

newsbox

BOTOX® 20 Jahre Erfahrung in Deutschland



Vom Wurstgift zu einem der potentesten, bekanntesten und vielseitigsten Arzneimittel

1815

Anhand der Auswertung von Krankengeschichten und Versuchen – durchgeführt an Tieren und sich selbst – beschreibt der schwäbische Arzt Justinus Kerner eine durch „Fettgift“ in verdorbenen Würsten (daher auch „Wurstgift“ genannt) hervorgerufene Lebensmittelvergiftung, später Botulismus genannt



1820

Kerner erkennt, dass das „Fettgift“ die Signalweiterleitung in den Nerven hemmt

Justinus Kerner, gemalt von Ottavio d'Albuzis im Jahr 1852

1822

Kerner schlägt vor, das „Fettgift“ als Arzneimittel bei muskulären Überbewegungen wie beim Veitstanz anzuwenden

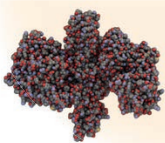
1895

Auf der Suche nach der Ursache für eine Vergiftung mehrerer Personen durch verdorbenen Schinken identifiziert der belgische Mediziner Emile van Ermengem nach Labor- und Tierversuchen das Botulinumtoxin produzierende Bakterium *Bacillus botulinum*



1920er

Dres. P. Tessmer Snipe und Hermann Sommer isolieren Botulinumtoxin Typ A in gereinigter Form



1946

Dr. Edward J. Schantz isoliert Botulinumtoxin Typ A in kristalliner Form

1950er

Die Hemmung der Acetylcholinsekretion wird von Dr. Vernon Brooks als Ursache der Muskelähmung durch Botulinumtoxin Typ A nachgewiesen

1980

Dr. Alan B. Scott setzt Botulinumtoxin Typ A als Wirkstoff gegen Strabismus ein



1989

Botulinumtoxin erhält die weltweit erste Zulassung als muskelrelaxierendes Therapeutikum in den USA und wird dort unter dem Namen Oculinum vertrieben

1991

Allergan erwirbt Dr. Scotts Botulinumtoxin Typ A und ändert den Namen von Oculinum in BOTOX®

1993

Erste Zulassung in Deutschland: Behandlung von Blepharospasmus und Hemifaziale Spasmus

2012

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erteilt die Zulassung für einen von Allergan entwickelten zellbasierten Test (Cell-Based Potency Assay), der Tierversuche zur Marktfreigabe von BOTOX® ersetzt



2013

- Seit Januar ist BOTOX® in Deutschland für neun verschiedene Indikationen zugelassen
- Weltweit ist BOTOX® in 85 Ländern für 20 verschiedene Indikationen zugelassen
- Allergans weltweiter Marktanteil macht mehr als 70 % aller verwendeten Botulinumtoxin-Präparate aus

* BOTOX® ist zugelassen zur Behandlung der fokalen Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre und älter sind, sowie der idiopathisch überaktiven Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Editorial

Menschen die Augen zu öffnen – damit begann die Erfolgsgeschichte von BOTOX®. 1993 wurde in Deutschland die Zulassung zur Behandlung des Blepharospasmus erteilt – und vielen Betroffenen die Möglichkeit gegeben, mit Zuversicht in die Zukunft zu blicken.



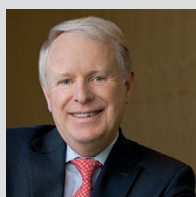
20 Jahre später ist aus BOTOX® eines der vielseitigsten Medikamente überhaupt geworden: Es ist für neun Indikationen zugelassen, die von Spitzfuß bei Kindern mit infantiler Zerebralparese bis zur überaktiven Blase reichen.* Mit dieser Sonderausgabe der newsbox zum 20-jährigen Jubiläum von BOTOX® möchte ich Sie einladen, mit uns auf zwei erfolgreiche Jahrzehnte zurückzublicken, auf Entstehung, Entwicklung und Einsatz dieses Medikaments.

Ich möchte Sie aber auch zu einem Blick in die Zukunft einladen. Denn wir sind der Meinung, dass das Potenzial von BOTOX® noch lange nicht ausgeschöpft ist. Wir investieren weiterhin in Forschung und Entwicklung, um unser Produkt stetig zu verbessern und neue Therapieoptionen zu erschließen.

Doch ohne Ihren Forschergeist wären die Fortschritte der letzten 20 Jahre nicht möglich gewesen. Wir sagen herzlich Danke für Ihre Unterstützung bei der Weiterentwicklung von BOTOX® und sind gespannt, was die nächsten zwei Jahrzehnte bringen werden.

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen Ihr

Dr. Thomas Keller
Geschäftsführer Pharm-Allergan GmbH

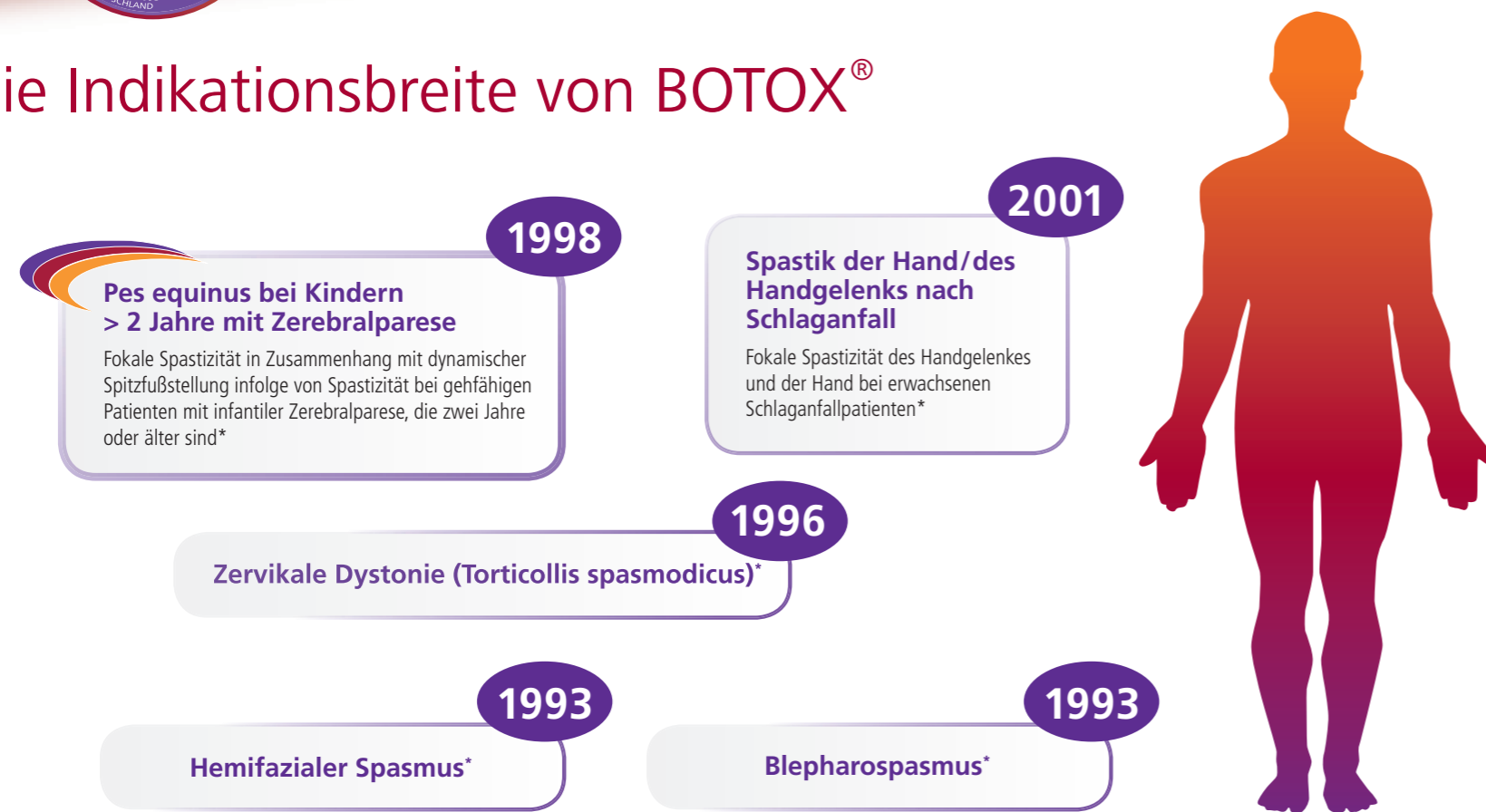


DAVID E. I. PYOTT, VORSTANDSVORSITZENDER UND CEO ALLERGAN INC.

„Der 20. Geburtstag von BOTOX® in Deutschland stellt einen einzigartigen Meilenstein dar – für uns bei Allergan ebenso wie für die vielen Millionen Patienten, denen BOTOX® geholfen hat, ein großes Stück Lebensqualität wiederzugewinnen! Ich möchte dieses Jubiläum zum Anlass nehmen, Ihnen im Namen von Allergan für Ihr geschätztes Engagement und Ihren Enthusiasmus zu danken: Danke für Ihren Einsatz, durch den viele Patienten mit stark einschränkenden Erkrankungen von BOTOX® profitieren können.“



Die Indikationsbreite von BOTOX®



2003 Starke Hyperhidrosis axillaris

Starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann*

2011 Chronische Migräne

Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer Chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben*

2011 Neurogene Detrusorhyperaktivität

Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung/ Multiple Sklerose*

2013 Idiopathische überaktive Blase

Mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben*



FRANZ KRÄMER

„Nach kurzer Überlegung nahm ich – damals frisch diagnostiziert – den Vorschlag meines Neurologen an, meine zervikale Dystonie und die enormen dadurch verursachten Schmerzen mit BOTOX® behandeln zu lassen. Als die gewünschte Wirkung ab der vierten Injektionssitzung einsetzte, konnte ich meinen stressigen Job als Abteilungsleiter wieder voll und ganz wahrnehmen. Seit inzwischen ca. 15 Jahren habe ich eine gute bis sehr gute Wirkung. BOTOX® hat mein Leben mit Dystonie erträglicher und lebenswerter gemacht. Ich kann meinen Beruf voll ausüben und sogar als Leiter einer Selbsthilfegruppe für andere Betroffene tätig sein, ohne meine Familie zu stark zu strapazieren.“

Behandlung von Blasenfunktionsstörungen mit Botulinumtoxin** – Ein Pionier der ersten Stunde berichtet



Prof. Dr. Manfred Stöhrer ist Urologe, Spezialist für Neuro-Urologie und apl. Professor an der Universität Essen. Seine Ideen, Ergebnisse und Studien haben einen wesentlichen Beitrag dazu geleistet, dass BOTOX® heute bei neurogener und idiopathisch überaktiver Blase eingesetzt werden kann.

Herr Professor Stöhrer, Sie gelten als einer der Pioniere der Behandlung von Blasenfunktionsstörungen mit BOTOX®. Wann und wie kamen Sie auf die Idee, Botulinumtoxin in den Blasenmuskel zu spritzen?

Schon 1995 hatte ich überlegt, ob und wie man Botulinumtoxin bei glatter Muskulatur in Hohlorganen wie der Blase einsetzen könnte. Man wusste nämlich, dass der Wirkstoff die quergestreiften Muskeln bei spastischen Erkrankungen positiv beeinflussen kann. Tierversuche hatten gezeigt, dass Botulinumtoxin auch glatte Muskulatur durchaus beeinflussen kann. Deshalb habe ich Patienten mit Blasenproblemen angesprochen, bei denen eine traditionelle Therapie, z. B. mit Anticholinergika, nicht angeschlagen hatte.

Wie sahen die ersten Behandlungen mit Botulinumtoxin aus und welche Ergebnisse konnten Sie verzeichnen?

Unser erster Patient Anfang 1998 war nach einem Unfall querschnittgelähmt. Er litt unter einer neurogenen Blase, hatte mehrere Jahre einen Dauerkatheter und stand kurz vor dem Ersetzen seiner Blase durch Darmanteile. Ich habe schon immer nach etwas gesucht, um einen solchen irreversiblen, großen Ein-

griff zu vermeiden. Der Patient war für jede Alternative offen und dankbar, und so haben wir ihm eine geringe Dosis Botulinumtoxin in die Blase injiziert. Da der Blasenmuskel jedoch durch die chronische Entzündung nach langjährigem Dauerkathetergebrauch stark vernarbt war, gab es kaum noch funktionsfähige Muskulatur, in der das Botulinumtoxin hätte wirken können. Bei den nächsten Patienten haben wir deshalb besonders darauf geachtet, dass ausreichend funktionsfähiges Muskelgewebe vorhanden war. Schon nach ein paar Wochen hatten sich bei den Behandelten verblüffende Ergebnisse eingestellt. Die Patienten waren unter der Voraussetzung des regelmäßigen Selbstkatheterismus' kontinent, und der Rückstau von Urin in die Niere durch den spastischen Blasenmuskel konnte aufgehoben werden. Nachdem wir gesehen hatten, wie gut das Botulinumtoxin wirkte, wollten wir die Ergebnisse natürlich einem Fachpublikum zugänglich machen. Wir haben 1999 auf dem ICS-Kongress in Denver die ersten Daten dazu veröffentlicht. Die hervorragenden Ergebnisse der ersten sieben Jahre – über mehr als 500 Patienten – sind zwischenzeitlich ebenfalls veröffentlicht.

Wie sehen Sie die Zukunft von Botulinumtoxin als Therapieoption für überaktive Blase?

Es gibt sicherlich noch viele Punkte bei der Behandlung der überaktiven Blase mit Botulinumtoxin, bei denen man ansetzen kann. Noch wissen wir nicht bis ins letzte Detail, wie Botulinumtoxin an der Blase wirkt. Weiterhin ist hier umfangreiche Forschungsarbeit nötig, um die bisherigen, eindrucksvollen Erfolge für die Lebensqualität dieser Patienten weiter zu verbessern. In meinem Team gibt es dazu noch einige Ideen, an deren Umsetzung wir arbeiten.



SANDRA VIZZI

„Als ich vor etwa vier Jahren meine erste BOTOX®-Injektion in die Blase bekam, hatte ich gar keine Angst vor dem Eingriff. Ich wollte einfach nur Hilfe, denn infolge meiner MS hatte ich eine Inkontinenz entwickelt und konnte den Urin fast gar nicht mehr halten. Mein ganzer Alltag war von der Frage bestimmt, wo ich die nächste Toilette finde.“

Wenn ich mal ausgehen wollte, habe ich vorher kaum noch etwas getrunken, um es länger aushalten zu können. Mein Urologe hat mich wegen meiner Beschwerden an ein Kontinenzzentrum überwiesen, in dem ich inzwischen meine siebte Behandlung mit BOTOX® bekommen habe. Ich fühle mich dort in besten Händen und bin sehr zufrieden mit den Ergebnissen. Ich kann anderen Betroffenen nur empfehlen, sich wegen ihrer Beschwerden nicht zu schämen, sondern sich offen an ihren Arzt zu wenden.“



PROF. DR. MED. GERHARD REICHEL

„Ich verwende BOTOX® seit über 20 Jahren. Der für mich wichtigste Aspekt an diesem Präparat ist die Vielzahl der Indikationen, für die es zugelassen ist. Gerne hätte ich noch viele, viele mehr, denn die Zulassungen erleichtern uns Ärzten die Arbeit enorm!“



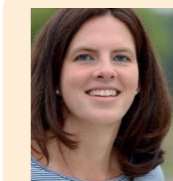
DR. BARBARA KAUFHOLD

„Seit meinem dritten Lebensjahr leide ich unter schwerer chronischer Migräne. Unter beruflichem Stress stehend, sind 19 Schmerztag für mich normal. Als meine Ärztin bei mir BOTOX® zur Schmerztherapie einsetzte, gewann mein Leben wieder eine neue Qualität. Die furchtbaren Schmerzattacken wurden leichter und kommen weniger oft. Im letzten Urlaub habe ich 3 Wochen völlig ohne Schmerzmittel leben können – das erste Mal seit Jahren!“



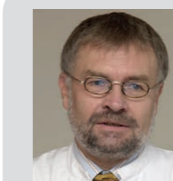
UNIV.-PROF. DR. MED. ANDREAS STRAUBE

„Faszinierend finde ich die Geschichte von BOTOX® bei Chronischer Migräne. Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung von Botulinumtoxin hatten wir eine positive Wirkung bei Spannungskopfschmerz vermutet, wofür es aber keine klinische Evidenz gibt. Stattdessen wurde die Behandlung bei der Chronischen Migräne letztlich zu einem erfolgreichen Therapieprinzip. Dieser Wirkstoff hält sicherlich auch für die Zukunft noch einige Überraschungen bereit.“



CHRISTINA KRAPPE

„Die ersten heftigen und lang anhaltenden Kopfschmerzen, an die ich mich bewusst erinnere, sind 1999 aufgetreten. Ich habe viele handelsübliche Schmerzmittel probiert, aber nichts half. Die Schmerzen wurden immer schlimmer, bis 2004 Migräne diagnostiziert und ich endlich entsprechend behandelt wurde. Ausprobiert habe ich im Laufe der Jahre fast alles, von Homöopathie über Betablocker bis zu Antidepressiva. Letztes Jahr hat meine Neurologin mir von BOTOX® als Therapie gegen Chronische Migräne erzählt und ich habe mich sofort dafür entschieden. Seitdem habe ich nur noch 2-4 Kopfschmerztag im Monat, vorher waren es 8-10 Migräneanfälle. Unter tagelang andauernden Schmerzen leide ich so gut wie gar nicht mehr, was meine Lebensqualität erheblich gesteigert hat.“



PROF. DR. MED. DR. RER. NAT. HARALD HEFTER

„BOTOX® ist für mich ein wunderbares Präparat, das die Anwendungsbreite am Universitätsklinikum Düsseldorf erheblich bereichert hat. ALLERGAN schafft es konsequent über einen langen Zeitraum hinweg, das Indikationsspektrum für BOTOX® systematisch zu erweitern. Bei BOTOX® denke ich deshalb an Qualität, Sicherheit und Kontinuität.“

**BOTOX® ist zugelassen zur Behandlung der idiopathisch überaktiven Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, sowie der Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung oder Multipler Sklerose.

* Soweit im Folgenden auf einzelne Indikationen von BOTOX® verwiesen wird, sind diese jeweils im Sinne der hier genannten vollständigen Indikation zu verstehen.



Ein Blick hinter die Kulissen der BOTOX®-Produktion

Im Städtchen Westport, am Ende eines Meeresarmes des Atlantischen Ozeans gelegen, befindet sich in irischer Idylle Allergans einziges Abfüllwerk für BOTOX®. Ein Blick hinter die Kulissen zeigt die Leidenschaft der Allergan-Mitarbeiter für die Kunden.



Westport (Irland) liegt am Ende eines Meeresarmes des Atlantischen Ozeans.

„Unser Produkt ist etwas ganz besonderes aufgrund des einzigartigen Herstellungsprozesses.“ Pat O'Donnell, Geschäftsführer und Vorstand des Allergan-Werks in Westport, ist von „seinem“ Produkt BOTOX® überzeugt. Eröffnet 1977, hat sich das Werk mittlerweile zum wichtigsten strategischen Standort des Konzerns entwickelt. Mehr als 800 Mitarbeiter füllen an der Nordwestküste Irlands den weltweiten Bedarf an Botulinumtoxin von Allergan ab. Die behördlichen Auflagen sind streng, doch ist Westport diesen immer beanspruchungslos gerecht geworden. Dies ist nicht nur der firmeneigenen Verpflichtung zu konstanter Produktqualität geschuldet, sondern insbesondere den hochmotivierten Mitarbeitern, die dem Unternehmen lange treu bleiben.



Pat O'Donnell, Geschäftsführer und Vorstand des Allergan-Werks in Westport

Pat O'Donnell zum Beispiel arbeitet seit 32 Jahren für Allergan und weiß die Treue seiner Mitarbeiter zu schätzen: „Talentierte Mitarbeiter kommen und bleiben“, stellt er fest. Bald werden es sogar noch mehr sein: Westport wird weiter ausgebaut und so werden im Laufe der nächsten vier Jahre weitere 200 Arbeitsplätze geschaffen – die für den Bau benötigten Arbeiter noch nicht mit eingerechnet.



Das Allergan-Werk in Westport wird weiter ausgebaut.

Vom Labor in die Flasche
Der Herstellungsprozess von BOTOX® beginnt in Texas, wo die Produktvorstufe erzeugt wird. Diese wird einmal im Jahr unter höchsten Sicherheitsvorkehrungen nach Westport gebracht, wo die Verarbeitung mit-



Das Originalprodukt BOTOX® erkennt man u. a. am Hologramm auf dem Fläschchen.

hilfe von Spitzentechnologie weitergeht: Vollautomatisch werden in Hochgeschwindigkeit zeitweise über 300 Packungen BOTOX® in der Minute fertig gestellt. Dieser Kernbereich der Produktion darf nur mit vollständiger Sicherheitskleidung betreten werden. Regelmäßig werden Luft-, Oberflächen- und Produktproben in der gesamten Anlage genommen, um die Sterilität während des Produktionsprozesses zu gewährleisten.

und Feuchtigkeitswerten gewährleisten die Produktstabilität, wenn die BOTOX®-Fläschchen Westport erst einmal verlassen und Einzug in die Arztpraxen gehalten haben. Zuvor muss sich allerdings jedes einzelne Fläschchen noch dem prüfenden Blick eines Mitarbeiters bei der Sichtkontrolle unterziehen. Auch trägt jedes Fläschchen ein Hologramm zum Schutz gegen Fälschungen.



Vollautomatisch werden in Hochgeschwindigkeit zeitweise über 300 Packungen BOTOX® in der Minute fertig gestellt.

Innovationen für Anwender und Patienten

Allergan investiert im Durchschnitt jährlich 17 Prozent der Umsatzerlöse in Forschung und Entwicklung. So ist der *Cell-Based Potency Assay* (siehe Infobox) eines von vielen Beispielen für das Engagement von Allergan. Und auch Anmerkungen der Anwender werden ernst genommen: Viele Ärzte klagten über die schwer zu öffnende Verpackung. Allergan setzt nun perforierte Kartons ein, auch wenn für diesen vermeintlich einfachen Schritt die komplette Verpackungsanlage komplett umgebaut werden musste.

leiten. Pro Monat können durchaus 18.000 Proben anfallen. Sterilitätstests für jede Charge BOTOX® im hauseigenen Mikrobiologie-Labor garantieren die Sicherheit und Reinheit des Produkts. Tests bei verschiedenen Temperaturen

Für den CBPA werden menschliche Zellen verwendet, die einer Botulinumtoxin-Lösung ausgesetzt werden. In den Zellen spaltet das Toxin ein Enzym. Anschließend werden die Zellen aufgebrochen und mit einem Chemolumineszenzmarker versehene Antikörper binden an die gespaltenen Enzyme. Je mehr gespaltenen Enzyme vorliegen, desto mehr Botulinumtoxin war in der Ausgangslösung – und desto stärker leuchtet die Probe.

Allergan investierte insgesamt 65 Millionen US-Dollar, um diese Methode zu entwickeln, die weiterhin höchste Sicherheit und Qualität garantiert, aber ohne Tierversuche auskommt.

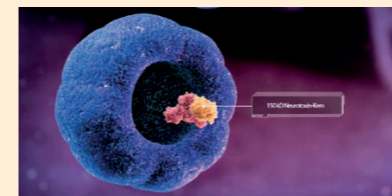
Klinik und Forschung Hand in Hand: Neue Erkenntnisse zu den verschiedenen Wirkweisen von BOTOX®

Dank kontinuierlicher Forschung wissen wir, dass BOTOX® mehr als ein Acetylcholin-Hemmer ist. Klinische Beobachtungen führen zu neuen Theorien, Laboruntersuchungen geben Rückschlüsse auf weitere Anwendungsgebiete – das Potenzial von BOTOX® scheint unerschöpflich. Doch was wissen wir heute über die Wirkweise? Und wie wirkt sich dieses Wissen auf die klinische Anwendung aus?

BOTOX® enthält geringe Mengen des aufbereiteten Proteins Botulinumtoxin Typ A, das aus dem Bakterium *Clostridium botulinum* gewonnen wird. Der 900 kD schwere BOTOX®-Komplex besteht aus drei Proteinen:

- Botulinumneurotoxin Typ A (BoNT/A)
- Hämagglutinin (HA)
- Nichttoxisches Nicht-Hämagglutinin (NTNH)

BoNT/A ist der für die Wirkung von BOTOX® verantwortliche Bestandteil. Er besteht aus einer leichten (50 kD) und einer schweren (100kD) Kette. HA und NTNH ummanteln das Neurotoxin, verleihen ihm dadurch Stabilität und verhindern den Abbau.



Ein BOTOX®-Molekül mit Hüllproteinen und Neurotoxinkern

Das BOTOX®-Paradigma: BOTOX® hemmt spezifisch die Ausschüttung des Transmitters Acetylcholin an motorischen Nervenbahnen
BOTOX® gilt als spezifisches Muskelrelaxans, das nach Injektion durch Blockade der Acetylcholin-Ausschüttung in der motorischen Nervenendigung die Signalübertragung von Nervenimpulsen an der motorischen Endplatte unterdrückt. Dieser vierstufige Mechanismus ist von Forschern schon vor längerer Zeit aufgeklärt worden (s. Abbildungen 1-4):

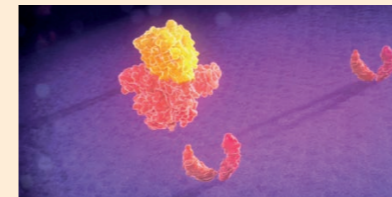


Abb. 1 Bindung von BOTOX®

1. Bindung: Nach Dissoziation vom Hüllprotein bindet die schwere Kette des Neurotoxinkerns über einen Rezeptor an die Membran der Nervenendigung.
2. Internalisierung: Durch die Bindung wird eine Endocytose in Gang gesetzt, bei der der Neurotoxin-Akzeptor-Komplex per Vesikel ins Innere der Nervenendigung aufgenommen wird.

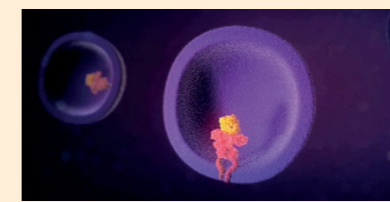


Abb. 2 Internalisierung von BOTOX® in Vesikel

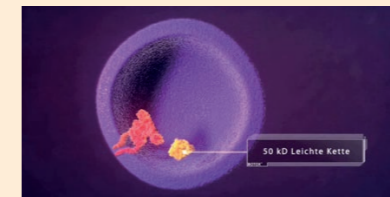


Abb. 3 Translokation und Trennung der Molekülketten

3. Translokation: Die Verbindung zwischen der schweren und der leichten Kette wird getrennt. Die leichte Kette, eine zinkabhängige Protease, gelangt nun aus dem Vesikel heraus in das Cytosol der Nervenendigung.



Abb. 4 Blockade der Acetylcholin-Ausschüttung

4. Blockade: Die leichte Kette schneidet spezifisch das Protein SNAP-25 (*synaptosomal associated protein*), das Teil des SNARE-Komplexes ist. Dieser ist für die Exocytose von Vesikeln aus der Nervenendigung in den synaptischen Spalt verantwortlich. Somit können die mit Acetylcholin gefüllten Vesikel nicht mehr an den SNARE-Komplex binden und ihren Inhalt nicht mehr in den synaptischen Spalt zur Informationsweitergabe ausschütten: Die Informationsweiterleitung ist damit blockiert.

Der von Allergan für BOTOX® entwickelte Wirkstärkertest (s. Infobox S. 4) macht sich die Inaktivierung von SNAP-25 zunutze, wie sie auch physiologisch abläuft. Für den Test wird ein monoklonaler Antikörper verwendet, der spezifisch an gespaltenen SNAP-25-Moleküle bindet. Durch einen zweiten, mit einem Chemolumineszenzmarker versehenen Antikörper wird das gespaltenen Molekül identifiziert und somit die Wirkstärke gemessen.

BOTOX® wirkt auch an sensorischen Bahnen
Bei der Behandlung von Dystonien zeigten sich erste Hinweise, dass BOTOX® auch auf andere Weise als bisher bekannt wirken könnte: Es wurde beobachtet, dass die Schmerzen nachließen, bevor die eigentliche Muskel-

relaxation eintrat. Angeregt durch diese klinischen Erkenntnisse, suchten die Forscher nach der Ursache dieser „Nebenwirkung“: Untersuchungen im Mausmodell ergaben, dass BOTOX® nicht nur die Ausschüttung von Acetylcholin hemmt. Es wirkt auch auf weitere Transmitter bzw. Schmerz-Mediatoren, die über Vesikel aus der Synapse in den synaptischen Spalt abgegeben werden. Die sensorische Wirkung von BOTOX® ist dabei der neuromuskulären Inhibition ähnlich: Auch hier wird SNAP-25 geschnitten. Diese Blockierung geschieht also nicht wie lange angenommen nur an cholinergen Synapsen. Vielmehr kann BOTOX® neben motorischen auch sensorische Nervenbahnen beeinflussen.

Was genau diese Erkenntnisse für die Anwendung, weitere Forschung und die bisher zugelassenen Indikationen bedeuten, lässt sich noch nicht mit Sicherheit sagen. Welche Hinweise lassen sich z. B. im Bereich der Anwendung bei Spastik ziehen? Und gibt es eventuell andere therapeutische Möglichkeiten, die bis dato noch gar nicht in Betracht gezogen worden sind? Deutliche Hinweise auf die sensorische Wirkung von BOTOX® sind bei Chronischer Migräne und bei Injektionen in die Blase zur Reduktion des Harndrangs gegeben. Doch wie genau der Wirkstoff bei diesen Erkrankungen wirkt, ist nicht bekannt; er birgt noch viele Geheimnisse. Das Potenzial von BOTOX® ist also noch lange nicht erschöpft.

Das Botulinumtoxin der Zukunft

Es ist die wechselseitige Inspiration von Klinik und Forschung, die die Weiterentwicklung von BOTOX® stets vorangetrieben hat. Auch im Bereich der Biochemie und rekombinante Toxinentwicklung gibt es viele Forschungsansätze, um neue Targets sowie andere Wirkprofile zu erzielen. So haben zum Beispiel Versuche ergeben, dass das für BOTOX® verwendete Botulinumtoxin Typ A auch durch *E. coli* produziert werden kann. Dies minimiert nicht nur Risiken, da *E. coli* nicht wie das eigentliche produzierende Bakterium *Clostridium botulinum* gefährliche Sporen ausbildet, sondern ermöglicht auch die Herstellung von weiteren rekombinanten Molekülen, die die Eigenschaften einzelner Botulinumtoxin-Typen vereinen.

So wurde z. B. eine Chimäre aus den Serotypen A und B entwickelt, die in Versuchen eine verlängerte Wirkdauer aufwies. Für diesen Effekt wurden die verschiedenen ausgeprägten Eigenschaften der unterschiedlichen Toxin-Serotypen genutzt: Botulinumtoxin Typ B besitzt über vier Mal so viele Rezeptor-Bindungsstellen wie Typ A. Der Teil dieses Typ-B-Proteins, der für die Bindung zuständig ist, wurde mit Proteinanteilen des Typs A verbunden. So konnte im Tiermodell eine deutlich längere Wirkdauer gegenüber einer „normalen“ Form des Typ A beobachtet werden. Unzählige Kombinationen zur Übertragung von Eigenschaften verschiedener Serotypen befinden sich zurzeit in der Forschung. Seien wir gespannt, was sich in der Zukunft durchsetzen und klinisch eingesetzt werden wird. Es bleibt in jedem Fall interessant.

Wussten Sie schon ...?

- Seit der Erstzulassung 1989 bis heute wurden weltweit 29 Millionen Packungen von BOTOX® vertrieben
- Botulinumtoxin ist zwar das stärkste bekannte Gift, die therapeutisch eingesetzte Dosis ist jedoch so niedrig, dass erst ca. 3.000 BOTOX®-Einheiten – auf einmal verabreicht – eine tödliche Vergiftung verursachen können. Zum Vergleich: Die größte angebotene Stechampulle enthält 200 Einheiten BOTOX®
- Bei der Behandlung des Blepharospasmus zeigte sich, dass BOTOX® Falten minderte. Daraufhin wurde das kosmetische Botulinumtoxin VISTABEL® entwickelt. Bei kosmetischen Behandlungen der Glabellafalte* mit VISTABEL® zeigte sich dann ein mildernder Effekt auf Migräne, was wiederum zur Zulassung von BOTOX® für Chronische Migräne führte.

Mythen & Fakten

Um BOTOX® ranken sich viele Mythen und Gerüchte. Viele Menschen verbinden BOTOX® mit Schlangengift oder fürchten sich vor dem „Nervengift“. Hier eine Auswahl häufiger Mythen – und was Fakt ist:

Mythos: BOTOX® ist ein Schlangengift
Fakt: BOTOX® besteht aus dem Eiweiß Botulinumtoxin, das von dem anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* gebildet wird

Mythos: BOTOX® ist ein Synonym für eine Therapie mit Botulinumtoxin
Fakt: BOTOX® ist eine Marke von Allergan und unterscheidet sich von Botulinumtoxinen anderer Hersteller

Mythos: BOTOX® wirkt nur auf Muskeln
Fakt: BOTOX® hemmt die Signalübertragung von motorischen Nervenenden auf Muskeln, hat aber auch Auswirkungen auf sensorische Nervenbahnen, die z. B. Signale wie Schmerz oder das Dranggefühl der Blase weiterleiten

Mythos: BOTOX® ist ein Faltenkiller
Fakt: Zwar wurde die positive Wirkung von Botulinumtoxin auf Falten durch BOTOX®-Injektionen entdeckt, doch für kosmetische Zwecke ist nur VISTABEL® zugelassen*

* VISTABEL® ist indiziert zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens bei mittelstarken bis starken vertikalen Falten zwischen den Augenbrauen beim Stirnrunzeln bei Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren, wenn diese Falten eine erhebliche psychologische Belastung für den Patienten darstellen.

Weniger Tierversuche durch intensive Forschung: BOTOX®-Marktfreigabe erfolgt seit 2012 ohne tierbasierte Tests

Zehn Jahre Forschung und Entwicklung haben es möglich gemacht: Die Prüfung der Stabilität und Wirkstärke zur Marktfreigabe von BOTOX® erfolgt bei Allergan seit Anfang 2012 über den *Cell-Based Potency Assay* (CBPA), eine zellbasierte In-vitro-Methode. Bisher war der LD₅₀-Test an Mäusen Standard, um die Stabilität und Wirkstärke der jeweils produzierten Chargen von Botulinumtoxin zu testen.

Die Herausforderung der Entwicklung lag in der Sensitivität des Tests: Da Botulinumtoxin schon in geringsten Mengen wirksam ist, muss der Test hochgradig sensibel und zuverlässig reagieren. Außerdem muss er den Produktionsbedingungen gerecht werden.



PROF. OLIVER DOLLY, DIREKTOR DES INTERNATIONAL CENTRE FOR NEUROTHERAPEUTICS (ICNT), DUBLIN CITY UNIVERSITY, FORSCHT SEIT JAHRZEHNEN AN BOTULINUMTOXIN
„Es ist spannend zu sehen, wie aus Botulinumtoxin ein so vielseitig einsetzbares Medikament geworden ist. Das Anwendungsspektrum von BOTOX® erweitert sich mit einer unglaublichen Geschwindigkeit – ich als Wissenschaftler habe Glück, mit diesem ‚marvellous molecule‘ arbeiten zu können. Botulinumtoxin überrascht uns auch heute noch immer wieder mit neuen Erkenntnissen.“



KOPF FREI FÜRS LEBEN – Eine Initiative für Menschen mit Chronischer Migräne

Mit der Initiative KOPF FREI FÜRS LEBEN möchte Pharm-Allergan Menschen mit Chronischer Migräne sowie Angehörigen und Ärzten Informationen und Hilfestellungen rund um das Krankheitsbild, Behandlungsmöglichkeiten und den Umgang mit der Erkrankung liefern.

Schätzungen besagen, dass bis zu 1,5 Millionen Menschen in Deutschland an Chronischer Migräne leiden. Viele Betroffene erhalten zunächst andere Diagnosen, beispielsweise Kombinationskopfschmerz oder chronischer Spannungskopfschmerz mit Migräne, denn noch ist die Chronische Migräne als eigenständige Krankheit vergleichsweise unbekannt. Menschen mit dieser Erkrankung leiden so oft und so stark an Kopfschmerzen, dass ein Großteil von ihnen nur bedingt einem geregelten Beruf nachgehen kann. So ist jeder Vierte nur eingeschränkt berufsfähig oder sogar arbeitsunfähig. Ein aktives Familienleben, Hobbys und Sport sind oftmals kaum möglich. Depressionen sowie Angsterkrankungen treten häufig als Komorbiditäten auf.

Kennzeichen der Chronischen Migräne

Die *International Headache Society (IHS)* definiert Chronische Migräne als Kopfschmerz, der an ≥ 15 Tagen im Monat auftritt und an \geq acht Tagen im Monat eine Migräne-Charakteristik aufweist. Die Beschwerden müssen über mindestens drei Monate bestehen und fünf oder mehr Migräneanfälle vorausgegangen sein, die diese Kriterien erfüllen:

- Der Schmerz muss mindestens zwei der aufgeführten Eigenschaften besitzen: a) einseitig, b) pulsierend, c) mittelstarke oder starke Schmerzen, d) Verstärkung der Schmerzen durch körperliche Aktivität
- Der Patient muss entweder licht- und geräuschempfindlich sein und/oder über Übelkeit und/oder Erbrechen klagen
- Besserung der Symptome durch Triptane oder Ergotamine

KOPF FREI FÜRS LEBEN informiert mit Website, Informationsbroschüre und Flyern über das Krankheitsbild Chronische Migräne. Unter www.chronischemigräne.de finden Betroffene Tipps für den Umgang mit der Erkrankung und Informationen zu Behandlungsmöglichkeiten. Neben einem Selbsttest, der erste Anhaltspunkte auf das Vorliegen einer Chronischen Migräne geben kann, bietet die Seite eine Arztsuche, mit deren Hilfe Betroffene Kopfschmerzspezialisten in ihrer Nähe finden können.



Bitten Sie Patienten mit häufigen Kopfschmerzen, ein Kopfschmerztagebuch zu führen. Das erleichtert die Diagnosestellung und ist für die Verlaufskontrolle ein wesentlicher Baustein.



Sie sind Spezialist für Kopfschmerzerkrankungen und möchten gefunden werden? Dann registrieren Sie sich für die Arztsuche. Gerne erhalten Sie von Ihrem Allergan-Ansprechpartner im Außendienst ein Anmeldeformular.



Sie möchten KOPF FREI FÜRS LEBEN unterstützen und über Chronische Migräne informieren? Bestellen Sie die Broschüre „Häufig Kopfschmerzen oder Migräne?“ kostenlos zur Auslage im Wartezimmer per E-Mail über Frau Christin Klumpp: Klumpp_Christin@allergan.com.



Dr. Axel Schramm,
Leiter Klinische Neurophysiologie,
Leiter Ambulanz für Dystonien und Botulinumtoxintherapie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen

BOTOX® ist zugelassen zur Behandlung der fokalen Spastizität des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten. Wie häufig ist die Spastizität infolge eines Schlaganfalls?

Bis zu vier von zehn Patienten entwickeln drei Monate nach einem Schlaganfall oder später eine Spastizität. Bei etwa jedem Zehnten ist diese als behandlungsbedürftig einzustufen. Diese Patienten sind nicht nur funktional durch die Spastik beeinträchtigt, sondern Studien belegen, dass ihre gesamte Lebensqualität signifikant vermindert ist – beispielsweise auch durch Schmerzen, erhöhten Pflegeaufwand und mögliche Komplikationen wie Sturz oder Dekubitus. In der Folge sind auch die Behandlungskosten im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten ohne Spastik etwa viermal höher.

Sie sind Mitglied der German Spasticity Education Group (GSEG), die in einer prospektiven, offenen, multizentrischen Sammlung Anwenderdaten von Erwachsenen mit Spastizität erfasst hat, die mit BOTOX® behandelt wurden. Unter den insgesamt 508 Patienten waren 272 mit Spastizität in Folge eines Schlaganfalls. Welche Erkenntnisse konnten Sie aus der Erhebung ziehen?

Die Datensammlung hat komplementär zu den großen randomisierten Studien üblich, aber außerhalb von Studien im klinischen Alltag kaum möglich. Unsere „real life“-Daten haben darüber hinaus gezeigt, dass der Behandlungserfolg unabhängig von der Ätiologie und der Lokalisation der Spastik ist. Auch wenn die Zulassung aktuell nur für die Spastik an der oberen Extremität nach Schlaganfall besteht, bestätigen die

Nachgefragt:

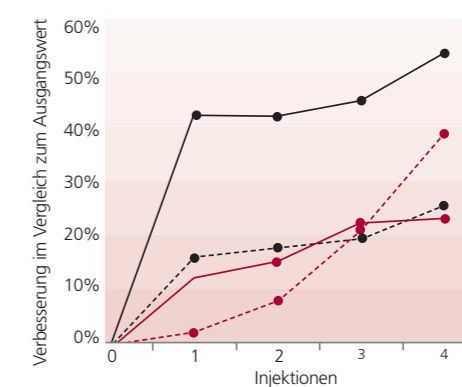
Weiterbehandlung mit Botulinumtoxin lohnt sich für Patienten mit Spastizität

Daten doch die Erfahrungen aus der klinischen Praxis, dass Botulinumtoxin Typ A eine gute Behandlungsoption für die Spastik im Allgemeinen darstellt.

Was ist bei einer Therapie der Spastizität mit Botulinumtoxin zu beachten? Insbesondere, wenn kleinere oder schlecht zugängliche Muskeln injiziert werden, hat sich eine Injektionskontrolle als sehr hilfreich erwiesen. Sehr gute Erfahrungen haben wir mit der Sonographie gemacht, die eine präzise anatomische Lokalisation der Muskeln ermöglicht und zugleich Gefäße und Nerven schonen hilft. Insbesondere bei funktioneller Zielsetzung der Therapie ermöglicht die Sonographie das Toxin exakt zu platzieren und neben der maximalen Wirksamkeit damit auch eine unerwünschte Schwächung benachbarter Muskeln zu vermeiden. Ansonsten haben unsere Daten erwartungsgemäß bestätigt, dass es sich um eine gut verträgliche Behandlung handelt. In weniger als 1% der Fälle sind bei unserer Erhebung Nebenwirkungen aufgetreten, die wiederum als lediglich mild bis moderat zu beurteilen waren.

Was schließen Sie aus den Daten der GSEG-Erhebung für zukünftige Anwendungsstrategien?

Die Ergebnisse ermutigen dazu, nicht nach der ersten Behandlung mit der Therapie aufzuhören. So bekommen heute viele Patienten in der Reha eine erste Behandlung mit Botulinumtoxin, finden aber später keinen ambulanten Behandler, der die Therapie fortsetzt. Das hat oftmals logistische Gründe und spiegelt die bekannte Nachwuchs- und Vergütungsproblematik wider. Doch zeigen unsere Daten klar auf, dass viele Patienten von einer kontinuierlichen Behandlung profitieren würden. Eine Spastik sollte demnach nicht als naturgegebener Teil des Krankheitsbildes Schlaganfall hingenommen werden, was leider noch eine recht verbreitete Haltung ist. Wer selbst nicht behandeln kann oder möchte, dem sei ans Herz gelegt, die Patienten an entsprechende Zentren zu überweisen, damit sie von dieser sehr effektiven und sicheren Behandlung profitieren können.



— Handfunktion
— Schmerzen
- - - Mobilität (erhoben mittels *Timed up and go Test*)
- - - Spastizität (erhoben mittels Modifizierter Ashworth Skala, MAS)

Behandlungserfolge bei 100 Patienten, die über einen Zeitraum von vier BOTOX®-Injektionszyklen (1-4) beobachtet wurden (0 = vor Behandlungsbeginn). Die Beobachtung lässt auf eine jeweils zunehmende Verbesserung schließen.

Die *German Spasticity Education Group (GSEG)* ist ein Zusammenschluss von auf die Botulinumtoxin-Therapie spezialisierten Fachärzten aus dem klinischen und niedergelassenen Bereich. Neben der Nachwuchsförderung und Ausbildung bearbeitet die Gruppe klinisch orientierte wissenschaftliche Fragestellungen. 2011 hat die Gruppe einen Konsensus-Artikel zur Behandlung der Spastizität mit Botulinumtoxin publiziert (Wissel et al. Nervenarzt. 2011 Apr;82(4):481-95). In gemeinsamen Veranstaltungen von Ärzten mit nichtärztlichen Behandlern wie Physio- und Ergotherapeuten wird zudem der interdisziplinäre Austausch gefördert.

Sicher und effizient injizieren: Allergan bietet deutschlandweit Trainings zu allen Indikationen von BOTOX® an



In Injektionstrainings können interessierte Ärzte/innen den sicheren und effizienten Einsatz von BOTOX® in praxisnahen Workshops lernen. Allergan veranstaltet hierzu in vielen deutschen Städten regelmäßig Trainingsveranstaltungen – von Einsteigerkursen über Fortgeschrittenenkurse bis hin zur Masterclass. Erfahrene Fachärzte/innen geben einen Überblick über die aktuellen Therapie- und Diagnosestandards in der jeweiligen Indikation und führen anhand von Modellen oder vereinzelt auch Patienten in die fachgerechte Applikation von BOTOX®

ein. Auch Tricks und Kniffe der Profis werden anhand von Fallbeispielen erläutert. Sie wollen nicht selber injizieren, aber mehr über Patientenbilder und Therapieoptionen mit BOTOX® erfahren? Kommen Sie zu unseren Teaserworkshops und/oder Grundlagenstrainings! Sie sind hier herzlich willkommen!

Sie möchten teilnehmen? Wenden Sie sich bei Interesse an einer Teilnahme gern an Ihren Allergan-Ansprechpartner im Außendienst oder per E-Mail an: Klumpp_Christin@Allergan.com (Trainings zur Chronischen Migräne), Kroh_Ursula@Allergan.com (Trainings zu weiteren neurologischen Indikationen) oder Enseling_Susanne@Allergan.com (Trainings zu urologischen Indikationen).

Optimierung der Versorgung von Patienten mit Bewegungsstörungen durch fachübergreifende Vernetzung: IAB ergreift Initiative

Der Interdisziplinäre Arbeitskreis Bewegungsstörungen (IAB) wurde 2006 in Hamburg mit dem Ziel gegründet, ärztliche und nicht-ärztliche Therapeuten zu vernetzen, um so Information, Edukation und Kommunikation im Bereich Bewegungsstörungen zu fördern.

IAB basiert auf Regionalzentren, in denen ärztliche und nicht-ärztliche Therapeuten wie Pflegenden, Physiotherapeuten und medizinische Fachangestellte ihre Erfahrungen in regelmäßig stattfindenden Foren austauschen. IAB betreibt die Website www.iabnetz.de mit einer Datenbank, die die Arbeitsschwerpunkte der IAB-Mitglieder darstellt, über aktuelle

Themen informiert, eine Stellenbörse und einen Veranstaltungskalender enthält und als zentraler Marktplatz für den gegenseitigen Informationsaustausch dient. Die Veranstaltungssparte organisiert CME-akkreditierte Veranstaltungen, die Publikationssparte produziert Skalen, Weiterbildungsmaterialien und Lehr-DVDs. IAB-Parkinsonassistenten stellt ein spezielles Forum für Parkinsonassistenten dar. Unterstützt wird der IAB von einem hochkarätigen multiprofessionellen wissenschaftlichen Beirat.

IAB

Interdisziplinärer Arbeitskreis
Bewegungsstörungen

Seit April 2013 hat die um den Bereich Urologie erweiterte Abteilung Neurowissenschaften eine neue Leitung:

**SABINE STADIE,
BUSINESS UNIT DIREKTORIN
NEUROSCIENCES & UROLOGY**



„Ich freue mich sehr, für BOTOX® zu arbeiten. 20 Jahre in Deutschland und immer noch offen für Neues – das begeistert mich besonders, welches umfangreiche Wissen zur sicheren Anwendung und Wirksamkeit über die Zeit gesammelt werden konnte. Ihnen wünsche ich, dass Sie und Ihre Patienten auch in Zukunft viele positive Erfahrungen mit BOTOX® machen. Lassen Sie uns gemeinsam weitere Jahrzehnte einläuten und erwartungsvoll gespannt sein.“



Pharm-Allergan sagt Danke

Im Namen der Mitarbeiter/innen von Pharm-Allergan danken wir Ihnen sehr herzlich für Ihr Vertrauen in BOTOX® und Ihr tägliches Engagement für Ihre Patienten.

BOTOX® 50 / 100 / 200 Allergan-Einheiten, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Wirkstoff: Botulinumtoxin Typ A aus Clostridium botulinum.
Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält: Botulinumtoxin Typ A, 50, 100 bzw. 200 Allergan-Einheiten. Botulinumtoxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar. Sonstige Bestandteile: Albumin vom Menschen, Natriumchlorid.
Lagerungshinweis: Ungeöffnete Durchstechflaschen und gebrauchsfertige Injektionslösung gekühlt lagern.
Anwendungsgebiete: Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien; zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus); fokale Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre und älter sind; fokale Spastizität des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten; starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann; Idiopathische überaktive Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben; Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung oder Multipler Sklerose; Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. **Gegenanzeigen:** Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen Botulinumtoxin Typ A oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei Infektionen an den vorgesehenen Injektionsstellen. Für die Behandlung von Harninkontinenz nicht anwenden bei Harnwegsinfekt, akutem Harnverhalt, der nicht durch Katheter behandelt wird und bei Patienten, die nicht willens und/oder fähig sind, ggf. einen Ka-

theter zu verwenden. **Nebenwirkungen:** a) Allgemein: Patienten mit BOTOX®-assoziierten unerwünschten Ereignissen in klin. Studien: Blepharospasmus 35%; zervikale Dystonie 28%; infantile Zerebralparese 17%; primäre Hyperhidrosis axillaris 11%; fokale Spastizität der oberen Extremitäten nach Schlaganfall 16 %; überaktive Blase 26 % bei der Erstbehandlung und 22 % bei der zweiten Beh.; Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität 32 % bei der Erstbehandlung und 18 % bei der zweiten Beh.; chronische Migräne 26 % bei der Erstbehandlung und 11 % bei der zweiten Beh. Generell treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind i.A. vorübergehend. Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinumtoxin im Muskelgewebe dar. Wie bei Injektionen zu erwarten, können lokale Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckempfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, lokalisierte Infektion, Blutungen und/oder Blutergüsse im Bereich der Injektionsstelle auftreten. Mit der Injektionsnadel in Zusammenhang stehende Schmerzen und/oder Angstgefühle führten zu vasovagalen Reaktionen, einschließl. vorübergehender symptomat. Hypotension und Synkope. Berichtet wurden auch Fieber und grippeähnliche Symptome. b) Nebenwirkungen nach Indikation: Blepharospasmus / Hemifazialer Spasmus: Sehr häufig: Oberlidptosis; häufig: Keratitis superficialis punctata, Lagophthalmus, trockenes Auge, Irritationen, Photophobie, Augenreizung, Lärkimation, Ekchymose, Irritationen, Gesichtssödem; gelegentlich: Keratitis, Ektropium, Diplopie, Schwindel, diffuses Exanthem/Dermatitis, Entropium, Fazialparese, Fazialparalyse, Erschöpfung, Sehstörungen, verschwommenes Sehen; selten: Augenlidödem; sehr selten: ulzerative Keratitis, cornealer Epitheldefekt und Perforation. Zervikale Dystonie: Sehr häufig: Dysphagie, Muskelschwäche, Schmerz; häufig: Schwindel, Muskelhypertonus, Hypoästhesie, Asthenie, Somnolenz, Unwohlsein, Mundtrockenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Steifheit, Wundsein, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege; gelegentlich: Dyspnoe, Dysphonie, Diplopie, Oberlidptosis. Infantile Zerebralparese: Sehr häufig: Virusinfektion, Ohrinfektion; häufig: Myalgie, Muskelschwäche, Asthenie,

Schmerzen in den Extremitäten, Harninkontinenz, Somnolenz, Veränderungen des Gangbildes, Sturz, Unwohlsein, Exanthem, Parästhesie. Fokale Spastizität der oberen Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall: Häufig: Ekchymose, Purpura, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche, Muskelhypertonus; gelegentlich: Hypoästhesie, Arthralgie, Asthenie, Schmerzen, Bursitis, Dermatitis, Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Übelkeit, Parästhesie und orale Parästhesie, orthostatische Hypotonie, Pruritus, Exanthem, Unkoordiniertheit, Amnesie, Depressionen, Insomnie, peripheres Ödem, Schwindel. Primäre Hyperhidrosis axillaris: Häufig: Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Parästhesie, Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen, anomaler Hautgeruch, Pruritus, subcutaner Knoten, Alopezie, Schmerzen, Vasodilatation (Hitzewallungen), Asthenie; gelegentlich: Muskelschwäche, Myalgie, Arthropathie, Übelkeit. Überaktive Blase: Sehr häufig: Harnwegsinfektion, Dysurie; häufig: Bakteriurie, Harnverhalt, Restharnvolumen, Pollakisurie, Leukozyturie. Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität: Sehr häufig: Harnwegsinfekt, Harnverhalt; häufig: Insomnie, Obstipation, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Hämaturie, Dysurie, Blasendivertikel, Erschöpfung, Gangstörung, autonome Dysreflexie, Stürze. Chronische Migräne: Häufig: Kopfschmerzen, Migräne, Fazialparese, Oberlidptosis, Pruritus, Exanthem, Nackenschmerzen, Myalgie, Schmerzen am Bewegungsapparat, Steifheit der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, -anspannung und -schwäche; gelegentlich: Haut- und Kiefer-schmerzen, Dysphagie. c) Zusätzliche Informationen: In sehr seltenen Fällen wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an vom Injektionsort entfernte Stellen berichtet (übersteigerte Muskelschwäche, Dysphagie, Verstopfung, Aspiration/Aspirationspneumonie, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang). Dysphagien können mild bis schwer sein, mit der Gefahr der Aspiration, was gelegentlich ein medizin. Eingreifen erfordern kann. Außerdem wurden berichtet: Denervierung/Muskelatrophie, Atemdepression und/oder Atemversagen, Aspirationspneumonie, Dysarthrie, Strabismus, periphere Neuropathie, Bauchschmerzen,

verschwommenes Sehen, Sehstörungen, fokale Fazialparalyse, Fazialparese, Hypoästhesie, Unwohlsein, Myalgie, Pruritus, Hyperhidrosis, Alopezie (einschl. Madarosis), Diarrhoe, Anorexie, Hypoakusis, Tinnitus, Vertigo, Radikulopathie, Synkope, Myasthenia gravis, Parästhesie, Erythema multiforme, psoriasisartige Dermatitis, Erbrechen und Erkrankung des Plexus brachialis. Selten wurden unerwünschte Wirkungen berichtet, die das kardiovaskuläre System betrafen, wie Arrhythmie und Herzinfarkt, einige davon mit tödlichem Ausgang. Einige dieser Patienten wiesen Risikofaktoren, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auf. Selten wurden schwerwiegende und/oder sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Weichteilödem und Dyspnoe berichtet. Einige dieser unerwünschten Wirkungen wurden nach der Anwendung von BOTOX® als Monotherapie oder zusammen mit anderen Wirkstoffen, die dafür bekannt sind, ähnliche Reaktionen hervorzurufen, berichtet. Sehr selten wurde über das Auftreten eines Engwinkelglaukoms nach der Behandlung mit Botulinumtoxin bei Blepharospasmus berichtet. Neu oder wiederholt auftretende epileptische Anfälle wurden besonders bei Patienten mit Prädisposition für solche Ereignisse berichtet. Der genaue Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Botulinumtoxin Injektion ist nicht nachgewiesen. Die Berichte über Vorkommnisse bei Kindern betrafen vorwiegend Patienten mit infantiler Zerebralparese, die auf Spastizität behandelt wurden. **Hinweis:** BOTOX® darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und Fachkenntnis in der Behandlung und der Anwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden. **Verschreibungspflichtig Stand:** Jan. 2013 **Pharmazeutischer Unternehmer:** Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, County Mayo, Irland. **Weitere Hinweise** enthalten die Fach- bzw. die Gebrauchsinformationen, deren aufmerksamere Durchsicht wir empfehlen.

 **ALLERGAN**

Redaktion

Haas & Health Partner Public Relations . Dr. Anke Kugelstadt . Große Hub 10c . 65344 Eltville . Tel. 06123/7057-63 . Fax -57 . E-Mail kugelstadt@haas-health.de