Ausgabe 2 · April 2018 · www.primemedic.ch

DERMATOLOGIE PRAXIS

FORTBILDUNG HAUTNAH

Für einen spürbar besseren Therapieerfolg bei Psoriasis[1*§]

Cosentyx® secukinumab

- Der erste zugelassene IL-17A-Inhibitor.[1,2‡]
- Schneller Wirkeintritt & starke Wirksamkeit: Für die Therapie der PsO, PsA & AS zugelassen.[1,3–6]
- PASI 90/100: Weitgehend erscheinungsfreies Hautbild über 5 Jahre.[7]

IL-17A = Interleukin 17-A; PsO = Plaque Psoriasis; PsA = Psoriasis Arthritis; AS = Ankylosierende Spondylitis; PASI = Psoriasis Area and Severity Index

* In Woche 16 mit Cosentyx® 300 mg; der primäre Endpunkt PASI 75 in Woche 12. / § Cosentyx® 300 mg (Fertigspritze)/Cosentyx® 300 mg SensoReady® (Fertigpen) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert.[1]

‡ Cosentyx® ist in der Schweiz seit 1. April 2015 für die Therapie der Plaque Psoriasis zugelassen.[2]

Referenzen: 1 Fachinformation Cosentyx®, Stand der Information: Oktober 2017, www.swissmedicinfo.ch. **2** Bundesamt für Gesundheit (BAG), Spezialistätenliste, verfügbar unter: www.spezialitaetenliste.ch **3** Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9. **4** Blauvelt A et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Am Acad Dermatol. 2017 Jan;76(1):60-69.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008. Epub 2016 Sep 20. **5** Mease B, McInnes BI. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. Rheumatol Ther 2016; 3:5–29. doi 10.1007/s40744-016-0031-5. **6** Pavelka K et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. Arthritis Research & Therapy 2017;19: 285. doi 10.1186/s13075-017-1490-y. **7** Bissonnette R et al. Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]. **8** Medienmitteilung Novartis, Novartis new Cosentyx® data confirms robust efficacy and quality of life improvements in scalp psoriasis, verfügbar unter: https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-new-cosentyx-data-confirms-robust-efficacy-and-quality-life-improvements-scalp-psoriasis, zuletzt eingesehen: 6. März 2018.

NOVARTIS

NO50195 03/2018

Kurzfachinformation auf Seite 2

FORTBILDUNG
Hyperpigmentation & Hypopigmentation

Tattoo-Entfernung

Vitiligo: Ursachen, Klinik, Therapie

Medizin aktuell

In-vitro-Diagnostik für Medikamentenallergie und Anaphylaxie

Verbesserte In-vitro-Diagnostik von Arnzeimittelexanthemen vom Spättyp

Ästhetische Dermatologie

Rolle von BTX in der Faltenprävention

Kongress

AAD, San Diego
Von seltenen und häufigen Hautleiden

Allergo-Update, Köln
Biologika schaffen neue Therapieperspektiven

PPM MEDIC

medizinonline.ch PPM medizinonline.ch PPM medizinonline.ch PPM medi

Prophylaktische Behandlung mit Botulinumtoxin
Traitement prophylactique avec la toxine botulique

Rolle von BTX in der Faltenprävention

Rôle de la BTX dans la prévention des rides

Fragestellung: Welchen Effekt bringt Botulinumtoxin (BTX), wenn es prophylaktisch eingesetzt wird?

Hintergrund: Mimische Aktivität führt zu mimischen Falten, die sich mit der Zeit in die Haut «eingraben» können. Bei starker, oft auch unbewusster mimischer Aktivität ist dieser Prozess beschleunigt. De Maio spricht von «hyperkinetischen» Patienten [1]. Es handelt sich um «Opfer der unwillkürlichen Mimik», sie bewegen die Muskeln unbewusst, runzeln z.B. die Stirn oder ziehen die Augenbrauen zusammen, wenn sie lesen oder sich anderweitig konzentrieren müssen. Dadurch «graben» sich die mimischen Falten schneller ins Erscheinungsbild der Haut ein und bleiben auch dann sichtbar, wenn die betreffende mimische Bewegung gerade gar nicht stattfindet (i.e. in Ruhe).

Botulinumtoxin A reduziert die mimische Aktivität und damit das Faltenrisiko. Mimische, d.h. durch muskuläre Überaktivität begründete Falten lassen sich damit gut behandeln [2]. Wichtig ist eine Adaption an die Muskelaktivität [3]. Auch die Wirkdauer hängt von der Muskelaktivität und der verwendeten Dosis ab.

Der Einsatz von BTX in der präventiven Situation, d.h. bei jüngeren Patienten, die noch keine klinisch sichtbaren «eingegrabenen» mimischen Falten haben, soll im Folgenden diskutiert werden. Mit dem Score nach Glogau [4] könnte man sie als Patienten vom Typ I bezeichnen – dies gegenüber solchen mit «eingegrabenen» Falten auch in Ruhe (Glogau III) **(Abb. 1).**

Patienten und Methodik: Untersucht wurden zwei eineiige 38-jährige Zwillingsschwestern. Eine der beiden («präventive» Patientin) hatte über die letzten 13 Jahre jährlich zwei bis drei BTX-Behandlungen in die Stirn- und Glabellaregion erhalten. Zudem total zwei BTX-Behandlungen im Bereich der «Krähenfüsse» (laterale Augen) in den vergangenen zwei Jahren. Ihre letzte Injektion vor der Beurteilung der Stirn, Glabella und lateralen Augenpartie im Ruhezustand lag vier Monate zurück. Die Beurteilung im lachenden Zustand fand sieben Monate nach der letzten Injektion statt.

In der Rubrik «Ästhetische Dermatologie» wird unter der Leitung von Dr. med. Oliver Ph. Kreyden und den Mitgliedern der **Swiss Group of Esthetic Dermatology and Skin Care (SGEDS)** über die Entwicklungen im Fach berichtet.

Der andere Zwilling («sporadisch behandelte» Patientin) erhielt ausschliesslich zwei BTX-Behandlungen in die Stirn- und Glabellaregion, eine davon lag sieben Jahre zurück, eine weitere drei Jahre.

Resultate: Die BTX-Therapie zeigte bei beiden Zwillingen keine Nebenwirkungen.

Im Vergleich zum sporadisch behandelten Zwilling zeigte der präventiv behandelte Zwilling im Ruhezustand keine sichtbaren mimischen Falten in der Stirn- und Glabellaregion.

Im Bereich der «Krähenfüsse» fanden sich in Ruhe wie zu erwarten keine Unterschiede zwischen den beiden Patientinnen – schliesslich war die Behandlung beim präventiven Zwilling erst vor zwei Jahren gestartet worden. Mit lachendem Gesicht zeigte die behandelte Schwester dann aber doch deutlich weniger Falten.

Um andere Faktoren der Hautalterung und Faltenbildung auszuschliessen bzw. zu «kontrollieren», diente die nasolabiale Region als Vergleich. Hier waren die Falten beim regulär behandelten Zwilling auch in Ruhe mindestens so ausgeprägt wie beim sporadisch behandelten. Gemäss Autor kann man daher von einer vergleichbaren Hautalterung ausgehen.

Schlussfolgerung des Autors: Der Vergleich eineiiger Zwillinge belege, dass eine Langzeitbehandlung mit BTX die Entwicklung «eingebrannter» mimischer Falten (sog. Zornes-, Sorgen- und Lachfalten) verhindern könne. Womöglich «gewöhnen» sich die Patienten dadurch daran, die betreffenden Muskeln nur selten oder gar nicht zu kontrahieren, wodurch die muskuläre Überaktivität und konsekutiv die Falten in Ruhe gar nicht entstehen können.

Follow-up: Ein Update nach sechs weiteren Jahren [5] bestätigte die ursprünglichen Resultate. Die «präventive» Patientin hatte weiterhin (über nun insgesamt 19 Jahre) zwei bis drei BTX-Behandlungen in die Stirn/Glabella erhalten, und seit nun acht Jahren auch in die Region der «Krähenfüsse». Die Dosis wurde in den letzten Jahren reduziert. Der andere Zwilling hatte zu diesem Zeitpunkt insgesamt vier Behandlungen erhalten (vor zwei, neun und 13 Jahren). Ein halbes Jahr nach der letzten Behandlung zeigten sich nach wie vor keine «eingebrannten» mimischen Falten in Ruhe beim «präventiven» Zwilling (Glabella und Stirn). Dies im Gegensatz zum anderen Zwilling. Auch im Bereich der «Krähenfüsse» waren Unterschiede ersichtlich mit tieferen Falten bei der «spo-

Fotos: Kreyden

Abb. 1: Faltentypen **A)** Glogau I und **B)** Glogau III

radisch behandelten» Patientin. Keiner der Zwillinge konsumierte Tabak, beide ernährten sich vergleichbar gesund und beide würden in ähnlichen Büro-Verhältnissen arbeiten, so die Autoren. Die UV-Einstrahlung sei zudem beim «präventiven» Zwilling stärker (Los Angeles) als beim anderen (München).

Kommentar Prof. Rzany:
«Prävention braucht Zeit»

Prävention ist nicht gleich Prävention. Unterschieden werden müssen primäre, sekundäre und tertiäre Prävention. Bei der tertiären Prävention geht es mehr um Behandlung als um Verhinderung, d.h. wenn man die Falten der Glabella als Beispiel nimmt, liegt bei der tertiären Prävention eine tiefe fibrotische Falte vor, die sich nicht mehr manuell reponieren lässt. Hier Botulinumtoxin als alleinige Therapie anzubieten, macht wenig Sinn. Ganz anders sieht es bei Patienten aus, bei denen keine statischen Falten im Bereich der Glabella vorhanden sind, sondern aktive Falten, die sich nur bei Kontraktion der mimischen Muskulatur herausbilden. Hier ist Botulinumtoxin A das Mittel der Wahl.

Botulinumtoxin A ist das Mittel der Wahl – obwohl die Evidenz dazu dürftig ist. Es gibt nur die genannte Zwillingsstudie von Binder, die im Vergleich zweier Schwestern deutlich weniger Falten bei der einen Schwester zeigt, die sich regelmässig mit Botulinumtoxin behandeln liess. Warum gibt es so wenig Daten?

Prävention braucht Zeit, d.h. die übliche Studiendauer von ein oder sogar zwei Jahren reicht nicht aus, um klinisch fassbare Unterschiede herauszuarbeiten. Eine klinische Studie – der Goldstandard der Evidenz – über so einen langen Zeitraum durchzuführen, ist eine logische Herausforderung und weist zudem darüber hinaus ethische Fragen auf: Wenn expertenbasierend ein Konsens besteht, dass Botulinumtoxin A die Ausbildung von Falten der Glabella verhindert, darf man dann überhaupt noch eine entsprechend randomisierte Studie über z.B. fünf bis zehn Jahre durchführen?

Und da sind wir beim Konsens, d.h. beim Expertenwissen. Es ist Konsens unter Kollegen, die jahrelange Erfahrung mit der Anwendung von Botulinumtoxin A haben, dass statische Glabellafalten durch die rechtzeitige Behandlung mit Botulinumtoxin verhindert werden können [6]. Und wenn man einen Schritt weitergehen will, werden durch die frühzeitige Behandlung nicht nur Glabellafalten vermindert, sondern auch ein positives Lebensgefühl verstärkt. Denn Botulinumtoxin im Glabellabereich wirkt – das zeigen mehrere Studien eindeutig – antidepressiv [7].

Botulinumtoxin A kann zusammenfassend somit zur Prävention resp. Vermeidung von statischen Falten (die ursprünglich durch mimische Bewegungen entstanden sind) eingesetzt werden. Die Anwendung bietet sich vor allem für Indikationen an, wo die Falten – wie im Bereich der Glabella – mit negativen Emotionen assoziiert werden. Frühzeitig angewendet führt es so nicht nur zu weniger statischen Falten, sondern wahrscheinlich auch zu einem ausgeglicheneren, dem Leben positiver gegenüberstehenden Menschen.

Kommentar Dr. Zenker:
«Den Patienten ganzheitlich betrachten»

Die «Faltenprävention» mit BTX (bei Patienten vom Typ Glogau I, also ohne klinisch sichtbare Faltenbildung) ist ein Gebiet, das Studien relativ schwer zugänglich ist. Zum einen entwickelt jeder Patient Falten individuell. Das hat nebst externen Faktoren wie vor allem UV-Exposition und genetischer Disposition auch mit dem individuellen mimischen Verhalten zu tun. Aufgrund dieser Individualität und der grossen Spannbreite fehlt in der Studiensituation häufig eine Vergleichsgruppe. Wie soll man beurteilen, wie sich das Faltenbild des einzelnen Patienten entwickelt hätte, wenn BTX nicht «präventiv», sondern später angewendet worden wäre? Binder entgeht diesem Dilemma, indem er eineiige Zwillinge beobachtet. Implizit geht die Studie davon aus, dass die Zwillinge sich in ihrer natürlichen Faltenentwicklung derart ähneln (und somit alle anderen genannten Faktoren für die Faltenbildung kontrolliert sind), dass der Vergleich einer «präventiven» und einer weitgehend feh-

Prof. Dr. med. Berthold Rzany ScM
RZANY & HUND, Privatpraxis
Kurfürstendamm 183
D-10707 Berlin
www.kudamm183.de

lenden BTX-Behandlung möglich wird. Nebst individuellen Variablen aufseiten des Patienten spielen aber natürlich auch solche aufseiten des behandelnden Arztes (Dosierung, Injektionstechnik usw.) eine Rolle, was ein Vergleich auf Studienebene zusätzlich erschwert.

In der alltäglichen klinischen Verwendung von BTX, gerade auch «präventiv», d.h. bei Glogau I-Patienten, erscheinen mir einige Aspekte wichtig. Zunächst sollte der Patient immer ganzheitlich betrachtet werden: Aus welchen Gründen wünscht er die Behandlung? Was erhofft er sich davon? Wie sind sein Selbstbild und seine Lebenseinstellung? Welche finanziellen Mittel ist er bereit, in sein Äusseres zu investieren? Fest steht, dass BTX eine bestimmte Wirkungsdauer hat und somit ein Medikament ist, das eine regelmässige Behandlungsfrequenz verlangt (ob «präventiv» angewendet oder nicht). Das geht «ins Geld» und kann bei einigen – speziell bei dafür anfälligen Patienten – zu einer Art «Suchtverhalten» führen (man generiert einen Bedarf, der aus kurativer Sicht ja nicht «nötig» ist!). Die Faktoren, die eine Zufriedenheit mit dem eigenen Leben bedingen, sind derart vielfältig und komplex, dass man sich bewusst sein sollte, dass die Verhinderung von Falten – wenn überhaupt – nur einen Teil zur positiven Lebenseinstellung und zu einem positiven Selbstbild beitragen kann. Als Arzt hat man die Verantwortung, die diagnostische und persönliche Situation des Patienten vor jeder Behandlung adäquat aufzuarbeiten und in der Therapiewahl zu berücksichtigen.

Jede Therapie hat nebst Wirkungen auch Nebenwirkungen und Risiken. Bei BTX können dies temporäre Ereignisse sein wie Einstich-, Kopfschmerz, Blutergüsse etc. Auch dies muss man im Gespräch mit dem Patienten selbstverständlich erwähnen.

Des Weiteren gibt es immer wieder Fälle, die nicht mehr adäquat (d.h. ungenügend oder kürzer als früher) auf eigentlich «vernünftige» BTX-Dosen reagieren – dies ist gerade auch im Zusammenhang mit der Frage nach möglicher Antikörperbildung relevant. Vielleicht «springen» einem solche Patienten dann ab, mit dem Hinweis «dass es bei einem anderen Arzt besser funktioniert habe, der Effekt also länger gehalten habe» (was sich bei genauerem Hinterfragen meist als nicht zutreffend herausstellt). So kann es zu häufigen Arztwechseln kommen. Die summa summarum verabreichte BTX Dosis wird viel zu hoch und eben nicht therapeutisch adäquat wirksam; die eigentliche Situation damit oft verkannt: Denn eigentlich müsste man sich ja fragen – und dies mit dem Nachweis der Antikörperbildung im Blut belegen –, ob es sich hier vielleicht um BTX-«resistente» Fälle, also um wirkliche Antikörper-Bildung gegen Botulinumtoxin Typ A, handelt. Eine Antikörperbildung kann durchaus auch schon nach wenigen Behandlungen mit BTX auftreten (wie ich es schon mehrmals während meiner Tätigkeit erlebt habe).

Auch muss man sich fragen, ob eine früh begonnene Faltenprävention mit BTX, die ja eine beträchtliche Behandlungsfrequenz und damit auch eine hohe kumulative Dosis über viele Jahre oder gar Jahrzehnte bedeuten kann, für die ästhetische Indikation aus ärztlich-ethischer Sicht «vertretbar» ist. Schliesslich gibt es nebst der Faltenbehandlung noch viele weitere medizinische Indikationen (u.a. neurologische, gynäkologische, Hyperhidrose etc.). Hier wäre ein Wirkverlust von BTX weit problematischer!

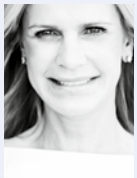
Die genannten Aspekte gelten natürlich nicht nur in der «präventiven» Situation. Gerade im Umgang mit jungen Patienten ist es aber wichtig, eben auf die Langzeitperspektive dieser Behandlung, das entsprechende Wirkungs-, Nebenwirkungsprofil, die finanziellen Aspekte und ein zumindest theoretisches Risiko von evtl. ungenügendem Ansprechen hinzuweisen. Denn nur so ist ein verantwortungsvoller Umgang mit dem Medikament möglich.

Abschliessend würde ich empfehlen, statt von «Faltenprävention» von einer frühen «Begleitung» des Patienten zu sprechen: Mit individuellen, professionellen ästhetischen Behandlungskonzepten können wir Patienten, die sich in «ihrer Haut wohlfühlen» wollen, begleiten und ihnen zu einem natürlichen, durchaus «jüngeren», also nicht direkt dem Alter entsprechenden Aussehen verhelfen.

Quelle: Binder W: Long-Term Effects of Botulinum Toxin Type A (Botox) on Facial Lines. A Comparison in Identical Twins. Arch Facial Plast Surg 2006; 8(6): 426–431.

Literatur:

1. De Maio M, Rzany B: Patient Selection. In: De Maio M, Rzany B (Hrsg.): Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine. Springer 2007; 11–21.
2. Kreyden OP: Fortbildungskurs Ästhetische Dermatologie. Botulinum II – Praxis: Oberes Gesichtsdrittel. Dermatologie Praxis 2016; 26(2): 30–33.
3. Kane MA, et al.: Evaluation of variable-dose treatment with a new U.S. Botulinum Toxin Type A (Dysport) for correction of moderate to severe glabellar lines: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Plast Reconstr Surg 2009 Nov; 124(5): 1619–1629.
4. Glogau RG, Matarasso SL: Chemical peels. Trichloroacetic acid and phenol. Dermatol Clin 1995; 13: 263–276.
5. Rivkin A, Binder W: Long-Term Effects of OnabotulinumtoxinA on Facial Lines: A 19-Year Experience of Identical Twins. Dermatol Surg 2015; 41: S64–S66.
6. Landau M, et al.: First Consensus on Primary Prevention and Early Intervention in Aesthetic Medicine. J Drugs Dermatol 2017 Sep 1; 16(9): 846–854.
7. Chugh S, et al.: Botulinum Toxin as a Treatment for Depression in a Real-world Setting. J Psychiatr Pract 2018 Jan; 24(1): 15–20.



Dr. med. Sabine Zenker
DrZenkerDermatology Clinic Munich
Maximilianstrasse 16
D-80539 München
www.dr-zenker.de