

# Botulinumtoxin und „Filler“ – Einsatz und Bewertung

*Dr. med. Tatjana Pavicic,  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie,  
Ludwig-Maximilians-Universität, München*

Die Nachfrage nach minimal-invasiven ästhetischen Eingriffen zur Behandlung altersabhängiger Gesichtsveränderungen, insbesondere mimischer und statischer Falten sowie von Volumenverlust, steigt von Jahr zu Jahr mit einer rasanten Geschwindigkeit. Wichtige Meilensteine in diesem Prozess waren die Einführung von Botulinumtoxin Typ A und verschiedener sogenannter Filler. Die Behandlung der durch mimische Muskelaktivität bedingten Falten mit Botulinumtoxin Typ A (BoNT/A) ist der häufigste ästhetische Eingriff weltweit. Die Unterspritzungen mit den Dermalfillern, hier vor allem mit quervernetzten Hyaluronsäure-(HA)-Produkten, liegen am Platz zwei. Im Allgemeinen lassen sich mit diesen Methoden allein oder in Kombination mit anderen Verfahren zahlreiche Aging-Erscheinungen effektiv und mit wenigen bis kaum Nebenwirkungen behandeln.

Botulinumtoxin (BoNT) ist ein natürlich vorkommendes Bakteriengift, gebildet von *Clostridium botulinum* unter anaeroben Bedingungen, welches die Acetylcholinfreisetzung hemmt, dadurch in der Skelettmuskulatur zu einer schlaffen Lähmung und an cholinergen Synapsen im autonomen Nervensystem zu einer Atonie glatter Muskulatur führt beziehungsweise die Sekretion verschiedener Drüsen hemmt. Von den sieben in der Natur vorkommenden BoNT-Subtypen sind lediglich Typ A und Typ B im klinischen Einsatz, wobei der letztere unter dem Markennamen Neurobloc® ausschließlich neurologischen Indikationen vorbehalten ist.

Zahlreiche Studien konnten die Effektivität von BoNT/A in der Behandlung mimischer Falten belegen. Um dies zu erreichen, stehen in Deutschland zurzeit drei Präparate zur Verfügung: Botox®/Vistabel®, Xeomin® und Dysport®. Alle drei Präparate enthalten BoNT-A. Jedoch unterscheiden sie sich hinsichtlich des Herstellungsprozesses, der klinischen Wirkstärke und ihrer Molekularstruktur unter anderem in der Zusammensetzung des BoNT-A Komplexes. Die Angaben zu den Äquivalenzdosen der verschiedenen Präparate in der Literatur sind unterschiedlich, in der praktischen Anwendung hat sich eine Umrechnung bewährt von 1 E Xeomin und 1 E Vistabel® auf 3 E Dysport®.

Botox® ist ein Botulinumtoxinkomplex mit einem Molekulargewicht (MG) von 900.000, der in Deutschland zur Behandlung der Hyperhidrose zugelassen ist. Der gleiche Wirkstoff ist unter dem Namen Vistabel® zur Behandlung von Glabellafalten zugelassen. Dysport® ist ein Proteinkomplex mit einem MG von 500.000 und in Deutschland ebenfalls zur Behandlung von Glabellafalten zugelassen. Xeomin® ist freies Botulinumtoxin ohne komplexbindende Proteine



mit einem MG von 150.000. Derzeit ist Xeomin® zur Behandlung von Blepharospasmus und Dystonie zugelassen. Eine Zulassung zur Behandlung von Glabella ist in Vorbereitung.

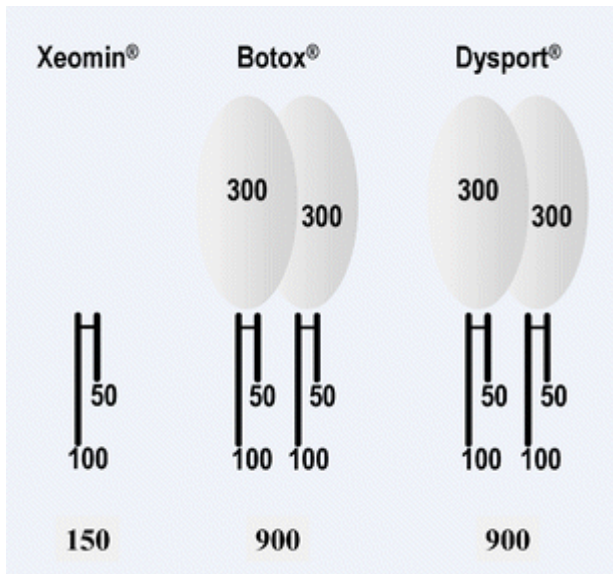


Abb. 1: Schematische Darstellung verschiedener BoNT-A-Präparate (lange und schwere Kette, Komplexproteine)

Eines der größten Probleme der BoNT-Medikamente ist ihre Antigenität. Zwar ist die Häufigkeit eines antikörpervermittelten Therapieversagens, insbesondere bei ästhetischen Indikationen, sehr niedrig, allerdings wurden in letzten Jahren auch hierbei solche Fälle berichtet. Hierbei kommt es zu einer partiellen oder einer kompletten Hemmung der BoNT-A-Wirkung durch Antikörper. Hauptrisikofaktoren stellen die eingesetzte BoNT-Menge, die kurzen zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen Behandlungen („Booster-Injektionen“) und die spezifische biologische Aktivität (SBA) in MU-E/ng BoNT (NeuroBloc® 5, Botox® 60, Dysport® 100, Xeomin® 167) dar.

Die häufigsten ästhetischen Indikationsstellungen für BoNT-A sind: Stirnfalten, Glabellafalten („Zornesfalten“), „Bunny lines“ (quere Falten an der Nasenwurzel), Periorbitalfalten, Nasolabialfalten, Oberlippenfältchen, herabhängende Mundwinkel und Platysma.

Für die Auffüllung von Falten, Volumenverlust, Gewebedefekten und Narbeneinzügen sind verschiedenste Materialien im Gebrauch. Diese Materialien werden aufgrund ihres auffüllenden Effekts als „Filler“ bezeichnet. Sie eignen sich im Vergleich zu den bereits beschriebenen Methoden vor allem zur Behandlung von statischen Falten und Verlust von Weichteilgewebe. Filler können in vielen anatomischen Lokalisationen wie Stirn, Glabella, Augenlider, Nasolabial- und Mentalfalten und Lippen eingesetzt werden. Neuere Anwendungen von Fillern nutzen ihre Volumen-Eigenschaften, um den Verlust des subkutanen Fettgewebes oder die Volumenabnahme bei Knochenaufbau von Ober- und Unterkiefer zu ersetzen.

Derzeit sind schätzungsweise über 160 Dermalfiller im Handel. Sie unterscheiden sich stark in Ursprung (eigen oder fremd - human, tierisch, fermentativ oder synthetisch), Dauer des

Effekts und Abbauverhalten (temporär, semi-permanent, permanent), Injektionstiefe (dermal, subkutan, supraperiostal) sowie Risikoprofil (Tab. 1). Idealerweise sollte ein Füllmaterial nicht infektiös, nicht pyrogen, biokompatibel, das heißt keine signifikante Immunantwort, allergische oder Entzündungsreaktion auslösen, leicht injizierbar, wenig schmerzhaft für den Patienten sein, am Injektionsort verbleiben und einen möglichst langanhaltenden Fülleffekt haben. Ein perfekter Füller, der alle diese Kriterien erfüllt und für den Patienten einen möglichst langen Effekt bietet, scheint bisher noch nicht gefunden. Am häufigsten werden heute Hyaluronsäure (HA)- Filler eingesetzt. Da die Halbwertszeit der HA in der Haut nur 24 Stunden beträgt, werden HA-Moleküle nach technischer Gewinnung aus tierischem Gewebe oder aus Bakterien mit Hilfe verschiedener Quervernetzter vernetzt, um dadurch eine wasserunlösliche Form zu erhalten, die zur Volumensubstitution als Filler eingesetzt werden kann. Aufgrund des Vernetzungsprozesses unterscheidet man biphasische und monophasische HA-Filler. Bei biphasischen beziehungsweise partikulären Fillern wird das am Ende des Vernetzungsprozesses entstandene wasserunlösliche Gel in Partikel zerkleinert und anschließend mit einer flüssigen Phase, Wasser oder gelöster HA vermischt. Die Teilchengröße stellt einen kritischen Faktor der biphasischen Filler dar: je kleiner die Teilchengröße, desto schneller erfolgt der Abbau, desto kürzer die Haltbarkeit und damit der sichtbare Fülleffekt.

Bei den monophasischen Fillern ist das wasserunlösliche monophasische Gel im Gegensatz zu den biphasischen in der Lage, ohne Partikulierung englumige Kanülen zu passieren. In einem mehrstufigen Vernetzungsprozess entsteht auf der Basis von streptogener HA und BDDE als Quervernetzer eine so genannte kohäsive polydense Matrix (CPM). Dieses zusammenhängende Gel enthält Zonen mit hoher Verdichtung und solche mit niedriger Verdichtung. Die monophasischen Produkte überzeugen durch eine homogene Verteilung im Gewebe und eine hervorragende Verträglichkeit.

Bei allen HA-Fillern gibt es Präparate, die sich aufgrund ihrer Teilchengröße oder der HA-Konzentration für die Behandlung kleiner Fältchen durch eine Injektion in die obere Dermis, mittlerer Falten durch eine Injektion in die mittlere Dermis sowie tiefer Falten und Volumenaufbau durch eine Injektion in die tiefe Dermis beziehungsweise Subkutis eignen. Die Haltbarkeit und damit der Effekt der HA-Filler hängen im Allgemeinen von Viskosität, Teilchengröße und HA-Konzentration ab. Zusätzlich zu diesen Merkmalen beeinflussen die Härte des Gels und seine rheologischen Eigenschaften das Injektionsverhalten, die empfohlene Injektionstiefe und die Verträglichkeit.

Die Ärzte, die Dermalfiller einsetzen, sollten eine genaue Kenntnis dieser Eigenschaften sowie anatomischer Gegebenheiten im Behandlungsareal haben, denn dies ist essentiell für den korrekten Einsatz und ein optimales ästhetisches Ergebnis. Vor jeder Behandlung sollten mit dem Patienten der Ablauf der Behandlung, gewünschte Effekte, Haltbarkeit und potentielle Risiken des einzusetzenden Fillers diskutiert werden. Die Auswahl des Dermalfillers, die Injektionstechnik und das eingesetzte Volumen richten sich nach anatomischer Lokalisation, Art des Defekts, gewünschtem Effekt und der Erfahrung des Arztes. Wichtig ist der Einsatz von Patienten-Injektionspässen zur Dokumentation der verwendeten Materialien, um die Behandlungen mit den verschiedenen Filler-substanzen für den weiterbehandelnden Arzt auch noch nach Jahren nachvollziehbar zu machen. Nicht resorbierbare, permanente Fillermaterialien sind ursächlich in zwei Drittel aller Komplikationsfälle nach Faltenaugmentation mit injizierbaren, nicht autogenen Materialien. Aufgrund der dauerhaften



Beständigkeit der Partikel im Gewebe handelt es sich zudem um langfristige, schwerwiegende medizinische und ästhetische Komplikationen.

Wie für alle ästhetischen Eingriffe, gilt auch für den Einsatz von BoNT-A und Dermalfiller: genaue Anamnese, ausführliche Aufklärung und Beratung des Patienten über mögliche Effekte und potentielle Nebenwirkungen, Fotodokumentation sowie das Management seiner Erwartungen sind für ein optimales ästhetisches Ergebnis unerlässlich.

Tabelle 1: Klassifizierung dermalen Filler nach Haltbarkeit (Persistenz)		
Abbaubar	Semi-permanent	Permanent
Eigenfett	Calcium-Hydroxylapatit (CaHA)	Polymethylmetacrylat (PMMA)
Bovines Kollagen	Polymilchsäure (PLLA)	Polyacrylamid-Gel (PAAG)
Humanes Kollagen	Dextran	Polyalkylimid
Porcines Kollagen	Polyvinyl-Alkohol (PVA)	
HA tierischen Ursprungs	Chitosan-HEMA	
HA fermentativ hergestellt	Kultivierte humane Fibroblasten	