

Botulinum toxin kezelés az esztétikában

Botulinum toxin treatment in aesthetic medicine

BOTTYÁN KRISZTINA DR., GAÁL MAGDOLNA DR.

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A botulinum toxin gyógyászati-, valamint kozmetológiai-, bőrgyógyászati alkalmazása egyre szélesebb körben terjed, a növekvő igény új indikációkat hozott. A gyógyászatban a toxin A és B típusát használják, kozmetológiában az előbbit. Számos készítmény van kereskedelmi forgalomban, melyek hatékonyság, dozírozás, illetve antigenitás szempontjából nem ekvivalensek, még azonos szerotípusú botulinum toxin esetén sem. A neurológiai gyakorlatban disztóniákban és spaszticitással járó kórképekben alkalmazzák a készítményt. A regisztrált alkalmazási területek között szerepel az axilláris régió súlyos, primer, helyi kezelésre nem reagáló hiperhidrózisa. Hazánkban az onabotulinum toxin kozmetológiai indikációiban jelenleg a glabella-, homlok ráncok, szarkalábak és axilláris hiperhidrózis csökkentésére, az abobotulinum toxin a glabella és szemkörnyéki ráncok, illetve az axillaris hiperhidrózis kezelésére van törzskönyveztve. Általánosságban elmondható, hogy a bőrgyógyászati-, esztétikai indikációjú botulinum toxin kezelések nagyon biztonságosak, a legtöbb mellékhatás megfelelő technikával és a dózis átgondolt megválasztásával elkerülhető. Mint minden esztétikai kezeléskor, a botulinum toxin kezelés esetén is alapfeltétel az alkalmazott termék ismerete, az anatómiai tudás és a helyes technika. A páciensek hosszútávú elégedettségét számos klinikai vizsgálat igazolja.

Kulcsszavak:

botulinum toxin – esztétikai beavatkozások – ránc kezelés

SUMMARY

The medical, cosmetological and dermatological use of botulinum toxin is becoming widespread and the growing demand resulted in new indications. Botulinum toxin type A and B are used in medicine, the former is used for cosmetic applications. There are numerous commercially available formulations of botulinum toxin which are not equivalent in efficacy, dosage and antigenicity even for botulinum toxin of the same serotype. In neurological clinical practice botulinum toxin is used to treat dystonias and disorders characterized by spasticity. Registered applications include severe primary axillary hyperhidrosis unresponsive to conventional topical therapy. In Hungary, concerning cosmetological indications, onabotulinum toxin has been approved for the treatment of glabellar-, forehead rhytides and lateral canthal lines (crow's feet), as well as for primary axillary hyperhidrosis, while abobotulinum toxin has been approved for the treatment of glabellar rhytides, lateral canthal lines (crow's feet) and axillary hyperhidrosis. In general, the use of botulinum toxin in dermatological and aesthetic indications is safe, most of the side effects can be avoided by using correct injection technique and careful dose selection. Like in every aesthetic treatment precise knowledge of the applied product, functional anatomy and the proper injection technique is essential. The long-term patients' satisfaction is proven by numerous clinical trials.

Key words:

botulinum toxin – aesthetic interventions – wrinkle reduction treatment

Rövidítések

FDA: Food and Drug Administration

BoNTA: Botulinum Toxin A

BoNTB: Botulinum Toxin B

ABO: abobotulinum toxin

INC: incobotulinum toxin

ONA: onabotulinum toxin

BU: „BOTOX unit” (onabotulinum toxin egység, tankönyvi rövidítés az egyszerűbb jelzésért)

DU: „Dysport unit” (abobotulinum toxin egység, tankönyvi rövidítés)

A botulinum toxin egy a *Clostridium botulinum* nevű Gram pozitív, anaerob baktérium által termelt neurotoxin. Leírója, *Emile van Ermengem* izolálta és határozta meg az életet veszélyeztető paralitikus betegség, a botulizmus etiológiai ágenseként 1895-ben (1,2). A botulizmust nem megfelelően tartósított húsipari készítmények, hús- és zöldség konzervek fogyasztása okozhatja, mely szakszerű orvosi ellátás hiányában akár fatális kimenetelű perifériás ideg-és légzésbénulással végződhet. A botulinum toxin gyógyászati célú alkalmazása először szemészeti indikációval történt (*Scott, 1980*), 1989-ben az FDA (Food and

Drug Administration) engedélyezte az A típusú botulinum toxin használatát strabizmus, blefarospasmus és hemifaciális spasmus kezelésében. A szer sikeres alkalmazásának köszönhetően az indikációk spektruma a későbbiekben fokozatosan nőtt, elsősorban akaratlan izomkontrakcióval járó mozgászavarok, például disztónia kezelésében (1). A blefarospasmus miatt botulinum toxin kezelésben részesülő betegek mellékesen számoltak be arról, hogy a glabella környéki dinamikus ráncok kisimulását tapasztalták. Ennek a mellékletnek köszönhetően kezdte meg a botulinum toxin térhódítását a kozmetológiában. 1989-ben látott napvilágot az első tudományos közlemény a botulinum toxin kozmetológiai alkalmazásáról (3), melyben rhytidectomiát követően visszamaradt faciólis aszimmetria korrigálásának céljából alkalmazták, majd 1992-ben (4) blefarospasmus miatt botulinum toxinnal kezelt betegek glabelláris ráncaira kifejezett pozitív hatásait ismertették. 2002-ben az FDA engedélyezte a botulinum toxin használatát glabella ráncok kezelésére (5).

Botulinum toxin típusai

A botulinum toxin hét szerotípusa (A, B, C, D, E, F, G) ismert, melyek közül emberre legpotensebb a botulinum toxin A (5). A klasszikus, botulinum toxin okozta ételmérgezésért az A, B és G szerotípusok tehetőek felelőssé (6). A gyógyászatban a toxin A és B típusát használják, kozmetológiában leggyakrabban az előbbit. Számos készítmény van kereskedelmi forgalomban, melyek több szempontból különböznek. A-típusú botulinumtoxin (BoNTA) az onabotulinumtoxin (Botox® és Vistabel® néven van forgalomban, forgalmazója Allergan-ABBVIE), az abobotulinumtoxin (gyári néven Dysport®, Ipsen Pharma, vagy Azzalure®, Reloxin®, Galderma, Medicis Pharmaceutical Corp.) és az incobotulinum toxin (Xeomin®/Bocuture®, Merz). A Neuronox®, Innotox®, Coretox® (Medy-Tox), valamint a PurTox® (Mentor Worldwide LLC), Prosigne®, Lantox® (Lanzhou Biologics) BoNTA komplexet (CB-TX-A) tartalmaznak, jelenleg még nincsenek befogadva az FDA által. B-típusú toxin (BoNTB) a rimabotulinum toxin (MyoBloc®, NeuroBloc®, Solstice Neurosciences), mely csak neurológiai indikációban törzkönyvezett (7).

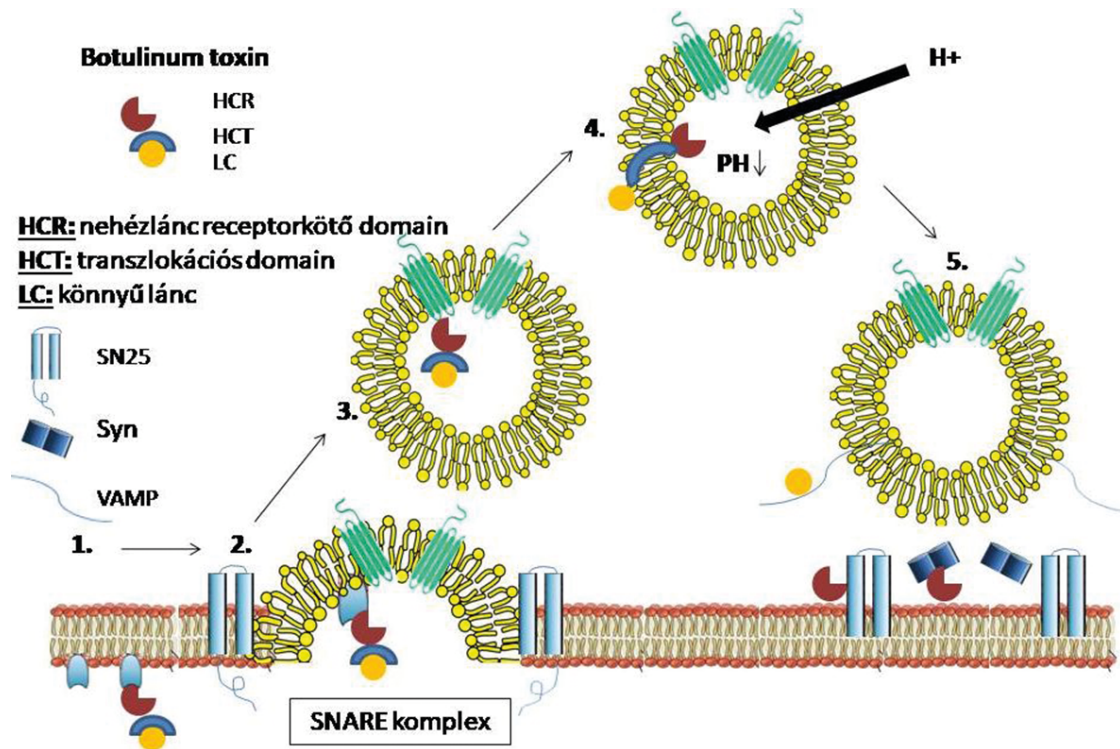
Minden termék egyedi innováció, önálló szabályrendszerrel, melyet az alkalmazási előírás rögzít. Különböző készítmények ekvivalens dózisa nem standardizáltak. A Magyarországon két leggyakrabban alkalmazott készítmény ekvivalens dózisa 1:2,5 arányban viszonyulnak egymáshoz, tehát 4 egység Botox®/Vistabel® 10 egység Dysport®-nak felel meg az alkalmazási előírás szerint. Klinikai vizsgálatokban 1:3 arányú átváltással találkozhatunk (8,9). Hatékonyság, dozírozás, illetve antigenitás szempontjából még az azonos szerotípusú botulinum toxin készítmények között is különbség van, a dózis meghatározás eltérő a különböző termékeknél.

A botulinum toxin neurotoxikus hatásmechanizmusa

A botulinum toxin az izomrelaxáló hatását olyan módon fejt ki, hogy gátolja a perifériás idegről az izomra történő ingerületátvitelt, ezáltal egy adott izomba injektálva az izom lokalizált parézisét hozza létre. Az aktív toxin egy 100 kDa molekulásúlyú nehézláncból és egy 50 kDa molekulásúlyú könnyűláncból felépülő, diszulfidhidakkal összekapcsolt kétláncú polipeptid. Ezt non-hemagglutinin és hemagglutinin fehérjék veszik körbe, melyek meghatározzák és befolyásolják a toxin stabilitását és diffúziós tulajdonságait (10). Az izomba történő injektálást követően a toxin nehézlánc receptorkötő doménje a preszinaptikus membrán ganglizoidjaihoz és egyúttal - a szinaptikus vezikulum plazmamembránnal való összeolvadásakor - a vezikulakacs által képzett protein receptorhoz kötődik (11) (1. ábra). A toxin így a szinaptikus vezikulummal együtt internalizálódik, a toxin könnyűlánc - vezikulán kívülre kerülve - pedig az ingerületátvitelben kulcsszerepet játszó úgynevezett SNARE proteinek hasítása révén megakadályozza az acetilkolin exocitózist (11) (1. ábra). A kötődés irreverzibilis, azonban az idegszövet plaszticitásának köszönhetően új összeköttetések alakulnak ki, és az eredeti funkció helyreáll, amennyiben a kezelést nem ismétljük. Mivel a diszulfidhidak hőlabilisak, kiemelten fontos a készítmény megfelelő, előírt hőmérsékleten történő tárolása, hogy megőrizzük a toxin stabilitását. A toxin által kifejtett hatás dóziszfüggő (4,10). A hiperhidrózis kezelésében a verejtékmirigyeket ellátó kolinerg rostok végződéseire ugyanez a hatásmechanizmus érvényesül.

Kozmetológiai célú botulinum toxin kezelések hatáskezdeté és hatástartama

A BoNTA hatásának kezdete nagyon hamar várható, átlagosan 2-3 nappal a kezelést követően, de akár 24 órával a kezelést követően is megjelenhet a hatás, a maximum hatás általában 2 hét után (bizonyos, nagyobb tömegű mimikai izmok, pl. m. masseter esetében később) várható (12,13,14). A vegetatív idegvégződéseken kifejtett toxin hatás jóval hosszabb, mint a neuromuszkuláris junctionban, átlagosan 6-9 hónapos izzadásgátlás érhető el, míg a mimikai izmok mozgásának gátlása csak 4-5 hónapig tart (7,15,16). Toxin ellenes antitest képződés előfordulhat, különösen nagy dózisok (nem kozmetológiai indikációban) és gyakori alkalmazás esetén (7), ezek nem feltétlenül okoznak hatástalanságot. Allergiás reakciót is leírtak, bár ritkán fordul elő a modern, nagy tisztaságú készítményekkel, és nem minden esetben volt egyértelmű, hogy a toxin, vagy az (fiziológiás sóoldattól eltérő) oldószer okozta azt (7).



1. ábra

Botulinum toxin neurotoxikus hatásmechanizmusa

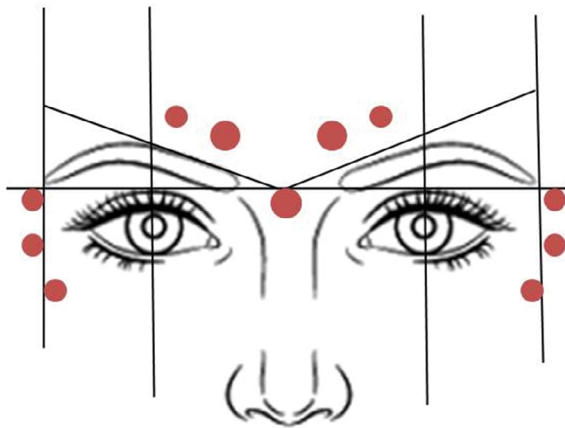
A-típusú botulinum toxin előkészítése kezelés előtt

A termékek liofilizált, vagy vákuum szárított toxint tartalmaznak, az injekciózásra alkalmas toxin elkészítése szintén az alkalmazási előírás szerint történik, az oldószer 0,9%-os fiziológiás sóoldat. A készítmények többnyire már feloldás előtt is, de feloldást követően mindenképpen hűtést igényelnek (hűtőszekrényben 2-8° C), biztosítani kell a feloldáshoz használt sóoldat megfelelő hőmérsékletét is. A standard hígítási arányok szintén rögzítve vannak az egyes termékek alkalmazási előírásában. Dysport® esetében az 500 E botulinum toxint tartalmazó üvegcséhez 2,5 ml, 300 E ampullához 1,5 ml 0,9%-os fiziológiás sóoldatot adunk, hogy a kívánt koncentrációt (20E/0,1ml) elérjük, ettől való eltérés csak axilláris hiperhidrózis esetén javasolt (fecskendőben tovább hígítás kétszeresére), illetve az egy szűrési pontba nagyon kis mennyiségű toxin tervezett beadásához jön szóba. Vistabel® esetében 1,25 ml fiziológiás sóoldatot adunk az 50 E onabotulinumtoxint tartalmazó üveghez, hogy a szükséges, 4 E/0,1 ml koncentrációt kapjuk. BOTOX® esetében hígítási táblázat szerepel az alkalmazási előírásban 1,25-20 BU/0,1 ml hígításhoz. A standard hígítástól való eltérés esetén figyelembe kell venni, hogy az egy szűrési pontba beadott kevesebb volumen biztonságosabb. Túlhígítás esetén ugyanakkora dóziszú toxint nagyobb volumennel tudunk beadni, melynek következtében a toxin diffúziója nő, esetleges nem kívánt mellékhatást eredményezve. A toxin terjedése a szövetekben függ a beadás technikájától, pl. erős nyomással adott

injekció, vagy túl mélyre, a csont közelébe adott injekció esetén a toxin könnyebben elérhet olyan izmokat, amelyek nem a kezelés célpontjai. A feloldódást óvatos mozgattal lehet segíteni, nem szabad rázni. Átlátszó oldatot kell kapunk. A feloldott készítmény az alkalmazási előírások szerint 4-24 órán belül felhasználandó, de stabilitásukat ennél hosszabb ideig is megőrzik (17,18). Az injekció beadásához inzulinos, vagy egyéb, kívánt dozírozásnak megfelelő beosztással ellátott, általában maximum 1 ml ürtartalmú fecskendő használatos, 30-31 G tűvel. Népszerűek a „no waste” veszteségmentes és az adagolást könnyítő, adott dózissnál kattánót adó fecskendők. Az ampullából való felszíváskor vigyázzunk arra, hogy ne csorbuljon a tű hegye, amennyiben a tű a fecskendőhöz rögzített.

A botulinum toxin kezelés indikációi

A neurológiai gyakorlatban disztóniákban és spaszticitással járó kórképekben alkalmazzák a készítményt. Magyarországon a botulinum toxin A blefarospasmus, hemifaciális spasmus és társuló fokális disztóniák, idiopátiás rotációs cervikális disztóniák, gyermekkori spasztikus cerebrális parézis, valamint sztrók, illetve traumás agysérülés utáni felső végtagi-, vagy bokaizületi fokális spaszticitás kezelésére van törzskönyveztve, onabotulinum toxin indikációs köre pedig krónikus migrén és hólyag spaszticitás kezelésére is kiterjed. Hazánkban az onabotulinum toxin bőrgyógyászati-, kozmetológiai indikációban jelenleg a homlok-, glabella ráncok és szarkalábak (Vistabel®), valamint axilláris hiperhidrózis (Botox®) csökkentésére,



2. ábra

Abobotulinum toxin standard glabella és szemkörnyéki szűrési pontok

az abobotulinum toxin (Dysport®) a glabella és szemkörnyéki ráncok, illetve az axilláris hiperhidrózis kezelésére van törzskönyvezve. Off-label indikáció lehet az arc közép-és alsó harmadának, illetve a nyak területének botulinum toxin kezelése. Az esztétikai beavatkozások során alkalmazott dózisek akár nagyságrendileg is eltérhetnek a neurológiai indikációban használatos dózisektől.

Törzskönyvezett indikációk a bőrgyógyászatban

Glabella botulinum toxin kezelése

Az alkalmazási előírás abobotulinum toxin esetén öt szűrési pontot javasol, 2-2 injekció a musculus corrugatorokba és 1 a musculus procerusba (2. ábra) (10 DU/ szűrési pont). A praxis gyakorlatban a szűrési pontok száma, elhelyezése és a dózisek is gyakran eltérnek a standard-tól a páciens mimikai izomzatától és a kívánt hatástól függően. Klinikai vizsgálatban Monheit és munkatársai 20, 50 és 75 DU glabella összdózist placeboval hasonlítottak össze. Összességében az 50 egységet (DU) találták ideálisnak, 75 DU nem bizonyult hatékonyabbnak. 20 DU nem volt elég a kellő hatáshoz (19). Más vizsgálatok férfiak esetében kisebb hatékonyságot írtak le 50 DU esetében (13). Onabotulinum toxin alkalmazási előírásában a m. corrugator supercilii középső részének szúrását javasolják, általában ebben a régióban 10-30 BU a szokásos dózis (14). Az anatómiai területek könnyebben azonosíthatóak a szemöldök erőteljes ráncolása közben történő megfigyeléssel, illetve kitapintással. Injekciózás előtt a hüvelyk- vagy a mutatóujjat szorosan a szemgödör pereme alá kell helyezni, hogy megelőzzük a szemgödör pereme alá történő terjedést. A szemhéj ptózis veszélyének csökkentése érdekében, nem adható az injekció a levator palpebrae superioris izom közelébe. Az injekciót a musculus corrugator középső részébe kell beadni, legalább 1 cm-rel az orbita pereme felett. A kezelés hatékonyságának ellenőrzésére a 4 pontos „glabella ránc klinikai súlyossági score” alkal-

mazható (20). Glabella kezelésnél a legtöbb komplikáció megelőzhető helyes injekciós technikával. A felső szemhéj átmeneti ptózisa a leggyakoribb. Ennek oka lehet az orbita pereméhez túl közel, vagy túl mélyre (izom alá a csonthoz) adott injekció, melynek következtében a toxin elérheti a m. levator palpebrae-t. A túl nagy hígítás, - volumen, vagy túl nagy dózis fokozza a diffúziót. Nem ritka a m. levator palpebrae előzetesen fennálló relatív gyengesége, melyet a m. frontalis kompenzál, ilyenkor a szemöldök felett több ráncot láthatunk. Ehhez társulhat a felső szemhéj bőrének feleslege, megereszkedése. Ilyen esetekben a m. frontalis toxinnal történő elernyesztése kiiktatja annak emelő funkcióját, ennek szintén szemhéj ptózis lesz a következménye.

A szemhéj ptózis spontán megoldódik néhány hét alatt. Kezelésében szóba jön apraclonidine tartalmú szemcsepp, mely a m. tarsalis superior összehúzását okozva javíthat az állapotot, de irritációt okozhat (21,22). Szemhéj ptózis esetén medialis és lateralis a pillasor felett közvetlenül adott minimális mennyiségű toxin javíthatja az állapotot (23).

A szemöldök leeszkedése a m. frontalis azt felfelé húzó funkciójának kiesése következtében alakulhat ki. A frontalis izom alsó szakaszának rostjait elérheti a toxin, ha a m. corrugatorok medialis pontjaiba túl nagy dózist adunk, vagy a corrugator izom felett, túl fent, vagy túl felületesen szúrunk. A szemhéj ptózistól való félelem, és az orbita peremétől minimum 1 cm-es távolság betartására való törekvés következtében előfordulhat a corrugator feletti, frontalis izmot érintő injekciózás.

Előfordulhat, hogy a kezelés következményeként periorbitális ödéma alakul ki, ez a m. orbicularis oculi bénítása által okozott nyirok pangás következménye. Fontos a kezelés előtt alaposan megvizsgálni a szemkörnyéket és rákérdezni a betegnél pajzsmirigybetegségről, ödémahajlamra (24).

A fenti, nemkívánt hatások elkerülése érdekében érdemes az alacsonyabb választható dózist alkalmazni, kerülni a túlhígítást, a toxint intramuszkulárisan kell beadni és a páciens figyelmét fel kell hívni a nyomkodás, masszázs mellőzésére kezelés után. Ha a szemöldök (főleg laterális része) ugrik fel (“Mephisto hatás”), az könnyen korrigálható a szemöldök laterális része fölé adott kis dózisú botulinum toxinnal.

Laterális kantális vonalak (szarkalábak) botulinum toxin kezelése

Szem melletti laterális kantális ráncok esetén abobotulinum toxin (ABO) injekciót laterálisan (a bőrrel 20-30°-os szöveget bezárva) és közvetlenül a bőrfelszín alá kell beadni az alkalmazási leírás szerint. Minden injekciós pontnak az orbicularis oculi izom külső részére kell esnie, min. 1 cm-re az orbitális peremtől 3-3 szűrési pontban (10-10-10 DU) (2. ábra). ONA szokásos dózisa ebben az indikációban 8-20 BU oldalanként (14). Az anatómiai pontok könnyebben beazonosíthatók, ha maximális mosoly esetén figyelik meg és kitapintják azokat. Ügyelni kell arra, hogy az injektálás ne a zygomaticus major és- minor izmokba

történjen, hogy megelőzhető legyen a száj félrehúzódása (féloldali lefittyedése) és aszimmetrikus mosoly kialakulása. A mellékhatások jelentős része elkerülhető helyes technikával. Nem kívánt hatás lehet a mosolygás nehezítettsége, arcbénulás, aszimmetrikus mosoly, melynek oka, hogy az alsó pontba adott toxin eléri a m. zygomaticus minort és -majort. Elkerüléséhez az alsó pont szúrásánál viszonylag felül és felületesen kell maradni, az alsó pontba kisebb dózis adása, vagy akár ennek a szúrási pontnak a mellőzése is szóba jön, főleg azoknál a pácienseknél, akiknél kisebb hely áll rendelkezésre periorbitalisan ahhoz, hogy elegendő távolságban maradjunk a m. zygomaticus minortól és -majortól. Periorbitalis ödéma megelőzése céljából a nagy dózisok kerülendők. Nyomkodás, masszázis egy hétig nem javasolt kezelés után.

Homlok ráncok botulinum toxin kezelése

Magyarországon a Vistabel® a maximális szemöldökfelhúzáskor látható homlokráncok (mérsékeltől súlyos fokúig terjedő állapota, amikor az arcon lévő ráncok súlyossága jelentős pszichés hatással van a felnőtt betegre) kezelésére törzskönyvezett. Dysport® esetén a homlok ráncok kezelése nincs a törzskönyvezett indikációk körében, bár széles körben alkalmazzák világszerte. Felületes injekciózást javasolnak, körültekintően, kerülve a túlinjekciózást, a szemöldök leereszkedésének veszélye miatt. A szúrási pontokat egyénileg célszerű meghatározni a mimika mellett megfigyelhető izom aktivitástól függően. Az alkalmazott dózisok egyénileg szintén jelentősen különbözhetnek, általában 10-20 BU, illetve 30-60 DU kerül beadásra ebbe a régióba.

Axilláris hiperhidrózis botulinum toxin kezelése

Bár a hónalji izzadás a hőszabályozási rendszer része, bizonyos esetekben jelentősen ronthatja az életminőséget. Axilláris hiperhidrózis kezelése előtt Minor teszttel jól láthatóvá lehet tenni, hogy hol termelődik legnagyobb mennyiségben a verejték. 1 % jódos- pl. Lugol oldattal bekenjük a kezelendő területet, majd száradás után beporozzuk keményítővel. Izzadás esetén a keményítőben lévő amilóz a jóddal reakcióba lép, melynek eredménye sötétkekes-barnás színreakció. A Minor tesztet – annak nehezítése, körülményessége és időigénye miatt – a mindennapi gyakorlatban kevesen használják. Megfigyelés alapján a fokozottabban verejtékező területet (vagy esetleg annál kissé nagyobb) kijelölünk és egyenlő nagyságú területekre osztjuk, vagy kijelölünk szúrási pontokat, hónaljanként 10-20 pontot. A beadandó, már felhígított anyagmennyiséget annyifelé osztjuk, ahány pontot kijelölünk. Hónalji izzadás esetében dupla hígítást javasolnak a mimikai ránckezelésnél alkalmazottnál képest (25,26). Az injekciókat nagyon felületesen, intradermalisan kell adni, papulákat létrehozva. Hónaljanként az ajánlott dózis: általában 50-150 BU, illetve 100-200 DU (25,26,27).

„Mikrobotox”, „Mezobotox”

A mikrobotox vagy mezobotox a finom ráncok, bőrtextúra javítására bevezetett technikai eljárás. Alkalmazásával a bőr minőségének javulása érhető el, hatására a póru-

sok méretének csökkenése, a faggyútermelés mértékének csökkenése tapasztalható (28). A mezobotox más, hagyományos esztétikai beavatkozásokkal és más orvos-esztétikai eljárásokkal jól kombinálható. A beavatkozás során az anyagot nem az izomba adjuk, hanem intradermalisan, illetve szubdermalisan juttatjuk a bőrbe az úgynevezett „microdroplet technikával”, amely a kezelendő terület nagyságától függően akár száz szúrási pontot is jelenthet. Mezobotox kezelés során az oldat túlhígított formáját alkalmazzuk (pl. 20-28BU/ml) a szúrási pontokat 0,8-1 cm-es távolságra helyezük el egymástól (29).

Nem törzskönyvezett indikációk

Az alkalmazási előírásban nem szereplő indikációkban való toxin kezelésre is egyre nagyobb az igény a páciensek részéről, a módszerek, dózisok ezekben az indikációkban is egyre szofisztikáltabbak, egyre több forrás érhető el ezekkel kapcsolatban. Az alábbi kezelések leírása pusztán áttekintés, a szerzők nem bátorítanak senkit ezen kezelések végzésére.

- Szemöldök laterális részének emelése: m. orbicularis oculi felső-laterális részébe adott 2-3 injekció, pontonként 2-3 BU (4-6 BU/oldal), illetve 5-10 DU/oldal.
- „Bunny lines” (orrgyök két oldalán megjelenő ráncok) kezelésére 2-3 BU/oldal, 2,5-5 DU/oldal ajánlott.
- A m. orbicularis oris bizonyos rostjainak elernyesztésével az ajak kis mértékű kifordítása („lip lift”, „lip flip”) érhető el, így az kissé teltebbé tehető. Ez a beavatkozás nagyon népszerű azok körében, akik az ajak töltését nem szeretnék, de teltebb szájra vágnak. Az alkalmazott dózis lehet 1-2 BU/kvadráns, vagy 1-4 DU/kvadráns a vermilion határon szúrva.
- Perioralis ráncok kezelésére 1-2 BU/kvadráns, 1-2 DU/pont kvadránsenként 1-2 pontban ajánlott. A túl nagy dózis szájmozgási- (ivási-, evési-, beszéd-) nehezítettséget okozhat.
- „Gummy smile” kezelése esetén a m. levator labii superioris alaeque nasi orrszárny melletti szúrása történik (1-2 BU/oldal, 4-6 DU/oldal).
- Orrcsúcs emeléshez a m. depressor septi nasi megsűrűsödhet 2 BU, illetve 5-9 DU dózisban.
- Az ajakzug emelése érhető el a m. depressor anguli oris (DAO) kezelésével (2-5 BU, vagy 6-12 DU/oldal).
- „Nefertiti necklift vagy facelift” érhető el főleg a platysma rostjainak kezelésével a mandibulaív mentén, esetleg felette vagy alatta adott injekciókkal 2-3 BU vagy 5 DU/pont 3 pontban, vagy 1-2 BU/2-4 DU 3 pontban több sorban.
- M. masseter (esetleg m. temporalis) hipertrófia, bruxizmus kezelése lehetséges (4-5 BU vagy 10-15 DU/pont, 3-5 pontban).
- A behúzódo, „narancsbőrös” áll kezelésénél a m. mentalisba adható a BoNTA (összesen 3-10 BU, illetve 5-10 DU/pont, 2-4 pontba mélyen).
- Nyaki horizontális redők („nyaklánc vonalak”) kezelésére ajánlott dózis 1-2 BU vagy 3-5 DU/pont, max. 15-20 BU vagy 60 DU intradermalisan.

- A hosszanti irányú platysma redők az izom hyperaktivitás következményei. Szintén kezelhetők BoNTA-val (3-5 BU vagy 5-10DU/pont, 4-5 pont/redő, tehát 15 BU/redő vagy 30-35DU/redő).
- Dekoltázs finom ráncainak kezelése (nem összekeverendő az alvás okozta gyűrődési vonalakkal) 10-12 injekció, 3-5 BU vagy 7-10 DU/pont, 30-50 BU vagy 70-100 DU összesen, V-alakban.
- Tenyéri-talpi profúz izzadás kezelésére is szóba jön a BoNTA kezelés, tenyér területére szükséges dózis 50-150 BU/tenyér vagy 150-300 DU/tenyér intradermálisan adva 1-1,5 cm-enként elosztva. Talpra általában 50 BU vagy 150 DU dózis használatos. A tenyér és talp bőrének vastagsága miatt 30, vagy 26 G tű kell, kezelés közben cserélni kell. Erős lokális hűtés, de akár vezetési érzéstelenítés vagy szedáció is szükséges lehet.
- A homlok és hajas fejbőr fokozott izzadásának csökkentésére intradermálisan, egymástól 1-1,5 cm-re adott injekciókat javasolnak, pontonként 1-2 BU vagy 3-6 DU dózisban, területtől függően 50-100 BU-t, vagy 150-300 DU-t összesen (7,14).
- Egyéb testtájak botulinum toxin kezelésére jelen cikkben a szerzők nem térnek ki.

A botulinum toxin kezelés kontraindikációi

A botulinum toxin kezelés kontraindikációját képezik a terhesség, szoptatás, a neuromuszkuláris junkció zavarai és izomgyengeséggel járó kórképek (pl.: miaszténia gravisz, Eaton-Lambert szindróma), súlyos véralvadási zavar, a kezelendő terület gyulladása, fertőzése, a készítmény bármely ismert összetevője iránt ismert túlérzékenység (botulinum toxin, humán albumin), illetve bizonyos gyógyszerinterakciók (aminoglikozid: kérdéses, botulizmusban fokozza az izomgyengeséget (30), klorokvin, hidroxiklorokvin: gátolja a toxin kötődését és internalizációját (31)).

Lehetséges mellékhatások

Általánosságban elmondható, hogy a bőrgyógyászati-, esztétikai indikációjú botulinum toxin kezelések nagyon biztonságosak és a legtöbb mellékhatás megfelelő technikával és a dózis átgondolt megválasztásával elkerülhető. Megkülönböztetünk átmeneti, benignus mellékhatásokat, illetve potenciálisan súlyos, szisztémás mellékhatásokat.

Az átmeneti, benignus mellékhatások között megemlítendőek az injekció okozta mellékhatások, mint hematoma, fájdalom, ödéma az injekció beadásának helyén, átmeneti fejfájás, fertőzések. Ide sorolhatóak a toxin okozta, ugyancsak átmeneti mellékhatások, szemhéj-, vagy szemöldök ptózisa, szemöldök laterális szélének „felugrása”, szemhéj ödéma, diplopia, az antagonisták túlsúlyából eredő arckifejezés változás, aszimmetria. A fényképes dokumentáció nagyon fontos a vélt- és valós mellékhatások elkülönítése szempontjából.

A potenciálisan súlyos/szisztémás mellékhatások a botulizmus tüneteivel hasonlóak, mint szemszárazság, konjunktivitisz, akkommodációs nehézségek, szájszárazság,

gasztrointesztinális zavarok, diszfágia, rekedtség, légzési nehézségek. Ezekkel a mellékhatásokkal kozmetológiai indikációkban, törzskönyvezett toxinkészítmény esetén nem kell tartanunk, kialakulásukhoz nagyságrendekkel nagyobb dózis szükséges.

A kozmetológiai indikációban alkalmazott BoNTA számos klinikai vizsgálatban placeboval összevethető biztonságossági profilt mutatott (13,32) és ismételt kezelések során is biztonságosnak bizonyult (33,34). A páciensek elégedettsége több mint 10 év után sem csökkent rendszeres kezelése mellett (35).

A legjobb esztétikai hatás szempontjai

Mint minden esztétikai kezelésnél, a botulinum toxin kezelés esetén is alapfeltétel az alkalmazott termék ismerete, az anatómiai tudás és a helyes technika. Anatómiai szempontból az agonista és antagonisták mimikai izmok lefutásának és az általuk létrehozott ráncok jellemzőinek ismerete elsődleges. Az arc és nyak anatómiája, így a mimikai izmok tömege, lefutása, spaszticitása, működése egyéneknél eltérő, és ezeket az intraindividuális különbségeket a kezelés során figyelembe kell venni. Az izmokat (forszírozott) mimika közben meg kell figyelni és a szűrési pontokat, dózist is ennek megfelelően kell megválasztani. A tapasztalat nagyon fontos, nem csak az injekciózási technika, hanem a várható hatás felmérése és az optimális eredményhez szükséges kezelés megtervezése szempontjából. A páciens elvárása nagyon fontos szempont, sokan kéri a természetes hatást, az öregedés jeleinek enyhítését és nem teljes eltüntetését. Az „agyon-botoxozott”, mimikátlan „lárva” arc már nem divat. A páciens akkor lesz elégedett a kezelés eredményével, ha azt sikerül elérnünk, amit szeretne. Ha a páciensnek irreális elvárásai vannak, akkor ezt meg kell vele beszélni, bizonyos esetekben a kezelés elvégzését nem érdemes felvállalni.

Jó tanácsok kezelés előtt, közben és után

Mint minden esztétikai beavatkozás esetében, a páciens tájékoztatása (hatáskezdet, hatástartam, kezelés ára, várható eredmény, lehetséges mellékhatások) és beleegyező nyilatkozat aláírása elengedhetetlen. Fényképes dokumentációra szintén törekedni kell, a kezelés előtti állapot és esetleges aszimmetria rögzítésére. Botulinum toxin kezelésekre általában nem szükséges érzéstelenítés, kivéve a tenyér- és talp hiperhidrózis kezelését. A csonthátyát lehetőleg egyik régióban se érintsük a tű hegyével. Kezelés után a kezelt terület erős vakarása, nyomkodása, arcmasszázs, kozmetikai nagy kezelés néhány napig, intenzív sport a páciens számára 1-2 napig kerülendő, erős hőhatást (szauna, gőzkabin) és az UV sugárzást szintén kerülni kell. Érdemes 2 héttel a kezelés után kontroll időpontot megbeszélni és ha szükséges, korrekciót végezni.

Lehetséges indikációk a jövőben

Újabb vizsgálatok több sejtípus esetén is leírták a botulinum toxin neurotransmitter felszabadulást moduláló

hatását, így valószínűleg a bőrben is többféle hatással számolhatunk, mint az a neuromuszkuláris junckcióra és kolinerg végződéseken kifejtett, eredetileg leírt hatással magyarázható (36). Néhány cikk beszámol botulinum toxin kezeléssel összefüggésben hipertrófiás heg javulásáról, posztoperatív hegburjánzás megelőzésének lehetőségéről, rozácea-, „flushing” javulásáról, posztzoszteres neuralgia-, pruritusz eredményes csökkentéséről (36). A fentiek kívül ígéretes lehet a botulinum toxin kezelés azokban a bőrbetegségekből, melyeket a verejtékezés ront, így hidradenitisz szuppuratívában, inverz pszoriázisban, Hailey-Hailey betegségben (36).

IRODALOM

- Schantz E. J., Jhonson E.A.: Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med.* (1997) 40(3), 317-327.
- Scott A.B.: Development of botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin.* (2004) 22(2), 131-133.
- Clark R. P., Berris C.E.: Botulinum toxin treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast Reconstr Surg.* (1989) 84(2), 353-355.
- Carruthers J. D., Carruthers J.A.: Treatment of glabellar frown lines with C.botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* (1992) 18(1), 17-21.
- Rohrich R. J., Janis J. E., Fagien S., Stuzin J. M.: The cosmetic use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg.* (2003) 112(5), 177-191.
- Kattimani V., Tiwari R. V. C., Gufran K. és mtsai.: Botulinum toxin application in facial esthetics and recent treatment indications (2013-2018). *J Int Soc Prev Community Dent.* (2019) 9(2), 99-105.
- Walker T. J., Dayan S. H.: Overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2014) 7(2), 31-39.
- Hexsel D., Brum C., do Prado D.Z. és mtsai.: Field effect of two commercial preparations of botulinum toxin type A: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 67(2), 226-232.
- Karsai S., Raulin C.: Current evidence of the unit equivalence of different botulinum neurotoxin A formulations and recommendations for clinical practice in dermatology. *Dermatol Surg.* (2009) 35(1), 1-8.
- Flynn T. C.: Botulinum toxin-examining duration of effect in facial aesthetic applications. *Am J Clin Dermatol.* (2010) 11(3), 183-199.
- Chen S.: Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel).* (2012) 4(10), 913-939.
- Moy R. és mtsai.: Long-term safety and efficacy of a new botulinum toxin type A in treating glabellar lines. *Arch Facial Plast Surg.* (2009) 11(2), 77-83.
- Brandt F., Swanson N, Bauman L et al: Randomized-placebo-controlled study of a new botulinum toxin type a for treatment of glabellar lines: efficacy and safety. *Dermatol Surg.* (2009) 35(12), 1893-1901.
- Kontis T. C., Lacombe V. G.: *Cosmetic Injection Techniques.* 2nd ed. Thieme (2019). 13 p.
- Kassir R., Kolluru A., Kassir M.: Triple-blind, prospective, internally controlled comparative study between abobotulinumtoxin A and Onabotulinumtoxin A for the treatment of facial rhytids. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2013) 3(2), 179-189.
- Moffat C. E., Hayes W. G., Nyamekye I. K.: Durability of botulinum toxin treatment for axillary hyperhidrosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* (2009) 38(2), 188-191.
- Yang G. C., Chiu R. J., Gillmann G. S.: Questioning the need to use botox within 4 hours of reconstitution - A study of fresh vs.2 week-old botox. *Arch Facial Plast Surg.* (2008) 10(4), 273-279.
- Liu A, Carruthers A, Cohen JL. és mtsai.: Recommendations and current practices for the reconstitution and storage of botulinum toxin type A. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 67(3), 373-378.
- Monheit G., Carruthers A., Brandt F. és mtsai.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose. *Dermatol Surg.* (2007) 33(1), 51-59.
- Honeck P., Weiss C., Sterry W. és mtsai.: Reproducibility of a four-point clinical severity score for glabellar frown lines. *Br J Dermatol.* (2003) 149(2), 306-10.
- Wijemane S., Vijayakumar D., Jankovic J.: Apraclonidine in the treatment of ptosis. *J Neurol Sci.* (2017) 376, 129-132.
- Scheinfeld N.: The use of apraclonidine eyedrops to treat ptosis after the administration of botulinum toxin to the upperface. *Dermatol. Online J.* (2005) 11(1), 9.
- Kaynak-Hekimhan P.: Noncosmetic periocular therapeutic applications of botulinum toxin. *Middle East Afr J Ophthalmol.* (2010) 17(2), 113-120.
- Chang Y. S., Chang C.C., Shen J. H. és mtsai.: Nonallergic eyelid edema after botulinum toxin type A injection: case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* (2015) 94(38), 1610.
- Heckmann M., Ceballos-Baumann A. O., Plewig G.: Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med.* (2001) 344(7), 488-493.
- Naumann M, Lowe N. J.: Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* (2001) 323(7313), 596-599.
- Kontis T. C., Lacombe V. G.: *Cosmetic Injection Techniques.* 2nd ed. Thieme (2019) 37-73.
- Shah A. R.: Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size. *J Drugs Dermatol.* (2008) 7(9), 847-850.
- Wu W. T.: Microbotox of the lower face and neck: evolution of a personal technique and its clinical effects. *Plast Reconstr Surg.* (2015) 136(5), 92-100.
- Santos J. I., Swensen P., Glasgow L.A.: Potention of Clostridium botulinum toxin aminoglycoside antibiotics: clinical and laboratory observations. *Pediatrics.* (1981) 68(1), 50-54.
- Simpson L. L.: The interaction between aminoquinolines and presynaptically acting neurotoxins. *J Pharmacol Exp Ther.* (1982) 222(1), 43-48.
- Rubin M. G., Dover J., Glogau R. G. és mtsai.: The efficacy and safety of a new U.S. Botulinum toxin type A in the retreatment of glabellar lines following open-label treatment. *J Drugs Dermatol.* (2009) 8 (5), 439-444.
- Monheit G. D., Cohen J. L.: 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.* (2009) 61(3), 421-425.
- Cohen J. L., Schlessinger J., Cox S. E. és mtsai.: An analysis of the long-term safety data of repeat administrations of botulinum neurotoxin type A-ABO for the treatment of glabellar lines. *Aesthet Surg J.* (2009) 29(6), 43-49.
- Gubanova E. I., Panova O. S., Sanchez E. A. és mtsai.: Efficacy and safety of incobotulinumtoxin A for the treatment of platysmal bands of the aging neck: an open label, prospective pilot study. *J Drugs Dermatol.* (2013) 12(12), 1461-1466.
- Kim Y. S., Hong E. S., Kim H. S.: Botulinum toxin in the field of dermatology: novel indications. *Toxins (Basel).* (2017) 9(12), 403.

Érkezett: 2020.05.12.

Közlésre elfogadva: 2020 05.18.