

5/2020 Oktober

C 14118

# *derm*

*Praktische Dermatologie*



**omnimed**  
[www.omnimedonline.de](http://www.omnimedonline.de)

# Klinische Relevanz der Immunogenität von Botulinum A in der ästhetischen Medizin

David Conrad, Christian Raulin

## Summary

Based on current scientific findings, this article discusses the extent to which there is a relevant risk of loss of efficacy in long-term therapy with botulinum A (BoNT-A) by neutralizing antibodies (NAbs) in aesthetic medicine and which measures can be taken to minimize the immunogenicity in the use of BoNT-A. The article also discusses the use of BoNT-A in aesthetic medicine. The formation of NAbs against BoNT-A depends on many factors and is generally low with mean prevalences between 0–1,7 %.

Treatment intervals of at least 12 weeks as well as the application of few immunogenic preparations and minimal doses for optimal clinical results can keep the risk for NAbs low in the long term. In case of suspected immunoresistance, a longer therapy pause can lead to seroconversion and return of clinical efficacy.

## Keywords

Botulinum A, BoNT-A, immunogenicity, immunoresistance, resistance, seroconversion, neutralizing antibodies, dosing intervals, inter-injection intervals, primary non-responsiveness, secondary non-responsiveness, clinical response, efficacy.

## Zusammenfassung

In diesem Artikel wird auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse diskutiert, inwieweit ein relevantes Risiko für einen Wirkverlust bei der langfristigen Therapie mit Botulinum A

(BoNT-A) durch neutralisierende Antikörper (NAbs) in der ästhetischen Medizin vorliegt und welche Maßnahmen ergriffen werden können, um die Immunogenität im Einsatz von BoNT-A zu minimieren. Die Bildung von NAbs gegen BoNT-A ist von vielen Faktoren abhängig und insgesamt gering einzuschätzen mit mittleren Prävalenzen zwischen 0–1,7 %.

Die bedeutsamste Evidenz für die langfristige Reduktion des Risikos für NAbs liegt für Behandlungsintervalle von mindestens 12 Wochen sowie den Einsatz möglichst minimaler Dosen für optimale klinische Ergebnisse vor. Daneben existieren vorwiegend hypothesenbasierte Konzepte zur Anwendung wenig immunogener Präparate (frei von »non-toxic accessory proteins«). Im Falle des Verdachts auf Immunoresistenz kann eine längere Therapiepause von 10–78 Monaten zur Serokonversion und Rückkehr der klinischen Wirksamkeit führen.

## Schlüsselwörter

Botulinum A, BoNT-A, Immunogenität, Immunogenizität, Immunoresistenz, Resistenz, Serokonversion, neutralisierende Antikörper, Dosierungsintervalle, Behandlungsintervalle, primäres Therapieversagen, sekundäres Therapieversagen, Wirksamkeit.

## Einleitung

Sowohl in der ästhetischen Medizin als auch bei zahlreichen neuromuskulären Erkrankungen findet Botulinumneurotoxin (BoNT) zurzeit eine breite Akzeptanz und einen weitgefächerten Einsatz (28). Da entsprechende Indikationen längerfristige Therapiemaßnahmen in regelmäßigen Abständen erfor-

dern, stellen sich dem praktizierenden Facharzt die Fragen, ob die Behandlung mit BoNT die Bildung neutralisierender Antikörper fördert (Immunogenität), welche (beeinflussbaren) Faktoren für die Immunogenität verantwortlich sind und letztlich entscheidend – welcher Zusammenhang zwischen nachweisbaren Antikörpern und der klinischen Ansprechbarkeit auf BoNT herrscht.

Außerdem ist für die Betroffenen von enormer Bedeutung, inwieweit diese immunologischen Vorgänge klinisch reversibel sind. Unter den verschiedenen Serotypen wird sich im Folgenden auf das für neuromuskuläre Indikationen verbreitete BoNT-A konzentriert.

Um die Wahrscheinlichkeit für einen Wirkverlust rational einschätzen zu können, bedarf es einer differenzierten Analyse der hierbei terminologisch relevanten Begriffe.

## Dazu ein kurzer Überblick

Grundsätzlich wird zwischen einem primären und einem sekundären Wirkverlust (»primary/secondary non-responsiveness« [PNR] bzw. [SNR]) unterschieden.

PNR bedeutet, dass der Patient keine Besserung der Symptomatik auf weder die erste noch nachfolgende Behandlungen mit BoNT-A erfährt, während bei SNR der Wirkverlust nach initialem Ansprechen im Verlauf nachfolgender Injektionen auftritt. Qualitativ lässt sich ein Wirkverlust durch einseitige Behandlung der Zornesfalte nach Injektion einer Standardmenge BoNT bei fortbestehender Kontraktionsfähigkeit feststellen (»unilateral brow injection« [UBI]) (7). Mögliche Ursachen für PNR sind Impfungen gegen BoNT-A (Militär), »pseudo-non-responsiveness« im

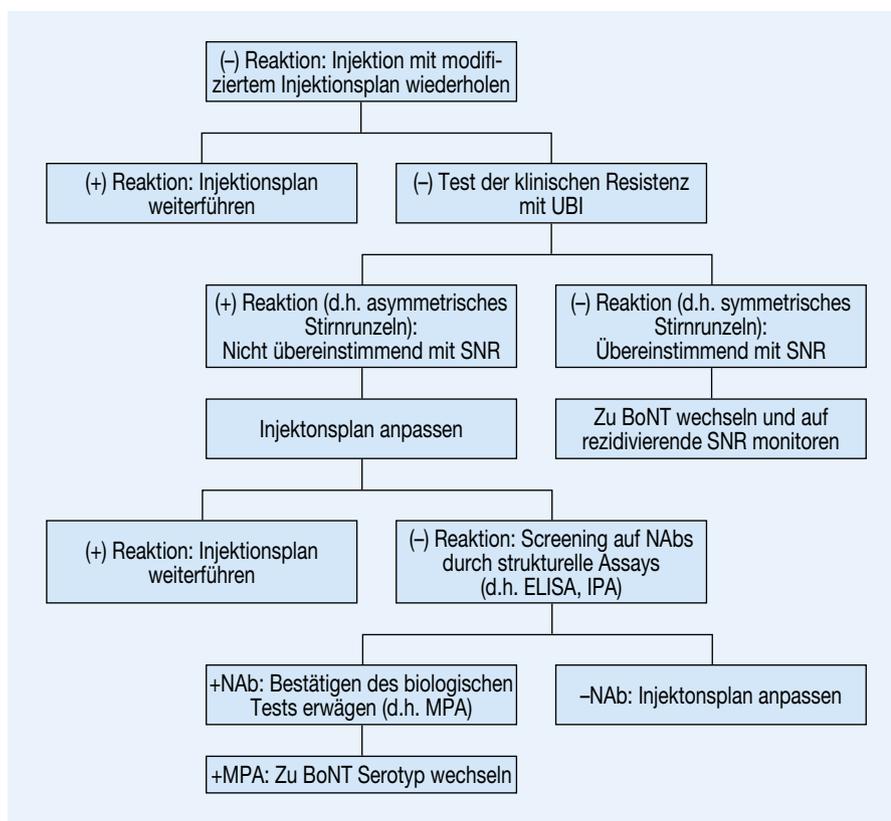


Abb. 1: Möglicher Algorithmus für die Detektion und das Management bei Verdacht auf Vorliegen einer »secondary non-responsiveness« (SNR) gegenüber einer Botulinumtherapie. UBI = »unilateral brow injection«; SNR = »secondary non-responsiveness«; NAb = »neutralizing antibody«; MPA = »Mouse Protection Assay« (mod. nach 3)

Fälle falsch gestellter Indikationen (Pseudodystonie statt Dystonie) sowie selten immunvermittelte PNR (3).

Die Gründe für SNR werden aktuellen Erkenntnissen zufolge vorwiegend in immunologischen Vorgängen gesehen. Dabei scheinen kurze Injektionsintervalle ein bis zwei Wochen nach Behandlung (3, 9, 25), hohe BoNT-A-Dosen pro Injektion sowie Kumulation das Risiko zu erhöhen.

Die Bedeutung der Proteinzusammensetzung der einzelnen Präparate (BoNT setzt sich aus dem core-Neurotoxin sowie sog. »non-toxic accessory proteins« [NAPs] zusammen) für die Induktion klinisch relevanter Antikörper respektive Maskierung antigener Bindestellen wird weiterhin kontrovers diskutiert – auch im Kontext wirtschaftlicher Eindrücke (3, 20, 25).

Antikörper gegen BoNT werden vereinfacht gegliedert in neutralisierende

Antikörper (NAb) und nicht-neutralisierende Antikörper. NAb reduzieren die klinische Wirksamkeit von BoNT und sind gegen die schwere Kette des core-Neurotoxins gerichtet, während letztere keine Reduktion der klinischen BoNT-A-Wirksamkeit hervorrufen und gegen akzessorische Proteine oder klinisch irrelevante Bereiche des core-Neurotoxins gerichtet sind (3). Es gibt eine Vielzahl verschiedener Tests, um Antikörper nachzuweisen und ihre klinische Relevanz einzuordnen.

Zusammenfassend sind »structural assays« (Nachweis von Antikörpern ohne klinische Evaluation) als Screeningtests von Bioassays zum Nachweis neutralisierender Antikörper zu unterscheiden (25). Beispielhaft sei hier als Goldstandard der »Mouse Protection Assay« (MPA) erwähnt, bei dem ein Mix aus Patientenserum und definierter Neurotoxinmenge mehreren Mäusen intraperitoneal injiziert wird und die Diagnose »neutralisierende Anti-

körper« gestellt wird, wenn drei von vier Mäusen dies überleben (17).

Wie wenig verstanden weite Teile der Pathophysiologie hinter diesen Prozessen sind, zeigt die Erkenntnis, dass trotz aufwendiger Testung nur zwischen 45–53 % (14, 22) der Patienten mit SNR auch nachweisbare NAb aufweisen beziehungsweise nicht jeder Patient mit NAb im MPA sich auch klinisch non-responsiv präsentiert.

Nachfolgend soll auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse diskutiert werden, inwieweit ein relevantes Risiko für einen Wirkverlust bei der langfristigen Therapie mit BoNT-A durch neutralisierende Antikörper in der ästhetischen Medizin vorliegt und welche Maßnahmen in der Praxis ergriffen werden können, um die Immunogenität im Einsatz von BoNT-A zu minimieren und so den Behandlungserfolg und die Patientenzufriedenheit langfristig sicherzustellen.

## Ergebnisse und Diskussion

### Dosis/Indikation

Nach aktuellem Wissensstand steigt die Wahrscheinlichkeit für die Bildung neutralisierender Antikörper – als wichtigstem bekannten Korrelat für SNR – mit der applizierten Dosis pro Injektion sowie mit der kumulativen Dosis an BoNT-A. Während beispielsweise eine kumulative Dosis < 500 »units/year« OnabotulinumtoxinA bei Blepharospasmus eine NAb-Prävalenz von 4 % zur Folge hatte, lag sie bei > 500 »units/year« bei 63 % (25). Demgemäß ist die Immunogenität damit indikationsabhängig, da insbesondere neuromuskuläre Erkrankungen (wie zervikale Dystonie) einen vielfach höheren BoNT-Bedarf erfordern als Behandlungen im Bereich der ästhetischen Medizin (3).

Die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von klinisch relevanten Antikörpern im Rahmen kosmetischer Indikationen wird häufig überschätzt: In einer

Studie mit 363 Teilnehmern zur Behandlung der Zornesfalte über 64 Wochen mit OnabotulinumtoxinA waren keine NAbS nachweisbar (19) und in einer großen Phase-III-Studie mit 1.554 Probanden für AbobotulinumtoxinA zeigten nur 3 (0,19 %) Antikörper. Diese waren klinisch jedoch absolut irrelevant, weder im MPA nachweisbar noch führten sie zu SNR (11, 25).

Weitere große Studien mit insgesamt 1.968 Patienten konnten keine Antikörper nach Therapie über 13–17 Monaten gegen AbobotulinumtoxinA nachweisen (23, 24). Selbst bei axillärer Hyperhidrosis konnten keine NAbS gegen OnabotulinumtoxinA bei 141 Patienten nachgewiesen werden (15).

→ Das dosisabhängige Risiko für NAbS durch ästhetische Behandlungen ist insgesamt folglich als extrem niedrig einzuschätzen, sodass eine Abwägung zwischen individuellen Dosisanpassungen und Immunogenität von untergeordneter Relevanz für den BoNT-A injizierenden Arzt zu sein scheint.

**Präparate**

Die Rolle der Zusammensetzung des gewählten BoNT-A-Präparats beim Vergleich der aktuell erhältlichen Produkte scheint hinsichtlich der Immunogenität aufgrund der insgesamt durchweg geringen Neigung zur Induktion von NAbS wenig bedeutsam und wird im öffentlichen Diskurs dominiert von herstellerepezifischen Hypothesen mit dem Ziel einer Produktdifferenzierung.

Die Ideen dahinter gründen auf folgenden Hypothesen: Da NAbS auf grundlagenwissenschaftlicher Ebene als prommunogene Komponente angesehen werden, sind diese bei der Entwicklung des IncobotulinumtoxinA entfernt worden.

Es existieren Studien, die bezüglich IncobotulinumtoxinA auf eine niedrigere Rate für die Bildung von NAbS (0,5 %) hinweisen (14). Auch Patienten mit bereits nachgewiesener SNR auf andere

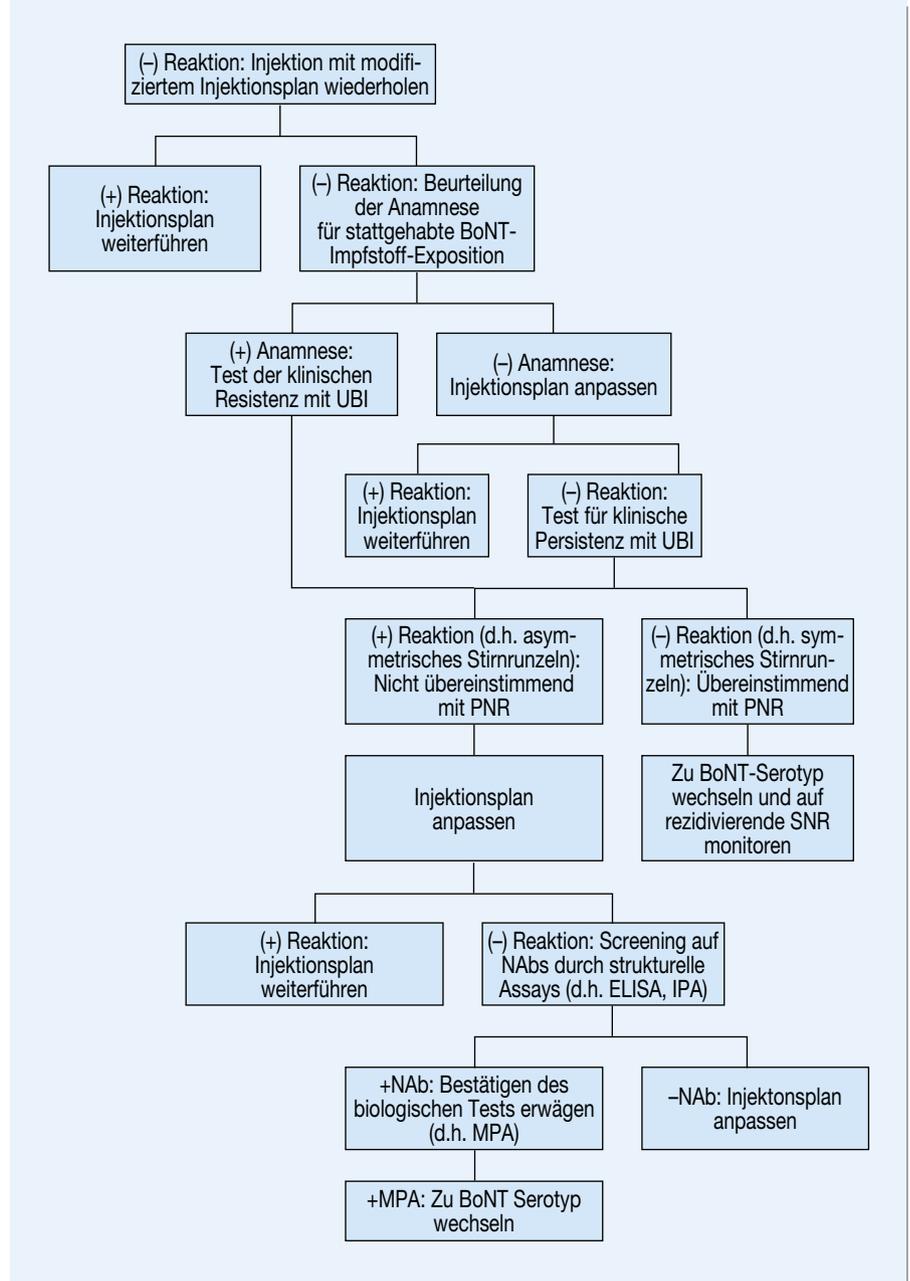


Abb. 2: Möglicher Algorithmus für die Detektion und das Management bei Verdacht auf Vorliegen einer »primary non-responsiveness« (PNR) gegenüber einer Botulinumtherapie. UBI = »unilateral brow injection«; PNR = »primary non-responsiveness«; NAb = »neutralizing antibody«; MPA = »Mouse Protection Assay« (mod. nach 3)

Präparate zeigten eine durch einen Präparatewechsel weiterhin klinische Wirksamkeit (7). Außerdem scheint eine Verkürzung der Dosierungsintervalle auf unter drei Monate ohne höhere NAbS-Prävalenz möglich zu sein (1, 8, 9, 12, 13).

Ob in dieser Hinsicht wirklich klinisch relevant messbare Unterschiede vorliegen, bleibt zweifelhaft. Denn insge-

samt kann die Immunogenität von BoNT-A-Präparaten der ästhetischen Medizin als sehr niedrig eingestuft werden. In Metaanalysen zeigten sich Prävalenzen für NAbS von 1,5 % für OnabotulinumtoxinA (3), 1,7 % für AbobotulinumtoxinA (21).

→ Zusammenfassend sind somit alle in der ästhetischen Medizin zugelassenen Präparate mit niedrigen Raten an

klinisch relevanten Antikörperbildungen vergesellschaftet.

### *Behandlungsdauer/-intervalle*

Offensichtlich kommt sowohl der kumulativen BoNT-A Dosis als auch der Abstände zwischen den Injektionen eine entscheidende Bedeutung zu. Je kürzer das Intervall, desto höher die Wahrscheinlichkeit für NAbs. Dabei scheinen insbesondere sogenannte Booster-Injektionen ein bis zwei Wochen nach der letzten Behandlung die Antikörperbildung anzuregen (2, 9, 18, 25). Allerdings liegen keine ausreichend groß angelegten Studien vor, in denen sogenannte »Booster-Injektionen« allgemeingültig differenziert definiert werden.

Häufig zitierte ältere Studien aus 2002 und 2004 beobachteten die SNR im Zusammenhang mit neurologischen Indikationen und Patienten, die eine SNR auf OnabotulinumtoxinA entwickelten, häufigere Injektionen erhielten und/oder zahlreichere Booster-Injektionen erhielten als Patienten, die keine Resistenz entwickelten (6, 16). Darüber hinaus ergab eine Auswertung von Serumproben von SNR-Patienten sowohl auf AbobotulinumtoxinA als auch auf OnabotulinumtoxinA, dass höhere Anteile von Patienten mit Behandlungsintervallen von ein bis zwei Monaten positiv auf neutralisierende Antikörper getestet wurden als solche mit Behandlungsintervallen von 4 bis 13 Monaten (22, 25).

Demnach liegen keine streng evidenzbasierten Daten vor, die gegen Korrekturbehandlungen mit BoNT-A in der ästhetischen Medizin sprechen. Dessen ungeachtet bleibt zu bedenken, dass Booster-Injektionen in Woche eins bis zwei vor Eintreten der endgültigen Botulinumwirkung kaum vorhersagbare ästhetische Resultate erzeugen.

→ Bisher konnte vielfach gezeigt werden, dass ein Interinjektionsintervall von 12 Wochen geeignet ist, NAbs vorzubeugen (Packungsbeilagen Vistabel®, Azzalure®) (3). Es existieren jedoch

keine größer angelegten Studien, die systematisch »Cofounder« ausschalten und gezielt in einer ausreichend großen Population verschiedene Frequenzen für die Induktion von NAbs in Abhängigkeit verschieden langer Interinjektionsintervalle identifizieren. Gründe dafür dürften – insbesondere in der Ästhetik – in der insgesamt geringen Prävalenz für NAbs gepaart mit den oben angesprochenen schlechten positiv prädiktiven Werten der aufwendigen, kosten-, zeit- und versuchstierintensiven Testpraxis liegen. Da das Bedürfnis der Patienten nach erneuter Botulinumbehandlung schon vor der nächsten Injektion sein Maximum erreicht, ist der Druck zur Verkürzung der Behandlungsintervalle hoch (27, 28) und sollte dennoch theoretisch gegen den langfristigen Erhalt des Behandlungserfolgs abgewogen werden.

### *Serokonversion*

Schließlich erhebt sich die Frage, ob eine NAbs-Serokonversion möglich ist und diese auch mit der Rückkehr einer klinischen Wirksamkeit einhergeht. *Sankhla et al.* konnten in einer großen Studie an dystonischen Patienten zeigen, dass eine Serokonversion zu NAb-negativ möglich ist. Diese dauerte im Mittel 30 Monate (10–78 Monate) (26). Problematischer stellt sich jedoch die nachweisbare Reaktivierung durch erneute Behandlungen mit demselben BoNT-Serotyp dar (7, 26), sodass dann höhere Dosen für äquivalente klinische Effekte notwendig waren (6).

Während sich die Plasmapherese als wirksame Therapie gegen NAbs mit unverhältnismäßigen Kosten und Risiken gezeigt hat (5), waren intravenöse Immunglobuline bisher nicht in der Lage, NAbs zu reduzieren (10). Alternativ wäre ein Wechsel zu BoNT-B zu erwägen.

## **Fazit für die Praxis**

Die Immunogenität von BoNT-A im Rahmen ästhetischer Behandlungen ist äußerst gering. Viele, den wissen-

schaftlichen Diskurs dominierende Ansichten basieren auf Hypothesen und Spekulationen, für deren Untermauerung ausgedehntere wissenschaftliche Untersuchungen notwendig wären. Ökonomische Interpretationen/Interessen sollten bei der wissenschaftlichen Meinungsbildung, insbesondere aufgrund der publizierten Datenbasis, hierbei keine Rolle spielen.

Sinnvolle sowie leicht zu praktizierende Schritte stellen die langfristige Reduktion des Risikos für NAbs durch Behandlungsintervalle von mindestens 12 Wochen sowie den Einsatz möglichst minimaler Dosen für optimale klinische Ergebnisse dar. Daneben existieren vorwiegend hypothesenbasierte Konzepte zur Anwendung wenig immunogener Präparate (frei von »non-toxic accessory proteins«).

Im Falle des Verdachts auf Immunoresistenz kann eine längere Therapiepause zur Serokonversion und Rückkehr der klinischen Wirksamkeit führen.

Eine weitere Eingrenzung des Zeitfensters von 10 bis 78 Monaten durch weiterführende Studien ist wünschenswert.

### *Einhaltung ethischer Richtlinien/ Interessenkonflikt*

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Die Autoren versichern, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### **Literatur**

1. Albrecht P, Jansen A, Lee JI, Moll M, Ringelstein M, Rosenthal D, Bigalke H, Aktas O, Hartung HP, Hefter H (2019): High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology* 92 (1), e48–e54
2. Atassi MZ, Dolimbek BZ, Jankovic J, Steward LE, Aoki KR (2008): Molecular recognition of botulinum neurotoxin B heavy chain by human antibodies from cervical dystonia patients that develop immunoresistance to toxin treatment. *Mol Immunol* 45, 3878–3888
3. Bellows S, Jankovic J (2019): Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel)* 11 (9), 491

4. Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M (2008): Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord* 23, 1353–1360
5. Dressler D (2004): Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord* 19, S92–S100
6. Dressler D, Münchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Bigalke H (2002): Antibody-Induced Botulinum Toxin Therapy Failure: Can It Be Overcome by Increased Botulinum Toxin Doses? *Eur Neurol* 47, 118–121
7. Dressler D, Pan L, Adib Saberi F (2018): Antibody-induced failure of botulinum toxin therapy: re-start with low-antigenicity drugs offers a new treatment opportunity. *J Neural Transm* 125, 1481–1486
8. Dressler D, Paus S, Seitzinger A, Gebhardt B, Kupsch A (2013): Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA injections in patients with cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 1014–1019
9. Dressler D, Saberi FA (2017): Safety of botulinum toxin short interval therapy using incobotulinumtoxin A. *J Neural Transm* 124, 437–440
10. Dressler D, Zettl U, Benecke R, Bigalke H (2000): Can intravenous immunoglobulin improve antibody-mediated botulinum toxin therapy failure? *Mov Disord* 15, 1279–1281
11. DYSPORT® [Package Insert]; Ipsen Biopharmaceuticals, I. (n.d.). DYSPORT® [Package Insert] (2016): Ipsen Biopharmaceuticals, Inc: Basking Ridge, NJ, USA
12. Evidente VGH, Fernandez HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, Comella CL (2013): A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. *J Neural Transm* 120, 1699–1707
13. Evidente VGH, Truong D, Jankovic J, Comella CL, Grafe S, Hanschmann A (2014): IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. *J Neurol Sci* 346, 116–120
14. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, Bhidayasiri R, Marti MJ, Colosimo C, Ferreira JJ (2016): Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotox Res* 29, 105–117
15. Glaser DA, Pariser DM, Hebert AA, Landells I, Somogyi C, Weng E, Brin MF, Beddingfield F (2015): A Prospective, Nonrandomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescents with Primary Axillary Hyperhidrosis. *Pediatr Dermatol* 32, 609–617
16. Greene P, Fahn S, Diamond B (2004): Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 9, 213–217
17. Hanna PA, Jankovic J, Vincent A (1999): Comparison of mouse bioassay and immunoprecipitation assay for botulinum toxin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66, 612–616
18. Jankovic J, Schwartz K (1995): Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 45, 1743–1746
19. Kawashima M, Harii K (2009): An open-label, randomized, 64-week study repeating 10- and 20-U doses of botulinum toxin type A for treatment of glabellar lines in Japanese subjects. *Int J Dermatol* 48, 768–776
20. Kukreja RV, Singh BR (2007): Comparative Role of Neurotoxin-Associated Proteins in the Structural Stability and Endopeptidase Activity of Botulinum Neurotoxin Complex Types A and E. *Biochemistry*, 46, 14316–14324
21. Lacroix-Desmazes S, Mouly S, Popoff MR, Colosimo C (2017): Systematic analysis of botulinum neurotoxin type A immunogenicity in clinical studies. *Basal Ganglia* 9, 12–17
22. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, DeGroot M, Wohlfarth K (2009): Neutralizing Antibodies and Secondary Therapy Failure After Treatment With Botulinum Toxin Type A. *Clin Neuropharmacol* 32, 213–218
23. Monheit GD, Cohen JL (2009): Long-term safety of repeated administrations of a new formulation of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines: Interim analysis from an open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 61, 421–425
24. Moy R (2009): Long-term Safety and Efficacy of a New Botulinum Toxin Type A in Treating Glabellar Lines. *Arch Facial Plast Surg* 11, 77
25. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ (2013): Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm* 120, 275–290
26. Sankhla C, Jankovic J, Duane D (1998): Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections. *Mov Disord* 13, 150–154
27. Sethi KD, Rodriguez R, Olayinka B (2012): Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. *J Med Econ* 15, 419–423
28. Sommer B, Sattler G (eds) (2003): Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine. 2nd edition. Blackwell, Berlin, Wien
29. Sommer B, Zschocke I, Bergfeld D, Sattler G, Augustin M (2003): Satisfaction of patients after treatment with botulinum toxin for dynamic facial lines. *Dermatol Surg* 29, 456–460

*Anschrift für die Verfasser:*

*Dr. med. David Conrad  
 Prof. Dr. med. Christian Raulin  
 Vizepräsident der Deutschen  
 Gesellschaft für ästhetische  
 Botulinum- und Fillertherapie  
 MVZ Dres. Raulin und Kollegen GbR  
 Kaiserstraße 104  
 76133 Karlsruhe  
 E-Mail [info@raulin.de](mailto:info@raulin.de)*