

Nervenarzt 2017 · 88:408–414  
 DOI 10.1007/s00115-016-0250-6  
 Online publiziert: 6. Dezember 2016  
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist  
 eine Open-Access-Publikation.



L. Halb · B. J. Amann · H. Bornemann-Cimenti

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz- und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

# Einsatz intra- bzw. subkutaner Botulinumtoxine bei Post-Zoster-Neuralgie

**Die Schmerztherapie bei der Post-Zoster-Neuralgie ist nach wie vor für viele Patienten nicht zufriedenstellend. Der Einsatz von Botulinumneurotoxinen zur Behandlung peripher-neuropathischer Schmerzen ist zunehmend Gegenstand intensiver Forschung und könnte eine Therapieoption für diese Patientengruppe darstellen.**

## Botulinumneurotoxin

Das Botulinumneurotoxin (BoNT) ist ein Toxin des anaeroben, sporenbildenden Bakteriums *Clostridium botulinum*. Gemessen am Molekulargewicht ist es derzeit das stärkste bekannte Gift und Auslöser der Botulismus-Krankheit, einer Kombination einer schlaffen, symmetrischen, meist absteigenden Tetraparese mit autonomen und teilweise sensiblen Ausfällen [16, 45]. Bereits 1 g wäre bei oraler Einnahme für insgesamt 10 Mio. Menschen letal [45]. Ursprünglich wurde als primärer Wirkort die neuromuskuläre Endplatte, an der es zu einer Hemmung der präsynaptischen Acetylcholinfreisetzung kommt, angenommen [36]. Untersuchungen der letzten Jahre zeigten aber, dass für die Wirkung, vor allem im Hinblick auf die Analgesie, andere Mechanismen im Vordergrund stehen dürften [35].

Als Arzneimittel wurde BoNT primär in der Ophthalmologie zur Strabismustherapie sowie zur Linderung von Muskelspastiken eingesetzt. Eine entsprechende Zulassung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erfolgte 1989. Später kam auch

die Applikation in fazialen Muskeln aus kosmetischen Gründen als Anwendungsgebiet hinzu. Weitere Indikationen sind die Hyperhidrose und neurogene Blasenstörungen [21, 35, 36, 38, 53]. Im Jahr 2010 folgte die FDA-Zulassung zur prophylaktischen Behandlung chronischer Migräne.

Es werden 7 Serotypen unterschieden, von denen derzeit zwei (A und B) im klinischen Einsatz sind [36]. Es gibt verschiedene Präparate, die teilweise unter unterschiedlichen Markennamen vertrieben werden:

- *Onabotulinumtoxin (onaA)*, vermarktet als Botox bzw. Vistabel (Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport, Irland), und *Abobotulinumtoxin (aboA)*, vermarktet als Azzalure bzw. Dysport (Ipsen Pharma, Ettlingen, Deutschland), enthalten einen Komplex aus BoNT-A inklusive neurotoxinassoziierter Proteine, welche keinen direkten pharmakologischen Effekt, aber einen Einfluss auf die Stabilität und möglicherweise auf die Diffusion im Gewebe haben [24];
- *Incobotulinumtoxin (incoA)*, vermarktet als Xeomin bzw. Bocouture (Merz Pharmaceuticals Frankfurt/Main, Deutschland), enthält BoNT-A frei von Komplexproteinen;
- *Rimabotulinumtoxin (rimaB)*, vermarktet als Neurobloc bzw. Myobloc (Eisai Limited, Hatfield, GB), ist derzeit das einzige BoNT-B-Präparat.

Die unterschiedlichen Präparate sind weder bezüglich ihrer Zulassungen noch in der Handhabung bzw. insbesondere in der Wirkstärke identisch [51].

Die Äquivalenzverhältnisse der Wirkstärken der unterschiedlichen BoNT-A-Präparate sind Gegenstand von Kontroversen. Im klinischen Gebrauch hat sich zwischen *onaA*, *aboA* und *incoA* die Ratio 1:3:1 etabliert [44].

## BoNT in der Schmerztherapie

Der analgetische Effekt von BoNT wurde bereits im Jahr 1987 beobachtet. Brin et al. beschrieben damals, dass bei der Behandlung von Spastizität mit BoNT Schmerzen über ein Maß reduziert wurden, welches allein durch die Linderung der Kontraktionen zu erwarten wäre [7]. Diese Beobachtung konnte in späteren Studien objektiviert werden. Im Jahr 2000 wurde in einer großen multizentrischen Studie gezeigt, dass BoNT auch die Stärke und Häufigkeit von Migräne reduzieren kann [47]. Im Jahr 2010 wurde BoNT von der FDA als erstes Medikament zur prophylaktischen Therapie chronischer Migräne zugelassen.

In der Literatur wurden unterschiedliche Mechanismen diskutiert, wie BoNT Schmerzen beeinflussen könnte. Eine Beobachtung ist, dass durch BoNT die Freisetzung unterschiedlicher Entzündungsmediatoren (Substanz P, Glutamat, „calcitonin gene-related peptide“ [CG-PR]) verringert bzw. verhindert wird [14, 27, 28, 30, 31, 54]. Außerdem hemmt es die für die Aktivierung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin(IL)-1 wichtigen G-Proteine [33] sowie die Prostaglandinsynthese COX-2 (Cyclooxygenase-2; [9]). Cui et al. konnten zeigen, dass eine Vorbehandlung mit BoNT zu einer Verringerung einer

neurogenen Inflammation in einem Formalin-Schmerz-Modell bei Ratten führt [11]. Des Weiteren konnte auf Kanalebene eine Deaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle [46] durch BoNT gezeigt werden. Beim TRPV1-Rezeptor („transient receptor potential vanilloid“) kommt es zu einer Hemmung des Einbaus des Rezeptormoleküls in die Zellmembran [32]. BoNT führt außerdem zu einer Reduktion von Muskelspindelafferenzen [17] und zu einer Reduktion der sympathischen Übertragung [40]. Auch eine Wirkung auf spinale  $\mu$ -Rezeptoren wurde diskutiert [13]. Es konnte gezeigt werden, dass BoNT die analgetische Wirkung von Opioiden verstärkt und einer Toleranzentwicklung vorbeugt [49]. Trotz zahlreicher Erkenntnisse aus dem Grundlagenforschungsbereich besteht derzeit kein allgemein akzeptiertes Erklärungsmodell für die Wirkungsweise von BoNT [35].

Eine subkutane oder intradermale Administration von BoNT führt zu keiner Veränderung der mechanischen oder thermischen Schmerzschwellen [6, 50]. Bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie führte eine Verabreichung von BoNT allerdings zu einer signifikanten Verbesserung der mechanischen und taktilen Wahrnehmungsschwellen [8].

## Post-Zoster-Neuralgie

Die Post-Zoster-Neuralgie ist ein neuropathischer Schmerzzustand als Konsequenz einer Nervenschädigung in Folge einer *Herpes-zoster*-Infektion. Sowohl periphere (Demyelinisierung, Axonverlust, Small-fiber-Degeneration) als auch zentrale Mechanismen (Reorganisation im Hinterhorn, neuroplastische zentrale Veränderungen) spielen dabei eine Rolle.

Konventionsgemäß spricht man von einer Post-Zoster-Neuralgie, wenn die Schmerzen 3 Monate nach den initialen Hauteffloreszenzen noch bestehen [52]. Patienten beschreiben oft einen dauerhaften Brennschmerz mit einschließenden Schmerzspitzen [20]. Häufig besteht eine dynamisch-taktile Allodynie. Zusätzlich leiden die Patienten größtenteils unter reduzierter Lebensqualität, verminderten Alltagsaktivitäten sowie einer reduzierten Schlafqualität [20, 37].

Therapeutisch werden in erster Linie antineuropathische Substanzen wie Antikonvulsiva und Antidepressiva empfohlen, erst als Zweit- oder Drittoption sollten Opioiden eingesetzt werden [3]. Eine wichtige Säule in der Therapie stellt auch die topische Arzneimittelapplikation mittels Lidocain- oder Capsaicin-Patch dar [10].

Allerdings kann trotz moderner Therapiealgorithmen und Medikationen nicht bei allen Patienten mit Post-Zoster-Neuralgie eine zufriedenstellende Schmerztherapie erreicht werden [4, 43]. Weniger als die Hälfte der Patienten haben eine 50 %ige Schmerzreduktion [22].

In der rezenten Metaanalyse der International Association for the Study of Pain (IASP) zur pharmakologischen Therapie neuropathischer Schmerzen beim Erwachsenen wurde die positive Evidenz von BoNT betont [18]. In dieser wurde BoNT als Drittlinientherapie bei fokalneuropathischen Schmerzen empfohlen. Allerdings wird hierbei nicht auf die Evidenz bei den einzelnen Ätiologien der neuropathischen Schmerzen eingegangen.

## Untersuchungsziel

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die derzeitige Evidenz zum Einsatz von BoNT bei Post-Zoster-Neuralgie zu geben.

## Methodik

Es erfolgte eine systematische Literatursuche in der Datenbank PubMed mit den Schlagwörtern „Botulinum“ und „neuropathic“. Literaturverzeichnisse und Übersichtsarbeiten wurden nach weiteren Quellen durchsucht. Die Ergebnisse wurden einem Titel- und einem Abstract-Screening unterzogen. Eingeschlossen wurden Originalarbeiten mit klinischen Humandaten, in denen BoNT subkutan oder intradermal zur Behandlung von Schmerzen im Rahmen einer Post-Zoster-Neuralgie eingesetzt wurde.

## Resultate

Die initiale Suche ergab 212 Treffer. Nach einem Titel- und Abstract-Screening reduzierte sich die Zahl auf 11 relevante Publikationen. Diese gliederten sich in 5 Fallberichte oder -serien und 6 prospektive Studien. Insgesamt sind in allen Arbeiten eine Gesamtzahl von 133 Patienten eingeschlossen (■ Tab. 1).

## Fallberichte

Im Jahr 2004 präsentierte A.W. Klein die erste Fallserie mit vier unterschiedlichen Krankheitsbildern, die er mit BoNT-A-Injektionen behandelte. In einem Fall beschreibt er einen 62-jährigen Patienten, dessen Post-Zoster-Neuralgie nach einer subkutanen Applikation von 20 Einheiten BoNT für 4 Monate vollständig abgeklungen war [23].

Liu et al. präsentierten 2006 einen Fallbericht eines 80-jährigen Patienten, dessen Schmerzen nach einer Zoster-Reaktivierung weder mittels Antikonvulsiva, Antidepressiva, Dextromethorphan noch Opioiden suffizient behandelt werden konnten bzw. deren Therapie wegen fehlender Verträglichkeit abgebrochen werden musste. Nach einer subkutanen fächerförmigen Applikation von 20 × 5 Einheiten BoNT-A kam es zu einer Abnahme des Schmerzes auf der visuellen Analogskala (VAS) von 10 auf 1, welche für 52 Tage anhielt [26].

Weitere erfolgreiche Fälle wurden auch von Ruiz Huete und Bermejo, Sotiriou et al. sowie von Li und Xiao präsentiert [25, 42, 48].

## Studien

Ranoux et al. führten im Jahr 2008 die erste randomisiert-kontrollierte Studie zu diesem Thema durch [41]. Sie rekrutierten 29 Patienten, die entweder mit onA oder mit Placebo behandelt wurden. Eine signifikante Reduktion der Schmerzen stellte sich nach 2 Wochen ein; diese nahm im Verlauf bis zur 4. Woche zu. Danach stellte sich ein stabiles Niveau für 14 Wochen ein. Die „number needed to treat“ (NNT) für eine 50 %ige Schmerzreduktion nach 4 Wochen wurde in dieser Studie mit 3,7 angegeben.

Nervenarzt 2017 · 88:408–414 DOI 10.1007/s00115-016-0250-6  
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

L. Halb · B. J. Amann · H. Bornemann-Cimenti

## Einsatz intra- bzw. subkutaner Botulinumtoxine bei Post-Zoster-Neuralgie

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Das Botulinumneurotoxin (BoNT), ein Toxin des anaeroben, sporenbildenden Bakteriums *Clostridium botulinum*, wird als Arzneimittel zur Linderung von Muskelspastiken eingesetzt. Weitere Anwendungsgebiete sind die kosmetische Applikation in fazialen Muskeln, die Hyperhidrose und neurogene Blasenstörungen. Seit 2010 ist es als erstes Medikament zur prophylaktischen Therapie von Migräne zugelassen. Der analgetische Effekt von BoNT wurde bereits früh beobachtet und ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Die schmerzhafte Post-Zoster-Neuralgie ist eine häufige Komplikation einer Infektion mit *Herpes zoster*. Trotz moderner Therapiealgorithmen und Medikationen kann nicht bei allen Patienten eine zufriedenstellende

Schmerztherapie erreicht werden. Die Anwendung von BoNT könnte eine neue Therapieoption darstellen.  
**Ziel der Arbeit.** Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die derzeitige Evidenz zum Einsatz von BoNT bei Post-Zoster-Neuralgie zu geben.  
**Material und Methoden.** Es erfolgte eine systematische Literatursuche mit den Schlagwörtern „Botulinum“ und „neuropathic“. Eingeschlossen wurden Originalarbeiten, in denen BoNT subkutan oder intradermal zur Behandlung einer Post-Zoster-Neuralgie eingesetzt wurde.  
**Ergebnisse.** Die initiale Suche ergab 212 Treffer. Nach einem Titel- und Abstract-Screening reduzierte sich die Zahl auf 11

relevante Publikationen (5 Fallberichte oder -serien und 6 prospektive Studien).  
**Diskussion.** Die derzeitige Literatur zeigt, dass BoNT eine wirksame Therapieoption bei der Post-Zoster-Neuralgie darstellt. In allen Untersuchungen konnte ein signifikanter Effekt auf den Schmerz, aber auch auf relevante patientenorientierte sekundäre Variablen wie beispielsweise die Lebens- und insbesondere die Schlafqualität gezeigt werden. Die berichteten Nebenwirkungen reduzierten sich auf Schmerzen während der Applikation.

### Schlüsselwörter

Neuropathischer Schmerz · Allodynie · Herpes zoster · Subkutane Injektion · Hyperalgesie

## Use of intracutaneous or subcutaneous botulinum toxin for postherpetic neuralgia

### Abstract

**Background.** Botulinum neurotoxin (BoNT), a toxin of the anaerobic spore-forming bacterium *Clostridium botulinum* is used as a drug for alleviating muscle spasticity. Other indications include the cosmetic application in facial muscles, hyperhidrosis and neurogenic bladder disorders. It has been approved since 2010 as the first prophylactic treatment for chronic migraine. The analgesic effect of BoNT was observed early on and is currently the subject of intensive research. Painful postherpetic neuralgia is a common complication of an infection with herpes zoster virus. Despite modern treatment algorithms and medication, satisfactory pain

treatment is not achieved in all patients. The use of BoNT could represent a new treatment option.  
**Aim.** The aim of this article is to provide an overview of the current evidence for the use of BoNT for postherpetic neuralgia.  
**Material and methods.** We conducted a systematic literature search with the keywords “botulinum” and “neuropathic” and included original articles in which BoNT was used subcutaneously or intradermally for the treatment of postherpetic neuralgia.  
**Results.** The initial search yielded 212 results. After a title and abstract screening, the number was reduced to 11 relevant

publications (5 case reports or series and 6 prospective studies).  
**Discussion.** The results in the currently available literature show that BoNT is an effective therapeutic option for postherpetic neuralgia. In all studies, a significant effect on the pain and also on relevant patient-oriented secondary variables, such as the quality of life and especially the quality of sleep was shown. The only reported side effect was pain during administration.

### Keywords

Allodynia · Neuropathic pain · Herpes zoster · Injections, subcutaneous · Hyperalgesia

Als Prädiktoren für einen guten Behandlungseffekt konnten die Autoren eine gute thermische Sensibilität sowie das Fehlen von Brennschmerz bzw. Pinsel-Allodynie identifizieren.

In der bisher größten Studie zu diesem Thema untersuchten Xiao et al. bei 60 Patienten mit Post-Zoster-Neuralgie die Wirkung von BoNT-A im Vergleich zu Lidocain und Placebo [55]. In der Botulinum-Gruppe konnte eine verbesserte Schmerzkontrolle, eine verbesserte Schlafqualität und eine geringere Rate an notwendiger Opioidtherapie erreicht

werden. Diese Unterschiede bestanden sowohl nach 7 Tagen als auch nach 3 Monaten. Die mittleren Schmerzwerte reduzierten sich nach 7 Tagen um 4,5 in der BoNT-Gruppe vs. 2,6 in der Lidocain- und 2,9 in der Placebo-Gruppe. Abgesehen von Schmerzen bei der Injektion wurden keine relevanten Nebenwirkungen gefunden.

Emad et al. untersuchten den Effekt einer intradermalen BoNT-A-Injektion an 15 Patienten mit Post-Zoster-Neuralgie in einer longitudinalen Beobachtungsstudie [15]. Die mittleren Schmerzwerte

reduzierten sich nach 4 Wochen um mehr als 40 %. Die stärkste Schmerzreduktion trat interessanterweise bis zum 2. Tag auf, was mit dem bisherigen Wissen über das pharmakologische Wirkprofil der Substanz nicht erklärbar ist [38].

In der Studie von Apalla et al. wurde bei insgesamt 30 Patienten mit Post-Zoster-Neuralgie BoNT-A mit Placebo verglichen [2]. Eine VAS-Reduktion von mindestens 50 % konnte bei 87 % in der BoNT-Gruppe vs. 0 % in der Placebo-Gruppe erreicht werden, woraus sich eine NNT von 1,2 ergab. Der Effekt hielt für

**Tab. 1** Charakteristika und Hauptergebnisse der ausgewerteten Fallberichte, -serien und Studien zur Behandlung der Post-Zoster-Neuralgie mit Botulinumtoxin

| Autor, Jahr                     | Studienart                          | N  | Applikation               | Injektionsort                 | Serotyp              | Dosis                                     | Untersuchungszeitraum | Ergebnis  |
|---------------------------------|-------------------------------------|----|---------------------------|-------------------------------|----------------------|---|-----------------------|---|
| Klein 2004 [23]                 | Fallbericht                         | 1  | i. d.                     | Punktuell                     | A onaA               | 20 E                                      | 4 Monate              | Komplette Schmerzreduktion  |
| Liu et al. 2006 [26]            | Fallbericht                         | 1  | s. c.                     | Fächerartig im Allodynieareal | A onaA               | 20 × 5 E                                  | 52 Tage               | VAS-Reduktion von 10 auf 1  |
| Ruiz Huete u. Bermejo 2008 [42] | Fallbericht                         | 1  | i. d.                     | Flächig                       | A Nicht spezifiziert | n. a.                                     | 2 Monate              | Schmerzverbesserung   |
| Ranoux et al. 2008 [41]         | RCT, doppelblind (insgesamt n = 29) | 4  | i. d.                     | Rasterartig im Allodynieareal | A onaA               | Bis zu 40 × 5 E                           | 14 Wochen             | NNT für 50 % Schmerzreduktion nach 12 Wochen: 3,03                              |
| Sotiriou et al. 2009 [48]       | Fallserie                           | 3  | s. c.                     | Rasterartig                   | A onaA               | 20 × 5 E                                  | 12 Wochen             | VAS-Reduktion von 8,3 auf 2   |
| Xiao et al. 2010 [55]           | RCT, doppelblind                    | 60 | s. c.                     | Rasterartig im Allodynieareal | A onaA               | Bis zu 40 × 5 E                           | 3 Monate              | Signifikante Schmerzreduktion und Verbesserung des Schlafs, weniger Opiodbedarf |
| Emad et al. 2011 [15]           | Fallserie                           | 15 | i. d.                     | in Schmerz Areal              | A aboA               | 15 U/cm <sup>2</sup>                      | 30 Tage               | Signifikante Schmerzreduktion   |
| Apalla et al. 2013 [2]          | RCT, doppelblind                    | 30 | s. c.                     | Rasterartig                   | A onaA               | 40 × 5 E                                  | 20 Wochen             | Signifikante Schmerzreduktion und Schlafverbesserung von Woche 2–16             |
| Ponce et al. 2013 [39]          | Fallserie                           | 12 | i. d./s. c. (Widerspruch) | Rasterartig                   | A onaA               | 8–10 × 2,5 E                              | 3 Monate              | Signifikante Schmerzreduktion   |
| Li u. Xiao 2015 [25]            | Fallbericht                         | 1  | s. c.                     | Orbita                        | A Nicht spezifiziert | 100 E                                     | 6 Monate              | Schmerzreduktion  |
| Attal 2016 [5]                  | RCT, doppelblind (insgesamt n = 66) | 5  | s. c.                     | Rasterartig im Allodynieareal | A onaA               | Bis 60 × 5 E, Wiederholung nach 12 Wochen | 24 Wochen             | Signifikante Schmerzreduktion   |

aboA Abobotulinumtoxin A, i. d. intradermal, NNT „number needed to treat“, onaA Onabotulinumtoxin A, RCT randomisierte kontrollierte Studie, s. c. subkutan, VAS visuelle Analogskala

10 Wochen stabil an und reduzierte sich dann langsam bis zur Woche 16. Auch die Schlafqualität konnte signifikant verbessert werden.

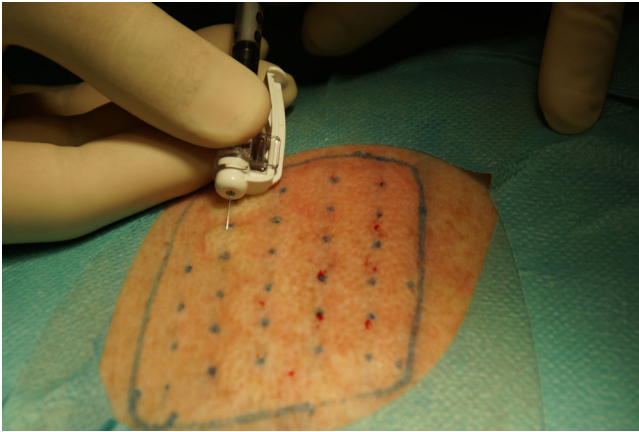
Ponce et al. publizierten 2013 eine prospektive Beobachtungsstudie an 12 Patienten, die aufgrund einer Post-Zoster-Neuralgie mit BoNT-A behandelt wurden [39]. Dazu wurden an 8 bis 10 Stellen jeweils 2,5 Einheiten intradermal appliziert. Die Patienten wurden nach 2 Wochen und 3 Monaten evaluiert. Zu beiden Zeitpunkten bestand eine signifikante Reduktion der Schmerzmediane auf der numerischen Ratingskala (NRS) von 8 auf 5,5 bzw. 0.

In einer rezenten Publikation untersuchten Attal et al. mittels einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie den repetitiven Einsatz von BoNT-A bei unterschiedlichen peripher-neuropathischen Schmerzen, darunter auch 6 Patienten mit einer Post-Zoster-Neuralgie [5]. Sie konnten zeigen, dass mit einer einmaligen Wiederholung Schmerzen über 24 Wochen reduziert werden konnten. Durch die 2. Injektion konnte der Effekt sogar verbessert werden. Als Prädiktor für einen Therapieerfolg zeigte sich in ihren Daten das Vorliegen einer Allodynie sowie eine verminderte

Wärmedetektionsschwelle. Die Autoren konnten keine Veränderungen der Konzentrationen von Substanz P oder CGPR in den behandelten Arealen nachweisen. Sie schlussfolgerten daraus, dass sich der analgetische Effekt nicht durch eine Wirkung auf eine neurogene Inflammation erklären lässt [5].

## Diskussion

Die derzeitige Literatur zeigt, dass BoNT eine wirksame Therapieoption bei Post-Zoster-Neuralgie darstellt. In allen Untersuchungen konnte ein signifikanter Effekt auf den Schmerz, aber auch auf rele-



**Abb. 1** ◀ BoNT-Applikation in einem vorher ausgemessenen Allodynieareal unter sterilen Kautelen. In unserer Institution wird onA in einer Konzentration von 5 U/ml mittels einer 30-Gauge-Kanüle in einem Raster von 1,5 cm intrakutan unter vorheriger lokaler Kühlung verabreicht

vante patientenorientierte sekundäre Variablen wie beispielsweise die Lebens- und insbesondere die Schlafqualität gezeigt werden. Die berichteten Nebenwirkungen reduzierten sich auf Schmerzen während der Applikation.

Was sich anhand der bisherigen Literatur nur indirekt abschätzen lässt, ist die Therapieeffektivität verglichen mit anderen Optionen. In einer im letzten Jahr von der IASP veröffentlichten Metaanalyse über die Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen hatte BoNT mit 1,9 die geringste NNT (gefolgt von Tricyclica mit 3,6; [18]). Ein direkter Vergleich zwischen unterschiedlichen Therapieoptionen mit BoNT existiert bisher nur für Lidocain [55]. Xiao et al. verglichen die rasterförmige subkutane Gabe von onA 5 E/ml mit Lidocain 0,5 %. Wie zu erwarten, brachte Lidocain eine Schmerzverbesserung am 1. Tag, welche allerdings danach nicht anhielt, während BoNT nach 3 bis 7 Tagen wirkte und dieser Effekt dann 3 Monate anhielt. Dieser Vergleich ist allerdings nur wenig aussagekräftig, da die einmalige subkutane Lidocain-Gabe keine empfohlene Therapiemaßnahme bei Post-Zoster-Neuralgie darstellt.

## Präparat

In allen untersuchten Arbeiten wurde BoNT-A eingesetzt. In 9 von 11 Fällen war es onA, einmal aboA, in einem Fall wurden keine Angaben zum Präparat gemacht. Inwieweit Unterschiede zwischen den einzelnen BoNT-Präparaten (abgesehen von der unterschiedlichen Wirkstärke) klinisch relevant sind, kann –

insbesondere für die Schmerzindikation – derzeit nicht beurteilt werden. Unterschiede in der Ausbreitung und Verteilung werden diskutiert, sind aber noch nicht abschließend bewertet [19, 51]. Die durch die geringe Menge an Fremdeiweißen verursachte seltener immunologische Reaktion von IncoA wäre vor allem hinsichtlich einer Antikörperentwicklung bei längerfristigen Repetitivgaben von Interesse. Aussagekräftige Studien fehlen hierzu allerdings noch [19]. Die langjährige, ständig steigende Anwendung im ästhetischen Bereich lässt allerdings alle eingesetzten Präparate gleichermaßen als sichere und gut verträgliche Therapeutika erscheinen.

## Dosierung und Applikationsart

In beinahe allen Arbeiten wurde eine rasterartige Applikation beschrieben, mit Abständen im Bereich von 1–2,5 cm (▣ Abb. 1). Die Einzeldosen variierten von 2,5 bis 15 Einheiten, die Anzahl der Einzeldosen betrug bis zu 60 Einstiche. Die Gesamtdosen lagen somit zumeist unter 200 Einheiten, nur Ponce et al. bzw. Attal et al. applizierten bis zu 250 bzw. 300 Einheiten [5, 39]. Die Methodik entspricht dem Vorgehen bei anderen Indikationen von BoNT, z. B. bei der Behandlung von Hyperhidrose [12].

Bei der verwendeten Applikationsart gibt es zwei Techniken: intrakutan vs. subkutan. Mit beiden Techniken wurden erfolgreiche Behandlungen beschrieben. Während im ersten Fallbericht zu diesem Thema Klein die intrakutane Anwendung wählte, wurde in den später durchgeführten Studien öfters die subkutane Ad-

ministration beschrieben. Die intrakutane Applikation leitet sich aus Erfahrungen in der Dermatologie ab [34]. Es ist unklar, inwieweit die gewählte Technik einen Einfluss auf den Erfolg der Schmerztherapie hat. Es wird postuliert, dass sich BoNT vermutlich in gewissen Maßen ausbreitet, wobei dies insbesondere bei intramuskulärer Gabe untersucht wurde [1]. Ein direkter Vergleich zwischen den Techniken ist bisher noch nicht erfolgt. Anzumerken ist aber, dass generell eine intrakutane Injektion deutlich schmerzhafter ist als die subkutane Technik [29].

## Schlussbetrachtung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Therapie der Post-Zoster-Neuralgie mit intra- bzw. subkutanem BoNT eine sichere und effektive Therapieoption darstellt. Die internationalen Guidelines werten sie derzeit aufgrund der geringen Studienlage, die sich in unserer systematischen Literatursuche bestätigte, als Drittlinienoption. Ungeklärte Fragen sind im Grundlagenbereich der genauen Wirkmechanismus sowie im klinischen Bereich die optimale Applikationstechnik und Arzneimittelauswahl. Weitere relevante Aspekte wären die Identifikation von Prädiktoren für besonders geeignete Patienten. Hier scheinen derzeit vor allem das Vorliegen einer mechanischen Allodynie bzw. Veränderungen der thermischen Wahrnehmungsschwellen interessante Ansatzpunkte zu sein.

Wenn sich in weiteren großen Anwendungsstudien die niedrige NNT bestätigt, wäre ein weiteres Vorreihen im Therapiealgorithmus zu erwarten.

## Fazit für die Praxis

- Botulinumneurotoxine sind eine sichere und effektive Therapieoption für die Behandlung von Patienten mit Post-Zoster-Neuralgie.
- In der bisherigen Literatur wird zumeist eine rasterförmige Applikation von jeweils zwischen 2,5 bis 15 Einheiten (insgesamt zumeist bis 200 Einheiten) eingesetzt.
- Das Vorliegen einer mechanischen Allodynie bzw. Veränderungen der

thermischen Wahrnehmungsschwellen sind möglicherweise Prädiktoren für den Behandlungserfolg.

- Ungeklärte Fragen sind im Grundlagentbereich der genauen Wirkmechanismus sowie im klinischen Bereich die optimale Applikationstechnik und Arzneimittelauswahl.

## Korrespondenzadresse



**PD Dr. H. Bornemann-Cimenti**

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz- und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz Auenbruggerplatz 29, 8036 Graz, Österreich helmar.bornemann@medunigraz.at

Open access funding provided by Medical University of Graz.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** L. Halb, B.J. Amann und H. Bornemann-Cimenti geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

- Allam N, Brasil-Neto JP, Brown G et al (2005) Injections of botulinum toxin type a produce pain alleviation in intractable trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 21:182–184
- Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A et al (2013) Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 29:857–864
- Argoff CE (2011) Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med* 123:134–142
- Argoff CE, Katz N, Backonja M (2004) Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *J Pain Symptom Manage* 28:396–411
- Attal N, De Andrade DC, Adam F et al (2016) Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 15:555–565
- Blersch W, Schulte-Mattler WJ, Przywara S et al (2002) Botulinum toxin A and the cutaneous nociception in humans: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Neurol Sci* 205:59–63
- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C et al (1987) Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 2:237–254
- Chen WT, Yuan RY, Chiang SC et al (2013) OnabotulinumtoxinA improves tactile and mechanical pain perception in painful diabetic polyneuropathy. *Clin J Pain* 29:305–310
- Chuang YC, Yoshimura N, Huang CC et al (2008) Intraprostatic botulinum toxin A injection inhibits cyclooxygenase-2 expression and suppresses prostatic pain on capsaicin induced prostatitis model in rat. *J Urol* 180:742–748
- Cohen JI (2013) Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med* 369:255–263
- Cui M, Khanijou S, Rubino J et al (2004) Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 107:125–133
- Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA (2012) Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthet Surg J* 32:238–244
- Drinovac V, Bach-Rojecky L, Matak I et al (2013) Involvement of mu-opioid receptors in antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuropharmacology* 70:331–337
- Durham PL, Cady R, Cady R (2004) Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 44:35–42
- Emad MR, Emad M, Taheri P (2011) The efficacy of intradermal injection of botulinum toxin in patients with post-herpetic neuralgia. *Iran Red Crescent Med J* 13:323–327
- Erbguth FJ, Naumann M (1999) Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786–1862) and the „sausage poison“. *Neurology* 53:1850–1853
- Filippi GM, Errico P, Santarelli R et al (1993) Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 113:400–404
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14:162–173
- Frevort J (2015) Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs* 75:151–159
- Gossrau G (2015) Postherpetic neuralgia. *Nervenarzt* 86:219–228
- Hsieh PF, Chiu HC, Chen KC et al (2016) Botulinum toxin A for the treatment of overactive bladder. *Toxins (Basel)* 8:E59
- Johnson RW, Rice AS (2014) Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 371:1526–1533
- Klein AW (2004) The therapeutic potential of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 30:452–455
- Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV et al (2016) The Botulinum toxin as a therapeutic agent: molecular structure and mechanism of action in motor and sensory systems. *Semin Neurol* 36:10–19
- Li D, Xiao L (2015) Combining botulinum toxin (A) injection with peripheral nerve stimulation in a patient for intractable ophthalmic postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 18:769–771
- Liu HT, Tsai SK, Kao MC et al (2006) Botulinum toxin A relieved neuropathic pain in a case of postherpetic neuralgia. *Pain Med* 7:89–91
- Lucioni A, Bales GT, Lotan TL et al (2008) Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. *BJU Int* 101:366–370
- Marino MJ, Terashima T, Steinauer JJ et al (2014) Botulinum toxin B in the sensory afferent: transmitter release, spinal activation, and pain behavior. *Pain* 155:674–684
- Martensson L, Nyberg K, Wallin G (2000) Subcutaneous versus intracutaneous injections of sterile water for labour analgesia: a comparison of perceived pain during administration. *BJOG* 107:1248–1251
- McMahon HT, Foran P, Dolly JO et al (1992) Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, gamma-aminobutyric acid, aspartate, and met-enkephalin release from synaptosomes. Clues to the locus of action. *J Biol Chem* 267:21338–21343
- Meng J, Wang J, Lawrence G et al (2007) Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci* 120:2864–2874
- Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Garcia-Sanz N et al (2004) Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem* 279:25665–25672
- Namazi H (2008) Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis: a molecular mechanism. *Urology* 72:463–464 (author reply 464)
- Naumann M, Hofmann U, Bergmann I et al (1998) Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 134:301–304
- Oh HM, Chung ME (2015) Botulinum toxin for neuropathic pain: a review of the literature. *Toxins (Basel)* 7:3127–3154
- Orsini M, Leite MA, Chung TM et al (2015) Botulinum neurotoxin type A in neurology: update. *Neurol Int* 7:5886
- Oster G, Harding G, Dukes E et al (2005) Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain* 6:356–363
- Pellett S, Yaksh TL, Ramachandran R (2015) Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins (Basel)* 7:4519–4563
- Ponce Oliviera RM, Guerrero Sánchez EL, Tirado Sánchez A (2013) Botulinum toxin type A (onabotulinum toxin A) in the management of postherpetic neuralgia. *Dermatol Rev Mex* 57:18–21
- Rand MJ, Whaler BC (1965) Impairment of sympathetic transmission by botulinum toxin. *Nature* 206:588–591
- Ranoux D, Attal N, Morain F et al (2008) Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 64:274–283
- Ruiz Huete C, Bermejo P (2008) Botulinum toxin type A in the treatment of neuropathic pain in a case of postherpetic neuralgia. *Neurologia* 23:259–262
- Sacks GM (2013) Unmet need in the treatment of postherpetic neuralgia. *Am J Manag Care* 19:207–213

44. Scaglione F (2016) Conversion ratio between Botox((R)), Dysport((R)), and Xeomin((R)) in clinical practice. *Toxins (Basel)* 8:E65
45. Schmutzhard E (2012) S1 Leitlinie Botulismus. Leitlinien der DGN
46. Shin MC, Wakita M, Xie DJ et al (2012) Inhibition of membrane Na<sup>+</sup> channels by A type botulinum toxin at femtomolar concentrations in central and peripheral neurons. *J Pharmacol Sci* 118:33–42
47. Silberstein S, Mathew N, Saper J et al (2000) Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX migraine clinical research group. *Headache* 40:445–450
48. Sotiriou E, Apalla Z, Panagiotidou D et al (2009) Severe post-herpetic neuralgia successfully treated with botulinum toxin A: three case reports. *Acta Derm Venereol* 89:214–215
49. Vacca V, Marinelli S, Luvisetto S et al (2013) Botulinum toxin A increases analgesic effects of morphine, counters development of morphine tolerance and modulates glia activation and mu opioid receptor expression in neuropathic mice. *Brain Behav Immun* 32:40–50
50. Voller B, Sycha T, Gustorff B et al (2003) A randomized, double-blind, placebo controlled study on analgesic effects of botulinum toxin A. *Neurology* 61:940–944
51. Walker TJ, Dayan SH (2014) Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol* 7:31–39
52. Wasner G, Deutsche Gesellschaft Für Neurologie (2012) Neuropathische Schmerzen, Diagnostik. AWMF Leitlinie 030–132
53. Weckx F, Tutolo M, De Ridder D et al (2016) The role of botulinum toxin A in treating neurogenic bladder. *Transl Androl Urol* 5:63–71
54. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA (2000) Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 38:245–258
55. Xiao L, Mackey S, Hui H et al (2010) Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 11:1827–1833

## Hirn-Scan bei Frühchen zeigt Risiko für Entwicklungsstörungen

**Ein einfacher Hirn-Scan kann zeigen, ob das Gehirn eines frühgeborenen Säuglings beschädigt ist und liefert Hinweise darauf, ob das Kind eine geistige oder Bewegungsstörung entwickeln könnte. Zu diesem Schluss kommt eine kanadische Studie, die kürzlich im Fachblatt „Neurology“ erschien.**

In Deutschland kommt etwa eins von zehn Babys vor der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt. Dank des medizinischen Fortschritts haben heute sogar Kinder, die in der 24. Woche geboren werden, Überlebenschancen. Doch je früher das Neugeborene auf die Welt kommt, umso größer ist auch sein Risiko, mit einem Hirnschaden ins Leben zu starten, der die gesunde kindliche Entwicklung erheblich beeinträchtigen kann. Ein Hirn-Scan, der Lage und Ausmaß der Schäden zeigt, kann Auskunft darüber geben, wie groß das Risiko auf eine spätere Entwicklungsstörung ist.

Das kanadische Team untersuchte in einem Zeitraum von sieben Jahren 58 Frühchen, die im British Columbia's Women Hospital mit Verletzungen in der weißen Gehirnsubstanz zur Welt kamen. Mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmten sie die Lage der Verletzungen in der 32. Woche nach der Geburt. Im Alter von 18 Monaten beurteilten die Experten dann die geistigen und motorischen Fähigkeiten der Kinder. Die Ergebnisse zeigen, dass die Position der Verletzungen Auskunft über Art und Ausmaß möglicher Entwicklungsstörungen geben kann: Wenn die Schäden hauptsächlich im Stirnlappen des Gehirns lagen, stieg das Risiko auf geistige Entwicklungsrückstände um einen Faktor von 79. Das Risiko auf Bewegungsstörungen vergrößerte sich um das 64-fache.

Da ihre Lunge noch nicht vollständig entwickelt ist, können Frühgeborene oft nicht richtig atmen. Zudem können die zarten Blutgefäße, die das unreife Gehirn mit Sauerstoff versorgen, leicht reißen – es kann zu Hirnblutungen und Sauerstoffmangel kommen, vor allem in der weißen Substanz des Gehirns. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Gehirnzellen von Frühgeborenen weniger Verbindungen bilden als bei Kinder, die zwischen der 37. und 42. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen. Je nachdem, in welcher Hirnregion die Schäden auftreten, können sich bestimmte kognitive Funktionen nicht normal entwickeln.

Das MRT eignet sich hervorragend, um die Gehirne von Frühgeborenen auf Schäden zu untersuchen. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren – wie etwa Röntgenstrahlen – sind die bildgebenden Magnetwellen für das Neugeborene harmlos. Dabei erstellt das MRT wesentlich genauere Bilder als zum Beispiel eine Untersuchung per Ultraschall. Um auch die Langzeitfolgen der Schäden ausmachen zu können, müsste die Entwicklung der Frühgeborenen auch an weiteren Zeitpunkten während der frühen und späteren Kindheit beurteilt werden.

**Quelle: Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung - DGKN**  
<http://www.dgkn.de>

**Basierend auf:**  
*Neurology (2017) 88:614-622*  
*Pediatr Res (2016) 79:87-95*