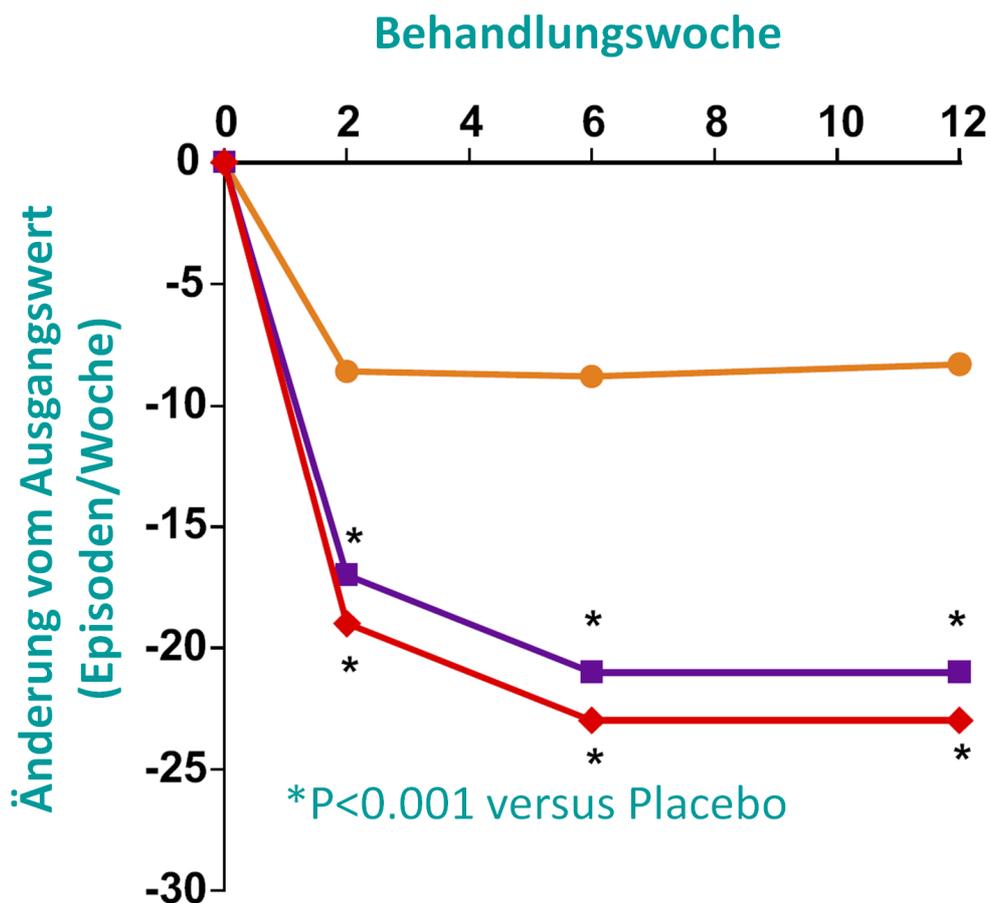


Abb. 6: Veränderung der wöchentlichen Inkontinenz-Episoden im Vergleich zum Ausgangswert nach Behandlungszyklus 1 in den Wochen 2, 6 und 12. Intention-to-Treat-Population. Die orangefarbene Kurve zeigt 149 Patienten in der Placebo-Gruppe. Die violette Kurve zeigt 135 Patienten, die 200 U Botulinumtoxin erhalten haben. Die rote Kurve zeigt 132 Patienten, die 300 U Botulinumtoxin erhalten haben (Abbildung modifiziert nach (25)).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Häufige Nebenwirkungen des Botulinumtoxins bei der Behandlung der überaktiven Blase sind Harnwegsinfektionen und Restharnbildung, die manchmal eine Selbstkatheterisierung erfordern. Vorsicht ist geboten bei neurologischen Erkrankungen wie Myasthenia gravis, weiterhin ist die Therapie während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (**Weblink 18**).

Ästhetische Therapie

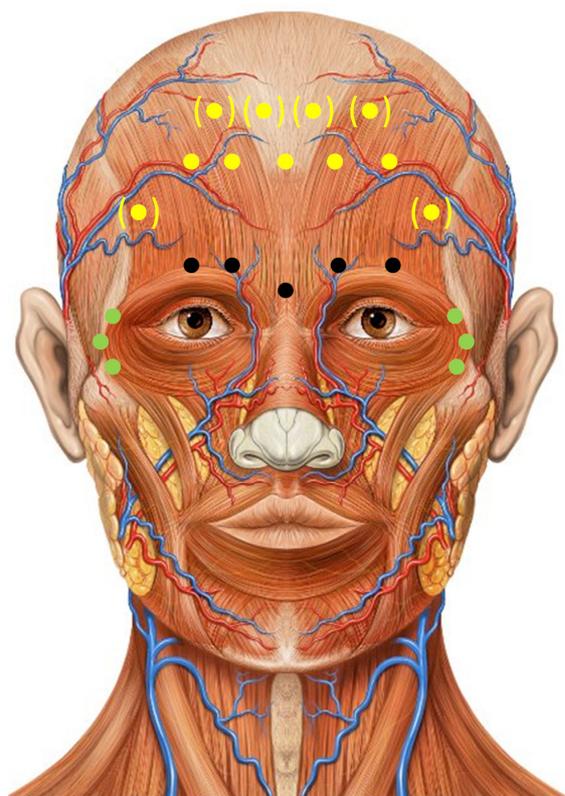
Der Wunsch nach Schönheit und Ästhetik ist tief in der Menschheitsgeschichte verwurzelt und durchzieht als innigster Wunsch nach Vollkommenheit zahlreiche Kulturen. Dank umfangreicher medizinischer Forschung und technischer Fortschritte haben sich ästhetische Eingriffe, insbesondere nicht-invasive Verfahren zur Hautverjüngung, zunehmend etabliert. Um die Jahrtausendwende kam das Botulinumtoxin erstmals zur Faltenbehandlung zum Einsatz und hat seither das Feld der ästhetischen Medizin stark verändert und erweitert. Nicht allein das bloße Kaschieren störender Falten steht dabei im Vordergrund, sondern vielmehr ein ausgewogenes und natürliches Erscheinungsbild. Auch Kombinationstherapien mit Fillern, also injizierbaren Füllmaterial wie beispielsweise Hyaluronsäure und modernen Technologien, wie zum Beispiel Laser- und Lichttherapien sind weit verbreitet und erfreuen sich einer zunehmenden Popularität, wobei die Verwendung des Botulinumtoxins weiterhin

der häufigste, minimalinvasive Eingriff ist. Zu diesem Trend der durchgehend ansteigenden Popularität der Botulinumtoxin-Behandlung tragen zweifelsohne die sozialen Medien bei, die das große Anwendungsspektrum der ästhetischen Medizin einer deutlich breiteren Masse zugänglich machen, neuen Personengruppen öffnen, und oftmals im kommerziellen Rahmen auch verherrlichen, sodass das Durchschnittsalter der Botulinumtoxin-Patienten kontinuierlich sinkt und die Anzahl der Behandlungen fortlaufend ansteigt (16). Dabei ist besonders hervorzuheben, dass oftmals eine akute, medizinische Notwendigkeit der Behandlung nicht vorhanden ist und die Beweggründe einer Botulinumtoxin-Therapie psychosozialer Natur sind. Weiterhin kommt dazu, dass anders als in der plastischen Chirurgie, die minimalinvasiven Eingriffe im Rahmen der Botox-Therapie nur temporäre Ergebnisse hervorbringen und für langjährige Anwendungen mehrmalige Auffrischungen bedürfen, die immer wiederkehrende zusätzliche Investitionen von Zeit und Geld erfordern (**Weblink 19**).

Indikationen In der ästhetischen Therapie wird das Botulinumtoxin sowohl on-label als auch off-label eingesetzt (**Tab. 2**). Die Präparate Azzalure®, Bocouture 50/100® und Vistabel® sind ausschließlich für bestimmte Anwendungen zugelassen. Sie enthalten alle den Wirkstoff Botulinumtoxin A, unterscheiden sich jedoch in ihren Hilfsstoffen. Die Injektionsstellen variieren je nach Behandlungsregion (**Abb. 7, Weblink 19, 20**). Die zugelassenen Indikationen gelten nur bei erheblicher psychologischer Belastung.

| Zugelassene Anwendungen | Off-label-Anwendung |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Glabella - Horizontale Stirnfalte - Krähenfüße | <ul style="list-style-type: none"> - Laterales Augenbrauenlift Suborbitale Region (Knitterfältchen) - Nasenfalten – „bunny lines“ - Nasenspitze - Periorale Fältchen - Gummy-smile - Wangenknitterfältchen - Nasolabialfalten - Mundwinkel - Kinn („Grübchen-“ oder Pflastersteinkinn) - Platysma - Masseterhypertrophie |

Tab. 2: Zugelassene und Off-label-Anwendungen des Botulinumtoxins (siehe auch **Abb. 7, Weblink 19**).



- = Horizontale Stirnfalte
- = Glabella Falte
- = Augenfalte

Abb. 7: Injektionspunkte des Botulinumtoxins nach Art der zugelassenen Indikation in der ästhetischen Therapie. Off-Label-Anwendungen sind nicht dargestellt. Injektionsstellen Glabella Falte: M. corrugator supercilii, M. procerus und M. depressor supercilii/medialer Anteil des M. orbicularis oculi (schwarz); Horizontale Stirnfalte: M. frontalis (gelb); Augenfalte: M. orbicularis oculi pars palpebralis, Pars orbitalis, Pars lacrimalis (grün) (Abbildung modifiziert nach ([Weblink 19, 20, \(26\)](#))).

Wirkung und Wirksamkeit Die Injektion führt wegen des beschriebenen Mechanismus ([Abb. 3, 5](#)) zur Reduzierung der Aktivität der betroffenen Muskulatur und es kommt optisch zur Straffung der Haut. Der Maximaleffekt ist nach drei bis zehn Tagen zu erwarten und die Wirkdauer beträgt drei bis sechs Monate, ehe die Injektion wiederholt werden muss. ([Weblink 19](#)). Bei wiederholter Injektion kann sich die Wirkdauer verlängern (17).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Berichte über schwerwiegende oder

gar tödlich verlaufene Nebenwirkungen nach Anwendung des Botulinumtoxins zu kosmetischen Zwecken liegen dem BfArM nicht vor ([Weblink 21](#)). Lokale Hämatome, Rötungen und Schwellungen an den Injektionspunkten sind wie bei jeder Injektion zu erwarten. Kontraindiziert ist das Botulinumtoxin bei Patienten mit Selbstwahrnehmungsstörungen oder überzogenen Erwartungshaltungen an die Therapie, da dies zum zwanghaften Missbrauch führen kann ([Weblink 19](#)). Ein prominentes Beispiel für Patienten mit exzessiver, übermäßiger Nutzung des Toxins stellt die amerikanische Schauspielerin Kim Basinger dar, die wie viele weitere Hollywood-Größen durch zahlreiche Injektionen des Botulinumtoxins ein sogenanntes „Masken-Gesicht“ entwickelte, wodurch eigene Gesichtszüge sehr schwer zu erkennen sind und die Natürlichkeit des Gesichtes drastisch reduziert ist ([Abb. 8](#)).

Patientenberatung

Das Botulinumtoxin wird medizinisch zur gezielten Reduzierung der Muskelaktivität eingesetzt, was eine Wirkdauer von etwa 3 bis 6 Monaten mit sich bringt. Dabei muss das Toxin gekühlt gelagert und innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden, um seine Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten. Neben der Behandlung neurologischer und muskulärer Störungen wie Dystonien, Spastiken und Hyperhidrose kommt das Botulinumtoxin auch bei zahlreichen kosmetischen Anwendungen zum Einsatz, die das Erscheinungsbild verbessern können, jedoch muss hier beachtet werden, dass diese oft keinen medizinischen Kontext haben und auch gesundheitliche Risiken bergen, die weitaus höher sein können als der potenzielle Nutzen der Behandlung ([Weblink 23](#)). Die individuelle Reaktion auf die Behandlung variiert stark, und es kann zu Nebenwirkungen wie Muskelschwäche, Dysphagie und in seltenen Fällen zu schwereren Komplikationen kommen, daher ist eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken unerlässlich. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit bestehenden neuromuskulären Erkrankungen geboten, da diese ein erhöhtes Risiko für systemische Nebenwirkungen haben ([Weblink 23](#)).



Abb. 8: Kim Basinger (*1953), US-Amerikanische Schauspielerin und Model, besonders bekannt durch ihre Rolle in „Batman“ (1989). Vergleich, links ohne ästhetische Eingriffe, rechts nach exzessiver, jahrelanger Botox-Therapie ([Weblink 22](#)).

Psychologische und soziale Faktoren sowie der gesellschaftliche Druck in Bezug auf kosmetische Eingriffe sollten ebenfalls kritisch betrachtet werden. Eine ausführliche Beratung, die die Erwartungen und möglichen Konsequenzen der Behandlung thematisiert, ist von entscheidender Bedeutung, um sicherzustellen, dass der Patient eine informierte Entscheidung trifft. Zudem sollte der Patient über die Notwendigkeit und Kosten einer regelmäßigen Nachbehandlung aufgeklärt werden, da die Effekte des Toxins vorübergehend sind und zur Aufrechterhaltung der Ergebnisse wiederholte Injektionen erforderlich sind.

Fazit

Das Botulinumtoxin, eines der stärksten bekannten Neurotoxine, hat sich durch

seinen einzigartigen Wirkmechanismus sowohl als gefährliches Gift als auch als therapeutisch wertvolles Arzneimittel etabliert. Seine Anwendung reicht von der Behandlung wichtiger neurologischer und muskulärer Störungen bis hin zur ästhetischen Medizin, wo es heute nicht mehr wegzudenken ist. Der therapeutische Nutzen steht jedoch im Spannungsfeld zu möglichen Nebenwirkungen und exzessiver Übernutzung, was im Rahmen einer kritischen Auseinandersetzung mit den Risiken und dem zunehmenden kommerziellen Einsatz eine präzise Dosierung und sorgfältige, überwachte Begleitung der Therapie unerlässlich macht. Die fortlaufende Forschung und die kontinuierliche Erschließung neuer Indikationen unterstreichen das große Potenzial des Toxins und daher ist zu erwarten, dass das Botulinumtoxin weiterhin die nächsten Jahrzehnte der Medizin mitprägen wird.

Beyza Ugur

Beyza Ugur wurde am 09.03.2001 in Köln geboren. Ihr Abitur absolvierte sie im Jahre 2019 am Johann-Gottfried-Herder-Gymnasium in Köln. Seit dem Sommersemester 2020 studiert sie Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.



Bilal Özen

Bilal Özen wurde am 22.11.2000 in Duisburg geboren. Sein Abitur absolvierte er im Jahre 2019 am Krupp-Gymnasium in Duisburg-Bergheim. Seit dem Sommersemester 2020 studiert er Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.



Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autorin und der Autor haben keinen Interessenkonflikt.

Weblinks

- 1) Robert Koch Institut – RKI-Ratgeber – Clostridium difficile, Zugriff am 18.08.2024
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html
- 2) Robert Koch Institut – RKI-Ratgeber – Tetanus, Zugriff am 18.08.2024
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tetanus.html
- 3) Wikipedia - Justinus Kerner, Zugriff 08.10.2024
https://de.wikipedia.org/wiki/Justinus_Kerner
- 4) Webseite des Tagesspiegels, Bioterrorismus – Botulinum als Biowaffe, Zugriff am 19.08.2024
<https://www.tagesspiegel.de/gesundheit/bioterrorismus-botulinum-als-biowaffe-873700.html>
- 5) Webseite der Neuen Zürcher Zeitung, Botulinum-Toxin - eine mögliche B-Waffe, Zugriff am 19.08.2024
<https://www.nzz.ch/article7SC7Z-ld.191560>
- 6) Robert Koch Institut – RKI-Ratgeber – Botulismus, Zugriff am 20.08.2024 ZU 5
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Botulismus.html#doc10845480bodyText3
- 7) Bundesamt für Risikobewertung – Selten, aber vermeidbar: Fragen und Antworten zum Botulismus, Zugriff am 20.08.2024
https://www.bfr.bund.de/de/selten_aber_vermeidbar_fragen_und_antworten_zum_botulismus-70355.html
- 8) S1-Leitlinie Botulismus, Stand 2024, Zugriff am 20.08.2024
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-109>
- 9) BOTOX Trockenseb 50 E Fachinformation, Zugriff am 20.08.2024
<https://compendium.ch/product/1079557-botox-trockensub-50-e/mpro#MPro7100>
- 10) Xeomin 50, 100, 200 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Fachinformation, Zugriff am 22.09.2024
<https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/xyz/xeominR-50-100-200-einheiten-pulver-zur-herstellung-einer-injektionsloesung>

- 11) S2k-Leitlinie Hypersalivation, Zugriff am 20.08.2024
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-075>
- 12) Springer Medizin, Die Schattenseiten der Botulinumtoxin-Behandlung, Zugriff am 21.08.2024
<https://www.springermedizin.de/gesichtsrejuvenation/botulinumtoxin/die-schattenseiten-der-botulinumtoxin-behandlung/16300340>
- 13) PSUSA/00000426/202112 - periodic safety update report single assessment, Zugriff am 06.11.2024
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00000426-202112>
- 14) Ärzteblatt, Hyperhidrose-Ursachen und Therapie von übermäßigem Schwitzen, Zugriff am 18.08.2024
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/63004/Hyperhidrose-Ursachen-und-Therapie-von-uebermaessigem-Schwitzen>
- 15) Wikipedia – Hyperhidrose, Zugriff am 18.08.2024
<https://de.wikipedia.org/wiki/Hyperhidrose>
- 16) Springer Medizin, Hyperhidrose - wenn lebenswichtig anstrengend wird, Zugriff am 22.09.2024
<https://www.springermedizin.de/hyperhidrose/botulinumtoxin/hyperhidrose-wenn-lebenswichtig-anstrengend-wird/25511036>
- 17) S1 Leitlinie Definition und Therapie der primären Hyperhidrose, Stand 19.03.2023, Zugriff am 18.08.2024
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-059>
- 18) S2k-Leitlinie Medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD), Stand 02.02.2022, Zugriff 22.09.2024
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-053>
- 19) S1-Leitlinie Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie, Abschnitt 1.6, Zugriff am 19.08.2024
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-077>
- 20) Wikipedia – human head, Zugriff am 24.08.2024
https://en.wikipedia.org/wiki/Human_head
- 21) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – Botulinumtoxin unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Zugriff am 19.08.2024
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2008/RI-botulinumtoxin.html>
- 22) Wikipedia - Kim Basinger, Zugriff 21.08.2024
https://de.wikipedia.org/wiki/Kim_Basinger
- 23) Vistabel Fachinformation, Zugriff am 23.08.2024
<https://www.allerganaesthetics.de/produkte/vistabel>

Literatur

1. Yamamoto M, Ohmori H, Takei D, Matsumoto T, Takemoto M, Ikeda M, Sumimoto R, Kobayashi T, Ohdan H. *Clostridium butyricum* affects nutrition and immunology by modulating gut microbiota. *Biosci Microbiota Food Health*. 2022;41(2):30-36
2. Fritsche O. *Mikrobiologie*. Mühlhausen: Springer-Verlag GmbH Berlin, 2016:216
3. Plattner H. *Abenteuer Zellbiologie – Streifzüge durch die Geschichte*. Konstanz: Springer-Verlag GmbH Berlin, 2023:27-32
4. Whitcup SM. The History of Botulinum Toxins in Medicine: A Thousand Year Journey In: Whitcup SM, Hallett M. *Botulinum Toxin Therapy*. Cham (Schweiz): Springer Nature Switzerland AG, 2021:3-11
5. Kreyden, O., Geiges, M., Böni, R. & Burg, G. Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament Ein historischer Rückblick. *Hautarzt* 51, 733–737 (2000)
6. Bischoff, M. Bioterror: Wie groß ist die Gefahr wirklich? *MMW - Fortschritte der Medizin* 2017;159:18-19
7. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev*. 1981;33(3):155-88.

8. Dong M, Stenmark P. The Structure and Classification of Botulinum Toxins In: Whitcup SM, Hallett M. Botulinum Toxin Therapy. Cham (Schweiz): Springer Nature Switzerland AG, 2021:11-35
9. Rossetto O, Pirazzini M, Fabris F, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Mechanism of Action In: Whitcup SM, Hallett M. Botulinum Toxin Therapy. Cham (Schweiz): Springer Nature Switzerland AG, 2021:35-49
10. Jahn R, Cafiso DC, Tamm LK. Mechanisms of SNARE proteins in membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2024;25:101–118.
11. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C, Jeffrey MW. *Pharmacol Rev* 2017;69(2):200-235.
12. Rossetto O, Pirazzini M, Fabris F, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Mechanism of Action In: Michel MC. *Handb Exp Pharmacol*. Springer-Verlag GmbH Berlin, 2021:35-47.
13. Giordano CN et al. Injectable and topical neurotoxins in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1027–1042.
14. Hasan F. Manufacturing and Clinical Formulations of Botulinum Neurotoxins In: Whitcup SM, Hallett M. Botulinum Toxin Therapy. Cham (Schweiz): Springer Nature Switzerland AG, 2021:49-63
15. Ravichandran E, Gong Y, Al Saleem FH, Ancharski DM, Joshi SG, Simpson LL. An initial assessment of the systemic pharmacokinetics of botulinum toxin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Sep;318(3):1343-51.
16. Simpson L. The life history of a botulinum toxin molecule. *Toxicon*. 2013 Jun;68:40-59.
17. Hilton, S. (2020). Botox-Mythen: Medizinische und Laien-Vorurteile. In: Hilton, S., Gerber, P.A. (eds) Botulinumtoxin in der ästhetischen Dermatologie. Springer, Berlin, Heidelberg.
18. Bertucci V, Solish N, Kaufman-Janette J, Yoelin S, Shamban A, Schlessinger J, Snyder D, Gallagher C, Liu Y, Shears G, Rubio RG. Daxibotulinumtoxin A for Injection has a prolonged duration of response in the treatment of glabellar lines: Pooled data from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies (SAKURA 1 and SAKURA 2). *J Am Acad Dermatol* 2020;82(4):838-845.
19. Kojda G. *Pharmakologie Toxikologie Systematisch*, 2. Auflage. Düsseldorf: UNI-MED Verlag AG Bremen, 2002:96
20. Kudlak M, Tadi P. *Physiology, Muscarinic Receptor*. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing, 2024
21. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 32. Auflage, Springer Verlag, Frühjahr 2019, 555-566
22. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum Toxin A for Axillary Hyperhidrosis (Excessive Sweating). *New Engl J Med* 2001;344:488-493
23. Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M. *Die Urologie*, 1. Auflage, Springer Verlag, 2016, Operative Anatomie: Blase, 69-75
24. Grundl S, Saar M, Kranz J. Idiopathische überaktive Blase. *Uro-News* 28, 18–23 (2024).
25. Ginsberg D, Gousse ., Keppenne V, Sievert K-D, Thompson C, Lam W, et al. OnabotulinumtoxinA for Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity. *J Urol* 2012;187:2131-2139.
26. Hilton S, Gerber PA. *Botulinumtoxin in der Ästhetischen Dermatologie*, 2. Auflage, Springer Verlag, 2020,42-53

Impressum:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>