

Axel Schulz¹, Stephan Grüner², Marcela Lippert-Grüner³

Botulinumtoxin – mögliche Indikationen in O & U

Botulinumtoxin – possible indications in orthopaedic & trauma surgery

Zusammenfassung: Die Behandlung von akuten und chronischen Schmerzzuständen am Bewegungsapparat ist wesentlicher Bestandteil der täglichen orthopädisch-unfallchirurgischen Praxis. Bei therapierefraktären Schmerzen, die auf die bereits etablierten Therapieverfahren nicht ausreichend ansprechen, wird nach neuen Optionen gesucht, die als weitere Therapieformen Aussicht auf eine erfolgreiche Behandlung bieten. Botulinumtoxin ist eine mögliche weitere Option zur konservativen Behandlung bestimmter therapierefraktärer Schmerzzustände, die in den vergangenen Jahren in den Fokus gerückt ist. Im Folgenden wird ein aktueller kritischer Überblick über mögliche Indikationen der Substanz in Orthopädie und Unfallchirurgie gegeben sowie die Möglichkeiten, aber auch gegebene Grenzen im Einsatz von Botulinumtoxin bei therapierefraktären Schmerzen in Orthopädie und Unfallchirurgie skizziert.

Schlüsselwörter: Botulinumtoxin, therapierefraktäre Schmerzzustände, On-label-Indikationen, Off-label-Indikationen, zervikale Dystonie, chronische Migräne, fokale Spastizität, Epikondylitis humeroradialis, Plantarfasciitis, myofasziale Schmerzen

Zitierweise

Schulz A, Grüner S, Lippert-Grüner M: Botulinumtoxin – mögliche Indikationen in O & U.
OUP 2016; 4: 218–221 DOI 10.3238/oup.2016.0218–0221

Summary: Treatment of acute and chronic pain condition in musculoskeletal system is an important part of daily orthopaedic practice. In therapy-refractory pain with insufficient response on established therapies new options are evaluated to achieve new tools for a successful treatment. Botulinumtoxin is a possible further option in conservative treatment of certain therapy-refractory pain conditions, getting closer in the focus in the last years. In following there is an actual critical overview on possible indications for this substance in orthopaedic and trauma surgery, showing the opportunities and limitations for using of Botulinumtoxin in therapy-refractory pain.

Keywords: Botulinumtoxin, therapy-refractory pain conditions, on-label indications, off-label indications, cervical dystonia, chronic migraine, focal spasticity, epikondylitis humeroradialis, plantar fasciitis, myofascial pain

Zitierweise

Schulz A, Grüner S, Lippert-Grüner M: Botulinumtoxin – possible indications in orthopaedic & trauma surgery.
OUP 2016; 4: 218–221 DOI 10.3238/oup.2016.0218–0221

Einleitung

Um 1700 als tödliches Gift („Wurstgift“) erkannt und 1815 vom schwäbischen Arzt und Dichter Julius Kerner erstmals wissenschaftlich beschrieben, hat Botulinumtoxin mit der Indikation zur Behandlung des Strabismus in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts Einzug in therapeutischen Maßnahmen gehalten, deren erste klinische Ergebnisse im

Jahre 1981 veröffentlicht worden sind [1]. Bisher wurden 8 verschiedene Subtypen (A, B, C1, C2, D, E, F, G und H) des Botulinumtoxins isoliert, von denen bisher 2 (A, B) therapeutisch genutzt werden.

Botulinumtoxin verhindert die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte. Diese irreversible Hemmung führt zur Störung der neuromuskulären Übertragung und

somit zu einer Schwächung der Muskulatur, die nach wenigen Tagen eintritt und über eine Zeit von im Regelfall 3–6 Monaten anhält. Binnen weniger Wochen nach der Behandlung mit Botulinumtoxin kommt es an der motorischen Endplatte zur kollateralen Ausprossung von Axonen und schließlich zur Restitution der neuromuskulären Synapse und zur Kraftzunahme des behandelten Muskels.

1. Orthopädische Praxis, Lüdenscheid
2. Orthopädische Praxen Dr. Grüner, Köln
3. Medizinische Fakultät Karls-Universität Prag, FNKV

Handelsname (®)	Zervikale Dystonie	Chronische Migräne	Fokale Spastizität / Spastik	Blasen-funktions-störungen	Hyper-drose	Bleopharo-spasmus	Kosmetische Indikation (Gesicht)
Azzalure							+
Bocouture							+
Botox	+	+	+	+	+	+	
Dysport	+		+			+	
Neurobloc	+						
Vistabell							+
Xeomin	+		+			+	

Tabelle 1 Darstellung der On-label-Indikationen einzelner Botulinumtoxinpräparate gemäß der Fachinformationen (Quelle: Rote Liste Februar 2016). Hinweis: Für detaillierte Informationen bitte die Fachinformationen der einzelnen Präparate einsehen, da hier spezifische Informationen zu den gegebenen Indikationen gegeben werden.

Im Zusammenhang mit der peripheren Sensibilisierung wurde für Botulinumtoxin gezeigt, dass es die Freisetzung von CGRP (Calcitonin-Gen-Related-Protein) hemmt. Diese Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung könnte die afferente Signaltransduktion zum Rückenmark vermindern und einer peripheren Sensibilisierung positiv entgegenwirken [6].

Die Behandlung mit Botulinumtoxin kann wiederholt werden, jedoch sollte ein Intervall von ca. 12 Wochen zwischen den Behandlungen eingehalten werden, um der Gefahr der Ausbildung von Antikörpern gegen das Toxin entgegenzuwirken. Die Antikörpertiter ist je nach Präparat sehr gering und bei einem Präparat sogar bisher nicht nachgewiesen. Die Behandlung mit Botulinumtoxin setzt die Kenntnis von der Pharmakologie der Toxindarreichungsformen voraus, über die individuellen Dosierungen der Substanz bei den verschiedenen Indikationen und eine Ausbildung der Injektionstechniken.

Botulinumtoxinpräparate (Tab. 1) sind von verschiedenen pharmazeutischen Herstellern verfügbar, die jedoch nicht – wie z.B. bei den Generika – aufgrund des gleichen Wirkstoffs 1:1 austauschbar sind, dies weder im Hinblick auf die Dosierungen noch auf die zugelassenen Indikationen.

Neben diesen On-label-Indikationen existieren in der Orthopädie und Unfallchirurgie zahlreiche Indikationen

wie z.B. therapierefraktäre Formen der Epikondylitis humeroradialis, der Plantarfasciitis und der myofascialen Schmerzsyndrome. Hier existieren erste gute klinische Ergebnisse, es handelt sich aber (noch) um Off-label-Indikationen, die dementsprechend nur bei Versagen anderer Therapieverfahren nach entsprechender Patienteninformation und Aufklärung zu diskutieren sind.

Vor jeder Injektion ist nicht nur grundsätzlich zu prüfen, ob es sich um eine In-label- oder Off-label-Indikation handelt, sondern auch zu prüfen, ob das spezifische Medikament für die Indikation eine Zulassung im entsprechenden Land besitzt. So kann ein Präparat Typ BoNT-A für eine Indikation zugelassen sein, ein anderes Präparat Typ BoNT-A dagegen nicht, ferner bestehen teilweise je nach Land für das gleiche Präparat unterschiedliche Zulassungen.

Im Folgenden werden die wesentlichen Indikationen der Substanz Botulinumtoxin in der orthopädisch-unfallchirurgischen Schmerztherapie dargestellt.

Zervikale Dystonie

Die zervikalen Dystonien stellen die häufigste Art fokaler Dystonien dar. Im Rahmen der Therapie zervikaler Dystonien kommt es auf eine genaue phänomenologische Einteilung an, die eine gezielte Adressierung mit Botulinumtoxin er-

laubt [2]. Die Mehrheit der Patienten mit einer zervikalen Dystonie präsentiert eine Kombination aus einem Rotations-Tortikollis mit einem Laterokollis [3].

Eine Behandlung mit Botulinum Toxin A (BoNT-A) oder Botulinum Toxin B (BoNT-B), natürlich in Kombination mit einer entsprechenden physiotherapeutischen Behandlung, hat sich als Methode der ersten Wahl bei der zervikalen Dystonie etabliert und wird dementsprechend in der deutschen AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlen [4]. Die selektive periphere Denervierung der betroffenen Muskelgruppen durch lokale Injektion von Botulinumtoxin führt bei 60 % der Patienten mit zervikaler Dystonie zu einer deutlichen Verbesserung und bei über 90 % der Patienten zu einer mindestens geringen Verbesserung der Beschwerden, wie aktuelle Daten aus dem CD PROBE Register zeigen. 26,2 % der Patienten des Registers zeigten unerwünschte Begleitreaktionen, von denen insbesondere Muskelschwäche (7 %) und Dysphagie (6,4 %) zu erwähnen sind [7].

Bei Therapieversagern nach einer Botulinumtoxinbehandlung sollte daher kritisch hinterfragt werden, ob die richtigen Muskeln behandelt wurden und ob die Injektion richtig platziert wurde. Der Einsatz einer EMG-kontrollierten und/oder sonografisch gestützten Injektion ermöglicht eine genauere Positionierung der Nadel in der Muskulatur [5].

Chronische Migräne

Der Einsatz von Botulinumtoxin A ist im Rahmen der Migränebehandlung ausschließlich für die Behandlung der chronischen Migräne als wirksam beschrieben worden. Daher müssen die episodische Migräne und andere Formen der Migräne klar abgegrenzt werden. Die chronische Migräne ist wie folgt definiert: Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen im Monat über mindestens 3 Monate sowie davon mindestens 8 migränetypische Kopfschmerztag. Die Prävalenz der chronischen Migräne liegt in Deutschland bei 1,1 % [8]. Die Behandlung mit Botulinumtoxin erfolgt nach einem festen Schema, bei dem insgesamt 31 Injektionen; zzgl. ggf. wenigen zusätzlichen optionalen Injektionen im Bereich des Kopfs, des Nackens und der Schultergürtelmuskulatur durchgeführt werden. Etwa 60 % der Patienten sprechen gut auf eine initiale Therapie an, weitere 10 % Therapieresponder lassen sich bei einem 2. Therapieversuch hinzugewinnen. Botulinumtoxin A reduziert im Vergleich zu Placebo signifikant die Anzahl der Kopfschmerztag, die Häufigkeit von Migräneattacken, die kumulativen Kopfschmerzstunden und die subjektive Beeinträchtigung der Patienten. Die Anzahl der Kopfschmerztag sank bei den Patienten, die mit Onabotulinumtoxin A behandelt wurden, von 19,9 um 8,4 Tage und in der mit Placebo behandelten Patientengruppe von 19,8 um 6,6 Tage ($p < 0,001$) [9].

Fokale Spastizität

Botulinum-Neurotoxin Typ A (BoNT-A) ist für die lokale Injektionsbehandlung der Spastizität bei Kindern mit Zerebralparese und im Erwachsenenalter national und international etabliert. Dabei ist eine Behandlung von spastischen Paresen und Tonusstörungen mit Botulinumtoxin stets im Kontext mit Physiotherapie, Ergotherapie, physikalischer Therapie und redressierenden Maßnahmen sowie einer systemischen Pharmakotherapie zu sehen.

Durch lokale Injektionen von BoNT-A können durch eine dosisabhängige Verminderung des Muskeltonus und Verbesserung der passiven Beweglichkeit auch weitere Funktionsverbesserungen (z.B. Verbesserung der Lagerung, Pflege und Hy-

giene) erreicht werden. Gerade in Fällen mit einer voraussichtlich wiederkehrenden Behandlung mit Botulinumtoxin im Intervall sollte hier vor Beginn der Therapie interdisziplinär ein individuelles realistisches Behandlungsziel festgelegt werden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass BoNT-A sowohl an den oberen als auch unteren Extremitäten dosisabhängig den spastischen Muskeltonus senkt und das passive Bewegungsausmaß verbessert. Für die obere Extremität zeigen die Studien mehrheitlich eine Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit, der passiven Funktion und eine Vereinfachung der Pflege. Für die unteren Extremitäten liegen ebenfalls positive Studienergebnisse vor. Bei gehfähigen Patienten kann durch die BoNT-A Behandlung eine Verbesserung der Gangqualität erreicht werden, bei bettlägerigen Patienten mit Kontrakturen der Extremitäten kann eine Verbesserung der Pflege/Hygienemaßnahmen erreicht werden.

Epikondylitis humeroradialis

Bei nicht ausreichendem Therapieerfolg der konservativen Therapie der Epikondylitis humeroradialis mit z.B. Beratung, Medikamenten, temporärer Ruhigstellung, physikalischer Therapie, orthopädietechnischen Maßnahmen, Infiltrationstherapie mit Lokalanästhetika und Kortikosteroiden sowie der extrakorporalen Stoßwellenbehandlung kann gemäß der aktuellen AWMF S1-Leitlinie eine Behandlung mit Botulinumtoxin als weitere konservative Therapieoption/als Alternative zur operativen Therapie erfolgen [9]. In 2 klinischen Studien (randomisiert-kontrolliert) wurde gegenüber Placebo eine überlegene Wirksamkeit von Botulinumtoxin A bei der Epikondylitis humeroradialis gezeigt [10, 11]. In einer 3. randomisierten, kontrollierten Studie wurde bei der Injektion von BoNT-A kein Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber einer Placebo-Injektion beobachtet [12]. In dieser Studie wurde eine Injektion von BoNT-A 5 cm distal des EHR durchgeführt. Hier zeigen eigene klinische Ergebnisse der Autoren, dass eine individuelle Festlegung der Injektionspunkte, die zudem durch einen Lokalanästhetikatest validiert werden können, von Vorteil zu sein scheint. Zur gezielten Injektion in den M. extensor carpi radialis brevis empfiehlt es sich, die Injek-

tion unter sonografischer Kontrolle durchzuführen. Da bei einigen Patienten in Abhängigkeit zur gewählten BoNT-A Dosierung Kraftminderungen der Handextension beobachtet wird [10–12], ist eine individuelle Dosisanpassung und die Patientenaufklärung über diese reversible Schwäche anzuraten.

Plantarfasciitis

Bei therapierefraktären Plantarfasciitiden stellt eine Injektion von Botulinumtoxin eine valide Therapieoption dar. In randomisierten kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Botulinumtoxin einer intraläsionalen Injektion mit Kortikosteroiden und einer Injektion von Placebo bezüglich der Wirksamkeit überlegen ist [13, 14]. Dieser Effekt wurde sowohl nach 6 Monaten als auch im Jahres-Follow-up beobachtet [14, 15]. In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Multicenterstudie aus Deutschland konnte 18 Wochen nach der Behandlung bei 63,1 % der Patienten, die mit BoNT-A behandelt wurden, eine Verbesserung der Beschwerden beobachtet werden. Es zeigte sich jedoch gegenüber der mit Placebo behandelten Gruppe, bei denen bei 55 % eine Verbesserung beschrieben wurde, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen [16].

Myofasziale Schmerzen

Eine weitere Option für den Einsatz von Botulinumtoxin ist die Behandlung therapierefraktärer myofaszieller Schmerzsyndrome des Nackens und des Schultergürtels sowie der LWS. In der unter der Leitung von M. Söhling (Willich) und J. Jerosch durchgeführten „IGOST-Studie“ wurde Botulinumtoxin A in 2 verschiedenen Dosierungen bei 163 Patienten mit Schulter-Nacken-Beschwerden, die mindestens bereits seit 6 Monaten bestanden, eingesetzt, mit jeweils der Behandlung der 4 druckschmerzhaftesten Punkte pro Seite. Im Verlauf zeigte sich bei den Patienten eine deutliche klinisch und auch statistisch signifikante Reduktion der Beschwerden über den Untersuchungszeitraum von 12 Wochen. 82,1 % der Patienten mit der geringeren Dosierung und 88,2 % der Pa-

tienten mit der höheren Dosierung beschrieben nach 12 Wochen eine Verbesserung Ihrer Beschwerden [17].

Zur Behandlung von „Low Back Pain“ mit Botulinumtoxin gibt es nur wenige klinische Daten. In einer Arbeit wurden bei chronischen LWS-Beschwerden paraspinale Botulinumtoxin-Injektionen durchgeführt und nach 2 Monaten eine klinische Besserung bei 58 % der behandelten Patienten beschrieben, jedoch wurde keine genaue Angabe zur zugrundeliegenden Pathologie gegeben [18].

Zusammenfassung und Ausblick

Botulinumtoxin stellt eine weitere konservative Therapieoption für ausgesuchte Indikationen in Orthopädie und Unfallchirurgie dar. Neben der Indikationen zur Behandlung der zervikalen Dystonie, der chronischen Migräne und der fokalen Spastik gibt es weitere Indikationen wie z.B. die Epikondylitis humeroradialis, die Plantarfasciitis oder die Behandlung myofaszialer Schmerzsyndrome, die

jedoch allesamt Off-label-Indikationen darstellen und entsprechend nur bei unzureichendem klinischen Ergebnis der etablierten Therapieverfahren indiziert sind. Neben den hier vorgestellten Indikationen gibt es zahlreiche weitere Indikationen, zu denen erste klinische Ergebnisse vorliegen, wie z.B. der Behandlung des therapierefraktären Mortonneuroms oder der Behandlung des Bruxismus. Darüber hinaus stellt Botulinumtoxin natürlich auch eine sehr interessante Substanz in der ästhetischen Medizin dar. Grundlage der Behandlung von Patienten mit Botulinumtoxin ist eine entsprechende Qualifikation der Ärzte, um die Möglichkeiten der Substanz richtig einschätzen zu können und unerwünschte Wirkungen, wie z.B. eine Fallhand nach der Behandlung einer Epikondylitis humeroradialis mit BoNT-A möglichst vermeiden zu können.

Hinweis

In den letzten Jahren hat die IGOST eine Kursreihe zum Thema Botulinumtoxin in

Orthopädie, Unfallchirurgie und Neurologie zum Einsatz von Botulinumtoxin im Rahmen der Schmerztherapie aufgesetzt und inzwischen mit ca. 150 Absolventen durchgeführt. Weitere Informationen zu den Kursen unter www.igost.de oder www.orthobotulinumtoxin.de. OUP

Interessenkonflikte: A. Schulz hat an einer von der Firma IPSEN unterstützten klinischen Studie teilgenommen und nimmt als Referent an Veranstaltungen teil, die von der Firma Allergan unterstützt werden. Neben der Tätigkeit in der orthopädischen Praxis arbeitet A. Schulz bei der Össur B.V. M. Lippert-Grüner und S. Grüner nehmen als Referenten an Veranstaltungen teil, die von der Fa. Allergan unterstützt werden.

Korrespondenzadresse

Orthopädische Praxis
Dr. med. Axel Schulz
Brenscheider Straße 71
58515 Lüdenscheid
as@arthrosemanagement.de

Literatur

1. Scott A: Botulinum Toxi injections of eye muscles to correct strabismus *Trans Am Ophthalmol* 1981; 79: 734–770
2. Reichel G, Stenner A, Jahn A: Zur Phänomenologie der zervikalen Dystonie: Vorschlag einer neuen Behandlungsstrategie mit Botulinumtoxin. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77: 272–7
3. Jankovic J, Leder S, Warner D et al.: Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991; 41: 1088e91
4. AWMF S1 Leitlinie Dystonie (AWMF-Registernummer: 030/039) der DGN
5. Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O, Brochard S: Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 2067–78.e1
6. Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly JO: Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci* 2007; 120: 2864–2874
7. Jankovic J, Adler CH, Charles D et al.: Primary results from the cervical dystonia patient registry for observation of onabotulinumtoxin A efficacy (CD PROBE). *J Neurol Sci* 2015; 349: 84–93
8. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al.: PREEMPT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A 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
9. AWMF S1 Leitlinie Epicondylopathia radialis humeri 033/019
10. Wong SM, Hui AC, Tong PY, Poon DW, Yu E, Wong LK. Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 793–7
11. Placzek R, Drescher W, Deuretzbacher G, Hempfing A, Meiss AL. Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 255–60
12. Hayton MJ, Santini AJ, Hughes PJ, Frostick SP, Trail IA, Stanley JK. Botulinum toxin injection in the treatment of tennis elbow. A double-blind, randomized, controlled, pilot study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 503–7
13. Elizondo-Rodriguez J, Araujo-Lopez Y, Moreno-Gonzalez JA et al.: Comparison of botulinum toxin A and intralesional steroids for the treatment of plantar fasciitis: a randomized, double-blinded study. *Foot Ankle Int* 2013; 34: 8–14
14. Diaz-Llopis IV, Rodríguez-Ruiz CM, Mulet-Perry S et al.: Randomized controlled study of the efficacy of the injection of botulinum toxin type A versus corticosteroids in chronic plantar fasciitis: results at one and six months. *Clin Rehabil* 2012; 26: 594–606
15. Díaz-Llopis IV, Gómez-Gallego D, Mondéjar-Gómez FJ, López-García A, Climent-Barberá JM, Rodríguez-Ruiz CM. Botulinum toxin type A in chronic plantar fasciitis: clinical effects one year after injection. *Clin Rehabil* 2013; 27: 681–5
16. Peterlein CD, Funk JF, Hölscher A, Schuh A, Placzek R. Is botulinum toxin A effective for the treatment of plantar fasciitis? *Clin J Pain* 2012; 28: 527–33
17. Jerosch J, Söhling M: Open-label, Multicenter, Randomized Study Investigating the Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome in the Neck and Shoulder Girdle. *J Musculoskeletal Pain* 2012; 2: 95–99
18. Ney JP, Difazio M, Sichani A, Monacci W, Foster L, Jabbari B. Treatment of chronic low back pain with successive injections of botulinum toxin a over 6 months: a prospective trial of 60 patients. *Clin J Pain* 2006; 22: 363–9