



Botulinumtoxin in der Neurologie

Christine Schneider und Markus Naumann, Augsburg

Botulinumtoxin bewirkt durch eine Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin an der muskulären Endplatte eine Blockade der neuromuskulären Übertragung. Die dadurch hervorgerufene Schwäche der Muskulatur wird in der Neurologie für vielfältige Indikationen therapeutisch genutzt. Da Botulinumtoxin auch die Transmitterfreisetzung der autonomen cholinergen Nervenendigungen hemmt, wird es darüber hinaus zur lokalen Behandlung verschiedener autonomer Störungen eingesetzt.

Arzneimitteltherapie 2019;37:256–63.

Im Winter 1895 erkrankten in einem belgischen Dorf über 30 Mitglieder eines Musikvereins, die gemeinsam an einem Leichenschmaus teilgenommen hatten, an Übelkeit, Erbrechen, Seh- und Schluckstörungen. Drei Musiker verstarben. Alle Erkrankten hatten von einem Schweineschinken gegessen, den der Mikrobiologe Emile van Ermengem (1851–1932) in der Folge untersuchte, und aus dem er erstmals das *Clostridium botulinum*, einen grampositiven anaeroben Sporenbildner, isolieren konnte [28]. Das Gift dieses Erregers wurde 1980 erstmals zur Therapie des Strabismus eingesetzt [27]. In der Folge wurde die therapeutische Effektivität von Botulinumtoxin in einer Vielzahl neurologischer und anderer Erkrankungen nachgewiesen.

Botulinumtoxin

Botulinumtoxin kann immunologisch in sieben Serotypen unterschieden werden. In Deutschland sind Botulinumtoxin A und B für verschiedene nichtkosmetische Indikationen zugelassen (Tab. 1). Botulinumtoxine werden nach Aufnahme in die cholinerge Nervenendigung in einen schweren und einen leichten Anteil gespalten. Die leichte Kette transloziert ins Zytoplasma und wandert zur präsynaptischen Membran, wo sie die Fusion von acetylcholinhaltigen Vesikeln mit der präterminalen Zellmembran verhindert. Diese Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin führt zu einer Störung der neuromuskulären Übertragung, die innerhalb von Tagen eine Schwächung der Muskulatur bewirkt (Abb. 1) [2]. Innerhalb weniger Wochen kommt es zur passageren Ausbildung von kollateralen Axonaussprossungen und schließlich zur Regenerierung der blockierten Nervenendigungen [8]. Dies entspricht klinisch dem Zeitverlauf mit Einsetzen des therapeutischen Effekts mit einer Latenz von 24 bis 72 Stunden, Erreichen des Maximums nach circa zwei Wochen und Nachlassen der Wirkung nach 2 bis 4 Monaten [26].

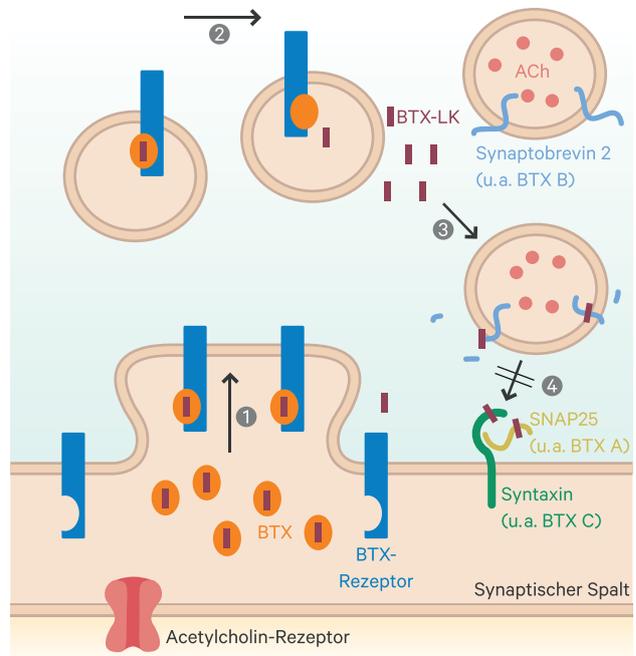


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin A (BTX). Nach rezeptorvermittelter Aufnahme von BTX und Speicherung in Vesikeln (1) tritt die leichte Kette (BTX-LK) in das präsynaptische Zytoplasma über (2). Durch BTX-LK-induzierte Proteolyse der SNARE-Proteine (3), Synaptobrevin 2 (u. a. durch BTX B), SNAP25 (u. a. durch BTX A) und Syntaxin (u. a. durch BTX C) wird die Bindung mit dem SNARE-Komplex verhindert, der für die Fusion der Acetylcholin(ACh)-haltigen Vesikel mit der präsynaptischen Membran notwendig ist (4) (nach [26]).

Prof. Dr. med. Markus Naumann, Klinik für Neurologie und klinische Elektrophysiologie, Universitätsklinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, E-Mail: markus.naumann@uk-augsburg.de

Priv.-Doz. Dr. med. Christine Schneider, Klinik für Neurologie und klinische Elektrophysiologie, Universitätsklinikum Augsburg, Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, E-Mail: christine.schneider@uk-augsburg.de

Tab. 1. In Deutschland für nichtkosmetische Indikationen zugelassene Botulinumtoxin-Präparate (modifiziert nach [16])

Präparat	Onabotulinumtoxin A	Abobotulinumtoxin A	Incobotulinumtoxin A	Rimabotulinumtoxin B
Handelsname	Botox®	Dysport®	Xeomin®	NeuroBloc®
Hersteller	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Ipsen Pharma GmbH	Merz Pharmaceuticals GmbH	Sloan Pharma
Aktive Substanz (Molekulargewicht)	Toxin-A-Komplex (900 kDa)	Toxin-A-Komplex (400 kDa)	Toxin A, frei von Komplexproteinen (150 kDa)	Toxin-B-Komplex (700 kDa)
Packungsgrößen in Units	50, 100, 200	300, 500	50, 100, 200	2500, 5000, 10 000
In Deutschland zugelassene Indikationen	Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien, zervikale Dystonie, primäre axilläre Hyperhidrose, fokale Spastizität (Hand, Fuß) nach Schlaganfall, Spitzfuß bei infantiler Zerebralparese, chronische Migräne, neurogene Detrusorhyperreaktivität	Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien, zervikale Dystonie, fokale Spastik (Arm, Fuß) nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma, Spitzfuß bei infantiler Zerebralparese	Blepharospasmus, zervikale Dystonie, Armspastik	Zervikale Dystonie
Solvens	0,9 % NaCl	0,9 % NaCl	0,9 % NaCl	Gebrauchsfertig
Lagerungstemperatur	5 °C oder 2–8 °C	2–8 °C	25 °C	2–8 °C
Kosten in EUR (Stand Jan 2019, Rote Liste)	209, 407, 803	346, 539	205, 407, 786	202, 265, 377

In seltenen Fällen kommt es zur Ausbildung von Antikörpern und einem damit verbundenen Wirkungsverlust von Botulinumtoxin. Die Häufigkeit von Antikörpern gegen Botulinumtoxin A wurde in jüngeren Serien mit 0,5 bis 3 % angegeben [4, 14, 21]. Ursächlich für die Immunresistenz sind hauptsächlich kurze Injektionsintervalle sowie hohe Dosierungen. Empfohlen wird daher, Injektionsabstände von mindestens acht Wochen, besser jedoch drei Monaten oder länger einzuhalten [9]. Bei der Behandlung der Spastik wird wegen der höheren benötigten Dosen ein Mindestabstand von drei Monaten empfohlen [29]. Bevor bei einem sekundären Therapieversagen ein Antikörper-Syndrom angenommen wird, sollten zunächst andere Gründe für das Nachlassen des Wirkeffekts ausgeschlossen werden, zum Beispiel eine zu niedrige Dosis oder falsche Injektionspunkte. Bei therapieresistenten Patienten kann alternativ der jeweils andere Botulinumtoxin-Serotyp eingesetzt werden, wobei aber häufig nach wenigen Injektionen erneut ein Therapieversagen auftritt [9].

Nebenwirkungen von Botulinumtoxin sind selten und reversibel [19, 22]. In der Regel handelt es sich um lokale Nebenwirkungen wie Hautrötung, Hämatome oder Druckgefühl an der Injektionsstelle. Bei zu hoher Dosierung oder Diffusion des Toxins in benachbarte Muskeln kann es zur übermäßigen Schwächung des Muskels kommen, wodurch in Abhängigkeit vom Injektionsort vorübergehend zum Beispiel eine Ptose, Doppelbilder oder eine Dysphagie auf-

treten können. Als systemische Nebenwirkung wird von einigen Patienten ein grippeartiges Gefühl beschrieben. Kontraindikationen einer Behandlung mit Botulinumtoxin sind Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung, z. B. Myasthenia gravis, und ausgeprägte Myopathien. In der Schwangerschaft und in der Stillzeit sollte keine Therapie mit Botulinumtoxin erfolgen. Die gleichzeitige Einnahme von Aminoglykosid-Antibiotika kann zu einer Wirkungsverstärkung führen, da diese Gruppe ebenfalls eine Störung der neuromuskulären Übertragung bedingen kann. Auch bei der gleichzeitigen Einnahme von Tetracyclinen, Polymyxinen und Lincomycin ist Vorsicht geboten. Grundsätzlich soll Botulinumtoxin nur von Ärzten angewendet werden, die mit dem jeweiligen Krankheitsbild sowie der Handhabung von Botulinumtoxin vertraut sind.

Fokale Dystonien

Als Dystonien werden unwillkürliche tonische oder phasische Kontraktionen der Muskulatur bezeichnet, die oft zu abnormen Haltungen des betroffenen Körperteils führen. Diese werden durch funktionelle Störungen der sensomotorischen Regelkreise des Gehirns, insbesondere der Basalganglien-Cortex-Schleife, hervorgerufen. Die häufigsten primären Dystonien des Erwachsenenalters stellen die fokalen oder segmentalen Dystonien dar, eine klinisch heterogene Gruppe, bei denen die dystonen Bewegungen auf eine (fokal) oder zwei (segmental) Körperregionen begrenzt bleiben.

Für die primären fokalen Dystonien bestehen keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten. Stattdessen ist die Behandlung mit Botulinumtoxin die symptomatische Therapie der ersten Wahl [1, 9]. Sie eignet sich besonders, weil im Gegensatz zur systemischen Therapie (z. B. mit Anticholinergika) die betroffenen Muskelgruppen gezielt behandelt werden können. In Deutschland besteht dabei eine Zulassung lediglich für die Behandlung des Blepharospasmus und der zervikalen Dystonie, die beide zu den häufigsten fokalen Dystonien zählen.

Essenzieller Blepharospasmus

Der essenzielle Blepharospasmus wird durch unwillkürliche Kontraktionen der Mm. orbiculares oculi hervorgerufen (oft unter Beteiligung weiterer periorbitaler Muskeln) und äußert sich klinisch durch krampfhaftes Zusammenkniffen der Augen. Dies kann so ausgeprägt sein, dass es zu einer relevanten Sehbehinderung bis zur funktionellen Blindheit kommt. Betroffen sind bevorzugt Frauen in der zweiten Lebenshälfte. Während orale Medikamente beim essenziellen Blepharospasmus kaum wirksam sind, gilt Botulinumtoxin als Therapie der Wahl [9]. Die Injektion erfolgt periokulär im Bereich der Pars orbitalis des M. orbicularis oculi. In der Regel sind drei Injektionsstellen ausreichend, eine mediale und eine laterale knapp oberhalb des Orbitalrands sowie eine Stelle im Bereich des inferolateralen Orbitalrands. Pro Injektionsstelle werden meist 2 bis 6 MU (Mouse Units) Onabotulinumtoxin A oder Incobotulinumtoxin A bzw. 10 bis 30 MU Abobotu-

linumtoxin A verabreicht. Die Injektion erfolgt subkutan. Die Stichrichtung weist immer vom Auge weg, um Verletzungen zu vermeiden. Als Nebenwirkung der Botulinumtoxin-Behandlung am Auge ist vor allem das Auftreten einer Ptose zu nennen, die durch eine Diffusion des Toxins zum M. levator palpebrae superioris entsteht und mit einer Häufigkeit von 5 bis 15 % der Injektionen beobachtet werden kann. Sie dauert meist einige Tage bis wenige Wochen an und kann gelegentlich das vorübergehende Raffen des Augenlids mithilfe eines Klebebands notwendig machen. Seltener Nebenwirkungen umfassen Keratitiden, Epiphora und Doppelbilder sowie trockene Augen, die durch eine Hemmung der Acetylcholinfreisetzung in den cholinerg innervierten Tränendrüsen entstehen [20].

Zervikale Dystonien

Ebenfalls zu den häufigen Dystonien zählt die Gruppe der zervikalen Dystonien. Diese sind gekennzeichnet durch unwillkürliche Kontraktionen der Halsmuskulatur, die zur tonischen oder phasischen Fehlhaltung des Kopfes führen. Unterschieden werden der Anterocollis (Vorneigung des Kopfes), Retrocollis (Rückneigung), Torticollis (Drehung um die Längsachse) und Laterocollis (Seitneigung). Durch Kombination verschiedener Verkippungen können weitere Unterformen wie der Antero-Laterocollis unterschieden werden. Begleitend kann ein dystoner Kopftremor auftreten. Ein typisches Phänomen ist die Besserung durch taktile Reize wie das Anlegen eines Fingers an das Kinn (sog. „geste antagoniste“; Abb. 2).



Abb. 2. „Geste antagoniste“ zervikaler Dystonie. Patientin mit Torticollis nach links. Der Kopf kann zunächst nicht willkürlich nach rechts gedreht werden. Erst durch einen taktilen Reiz in Form einer leichten Berührung des Kinns kann die dystone Kopfhaltung überwunden werden [Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Augsburg]

Auch hier gilt Botulinumtoxin heute als Therapie der ersten Wahl, da einzelne beteiligte Muskeln gezielt behandelt werden können.

Eine Besserung des Schiefhalses und der mit der Fehlstellung verbundenen Schmerzen kann in 90 % der Fälle erzielt werden [1, 6]. Voraussetzung einer zufriedenstellenden Behandlung ist die genaue Identifizierung der betroffenen Muskeln, die durch eine ausreichend lange Beobachtung der Spontanbewegungen des Kopfes und sorgfältige Palpation überaktiver oder hypertrophierter Muskeln gelingt. Zusätzlich kann eine Elektromyographie-(EMG-)Ableitung zu Hilfe genommen werden, insbesondere bei schwer zu palpierenden oder durch andere Muskelgruppen überlagerten Muskeln. Eine EMG-Kontrolle sollte auch zur Injektion schwer zu identifizierenden Muskeln erfolgen (z. B. Mm. scaleni, M. levator scapulae). Empirische Dosierungsbereiche für verschiedene Hals- und Nackenmuskeln sind in **Tabelle 2** dargestellt. Die klinische Wirkungsdauer liegt meist zwischen zehn und zwölf Wochen, gelegentlich ist sie länger. Auf keinen Fall sollten „booster“-Injektionen in kürzeren Intervallen durchgeführt werden, da diese die oben beschriebene Bildung von Antikörpern auslösen können. Nebenwirkungen der Botulinumtoxin-Therapie im Hals/Nacken-Bereich beruhen meist auf einer lokalen Diffusion des Toxins. Zu nennen ist an erster Stelle eine passagere Dysphagie, die bei 5 bis zu 30% der Injektionen berichtet wird, sowie Schmerzen an der Injektionsstelle, Mundtrockenheit und Dysphonie [20].

Zwischenfazit

Als Dystonien werden unwillkürliche tonische oder phasische Kontraktionen der Muskulatur bezeichnet. Für die primären fokalen Dystonien ist die Behandlung mit Botulinumtoxin die symptomatische Therapie der ersten Wahl und in Deutschland zugelassen für die

Behandlung des Blepharospasmus und der zervikalen Dystonie. Nebenwirkungen entstehen durch Diffusion des Toxins zu benachbarten Muskelgruppen. Bei Behandlung am Auge ist vor allem das Auftreten einer Ptose zu nennen, bei Behandlungen von Fehlhaltungen des Kopfes eine Dysphagie.

Aufgabenspezifische Dystonien

Eine Sonderstellung nehmen die aufgabenspezifischen Dystonien ein, die nur bei bestimmten Tätigkeiten auftreten und meist Hand und Finger betreffen. Sie treten am häufigsten als Schreibkrampf auf, bei dem es bei Schreibtätigkeiten zu dystonen, häufig schmerzhaften Kontraktionen von antagonistisch wirkenden Muskeln am Unterarm kommt, die zu einer Fehlstellung der Finger und Hand führen. Gelegentlich können proximale Muskelgruppen einschließlich des Schultergürtels beteiligt sein. Aufgabenspezifische Dystonien kommen als Musikerkrampf bei Berufsmusikern (z. B. Blas- oder Saiteninstrumente) oder als Sportlerkrampf beim Tennis- und Golfspielen vor.

In der Behandlung des Schreibkrampfs wird in der Regel zunächst Ergotherapie eingesetzt, um zum Beispiel eine alternative Stifthaltung einzuüben. Sollte dies nicht ausreichen, ist eine Therapie mit Botulinumtoxin indiziert. Durch die komplexe Symptomatik mit Aktivierung unterschiedlicher Muskelgruppen und der geringen therapeutischen Breite (funktionell beeinträchtigende Paresen der Finger und Hand bereits im unteren bis mittleren Dosisbereich) wird allerdings eine langfristige, zufriedenstellende Besserung nur bei etwa der Hälfte der Patienten erzielt. Anhand von Schriftproben wird zunächst klinisch analysiert, welche Muskelgruppen für die Fehlstellung führend sind. Die Injektion selbst sollte ausschließlich unter EMG-oder Ultraschall-Kontrolle erfolgen. In der Praxis hat es sich bewährt, mit einer geringen, möglicherweise noch nicht therapeu-

Tab. 2. Empirische Dosisbereiche für verschiedene Hals- und Nackenmuskeln bei zervikaler Dystonie. Bei bilateralen Injektionen ist eine Dosisreduktion einzelner Muskeln erforderlich [empirische Daten aus der Dystoniesprechstunde der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Augsburg]

Muskel	Anzahl der Injektionsstellen	Onabotulinumtoxin A [MU]	Incobotulinumtoxin A [MU]	Abobotulinumtoxin A [MU]	Rimabotulinumtoxin B [MU]
M. sternocleidomastoideus	2-3	30-80	30-80	100-300	1000-2500
M. splenius capitis	2-3	40-120	40-120	150-500	2500-5000
M. semispinalis capitis	2-3	40-120	40-120	150-500	750-2000
M. levator scapulae	1-2	25-50	25-50	100-200	500-1250
M. trapezius	2-4	25-100	25-100	100-300	1000-2500
Mm. scaleni	1-2	30-50	30-50	100-150	500-1000
Platysma	Je nach Befund	15-30	15-30	50-100	500-1500

MU: mouse unit

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

tisch wirksamen Dosis zu beginnen, den Therapieerfolg nach vier Wochen zu evaluieren und in Abhängigkeit davon mit einer Latenz von mindestens acht Wochen erneut zu injizieren, ggf. mit einem angepassten Injektionsschema. Für die Dauertherapie sollten die üblichen Injektionsintervalle von zwölf Wochen eingehalten werden.

Zwischenfazit

Die häufigste aufgabenspezifische Dystonie ist der Schreibkrampf. Ist Ergotherapie nicht ausreichend, kann Botulinumtoxin eingesetzt werden. Die Injektion selbst sollte ausschließlich unter EMG- oder Ultraschall-Kontrolle erfolgen.

Spastik

Spastik ist charakterisiert als geschwindigkeitsabhängiger Anstieg des Muskeltonus bei passiver Dehnung eines Bewegungssegments [17]. Spastik ist Teil der sogenannten spastischen Bewegungsstörung (auch Syndrom des 1. Motoneurons, upper motoneuron syndrome) und basiert auf einer Enthemmung inhibitorischer Regelkreise. Neben der Spastik gehören Kokontraktionen, die spastische Dystonie, Paresen und die spastische Myopathie zum Vollbild der spastischen Bewegungsstörung. Die durch die Schädigung des 1. Motoneurons verursachte Tonuserhöhung der Muskulatur führt zu einem verminderten Bewegungsumfang in den betroffenen Gelenken, was Gewebsumbau und Kontrakturen nach sich zieht. Dies verursacht häufig Schmerzen, die durch eine weitere reflektorische Tonuserhöhung einen Circulus vitiosus in Gang setzen (Abb. 3).

Eingeteilt werden kann die Spastizität nach den betroffenen Muskeln als fokale, segmentale, hemisymptomatische und generalisierte Spastik.

Ursächlich für eine Schädigung des 1. Motoneurons im Erwachsenenalter sind vor allem zerebrale Ischämien, Blutungen, Traumata und entzündliche Erkrankungen wie multiple Sklerose. Die häufigste Ursache stellt in den west-

lichen Industrieländern der Schlaganfall dar. Bei 38 % der Schlaganfallpatienten entsteht innerhalb des ersten Jahres nach dem Ereignis eine spastische Tonuserhöhung in den betroffenen Extremitäten, die oft zu einer ausgeprägten Einschränkung der Mobilität führt [29].

Die Therapie der spastischen Bewegungsstörung ist multidisziplinär und sollte in einem interprofessionellen Team aus Neurologen, Physiotherapeuten und Ergotherapeuten erfolgen. Die optimale, individualisierte Therapie kann zusätzlich physikalische Maßnahmen und chirurgisch-orthopädische Maßnahmen einbeziehen (Orthesen, Gipsverbände, knöcherne und Weichteiloperationen). Die medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen lokale und systemische Therapien. Als lokale Therapie der Wahl hat sich Botulinumtoxin bei fokaler, multifokaler und segmentaler Spastik etabliert [10]. In einer Vielzahl von Studien konnten die jeweiligen Autoren die Evidenz der Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A mittlerweile an verschiedenen Lokalisationen nachweisen (ausführliche Übersicht bei [29]). In der Praxis wird sie insbesondere zur Behandlung bei Beugespastik der Ellbogen-, Hand- und Finger Muskeln, spastischer Schulteradduktion, Adduktorenspastik und spastischem Spitzfuß eingesetzt. Die orale antispastische Therapie, zum Beispiel mit Baclofen, Tizanidin, Tolperison und Benzodiazepinen, ist meist eine Ergänzungstherapie der schweren generalisierten Spastik. Bei Patienten mit schwerer generalisierter Spastik, Tetra- oder Paraspastik, die mit den oben genannten Maßnahmen nicht ausreichend behandelbar sind, kann eine kontinuierliche Baclofen-Therapie über eine intrathekale Pumpe erwogen werden [10]. Das Ziel einer Behandlung mit Botulinumtoxin bei spastischen Bewegungsstörungen umfasst Schmerzlinderung, Verbesserung von Pflege und Hygiene sowie die Vermeidung von Kontrakturen bzw. Verbesserung bestehender, noch nicht fixierter Kontrakturen. Eine zusätzliche funktionelle Verbesserung ist prinzipiell möglich, wird jedoch nur in ausgewählten Fällen erreicht. Das angestrebte Behandlungsziel sollte daher vor Beginn der Therapie klar definiert werden, um Enttäuschungen bei Patienten vorzubeugen. Die Behandlung mit Botulinumtoxin ist primär bei umschriebenen Formen der Spastizität sinnvoll. Sie kann aber auch bei ausgedehnter Spastik in Kombination mit systemischen Therapieoptionen zum Einsatz kommen, im Sinne einer lokalen Schwerpunktbehandlung.

Es existiert eine Vielzahl von Dosierungsschemata für die Behandlung der spastischen Bewegungsstörung mit Botulinumtoxin. Dosis, Volumen und Anzahl der Injektionsstellen sind direkt proportional zur Muskelgröße. Die Injektionsvolumina pro Injektionsstelle sollten 1 ml in großen Muskeln und 0,2 ml in kleinen Muskeln nicht überschreiten. Die Injektionsintervalle betragen normalerweise drei Monate. Nebenwirkungen beschränken sich in der Regel

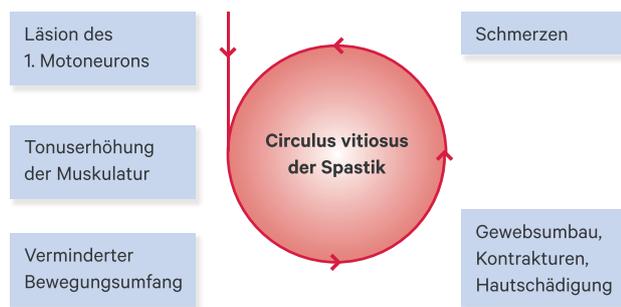


Abb. 3. Circulus vitiosus der spastischen Bewegungsstörung (nach [8])

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de

auf lokale Hautrötung, Druckgefühl und Hämatome. Gelegentlich kann eine Schwächung benachbarter Muskeln durch Diffusion auftreten. Im ambulanten Bereich bietet sich eine klinische Verlaufskontrolle einen Monat nach Erstinjektion an, um die Effektivität der Therapie zu objektivieren und Nebenwirkungen zu erfassen. Zusätzlich ist für einen optimalen Behandlungserfolg ein regelmäßiger Informationsaustausch mit den behandelnden Physio- und Ergotherapeuten unerlässlich.

Zwischenfazit

Spastik basiert auf einer Enthemmung inhibitorischer Regelkreise und hängt mit der Schädigung des 1. Motoneurons zusammen. Die Therapie sollte in einem interprofessionellen Team aus Neurologen, Physiotherapeuten und Ergotherapeuten erfolgen. Als lokale Therapie der Wahl hat sich Botulinumtoxin bei fokaler, multifokaler und segmentaler Spastik etabliert. Gelegentlich kann eine Schwächung benachbarter Muskeln durch Diffusion auftreten.

Chronische Migräne

Als chronische Migräne wird ein Kopfschmerz bezeichnet, der seit mindestens drei Monaten besteht, der an ≥ 15 Tagen im Monat auftritt und an mindestens 8 Tagen die Diagnosekriterien eines migräneartigen Kopfschmerzes erfüllt (Schmerzcharakteristika, Begleitsymptome, Ansprechen auf Triptane) [15]. Sie betrifft 1 bis 2 % der Bevölkerung [18] und geht häufig mit einem Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln einher [5].

Die Prophylaxe der chronischen Migräne sollte wie bei anderen chronischen Schmerzen multimodal erfolgen und nichtmedikamentöse Strategien wie Ausdauersport, Entspannungsverfahren oder Verhaltenstherapie einbeziehen. Falls Komorbiditäten vorhanden sind, die zu einer Schmerzchronifizierung beitragen (z. B. Depression, Angsterkrankung), sollten diese konsequent behandelt werden [25].

Zur medikamentösen Prophylaxe der chronischen Migräne können prinzipiell alle Substanzen dienen, die aus der Behandlung der episodischen Migräne bekannt sind: unter anderen Betablocker, Flunarizin, Topiramate, Valproinsäure, Amitriptylin und die neuen Antikörper gegen das CGRP bzw. seinen Rezeptor. Eine Wirkung bei der chronischen Migräne konnte jedoch nur für Topiramate [11], Amitriptylin [7] und Valproinsäure [30] gezeigt werden. Alle drei Medikamente besitzen ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil. Eine Behandlung mit Valproinsäure sollte wegen seiner teratogenen Eigenschaften bei Frauen im gebärfähigen Alter vermieden werden.

Seit 2011 ist auch Onabotulinumtoxin A für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen, nachdem in zwei großen Phase-III-Studien eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat erzielt werden konnte [3, 13]. Ein ähnlicher Effekt für die episodische Migräne konnte nicht gezeigt werden. Voraussetzung für die Behandlung mit Botulinumtoxin ist der Nachweis, dass der Patient auf orale prophylaktische Medikamente nicht angesprochen beziehungsweise diese nicht vertragen hat. In der Regel sollten zwei bis drei leitliniengerechte orale prophylaktische Medikamente in ausreichender Dosierung und Dauer ohne Erfolg verabreicht oder nicht toleriert worden sein, bevor ein Versuch mit Botulinumtoxin erfolgt [25].

Nach einem festgelegten Injektionsschema werden 155 bis 195 Einheiten Botulinumtoxin an 31 Punkten in die perikranielle Muskulatur injiziert. Die Fachinformation fordert, dass die Verabreichung von Onabotulinumtoxin A unter der Aufsicht eines in der Behandlung der chronischen Migräne erfahrenen Neurologen erfolgen soll. An Nebenwirkungen werden Nackenschmerzen, Muskelschwäche der injizierten Muskulatur und selten eine Ptose berichtet [13]. Als Injektionsintervall werden zwölf Wochen empfohlen. Ziel der Behandlung ist eine Reduktion der Kopfschmerztage um $\geq 30\%$ bzw. eine Besserung der Kopfschmerzen insgesamt um $\geq 30\%$ gegenüber dem Zustand vor der ersten Injektion. Zur Objektivierung des Therapieerfolgs sollte zumindest zu Beginn der Therapie ein Kopfschmerzkalendar geführt werden [25]. Wenn nach dem dritten Zyklus keine Besserung der chronischen Migräne eingetreten ist, sollte die Behandlung beendet werden [12]. Zum weiteren Vorgehen bei gutem Ansprechen gibt es in der Literatur (noch) sehr unterschiedliche Empfehlungen. Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) empfiehlt, nach erfolgreicher Behandlung im ersten Jahr das Injektionsintervall auf vier Monate zu verlängern. Bei stabilem Befund über mindestens zwei weitere Intervalle kann dann ein Auslassversuch gemacht werden. Eine Wiedervorstellung wird nach vier bis sechs Monaten empfohlen [25].

Zwischenfazit

Onabotulinumtoxin A ist für die Prophylaxe der chronischen Migräne zugelassen. Zuvor sollten zwei bis drei leitliniengerechte orale prophylaktische Medikamente in ausreichender Dosierung und Dauer ohne Erfolg verabreicht oder nicht toleriert worden sein.

Hyperhidrose

Zusätzlich zu den genannten Indikationen kommt Botulinumtoxin bei verschiedenen Störungen des autonomen

Nervensystems zur Anwendung (u. a. Hypersalivation, hyperreaktive Blasenstörung, gustatorisches Schwitzen). Abschließend soll beispielhaft auf die fokalen Hyperhidrosen eingegangen werden.

Die primäre Hyperhidrose ist eine relativ häufig auftretende Störung der Thermoregulation, die mit einer übermäßigen Schweißsekretion, vor allem axillär, palmar und plantar einhergeht. Die Ursache ist bisher ungeklärt, eine familiäre Häufung wird in bis zu 40 % der Fälle berichtet [20]. Der Leidensdruck ist für die Betroffenen oft erheblich. Die Behandlung erfolgt in erster Linie topisch durch Applikation von Aluminiumsalzen, die die Schweißsekretion mechanisch blockieren. Sollte diese Therapie nicht erfolgreich sein oder nicht toleriert werden, steht Botulinumtoxin als Behandlungsoption zur Verfügung, das sich als effektives und sicheres Medikament bei primären Hyperhidrosen erwiesen hat. Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der postganglionären cholinergen sympathischen Nerven, die die Schweißdrüsen innervieren. Für das Onabotulinumtoxin A besteht in Deutschland die Zulassung zur Behandlung der axillären Hyperhidrose, für das ein Therapieerfolg in 94 % und eine durchschnittliche Verringerung der axillären Schweißbildung um 83,5 % gezeigt werden konnte [24]. In der Regel werden 50 Einheiten pro Seite verabreicht, die an 10 bis 15 intrakutanen Injektionspunkten in circa 2 cm Abstand appliziert werden. Die Wirkdauer beträgt etwa sieben Monate, bei einigen Patienten 12 bis 16 Monate [23].



Prof. Dr. med. Markus Naumann, Facharzt für Neurologie, ist Direktor der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie der Universität Augsburg. Sein klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt sind Bewegungsstörungen. Er ist Autor und Herausgeber zahlreicher Bücher und Artikel in neurologischen Fachzeitschriften.



Priv.-Doz. Dr. med. Christine Schneider, Fachärztin für Neurologie, Funktionsoberärztin an der Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie der Universität Augsburg. Klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt Bewegungsstörungen.

Botulinumtoxin wird – auch außerhalb der Zulassung – zur Therapie der primären palmar Hyperhidrose eingesetzt. Der Behandlungseffekt ist allerdings verglichen mit der axillären Injektion nicht so ausgeprägt. Angestrebt wird eine Reduktion der Schweißsekretion auf etwa die Hälfte des Ausgangswerts. Die Applikation erfolgt an circa 25 Injektionspunkten in der Hohlhand sowie jeweils an fünf bis sechs weiteren Punkten der Fingerbeugeseiten. Die Wirkdauer beträgt im Mittel etwa vier bis fünf Monate. Da die Injektion an den Handflächen schmerzhaft sein kann, muss meist eine Analgesie oder Anästhesie erfolgen, die von Kälteapplikation bis zur intravenösen Regionalanästhesie reichen kann. Als Nebenwirkung kann es zu einer passageren Schwäche der kleinen Handmuskeln kommen, die meist leicht ausgeprägt ist, bei Patienten, die auf Fingerfertigkeit und Kraft in den Händen angewiesen sind, aber durchaus relevant sein kann [20].

Zwischenfazit

Für das Onabotulinumtoxin A besteht in Deutschland die Zulassung zur Behandlung der axillären Hyperhidrose. Botulinumtoxin wird auch zur Therapie der primären palmar Hyperhidrose eingesetzt. Der Behandlungseffekt ist allerdings verglichen mit der axillären Injektion nicht so ausgeprägt.

Interessenskonflikterklärung

Dr. Schneider hat keine Interessenskonflikte. Prof. Naumann hat Honorare für Vorträge von Allergan und Ipsen erhalten.

Danksagung

Die Autoren danken Frau Dr. Budig für die Bereitstellung der Patientenfotos.

Botulinum toxin in neurology

Botulinum toxin inhibits the release of acetylcholine at the neuromuscular junction, leading to an impaired neuromuscular transmission. The resulting weakness of the muscle is used therapeutically in neurology for a variety of indications. Since botulinum toxin also inhibits the transmitter release in autonomic cholinergic nerve endings, it is in addition used to treat various autonomic disorders.

Key words: botulinum toxin, spasticity, dystonia, migraine, hyperhidrosis

Literatur

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011;18:5–18.
2. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001;8(Suppl 5):21–9.
3. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51:1358–73.

4. Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M, CD-017 BoNTA Study Group. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2008;23:1353–60.
5. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;8:428–32.
6. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, et al. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004315.
7. Couch JR, Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011;51:33–51.
8. de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:3200–5.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie Dystonie. 2012. <https://www.dgn.org/leitlinien/2389-ll-11-2012-dystonie> (Zugriff am 05.04.19).
10. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie Therapie des Spastischen Syndroms. 2012. <https://www.dgn.org/leitlinien/2431-ll-89-2012-therapie-des-spastischen-syndroms> (Zugriff am 05.04.19).
11. Diener H-C, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia Int J Headache* 2007;27:814–23.
12. Diener H-C, Gaul C, Kropp P, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. <https://www.dgn.org/leitlinien>. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2018 (Zugriff am 05.04.19).
13. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921–36.
14. Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. *Eur J Neurol* 2009;16(Suppl 2):2–5.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1–211.
16. Hosp C, Naumann MK, Hamm H. Botulinumtoxin bei fokaler Hyperhidrose. *Hautarzt* 2012;63:469–76.
17. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980;30:1303–13.
18. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:70–8.
19. Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2005;20:592–7.
20. Moore P, Naumann M. Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd edition. Oxford: Blackwell Science; 2003.
21. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010;25:2211–8.
22. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:981–90.
23. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H. Hyperhidrosis Clinical Investigators Group. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003;139:731–6.
24. Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001;323:596–9.
25. Ruscheweyh R, Förderreuther S, Gaul C, Gendolla A, et al. [Treatment of chronic migraine with botulinum neurotoxin A : Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society]. *Nervenarzt* 2018;89:1355–64.
26. Schneider H, Horntrich A, Naumann M, Herting B. Therapie der fokalen Spastik im Erwachsenenalter mit Botulinumtoxin. *Aktuel Neurol* 2006;33:130–7.
27. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044–9.
28. van Ermengem E. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as „Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus“ in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26:1–56,1897. *Rev Infect Dis* 1979;1:701–19.
29. Wissel J, auf dem Brinke M, Hecht M, Herrmann C, et al. [Botulinum toxin in the treatment of adult spasticity. An interdisciplinary German 10-point consensus 2010]. *Nervenarzt* 2011;82:481–95.
30. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9:37–41.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.arzneimitteltherapie.de



Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen?
Die Fragen können Sie online bis zum **15. August 2019** beantworten unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 9/2019

Auflösung aus Heft 5/2019: 1A, 2B, 3E, 4D, 5A, 6E, 7C, 8C, 9B, 10B

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2018/334; 1.1.2019–15.1.2020) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.





Botulinumtoxin in der Neurologie

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage ist falsch?

- A. In Deutschland sind die Botulinumtoxine A und B als Arzneimittel zugelassen
- B. Botulinumtoxin kann in sieben Serotypen unterteilt werden
- C. Botulinumtoxin wurde erstmals 1895 zur Therapie des Strabismus eingesetzt
- D. Clostridium botulinum ist ein grampositiver anaerober Sporenbildner

2. Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin. Welche Aussage ist falsch?

- A. Botulinumtoxin hemmt die Fusion von acetylcholinhaltigen Vesikeln mit der präterminalen Zellmembran
- B. Botulinumtoxin bewirkt innerhalb von 3 bis 4 Stunden eine Schwächung der Muskulatur
- C. Innerhalb weniger Wochen kommt es zur passageren Ausbildung von kollateralen Axonaussprossungen
- D. Das Wirkmaximum wird nach etwa zwei Wochen erreicht.

3. Welcher Wirkstoff ist nicht zur Behandlung des Blepharospasmus zugelassen?

- A. Onabotulinumtoxin A
- B. Abobotulinumtoxin A
- C. Incobotulinumtoxin A
- D. Rimabotulinumtoxin B

4. Dosierungsschema von Botulinumtoxin. Welche Aussage ist falsch?

- A. Bei der Injektion von Botulinumtoxin sollten Abstände von mindestens 8 Wochen eingehalten werden
- B. Bei der Behandlung der Spastik werden aufgrund der höheren Dosis Abstände von mindestens 10 Wochen empfohlen
- C. Antikörper gegen Botulinumtoxin können durch zu hohe Dosierungen verursacht werden
- D. Nach Therapieversagen kann ein anderer Serotyp eingesetzt werden

5. Sicherheit von Botulinumtoxin. Was ist falsch?

- A. Myasthenia gravis und ausgeprägte Myopathien sind Kontraindikation für die Behandlung mit Botulinumtoxin

- B. In Schwangerschaft und Stillzeit sollte keine Behandlung mit Botulinumtoxin erfolgen
- C. Nebenwirkungen können durch Diffusion in benachbarte Muskelgruppen auftreten
- D. Die gleichzeitige Einnahme mit Aminoglykosid-Antibiotika kann zu einer Abschwächung der Wirkung von Botulinumtoxin führen

6. Behandlung des Blepharospasmus. Welche Aussage ist falsch?

- A. Es sind mindestens 6 Injektionsstellen notwendig
- B. Ein Blepharospasmus äußert sich durch krampfhaftes Zusammenkneifen der Augen
- C. Die Injektion erfolgt periokulär
- D. Als Nebenwirkung ist vor allem die Ptose zu nennen

7. Behandlung zervikaler Dystonien. Was ist richtig?

- A. Zervikale Dystonien sind gekennzeichnet durch unwillkürliche Kontraktionen der Gesichtsmuskulatur
- B. Bei einem Laterocollis liegt eine Rückneigung des Kopfes vor
- C. Bei zervikalen Dystonien lässt sich die Position des Kopfes durch äußere Reize nicht bzw. theoretisch nur durch starke Krafteinwirkung verändern
- D. Die betroffenen Muskeln können mithilfe einer EMG-Ableitung bestimmt werden

8. Behandlung aufgabenspezifischer Dystonien. Welche Aussage ist richtig?

- A. Aufgabenspezifische Dystonien treten am häufigsten bei Golfspielern auf
- B. Gelegentlich können auch proximale Muskelgruppen, einschließlich des Schultergürtels beteiligt sein
- C. Eine EMG-Kontrolle kann bei der Diagnose hilfreich sein, Schriftproben sind für die Kontrolle der Injektion jedoch in aller Regel ausreichend
- D. Die Anfangsdosis sollte nicht zu niedrig gewählt werden. Bei subtherapeutischen Dosen kann es vermehrt zur Bildung von Antikörpern kommen

9. Behandlung der Spastik.

Welche Aussage ist richtig?

- A. Eine Spastik wird durch die Schädigung des 1. Motoneurons ausgelöst

- B. Häufigste Ursache in westlichen Industrieländern ist die multiple Sklerose
 - C. Spastik basiert auf der Hemmung inhibitorischer Regelkreise
 - D. Erst nach einem Therapieversagen unter Botulinumtoxin sollten bei einer Spastik chirurgische Verfahren, orthopädische Maßnahmen oder Physiotherapie in Betracht gezogen werden
- B. Auch für die prophylaktische Behandlung der *episodischen* Migräne sind Botulinumtoxin-haltige Arzneimittel zugelassen
 - C. Als Injektionsintervall werden acht Wochen empfohlen
 - D. Der Einsatz von Botulinumtoxin sollte erfolgen, wenn der Patient auf zwei bis drei andere prophylaktische Medikamente nicht angesprochen hat

10. Behandlung der chronischen Migräne.

Welche Aussage ist richtig?

- A. Abobotulinumtoxin A ist in Deutschland zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen

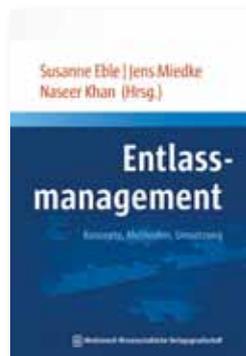
Rezension

Entlassmanagement – ein langer Weg vom Gesetz zur besseren Patientenversorgung

Univ.-Prof. Dr. Carsten Culmsee, Marburg

Der Erfolg einer Krankenhausbehandlung hängt auch davon ab, wie gut die Überleitung von der stationären zur ambulanten Anschlussversorgung gelingt. Dass die flächendeckende Einführung des Entlassmanagements (§ 39 SGB V) weiterhin mit Schwierigkeiten verbunden ist, verdeutlicht das vorliegende Buch, das Orientierungshilfe und Umsetzungsbeispiele geben möchte. Im ersten Teil werden die Sichtweisen und Forderungen von beteiligten Akteuren im Gesundheitswesen dargestellt, darunter Sachverständigenrat, Patientenvertretungen, Gemeinsamer Bundesausschuss, Krankenhausesellschaften, Krankenkassen, Ärzte und Pflege. Die Darstellungen aus den verschiedenen Blickwinkeln sind naturgemäß redundant, wollen aber einhellig den Patienten und seinen

Anspruch auf eine bestmögliche Versorgung sowie die erfolgreiche und sichere Therapie in den Mittelpunkt stellen. Sehr schnell wird in diesem Kapitel allerdings klar, dass mit dem Entlassmanagement durch die Gesetzesvorgaben vor allem administrative Aufgaben geschaffen wurden, die nach Einschätzung der Deutschen Krankenhausgesellschaft in einen „bürokratischen Super-GAU“ geführt haben. Die „Arbeitskraft von Ärzten, Pflegenden und anderen Berufsgruppen im Krankenhaus“ wird demnach im Entlassmanagement weitgehend durch Verwaltungsaufgaben gebunden, während die eigentliche Patientenversorgung zunächst verloren geht. Im 2. Kapitel werden ausgewählte rechtliche Rahmenbedingungen und Umsetzungen des Entlassma-



Entlassmanagement

Konzepte, Methoden, Umsetzung

Von Susanne Eble, Jens Miedke, Naseer Khan (Hrsg.). MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin 2018. 236 Seiten, 34 Abbildungen, 5 Tabellen. Kartoniert 49,95 Euro. ISBN 978-3-95466-411-5.