

Der Deutsche Dermatologe

Organ des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen e.V.

Botulinum Toxin A – neue Indikationen

Hochpotentes Protein lindert
Narbenschmerzen

PETRA BECKER-WEGERICH

Sonderdruck • 54. Jahrgang

4 | 2006



URBAN & VOGEL
MEDIEN UND MEDIZIN VERLAGSGESELLSCHAFT

© Urban & Vogel GmbH, München 2006



Botulinum Toxin A – neue Indikationen Hochpotentes Protein lindert Narbenschmerzen

PETRA BECKER-WEGERICH

Schmerzhafte Narben im Gesicht sind eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt. Kombinierte Therapieanwendungen sind meist am erfolgreichsten. Dabei eröffnet Botulinum Toxin A eine zusätzliche Option.

In zahlreichen Publikationen wurde bereits der Einsatz von BTX-A in der speziellen Schmerztherapie untersucht. Bei klassischen Indikationen mit pathologisch vermehrter Muskelaktivität gelang es, mit BTX-A nicht nur den Muskeltonus zu reduzieren, sondern gleichzeitig auch die damit verbundenen Schmerzen zu lindern [1,3]. Forschungsergebnisse (In-vitro-Studien, klinische Studien und experimentelle Daten) zeigen vier mögliche Erklärungswege für die Wirkung des Toxins bei der Schmerztherapie auf:

- Blockade der cholinergen Innervation
- Normalisierung übermäßiger Muskelspindelaktivität

- Retrograde Aufnahme von BTX-A in das periphere und zentrale ZNS
- Hemmung der Substanz P (SP)-Freisetzung und Effekt auf andere Neurotransmitter [1, 2, 5, 6].

Aufgrund der Vermutung, dass BTX-A die Freisetzung der Substanz P unterdrückt, wurde bei drei Patienten mit schmerzhaften Unfall- bzw. Operationsnarben in der oberen Gesichtsregion gezielt BTX-A im Off-label-use eingesetzt. Ein individuell angepasstes kombiniertes Therapiemanagement erweist sich üblicherweise bei der Narbenbehandlung am erfolgreichsten (Tab. 1).

An einem Beispiel soll die Behandlung schmerzhafter Narben mit BTX-A

Substanz P

Dieses Peptid, das aus 11 Aminosäuren besteht, gehört zu den Neurotransmittern. Es kommt im gesamten Intestinaltrakt sowie im Zentralnervensystem vor. Es bewirkt u.a. eine Kontraktion der glatten Muskulatur.

Reuter P. Springer Lexikon Medizin. Springer Verlag 2004

STICHWORT Substanz P

(Dysport®) im Folgenden erläutert und diskutiert werden.

Ein Fallbeispiel

— Patientin:

Eine 32-jährige Frau beklagte neun Monate nach einem Autounfall in Südafrika – bei dem sie eine Stirnwunde davontrug, die dort nur unzureichend versorgt werden konnte – persistierende, bewegungsabhängige schmerzhafte Sensationen im Bereich der verbliebenen Narbe.

Bei der Untersuchung zeigte sich bei entspannter Gesichtsmuskulatur eine erythematöse minimal erhabene hypertrophe Narbenplatte (2,2 x 2,8 cm) in der Mitte der Stirn mit Ausläufer in die Stirnhaaransatzgrenze (Abb. 1). Bewegungsabhängig zeigte sich im Bereich der medialen oberen Stirn eine strukturverändernde Hauttextur (Abb. 1). Der mediale Anteil des M. frontalis war nur



Abb. 1: Schmerzhafte Narbe an der oberen mittleren Stirnregion mit Ausstrahlung in die Haaransatzgrenze, mit unebener Hauttextur und Erythem vor BTX-A Therapie.



Abb. 2: Schmerzfreie und kaum mehr sichtbare Narbe im Bereich der oberen mittleren Stirnregion nach der BTX-A-Behandlung.

Rauchen lässt die Haut alt aussehen

Rauchen ist, neben UV-Licht, die zweite wichtige Noxe, die für die extrinsische Hautalterung verantwortlich ist. Ähnlich wie ultraviolette Strahlung stimuliert auch Tabakrauch dermale Fibroblasten zu einer vermehrten Expression von Matrix-Metalloproteinasen, also Enzymen, die Elastin und Kollagenfasern proteolytisch abbauen. Gleichzeitig greift der Zigarettenrauch auch hemmend in die Kollagenbiosynthese ein (Krutmann, Diepgen: Hautalterung. Grundlagen, Prävention, Therapie. Springer 2003). Festigkeit und Elastizität der Haut nehmen ab.

Doch nicht nur das, Nikotinkonsum stört bzw. verzögert auch die Wundheilung. Durchblutungsstörungen der Haut unter dem Einfluss des starken Vasokonstriktors Nikotin können Wundrandnekrosen und auffällige Narben bedingen. Die Liste möglicher Probleme im Zusammenhang mit Operationen ist lang. So ist die Gefahr einer Wundinfektion bei Rauchern wesentlich größer. Man macht die schlechtere Sauerstoffversorgung des Gewebes dafür verantwortlich, welche Reparaturprozesse und die durch neutrophile Granulozyten vermittelte Abwehr gegen Pathogene behindert. Sorensen *et al.* (Ann Surg 2003; 238: 1–5) bewiesen z.B., dass sich bei Rauchern selbst einfache Wunden signifikant häufiger infizieren (12% vs. 2%). Die gute Nachricht: Das Risiko ließ sich durch Tabakkarenz vier Wochen vor dem Eingriff senken, das merklich höhere Dehizensrisiko jedoch leider nicht.

Es gibt viele Gründe, aufzuhören. Doch die Umsetzung fällt vielen Rauchern schwer. Daher ist es wichtig, immer wieder Anreize zu schaffen und zu motivieren. In diesen Wochen läuft nun unter dem Motto „Rauchfrei 2006“ eine deutschlandweite Kampagne an, die vom Deutschen Krebsforschungszentrum und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung getragen wird. Raucher, die es schaffen, vier Wochen lang auf die Zigarette zu verzichten, sowie Nichtraucher, die einen Teilnehmer in dieser Zeit aktiv mit Rat und Tat unterstützen, können 2.500 Euro gewinnen.

Auch aus dermatologischer Sicht spricht vieles dafür, Raucher zum Aufgeben ihrer Sucht zu bewegen. Wer sich an der Aktion beteiligen möchte, kann z.B. Poster, Aufkleber und Teilnahmekarten anfordern und in der Praxis auslegen. Näheres zur Kampagne findet man unter www.rauchfrei2006.de. wpa

COSMETIC CORNER



Methoden der Narbenbehandlung

Tabelle 1

Lokale Sofortmaßnahmen

Kompression (z.B. Gesichtsmaske, Druckbänder), Silikonfolien, Silikongel

Intraläsionale Injektionstherapie

Triamcinolon-Kristallsuspension, 5-Fluoruracil, Interferone, Methotrexat

Laser- und Strahlentherapie

CO₂-Laser, Erbium-YAG-Laser, Nd:YAG-Laser, FPD

Kryotherapie

Exzision

Botulinum Toxin A (?)

eingeschränkt verschieblich. Bei Muskelkontraktion – d.h. bei jeder Emotionslage und unwillkürlichen Bewegung der Gesichtsmuskeln – verzog sich die mittlere obere Stirnregion, wobei sich die Hauttextur aufwarf. Damit veränderte sich der gesamte Gesichtsausdruck. Dies und die Schmerzepisoden bedeuteten für die Lehrerin eine erhebliche Einschränkung.

— Lokalthherapie:

Acht Wochen lang wurde ein Behandlungsversuch mit Silikonfolie (Mepiform®) und Silikongel (Dermatix Gel®) durchgeführt. Das Erythem blasste zwar ab, die Texturveränderung, die bewegungsabhängige Muskelverzerrung und die Schmerzhaftigkeit persistierten jedoch.

— Injektionstechnik:

Bei kontrahiertem M. frontalis wurden zirkulär im Narbenverlauf und im Narbenübergang bis an die Galea aponeu-

rotica-Grenze unter Berücksichtigung der Zug- und Spannungsrichtung acht Injektionspunkte (IP) mit jeweils 0,5 cm Abstand markiert. Zusätzlich wurde die Glabellafalten-Region mit fünf Injektionspunkten und die Bereiche des M. frontalis mit fünf Injektionspunkten versehen.

Verwendet wurde BTX-A (Dysport® 500 U/ Viole in 2,5 ml 0,9%ige NaCl-Lösung). Die Dosis je Injektionspunkt in der Narbe und Narbenumgebung war 3 U bzw. 5 U/ IP an der Stirn und in der Glabellafalte je 10 U/IP. Die Gesamtdosis betrug 99 U. Die Injektionen wurden in fünfmonatigen Abständen wiederholt, zwei Nachinjektionen erfolgten in dreiwöchigem Abstand.

— Ergebnis:

Zwei Wochen nach Injektion war die Stirnregion natürlich figuriert und schmerzfrei, die Textur der Narbe war eben und die Umgebung spannungsfrei (Abb. 2).

Anmerkungen zur Abrechnung

Botulinumtoxin A ist zur Behandlung von Schmerzen und vor allem zur Behandlung von Schmerzen bei Narben nicht zugelassen. Eine Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist daher nicht möglich, auch nicht die Erbringung als Dienstleistung zu Lasten gesetzlicher Kassen.

Als Off-label-use bei sonst nicht ausreichender Behandlung mit anderen Methoden kann sie allerdings durchaus im Rahmen von Privatkassen und nicht zuletzt auch im Rahmen von Unfallversicherungen und Berufsgenossenschaften in Ansatz gebracht werden, bei letzten beiden insbesondere nach vorheriger Vorlage einer Kostenkalkulation. Diese sollte sich an den notwendigen Materialkosten und am entsprechenden Aufwand bzw. der Zahl der Injektionen orientieren nach GOÄ. Die entsprechenden Aufklärungen und Vereinbarungen, wie bei Selbstzahlerleistungen üblich, sind dabei natürlich zu beachten.

Dr. Klaus Fritz



Hypothese zum Wirkmechanismus

Die Einzelpublikationen über die Wirksamkeit von BTX-A im Narbengewebe lassen vermuten, dass die Substanz P (SP) und Calcitonin Gene-related Peptid (CGRP), die im Wirkmechanismus von BTX-A eine Rolle spielen, mit Zytokinen interagieren, die am Kollagenremodelling und der Ablagerung von Kollagen involviert sind. Es ist vorstellbar – obwohl noch spekulativ – dass sich die physikalischen Eigenschaften einiger Narben verändern.

In nur wenigen Studien – alle mit kleinen Patientenzahlen – konnte ein

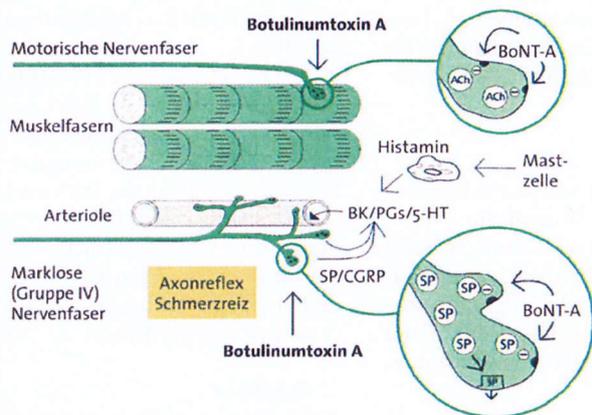
Es scheint, dass die Effektivität von BTX-A bei Schmerzzuständen aus einer Kombination seiner bekannten peripheren Wirkungsmechanismen (Blockierung der Freisetzung von Substanz P, Neurotransmittern und Neuropeptiden aus neuronalen Vesikeln) und spezifischer zentralnervöser Mechanismen zustande kommt (Grafik 1).

Abschließende Einordnung dieses Verfahrens

Bei der Therapie schmerzhafter entstehender Unfallnarben der oberen Gesichtregion stehen neben der Wiederherstel-

Hypothesen zum Wirkmechanismus Botulinumtoxin A

Grafik 1



Die Abbildung wurde freundlicherweise von Herrn Prof. Harald Hefter, Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-Universitätssklinik Düsseldorf zur Verfügung gestellt.

- SP = Substanz P
- CGRP = Calcitonin Gene-related Peptid
- 5-HT = 5 Hydroxy-Tryptamin (Serotonin)
- BK = Bradykinin
- PGs = Prostaglandine

nach Hefter H., Klein ST: Relief of pain by botulinum toxin A. Hoffmann-Verlag/Mainz

positiver Einfluss von BTX-A auf schmerzhafte Keloide und hypertrophe Narben nachgewiesen werden. Kevin Smith publizierte beispielweise einen Fall, bei dem eine hypertrophe Narbe mit BTX-A (Botox®) behandelt und dadurch schmerzfrei wurde. Er ging von einem antinozizeptiven Effekt des BTX-A aus, der das Wirkungsmaximum circa drei Wochen nach Injektion erreichte.

In der Dermis einiger Narben konnte durch immunhistochemische Färbung eine Mehranreicherung von Nervenpopulationen mit Substanz P und Calcitonin Gene-related Peptid nachgewiesen werden [5,6]. Eine andere Studie wiederum zeigte in hypertrophen Narben eine größere Menge an SP als in normalem Narbengewebe.

lung des physischen und psychischen Wohlbefindens vor allem die Schmerzfreiheit und der Erhalt der Funktion im Vordergrund. BTX-A-Injektionen ergänzen dabei das Spektrum möglicher Behandlungen.

Ziel muss es zukünftig sein, ursächliche Wirkmechanismen präziser zu beschreiben, um bei Narben Schmerzbehandlungsprotokolle genauer handhaben zu können.

Literatur bei der Verfasserin

Dr. med. Petra Becker-Wegerich
 c/o Dr. med. M. Wyss
 Dorfstrasse 94
 CH - 8706 Meilen/Zürichsee
 E-Mail: Petra.Becker-Wegerich@hin.ch