



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>013/077</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

### Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie

Dr. Matthias Imhof, PD Dr. Maurizio Podda, Dr. Boris Sommer

#### A: Allgemein

1. Einleitung
2. Botulinumtoxin - Molekül
3. Wirkungsweise
4. Präparate
5. Dosisäquivalenz
6. Behandlungsvoraussetzungen
7. Rekonstitution
8. Wirkungsdauer und Wirkungsbeginn
9. Kontraindikationen
10. Nebenwirkungen
11. Therapieversagen
12. Spreading

## **B: Indikationen und Injektionspunkte**

### **I. On-label :** Glabella

### **II. Off-label:**

- Bewährte Indikationen:
- a. Stirn
  - b. Augenbrauenlift
  - c. Krähenfüße
  - d. Suborbitalregion
  - e. bunny lines
  - f. perioral
  - g. Mundwinkel
  - h. Kinn
  - i. Hals

- Seltene Indikationen:
- a. Gummy smile
  - b. Wangenfalten
  - c. Nasolabial
  - d. Nasenspitze

## **C: Literatur**

---

### **A: Allgemein**

#### **1. Einleitung**

Der Wunsch des Menschen nach Schönheit und Ästhetik ist keineswegs nur eine aktuelle Modeerscheinung, er zieht sich vielmehr durch alle Zeitalter und Kulturen. Bereits Platon beschreibt die zwei essentiellen Wünsche des Menschen, Gesundheit und Schönheit. Verbesserungen von Technik und Material im vergangenen Jahrhundert führten zu einer zunehmenden Verbreitung ästhetischer Eingriffe. Insbesondere nicht invasive, hautverjüngende ästhetische Maßnahmen gewinnen heutzutage weltweit zunehmend an Bedeutung.

Vor über 20 Jahren beschrieben Carruthers und Carruthers erstmalig die Anwendung von Botulinumtoxin A (BTX-A) zur Behandlung der Zornesfalte. [1-3]

Der Einsatz von BTX-A zu ästhetischen Zwecken hat das Behandlungsspektrum der ästhetischen Dermatologie und der gesamten ästhetischen Medizin in dieser Zeit revolutioniert und deutlich erweitert. Dabei haben sich die Behandlungsziele zunehmend ausgeweitet, aber auch verfeinert. [4]

Ging es anfangs einfach um die Minderung von Falten, verfolgt man inzwischen ein Gesamtkonzept, in dem die Harmonisierung des Erscheinungsbildes durch ein Gleichgewicht aus erhaltener Ausdrucksfähigkeit und der Korrektur störender Alterungserscheinungen angestrebt wird. Als ästhetisches Ziel rückt in letzter Zeit immer mehr ein natürliches, frisches und lebendiges Aussehen in den Vordergrund. Das Aussehen des Gesichtes beeinflusst die Selbstwahrnehmung, das Selbstwertgefühl und damit schließlich auch die Qualität sozialer Kontakte und zwischenmenschlicher Kommunikation. [5-7]

Ausgehend von der ersten Anwendung in der Glabellaregion werden heutzutage weitgehend alle Regionen im Gesicht erfolgreich mit BTX-A behandelt. Zunehmende Erfahrungen mit der Behandlung des mittleren und unteren Gesichtsdrittels sowie der Halsregion führten dazu, dass heute die meisten Patienten gleichzeitig im Bereich mehrerer Areale behandelt werden. Auch Kombinationstherapien mit Fillern haben sich erfolgreich etabliert. An Stelle isolierter Faltenbehandlungen sind Gesamtkonzepte für mehrere Gesichtsbereiche getreten. [8-11]

In den Statistiken der letzten Jahre bis einschließlich 2011 steht die Injektion von BTX-A an der Spitze aller ästhetischen Eingriffe. Im Jahr 2011 wurden in den USA 2,62 Millionen Behandlungen erfasst, was einer Zunahme von über 3920% gegenüber dem Jahre 1997 entspricht. [Statistik unter [www.surgery.org](http://www.surgery.org)]

Vorliegenden Studien zur Faltenbehandlung mit BTX-A demonstrieren, dass die Behandlung sowohl kurz- als auch langfristig als sicher und wirksam eingestuft werden kann. [12-15]

Die veröffentlichten Daten zur Patientenzufriedenheit demonstrieren einen hohen Grad an Zufriedenheit mit der Behandlung. [16-18] Die Zufriedenheit mit der Behandlung steigt sogar, wenn mehrerer Areale in einer Sitzung behandelt werden. [19]

## 2. Botulinumtoxin – Molekül

Das native Botulinumtoxin ist ein Stoffwechselprodukt des Bakteriums *Clostridium botulinum*. Es stellt einen hochmolekularen Komplex dar und enthält zusätzlich zu dem paralytisch wirkenden Neurotoxin (150 kDa) auch andere nicht toxische Proteine bakteriellen Ursprungs. Diese Proteine, auch Komplex- oder Hüllproteine genannt, bilden zwei Gruppen: Hämagglutinine und Non-Hämagglutinine.

Insgesamt sind 7 unterschiedliche, aber strukturell sehr ähnliche Typen von Botulinumtoxin bekannt (Typ A, B, C, D, E, F, G). Sie unterscheiden sich in ihrer Wirkungsstärke und Wirkungsdauer. Typ A verfügt über die stärkste Potenz und längste Wirkungsdauer. [20] In der ästhetischen Medizin kommt ausschließlich Typ A zur Anwendung.

Die Zusammensetzung des Botulinum Neurotoxin Typ A-Komplexes (Neurotoxin + Komplexproteine) variiert insbesondere im Anteil der Komplexproteine. Neurotoxin Typ A-Komplexe mit Molekulargewichten von 300, 600 und 900 kDa sind bekannt. [21] Der 900 kDa-Komplex besteht aus dem Neurotoxin, einem Non-Hämagglutinin (120 kDa) und vier Hämagglutininen (à 17–52 kDa). [22] Zudem gibt es ein Botulinum Neurotoxin Typ A, das keine begleitende Komplexproteine enthält. [23,24]

Bei dem eigentlich paralytisch wirkendem Neurotoxin handelt es sich um ein 150 kDa schweres Protein, welches aus einer leichten L-Kette (light chain) von 50 kDa, die eine Bindungsstelle für Zink besitzt, und einer schweren H-Kette von 100 kDa (heavy chain) besteht. Beide Proteinketten sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. Das Neurotoxin wird von den Bakterien primär als einkettiges Protein produziert. Erst durch das „Nicking“ durch bakterielle Proteasen wird ein Stück von 10 Aminosäuren aus der Peptidkette herausgeschnitten und die entstehenden zwei Polypeptidketten werden durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden.

### 3. Wirkungsweise

BTX-A hemmt die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin und bewirkt somit eine Blockade der Impulsübertragung vom Nerv zum Muskel.

Der genaue Wirkmechanismus von Botulinum Neurotoxin Typ A ist komplex. BTX-A bindet an Rezeptoren an der präsynaptischen Membran cholinergischer Neurone und wird nach der Exozytose von Acetylcholin durch eine rezeptorvermittelte Endozytose in die Nervenendigung aufgenommen. Nach der physiologischen Ansäuerung des Vesikelinhaltes gelangt der enzymatisch wirksame Teil des Toxins ins Zytosol und spaltet SNAP-25. Dadurch wird die weitere Neurotransmitterfreisetzung verhindert, weil der SNARE-Fusionskomplex (soluble n-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) nicht mehr funktionstüchtig ist.

Diese Wirkweise von BTX-A kann man als einen vierstufigen Prozess beschreiben: [25]

#### a. Bindung

BTX-A bindet über den carboxyterminalen Teil der schweren Kette an Gangliosid-Akzeptormoleküle (GT1b) auf der präsynaptischen Membran cholinergischer Nervenendigungen. [26]

Für die Aufnahme des Toxins in das Neuron ist ein weiterer Rezeptor erforderlich – das membranständige Vesikelprotein SV2. Erst bei Depolarisation des Neurons und Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt wird dieser Rezeptor für Botulinum Neurotoxin Typ A zugänglich. Während der Fusion von Zell- und

Vesikelmembran gelangt der luminaire Anteil des synaptischen Vesikelproteins SV2 an die Zelloberfläche. [27, 28]

### **b. Internalisierung**

BTX-A, das bis dahin über die Gangliosid-Bindung an der präsynaptischen Zellmembran fixiert ist, bindet nun mit hoher Affinität an SV2 und wird durch nachfolgendes Wiedereinstülpen der Zellmembran (Endozytose) in die Nervenendigung aufgenommen. [27, 28]

### **c. Translokation**

Der Inhalt des Neurotransmittervesikels wird durch eine Protonenpumpe angesäuert. Dadurch ändert sich die Konformation von BTX-A: Der aminoterminele Teil der schweren Kette des Neurotoxins bildet eine Pore in der Vesikelmembran, die Disulfidbrücke des Neurotoxins wird gespalten und die leichte Kette des Neurotoxins gelangt durch die Pore in das Zytosol.

### **d. Proteolytische Wirkung**

Die leichte Kette von BTX-A fungiert als Zink-Endoprotease und spaltet proteolytisch und spezifisch das Zielprotein SNAP-25, einen Bestandteil des SNARE-Fusionskomplexes. [29]. Die Spaltung von SNAP-25 verhindert die Fusion des acetylcholinhaltigen Vesikels mit der Membran und damit die Freisetzung von Acetylcholin aus den cholinergen Nervenendigungen. Dies führt zur schlaffen Lähmung der betroffenen Muskulatur.

Das Neurotoxin wird im Folgenden durch Proteasen abgebaut. Das für die Exozytose notwendige Fusionsprotein SNAP-25 wird neu gebildet, sodass die Nervenenden ihre Funktionen etwa 3 Monate nach der Denervierung durch BTX-A wiedererlangen. Bis zur Neubildung von SNAP-25 erfolgt die Remission der Synapse über ein kollaterales Aussprossen („Sprouting“) des Axons mit Bildung neuer Nervenendigungen. Diese bilden sich nach Synthese von SNAP-25 in der denervierten Synapse graduell zurück. [30]

## **4. Präparate**

In der ästhetischen Medizin finden in Deutschland ausschließlich Botulinumtoxine des Serotyp A ihre Anwendung. Zulassung für die Behandlung der Glabellafalten haben folgende Produkte:

Azzalure®, Bocouture® und Vistabel® (alphabetisch geordnete Aufzählung). Für andere ästhetische Indikationen besteht für keines der Produkte eine Zulassung, hierbei handelt es sich um einen sogenannten „Off-Label-Use“.

Identische Zubereitungen des Wirkstoffes liegen für neurologische Indikationen folgendermaßen vor:

Azzalure® entspricht Dysport®, Bocouture® entspricht Xeomin® und Vistabel® entspricht Botox®. In der anglo-amerikanischen Literatur werden zudem folgende Termini verwendet: AbobotulinumtoxinA entspricht Azzalure®/Dysport®, IncobotulinumtoxinA entspricht Bocouture®/Xeomin® und OnabotulinumtoxinA entspricht Vistabel® /Botox®.

Die Dosisangaben der drei Präparate beziehen sich auf Ihre biologische Aktivität und werden in biologischen Einheiten (E) bzw. in Mouse Units (MU) angegeben (1 E = 1 MU). 1 E entspricht der Menge an Toxin, die 50% einer Gruppe von weiblichen Swiss-Webster-Mäusen von 18-20 g Körpergewicht tötet (LD 50). Die Einheiten werden entsprechend der Hersteller für Azzalure® als Speywood U, für Bocouture® als Merz U und für Vistabel® als Allergan U angegeben.

Alle drei Präparate haben sich bei der Behandlung der Glabellafalten in der Literatur als wirksam und sicher dargestellt. (Azzalure® [31-39], Bocouture® [40,41], Vistabel [15, 42-50]). Die Effektivität und Sicherheit konnte auch für Langzeitbehandlungen nachgewiesen werden. [14, 15, 36, 48] Zunehmend erscheinen für alle 3 Präparate Publikationen über kontrollierte Studien bezüglich Behandlungen von Stirnfalten [51-55] und „Krähenfüße“ mit BTX-A. [56, 57] Auch seltenere Indikationen gewinnen in der Literatur an Bedeutung. [58]

Die einzelnen Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Präparate sind in Tabelle 1 aufgezeigt.

	<b>Azzalure®</b>	<b>Bocouture®</b>	<b>Vistabel®</b>
<b>Hersteller/ Vertrieb</b>	Galderma Lab. GmbH, Düsseldorf	Merz Pharmaceuticals, Frankfurt	Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland
<b>Zulassung</b>	2006 als Dysport 2009 als Azzalure	2009 Deutschland	2006 Deutschland
<b>Wirkstoff</b>	BTX-A	BTX-A	BTX-A
<b>Begleitstoffe</b>	Albumin 0,125 mg Lactose 2,5 mg	Albumin 1 mg Sucrose 4,7 mg	Albumin 0,5 mg NaCl 0,5 mg
<b>Gesamtprotein</b>	ca. 4,35 ng /500 U	ca. 0,6 ng/100 U	ca. 5 ng /100 U

<b>Vergleich der Wirkstärken (ca.)</b>	1:2,5	1	1
<b>Wirkmechanismus</b>	SNAP 25	SNAP 25	SNAP 25
<b>zugelassene Indikationen</b>	Glabella-Falte bei Patienten mit erheblicher psychologischer Belastung	Glabella-Falte bei Patienten mit erheblicher psychologischer Belastung	Glabella-Falte bei Patienten mit erheblicher psychologischer Belastung
<b>Darreichungsform</b>	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
<b>Packungsgröße</b>	125 Speywood U/Vial	50 Merz U/Vial	50 Allergan U/Vial
<b>Verdünnung</b>	0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl

Tab. 1 Botulinumtoxin A-Präparate mit Zulassung in Deutschland (alphabetische Reihenfolge; Quelle: aktuelle Fachinformation der genannten Präparate sowie [59-62])

## 5. Dosisäquivalenz

Die Einheiten der unterschiedlichen Präparate sind nicht identisch. Während in der Literatur bezüglich der Einheiten ein Vergleichsfaktor zwischen Bocouture®/Xeomin® und Vistabel®/Botox® von ca. 1:1 angegeben wird [41, 63, 64], beträgt dieser zwischen Vistabel®/Botox® und Azzalure®/Dysport® nach aktuellem Kenntnisstand ca. 1:2,5. [55, 65, 66] Daraus ergibt sich, dass ca. 1 Einheit Bocouture® (1 Merz U) sowie ca. 1 Einheit Vistabel® (1 Allergan U) jeweils ca. 2,5 Einheiten Azzalure® (2,5 Speywood U) entsprechen. Daher ist bei der Applikation der Produkte und bei der allgemeinen Literaturangabe unbedingt darauf zu achten, auf welches Präparat sich die Dosisangaben beziehen.

## **6. Behandlungsvoraussetzungen**

### **a. Beratungsgespräch und Patientenaufklärung**

Im Beratungs- und Aufklärungsgespräch werden die Grundlagen für den Behandlungsverlauf und -erfolg sowie für den Aufbau einer langfristigen Arzt-Patienten-Beziehung gestellt. Daher ist es sinnvoll, gerade bei der ersten Konsultation ausreichend Zeit einzuplanen. Hierbei stehen die Eruiierung des Patientenwunsches und die gemeinsame Festlegung des „ästhetischen Zieles“ im Vordergrund.

Der Begriff „ästhetisches Ziel“ stellt die Zusammenführung von Patientenwunsch mit seinen Erwartungen, Behandlungsmöglichkeiten und realistisch erreichbaren Behandlungszielen dar. Dem Arzt kommt dabei eine beratende und führende Funktion zu. Durch Erreichen einer realistischen Erwartungshaltung kann die Compliance und Zufriedenheit gesteigert werden. Nach Erstellung eines Gesamtbehandlungsplanes kann das definierte „ästhetische Ziel“ entsprechend umgesetzt werden. Hierbei ist immer auf ein ganzheitliches Konzept unter Einbeziehung möglicher Kombination- oder Alternativbehandlungen zu beachten. [67]

### **b. Fotodokumentation des Ausgangsbefundes**

Diese ist bei ästhetischen Behandlungen aus forensischen Gründen unerlässlich. Dabei geht es nicht um die Gewinnung von Fotomaterial zu Demonstrationszwecken erfolgreich behandelter Fälle (Vorher-Nachher-Bilder). Wichtig ist vielmehr die Dokumentation des individuellen Ausgangsbefundes, um den Patienten den Behandlungserfolg im Verlauf bildlich darzustellen.

Hierdurch kann zudem die ärztliche Patientenführung vereinfacht werden, zumal Patienten oftmals ihren Ausgangsbefund nicht mehr in Erinnerung haben. [67]

### **c. Schriftliche Einwilligung des Patienten**

Die schriftliche Einwilligung sollte die Wirkungsweise von Botulinumtoxin A, den Behandlungsablauf, die Wirkungsdauer samt Wirkungseintritt, die Kontraindikationen, mögliche Nebenwirkungen, Verhaltensmaßnahmen nach der Behandlung, Informationen über Behandlungsalternativen sowie den Hinweis auf einen „Off-label-use“ beinhalten.

## **7. Rekonstitution**

Gemäß der jeweiligen Produktinformation sollte folgendermaßen vorgegangen werden: [68-70]

Azzalure® (125 Speywood U) ist mit 0,63 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) – Injektionslösung zu rekonstituieren. Dies ergibt eine klare Lösung die 125 Speywood-



Einheiten des Wirkstoffes bei einer Konzentration von 10 Einheiten pro 0,05 ml der rekonstituierten Lösung enthält. Die Rekonstitution ist in Übereinstimmung mit den Regeln der guten Herstellungspraxis, insbesondere im Hinblick auf die Asepsis, durchzuführen.

Bocouture® (50 Merz U) wird vor dem Gebrauch in 1,25 ml steriler, konservierungsmittelfreier 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung gelöst, so dass 0,1 ml 4 Einheiten enthält. Rekonstitution und die Verdünnung sollten unter Einhaltung der Standardbedingungen erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die aseptische Handhabung. Bocouture® darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung, die entsprechend den genannten Anweisungen hergestellt wurde, eine Trübung zeigt oder Ausflockungen oder Partikel enthält

Vistabel® (50 Allergan U) wird mit einer 0,9%-igen konservierungsmittelfreien Natriumchloridlösung zur Injektion rekonstituiert. Es sind 1,25 ml der 0,9%-igen Natriumchloridlösung aufzuziehen, um eine rekonstituierte Injektionslösung mit einer Konzentration von 4 Einheiten pro 0,1 ml zu erhalten. Nach der Rekonstitution ist die Injektionslösung vor Anwendung visuell zu prüfen. Es darf nur eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung ohne Partikel verwendet werden.

Die jeweils rekonstituierte Injektionslösung kann durch den Gummistopfen des Vials mit einer etwas größeren Nadel (26 Gauge) entnommen werden. Zur Injektion wird dann eine feinere 30 oder 32 Gauge Kanüle aufgesetzt. Alternativ kann nach Entfernen des Gummistopfens die Lösung auch direkt aus dem Vial entnommen werden. Die am häufigsten empfohlenen Spritzen sind 1,0 bzw. 0,3 ml Insulinspritzen mit bereits integrierten 30 Gauge Kanülen (z.B. Omnican® 40 oder B+D Microfine®). Die langjährige klinische Erfahrung zeigt, dass hierbei keine hygienisch bedingten Komplikationen auftreten. Folgende Dinge sollten bei der direkten Entnahme jedoch beachtet werden:

- Kein Berühren der Glaswand mit der Kanülenspitze, da diese sonst stumpf und die Injektion anschließend schmerzhafter wird.
- Nach Entnahme sofortiger Wiederverschluss mit dem Gummistopfen.

Auf eine topische Anästhesie ist in aller Regel verzichtbar, da die Injektion durch Verwendung extrem feiner Nadeln sehr wenig schmerzhaft ist. Eventuell kann eine leichte Kühlung vorab sinnvoll sein. Nur in Ausnahmefällen sollten topische Lokalanästhetika zur Anwendung kommen, z. B. an besonders empfindlichen Stellen wie die Oberlippe. [71]

Zur Rekonstitution kann auch eine Kochsalzlösung mit dem Konservierungsstoff Benzylalkohol verwendet werden. [67] Insbesondere bei US-amerikanischen Kollegen stellt dies seit Jahren eine gängige Praxis dar (sog. „preserved saline“). Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass Injektionen mit Benzylalkohol-haltiger

Kochsalzlösung weniger schmerzhaft sind als mit einer Konservierungsstoff-freien Kochsalzlösung. [72]

## 8. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Wissenschaftliche Daten zum Wirkungseintritt von BTX-A liegen zunehmend vor. Die erste Wirkung tritt bereits 24-48 Stunden nach der Behandlung auf, der maximale Effekt ist in der Regel nach 3-10 Tagen zu erwarten. [73-76]

Die Wirkungsdauer von Botulinumtoxin A ist abhängig von einer adäquaten Dosierung, der Auswahl der korrekten Injektionspunkte sowie von individuellen Patientenegebenheiten. Studien über die Wirkungsdauer liegen insbesondere für die Behandlung der Glabellafalten vor. Diese belaufen sich auf eine Wirkungsdauer von 3-5 Monaten [37, 38, 40, 42]. Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass nach regelmäßigen 4-monatigen Injektionen über einen Zeitraum von 20 Monaten die Wirkdauer im Anschluss daran auf bis zu 6 Monaten gesteigert werden konnte. [15] Einige Studien haben versucht, die Wirksamkeit und Wirkungsdauer der verschiedenen Produkte untereinander zu vergleichen. Die Ergebnisse stellen sich kontrovers dar, so dass aktuell diesbezüglich keine eindeutige Beurteilung erfolgen kann. [66, 77, 78]

Die Wirkungsdauer für die Behandlung von „Krähenfüßen“ wird mit 3 Monaten angegeben [57], die der Stirnfalten mit 3-4 Monaten. [79, 80] Vergleichsstudien der einzelnen Produkte haben bezüglich der Wirkungsdauer ebenso widersprüchliche Ergebnisse ergeben, so dass in diesem Zusammenhang zur genauen Klärung weitere prospektive Studien mit großen Fallzahlen notwendig sind. [51, 80-82]

Studien über die Wirkungsdauer von BTX-A im mittleren und unteren Gesichtsdrittel liegen in der Literatur bisher nicht vor.

## 9. Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen sind folgende zu beachten: [68-70]

- Neuromuskuläre Erkrankungen wie Myasthenia gravis, Eaton-Lambert-Syndrom oder amyotrophe Lateralsklerose
- Entzündungen an den Injektionsstellen
- Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (allerdings gibt es in der Literatur Hinweise, dass 300 U BTX-A in der Schwangerschaft zu keinen Fehlbildungen führen [83])

Als relative Kontraindikation werden Koagulopathien und die Einnahme von Antikoagulanzen gesehen. Nach entsprechender Aufklärung eines erhöhten Risikos für Hämatome kann dennoch eine Behandlung mit Botulinumtoxin A erfolgen.

Leiden Patienten an einer Selbstwahrnehmungsstörung (z.B. Dysmorphophobie-Syndrom) oder haben überzogene Erwartungshaltungen sollte eine Behandlung mit Botulinumtoxin A vermieden oder nur nach sehr individueller Abwägung durchgeführt werden.

## 10. Nebenwirkungen

Allgemein gelten Behandlungen mit den Botulinumtoxin-Präparaten als nebenwirkungsarm. Es können wie bei jeder Injektion lokal Hämatome, Rötungen und Schwellungen an den Injektionspunkten auftreten. Die intramuskulären oder subkutanen Injektionen können zudem mit geringen Schmerzen verbunden sein. Vorübergehende Kopfschmerzen werden nur selten als Nebenwirkungen beobachtet sowie allergische Reaktionen nur in Einzelfällen berichtet.

Die häufigsten und meistens vermeidbaren Nebenwirkungen treten als Folge der eigentlichen pharmakologischen Wirkung der Botulinumtoxin-Präparate auf, indem es zu einer übermäßigen Entspannung der Zielmuskulatur oder zu einer unerwünschten Parese benachbarter Muskeln kommt. Dies ist insbesondere abhängig von der Höhe der Dosierung, der Menge des Injektionsvolumens, der korrekten Auswahl der Injektionspunkte sowie der richtigen Injektionstechnik. Die Häufigkeit dieser anwendungsbedingten Nebenwirkungen korreliert weitgehend mit der Erfahrung des Arztes. In diesem Zusammenhang können besonders bei Behandlungen der Stirnregion unerwünschte Nebenwirkungen in Form einer Augenbrauenptosis auftreten.

Toxische Nebenwirkungen der BTX-A-Präparate sind auf Grund der sehr hohen therapeutischen Breite nicht zu erwarten. Allerdings existieren aktuell für den Menschen keine LD<sub>50</sub>-Werte. Die letale Dosis für Menschen wird auf Grund von Versuchen an Affen auf etwa 3000 U Botox® i.m. (60 Ampullen Vistabel®) geschlossen. [84] Im Rahmen von neurologischen Behandlungen werden Dosierungen bis zu 1500 MU Dysport® sehr gut vertragen. [85]

## 11. Therapieversagen

Botulinumtoxin stellt biochemisch ein Protein dar und kann somit die Zielstruktur einer Antikörperbildung sein. Auf Grund einer Antikörperbildung kann es insbesondere nach wiederholten Injektionen zu einem Therapieversagen kommen. Bei der Behandlung von Patienten mit cervikaler Dystonie wurde in 2-5% ein

Therapieversagen beobachtet und neutralisierende Antikörper verantwortlich gemacht. [86-88] In der Behandlung ästhetischer Indikationen haben neutralisierende Antikörper bisher keine entscheidende klinische Relevanz [89-91]. Bei einer Untersuchung an mehr als 1700 Patienten, die mit Botulinumtoxin A an der Glabella behandelt wurden, konnten in keinem Fall Antikörper eruiert werden [91]. Lediglich in einzelnen Fallberichten wird die Bildung von neutralisierenden Antikörpern bei ästhetischen Indikationen beschrieben. [92-95]

Als allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung von Antikörper werden hohe Toxinmengen, kurze Injektionsintervalle (auch Boosterinjektionen) sowie hohe individuelle Empfindlichkeit des Immunsystems gesehen. [96] Inwiefern Komplexproteine die Induktion von Antikörpern beim Menschen hervorrufen, wird sich in Zukunft weisen. [97-99]

## **12. Spreading**

Für den klinischen Anwender stellt sich die Frage, inwiefern sich die drei BTX-A-Präparate unterschiedlich stark im Gewebe verteilen. In diesem Zusammenhang wurde in den letzten Jahren häufig die Bezeichnung „Diffusion“ verwendet, obwohl sich hierbei die biologischen Kriterien einer Diffusion nicht erfüllen. Daher sollte besser von einer Verteilung oder einem „spreading“ gesprochen werden. Eine zu großflächige Verteilung im Gewebe könnte das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen erhöhen. [100] Die Veröffentlichung der letzten Jahre haben das „Diffusionsverhalten“ der drei Präparate sehr unterschiedlich bewertet und kontrovers diskutiert. [101-111] Insbesondere spielt die Frage nach der Höhe des Vergleichsfaktors für die einzelnen Präparate hierbei eine wichtige Rolle. [102-104] Eine entscheidende Bedeutung für die Nutzung im klinischen Alltag wird bei Wahrung eines korrekten Vergleichsfaktors nicht gesehen. [112]

Dagegen hat das Rekonstitutionsvolumen („Dilution“) der jeweiligen Präparate und infolgedessen das Injektionsvolumen einen Einfluss auf die Verteilung von BTX-A im Gewebe. Diese nimmt mit höheren Injektionsvolumen zu. [113] Carruthers konnte allerdings nachweisen, dass unterschiedlich große Injektionsvolumen keinen Einfluss auf die Effektivität bzw. Ansprechrate haben. [114]

---

## **B: Indikationen und Injektionspunkte**

Alle Abbildungen und Behandlungsempfehlungen sind entnommen aus:

Sommer B, Bergfeld D, Sattler G. Konsensusempfehlungen zum Gebrauch von Botulinumtoxin A in der ästhetischen Medizin. JDDG 2007

Sommer B, Bergfeld D und die Referenten der DGBT (Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie e.V.). Kursunterlagen und Lehrmaterial zu den Zertifizierungskursen, [www.DGBT.de](http://www.DGBT.de), 2012

### I. On-label: Glabella

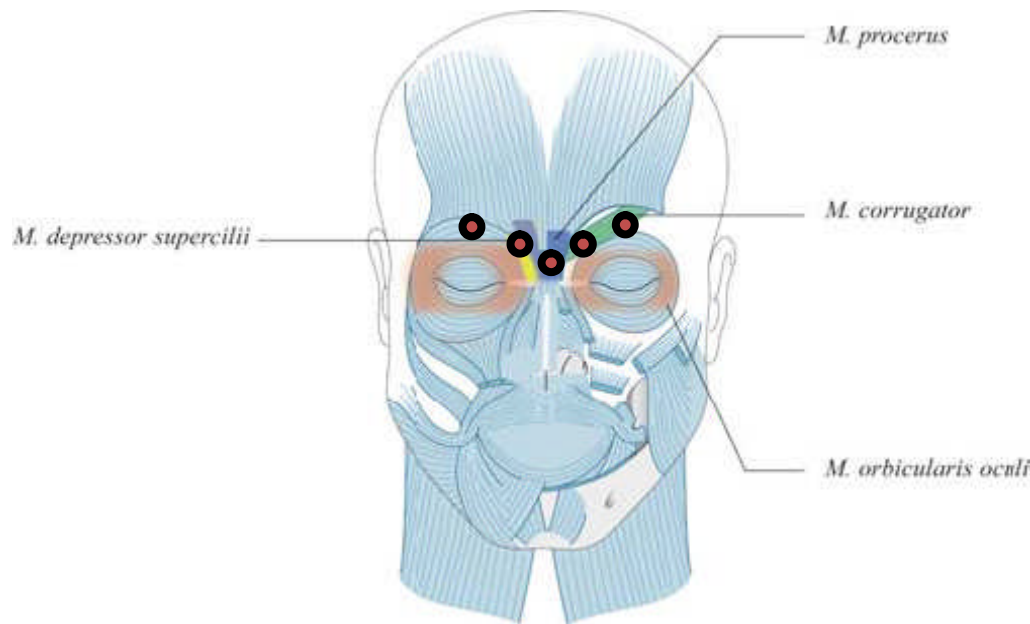
Die Behandlung der Glabellaregion („Zornesfalten“, vertikale Stirnfalten, vertical frown lines) war die erste ästhetische Indikation und stellt nach wie vor eine der häufigsten und bewährtesten Indikationen dar.

Indikation: Vertikale Linien im Bereich der Glabella: „Zornesfalten“, „Sorgenfalten“

Tabelle: Muskeln der Glabellaregion

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. corrugator supercilii (Corrugator)	Os frontale, Pars nasalis medial der Augenbraue	Galea/Haut in Höhe der Augenbrauenmitte	Brauendepressor: bewegt Augenbraue nach medio-kaudal
M. procerus (Procerus)	Os nasale und oberer Anteil des Nasenknorpels	Haut über der Nasenwurzel	s. Corrugator
M. depressor supercilii/medialer Anteil des M. orbicularis oculi	Haut der Nasenwurzel	Haut über medialem Augenbrauenkopf	Brauendepressor Bewegt Augenbraue nach kaudal

Abb.: Glabella-Injektionsschema gemäß Fachinformation („Corrugator-Schema“)



5 Injektionspunkte à 4 Allergan/Merz E bzw. 10 Speywood (Galderma) E (alphabetische Reihenfolge)

Alle Injektionspunkte oberhalb Orbitarand. Diese Punkte sind nur Vorschläge, Therapie immer individuell!

Komplikationen: Asymmetrie. Levatorptosis bei Injektion oder Diffusion hinter Septum orbitale. Hämatome. Vorübergehende Kopfschmerzen. „Mephistozeichen“: Hochstehen der lateralen Augenbraue.

## II. Off-label:

Bewährte Indikationen:

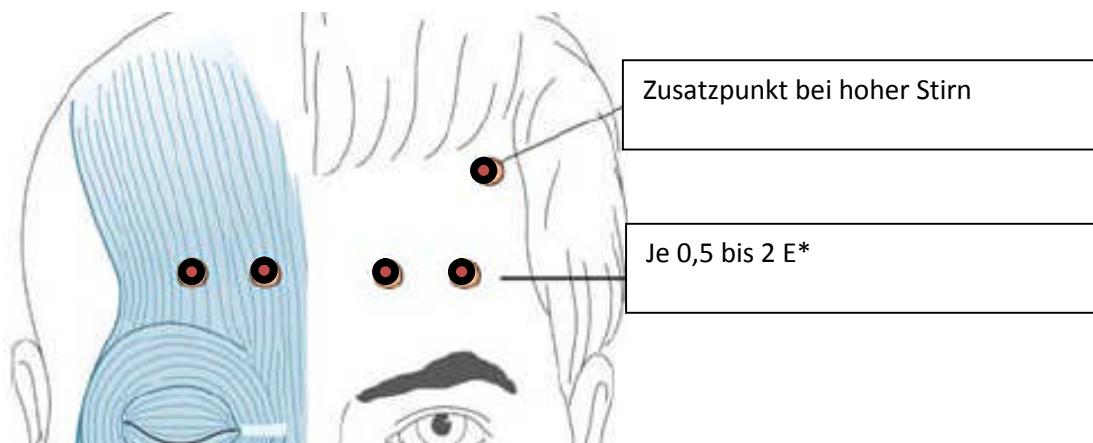
a. Stirn

Indikation: Horizontale Stirnfalten, „Sorgenfalten“

Tabelle: Muskeln der Stirnregion

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. Frontalis (Venter frontalis des M. occipitofrontalis)	Haut der Augenbraue	Galea aponeurotica	Stirnrunzeln, „Erstaunen“, zieht Augenbraue aufwärts

Abb.: Injektionsschema Stirn



Mittlere Gesamtdosis

\*Frau: 8 Allergan/Merz E bzw. 20 Speywood (Galderma) E

Mann: 12 Allergan/Merz E bzw. 30 Speywood (Galderma) E

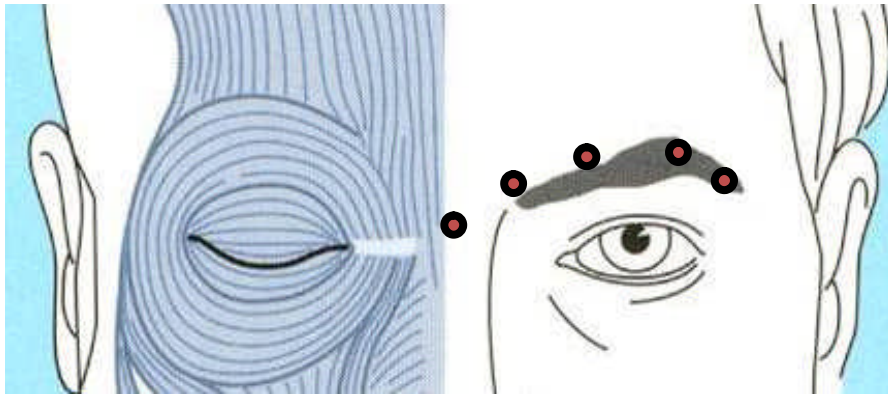
Komplikationen: Asymmetrie. Augenbrauenptosis v.a. bei vorbestehender Elastose und bei Männern. Mimische Starre. Hämatome. Vorübergehende Kopfschmerzen.

b. Augenbrauenlift

Indikation: Heben der Augenbraue, „chemical brow lift“

Tabelle: siehe Muskeln der Glabellaregion

Abb.: Injektionsschema Augenbrauenlift



Pro Injektionspunkt ca. 2 Allergan/Merz E bzw. 5 Speywood (Galderma) E

Komplikationen: Brauentosis. Lidptosis.

Cave: Keine Anfängerindikation! Dringend beachten: alle Injektionspunkte liegen oberhalb des Orbitarandes.

Bei Brauenformung mit Injektion im Bereich der lateralen Augenbraue höhere Gefahr der Lidptosis durch Diffusion, da im lateralen Bereich Septum orbitale geringer ausgeprägt.

### c. Krähenfüße

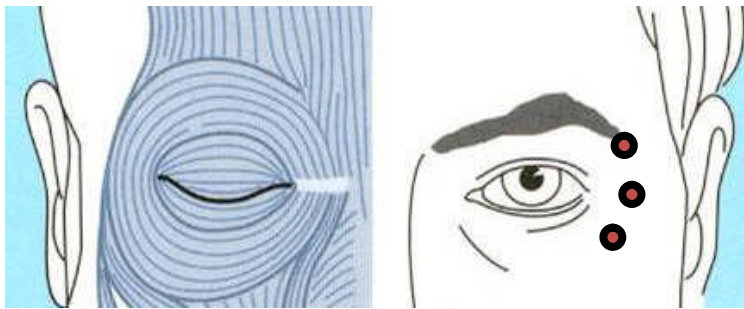
Indikation: Radiäre Falten am lateralen Orbitarand, „Lachfalten“, „Krähenfüße“

Tabelle: Muskeln Periorbitalregion

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. Orbicularis oculi Pars palpebralis	Lig. Palpebrale mediale	Lig. Palpebrale laterale	Lidschlag und Lid- schluss
Pars orbitalis	Crista lacrimalis anterior	Konzentrisch um Orbitarand	„Zukneifen“ des Auges
Pars lacrimalis	Crista lacrimalis posterior, Saccus lacrimalis	Pars palpebralis	Erweiterung des Tränensackes



Abb.: Injektionsschema periorbital



Je 1 bis 3 Allergan/Merz E  
bzw. 2,5 bis 7,5 Speywood (Galderma) E

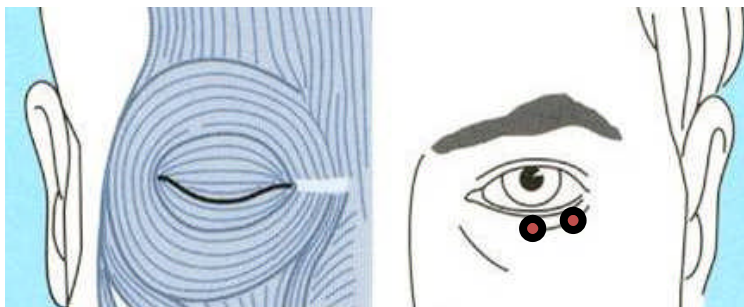
Komplikationen: Asymmetrie: periorbital, Wange, Mund. Diplopie. Schwellung, Tränensäcke. Pseudotränensäcke. Ektropium, trockenes Auge. Hämatome. Vorübergehende Kopfschmerzen.

#### d. Suborbitalregion

Indikation: Fältchen infraorbital

Tabelle: siehe Muskeln periorbital

Abb.: Injektionsschema suborbital



Mittlere Gesamtdosis 2 Allergan/Merz E bzw. 5 Speywood (Galderma) E

Komplikationen: Diplopie. Schwellung. Tränensäcken. Pseudotränensäcke. Ektropium, trockenes Auge. Hämatome.

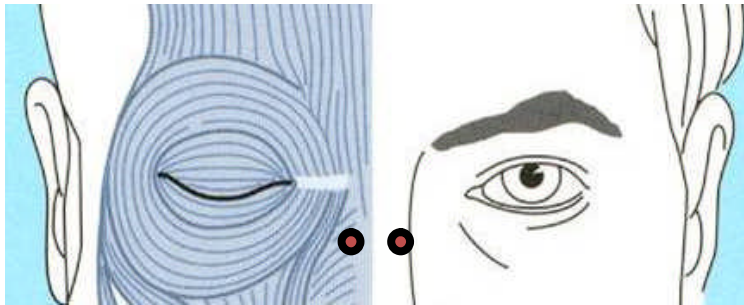
#### e. bunny lines

Indikation: „Bunny Lines“: vom Nasenrücken nach latero-kaudal ziehende Falten

Tabelle: Muskeln der Nasenregion

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. nasalis	Haut über Eckzahn und über Schneidezahn	Nasentrücken und Nasenflügelrand	Verengung des Nasenloches. Zusammen mit M. procerus „Naserümpfen“

Abb.: Injektionsschema M. nasalis



Mittlere Gesamtdosis 2 Allergan/Merz E bzw. 5 Speywood (Galderma) E für beide Seiten

Komplikationen: Evtl. nicht komplettes Ansprechen (zahlreiche Muskeln beteiligt). Asymmetrie. Lidptosis oder Mundwinkelptosis. Injektion relativ schmerzhaft. Veränderte Mimik beim Lachen, Veränderung umliegender Mimikfalten. Naserümpfen nur noch eingeschränkt möglich.

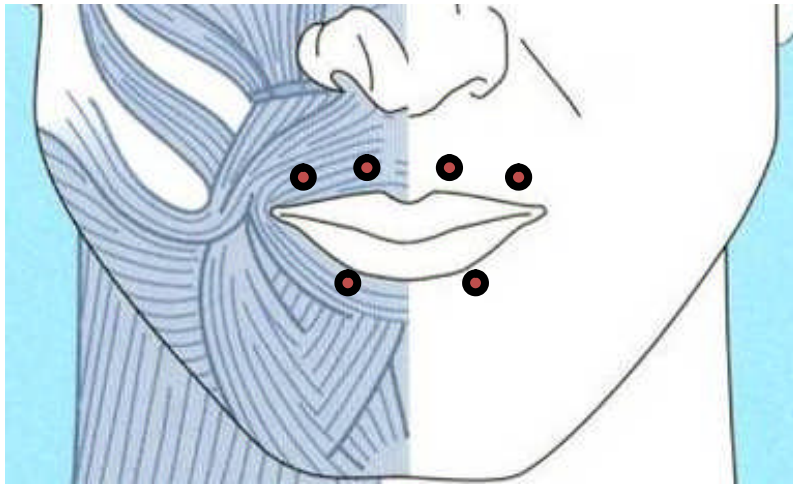
f. perioral

Indikation: Vertikale Fältchen an den Lippen. Zielmuskel: M. orbicularis oris pars marginalis

Tabelle: Muskeln perioral

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. Orbicularis oris Pars marginalis Pars labialis	Umschliesst ringförmig die Mundöffnung		Schliessen, Zuspitzen des Mundes

Abb.: Injektionsschema perioral



Mittlere Gesamtdosis 4 Allergan/Merz E bzw. 10 Speywood (Galderma) E

Komplikationen: Mundschlussinsuffizienz. Asymmetrien. Funktionelle Störungen: Essen, Trinken, Pfeifen, Rauchen (häufig vorübergehend – Umgewöhnung). Sprech- bzw. Artikulationsstörungen (P- und B-Laute). Schmerzhaftige Injektion. Hämatome.

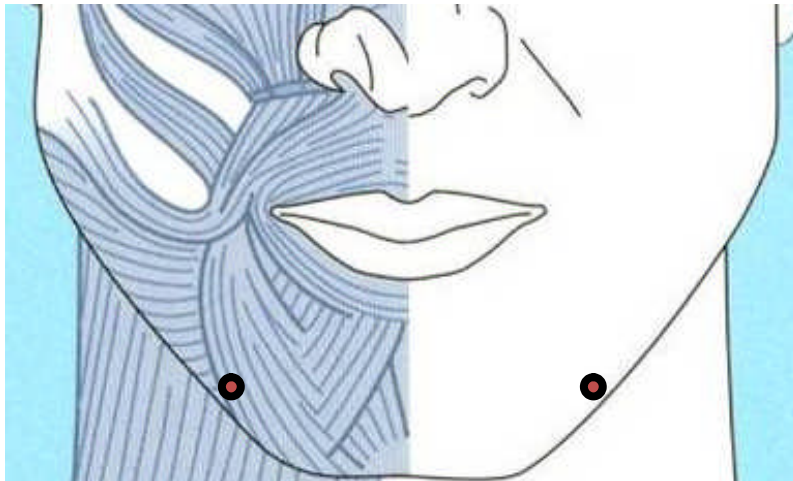
g. Mundwinkel

Indikation: Entspannung der Depressoren. Minderung der Mentolabialfalte, Hebung des Mundwinkels

Tabelle: Zielmuskeln Mundwinkel

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. Depressor anguli oris	Unterrand der Mandibula	Mundwinkel	Zieht Mundwinkel nach abwärts, „Trauermuskel“

Abb.: Injektionsschema M. Depressor anguli oris



Mittlere Gesamtdosis 1-3 Allergan/Merz E bzw. 2,5 – 7,5 Speywood (Galderma) E

Komplikationen: Schwierigkeiten beim weiten Öffnen des Mundes oder beim Lachen. Hängende Mundwinkel. Hämatome. Asymmetrien (Asymmetrisches Lächeln). Ineffektivität. Geänderte Mimik (gewollt?) durch Aufhebung vorbestehender Hyperaktivität.

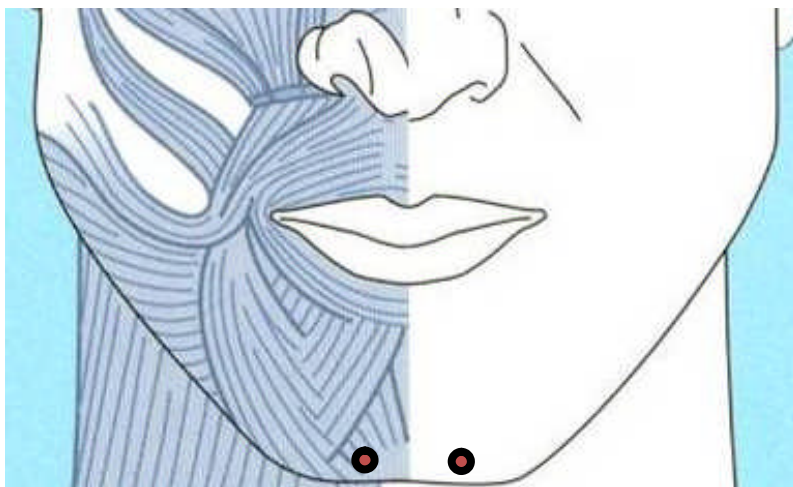
h. Kinn

Indikation: „Grübchen-“ oder Pflastersteinkinn (dimpled chin). Querfalte zwischen Unterlippe und Kinns Spitze

Tabelle: Zielmuskeln Kinn

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. Mentalis	Alveolenwand der Schneidezähne des Unterkiefers	Haut des Kinnes	Runzeln der Haut

Abb.: Injektionsschema M. Mentalis



Mittlere Gesamtdosis maximal 6 (2 - 8) Allergan/Merz E bzw. 15 Speywood (Galderma) E

Komplikationen: Asymmetrien bei Mundbewegungen.

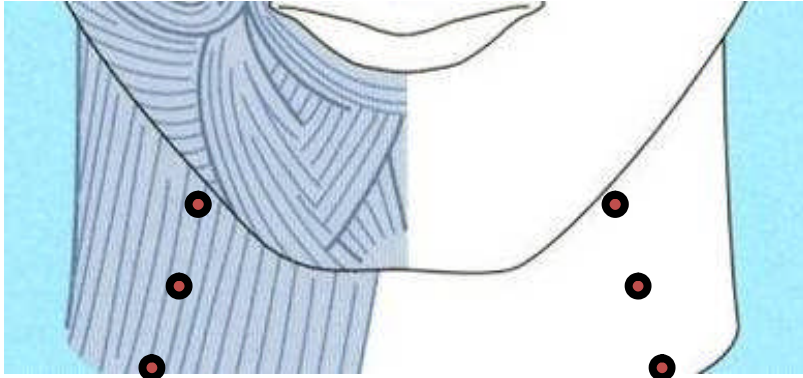
i. Hals

Indikation: Einzelne Platysmastränge können beim Altern stark prominent werden

Tabelle: Zielmuskeln Hals

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
Platysma (platys, grie.: breit)	Basis mandibulae, Fascia parotidea	Fascia pectoralis	Spannt die Haut des Halses, Zug an Hals-haut. Unterstützt die Depressoren

Abb.: Injektionsschema Hals



Nach Festlegung einer Gesamtdosis wird die Dosis auf die prominenten Muskelstränge aufgeteilt. Pro Strang 2-4 Injektionspunkte im Abstand von 2-3 cm mit durchschnittlich 2 Allergan/Merz E bzw. 5 Speywood (Galderma) E

Komplikationen: Asymmetrie. Schluckbeschwerden, Kloßgefühl. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, bei Auftreten von Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen den Arzt zu verständigen. Veränderung der Tonhöhe der Stimme. Kopf- bzw. Halsheberschwäche. Hämatom.

Seltene Indikationen:

- a. Gummy smile
- b. Wangenfalten
- c. Nasolabial
- d. Nasenspitze

Diese Indikationen zählen nicht zu den anerkannten Standard-Indikationen. Der Vollständigkeit halber werden sie hier aufgeführt, aber im Rahmen der Leitlinien wird auf eine ausführliche Darstellung verzichtet.

## C: Literatur

1. Carruthers A, Carruthers J. The treatment of glabellar furrows with botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:83
2. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin use for glabellar wrinkles. Presented at the annual meeting of the American Society for Dermatologic Surgery, Orlando Florida, March 1991, 13-17
3. Carruthers J, Carruthers A. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum - A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18:17-21
4. Fagien S. Botulinum toxin type A for facial aesthetic enhancement: Role in facial shaping. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112 (Suppl): 6S-18S
5. Finn JC, Cox SE, Earl ML. Social implications of hyperfunctional facial lines. *Dermatol Surg* 2003; 29:450-455
6. Khan JA. Aesthetic surgery: diagnosing and healing the miscues of human facial expression. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001; 17:4-6
7. Wollmer MA et al. Facing depression with botulinum toxin: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res* 2012; 46(5):574-81
8. Carruthers J, Glogau R, Blitzer A. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin type A, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies – consensus recommendations; *Plast Reconstr Surg* 2008; 121 (Suppl 5):S5-S30
9. Imhof M, Kühne U. Minimal-invasive Kombinationsbehandlungen – bewährte Strategie für ein harmonisches ästhetisches Gesamtbild. *JDDG* 2008; 6 (Suppl 2):S24-S27
10. De Maio M. Botulinum toxin in association with other rejuvenation methods. *Cosmetic & Laser Ther* 2003; 5:210–212
11. Nguyen AT, Ahmad J, Fagien S, Rohrich RJ. Cosmetic medicine: facial resur-faceling and injectables. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129(1):142e-153e
12. Carruthers A, Carruthers J. Long-term safety review of subjects treated with botulinum toxin type A for cosmetic use. In Proceedings of the 13th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, Florence, Nov 2004; 17-21
13. Naumann M, Jancovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(7):981-990
14. Rubin MG, Dover J, Glogau RG, Goldberg DJ, Goldman MP, Schlessinger J. The efficacy and safety of a new U.S. botulinum toxin type A in the re-treatment of glabellar lines following open-label treatment. *J Drugs Dermatol* 2009; 8:439-44

15. Dailey RA, Philip A, Tardie G. Long-term treatment of glabellar rhytides using OnabotulinumtoxinA. *Dermatol Surg* 2011; 37:918-928
16. Sommer B, Zschocke I, Bergfeld D, Sattler G, Augustin M. Satisfaction of patients after treatment with botulinum toxin for dynamic facial lines. *Dermatol Surg* 2003; 29: 444-449
17. Fagien S, Carruthers JDA. A comprehensive review of patient-reported satisfaction with botulinum toxin type a for aesthetic procedures. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122:1915-25
18. Kiripolsky MG, Peterson JD, Guiha I, Goldman MP. A two-phase, retrospective analysis evaluating efficacy of and patient satisfaction with abobotulinumtoxinA used to treat dynamic facial rhytides. *Dermatol Surg* 2011; 37(10):1443-7
19. Bowler PJ. A retrospective study in the use of botulinum toxin type A in a UK multidisciplinary cosmetic practice. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2005; 4:89-92
20. Hambelton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation of clinical use. *J Neurol* 1992; 239:16-20
21. Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. *Microbiol Rev* 1980; 44(3):419-448
22. Inoue K et al. Molecular composition of Clostridium botulinum type A progenitor toxins. *Infect Immun* 1996; 64 (5):1589-1594
23. Bigalke H. Properties of pharmaceutical products of botulinum neurotoxins Botulinum Toxin. In: Jankovic J et al. (Hrsg.) *Botulinum Toxin-Therapeutic Clinical Practice & Science*. Saunders Elsevier, Philadelphia, USA:389-397
24. Benecke R et al. A new botulinum toxin free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64:1949-1951
25. Rossetto O, Montecucco C. *Handbook of Botulinum toxin treatment*. Moore P, and Naumann M (Hrsg.) 2003; 9-27 Blackwell Science, Oxford
26. Ginalski K et al. Structure-based sequence alignment for the b-trefoil subdomain of the clostridial neurotoxin family provides residue level information about the putative ganglioside binding site. *FEBS Lett* 2000; 482 (1–2):119-124
27. Dong M et al. SV2 Is the Protein Receptor for Botulinum Neurotoxin A. *Science* 2006; 312 (5773):592–596
28. Mahrhold S et al. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. *FEBS Lett* 2006 Apr 3; 580 (8):2011-2014
29. Blasi J et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365 (6442):160-163



30. De Paiva A et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:32003205
31. Rzany B, Ascher B, Fratila A, Monheit G, Talarico S, Sterry W. Efficacy and safety of 3- and 5-injection patterns (30 and 50 U) of botulinum toxin A (Dysport) for the treatment of wrinkles in the glabella and the central forehead region. *Arch Dermatol* 2006; 142:320-6
32. Brandt F, Swanson N, Baumann L, Huber B. Randomized, placebo controlled study of a new botulinum toxin type A for treatment of glabellar lines: efficacy and safety. *Dermatol Surg*. 2009; 35(12):1893-901
33. Kane MA, Rohrich RJ, Narins RS, Monheit GD, Huber MB. Evaluation of variable-dose treatment with a new U.S. botulinum toxin type A (Dysport) for correction of moderate to severe glabellar lines: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124(5):1619-29
34. Ascher B, Zakine B, Kestemont P et al. Botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines: scheduling the next injection. *Aesthetic Surg J* 2005; 25:365-75
35. Moy R, Maas C, Monheit G, Huber B. Long-term safety and efficacy of a new botulinum toxin type A in treatment glabellar lines. *Arch Facial Plast Surg* 2009; 11: 77–83
36. Monheit GD, Cohen JL. 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; 61:421-5
37. Rzany B, Dill-Muller D, Grablowitz D, Heckmann M, Carid D. Repeated botulinum toxin A injections for the treatment of lines in the upper face: a retrospective study of 4103 treatments in 945 patients. *Dermatol Surg* 2007; 33:S18-25
38. Rzany B, Ascher B, Monheit G. Treatment of glabellar lines with botulinum toxin type A (Speywood Unit): a clinical overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 Suppl 1:1-14
39. Ascher B, Zakine B, Kestemont P: A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:223–33
40. Imhof M, Kühne U. A phase III study of incobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4:28-34
41. Sattler G, Callander M, Grablowitz D et al. Non-inferiority of NT201, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Derm Surg* 2010; 36 (Suppl 4):2146-54

42. De Boulle K, Fagien S, Sommer B, Glogau R. Treating glabellar lines with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex: a review of the science, the clinical data, and patient satisfaction. *Clin Interv Aging* 2010; 26 (5):101-18
43. Bowler PJ: A retrospective study in the use of botulinum toxin type A in a UK multidisciplinary cosmetic practice. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2005; 4:89-92
44. Carruthers A, Carruthers J, Said S: Dose-Ranging Study of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Glabellar Rhytids in Females. *Dermatol Surg* 2005; 31:414-22
45. Carruthers A, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Eadie N. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 15:1089-98
- 46 Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatology* 2002; 46:840-9
47. Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, et al. Safety and tolerability of onabotulinum-toxinA in the treatment of facial lines: A meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(6):961–970
48. Kawashima M, Harii K. 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*.2009; 48(7):768-776
49. Stotland MA, Kowalski JW, Ray BB. Patient-reported benefit and satisfaction with botulinum toxin type A treatment of moderate to severe glabellar rhytides: results from a prospective open-label study. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(5):1386-1393
50. Beer KR. Comparative evaluation of the safety and efficacy of botulinum toxin type A and topical creams for treating moderate-to-severe glabellar rhytids. *Dermatol Sur*. 2006; 32(2):184-192
51. Oliveira de Morais O, Matos Reis-Filho E, Vilela Pereira L, Martins Gomes C, Alves G. Comparison of four botulinum neurotoxin type a preparations in the treatment of hyperdynamic forehead lines in men: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(2):216-9
52. Abbasi NR, Durfee MA, Petrell K, Dover JS, Arndt KA. A small study of the relationship between abobotulinum toxin A concentration and forehead wrinkle reduction. *Arch Dermatol* 2012; 148(1):119-21
53. Karsai S, Adrian R, Hammes S et al. A randomized double-blind study of the effect of Botox and Dysport/Reloxin on forehead wrinkles and electromyographic activity. *Arch Dermatol*. 2007; 143:1447-1449

54. Kiripolsky MG, Peterson JD, Guiha I, Goldman MP. A two-phase, retrospective analysis evaluating efficacy of and patient satisfaction with abobotulinumtoxinA used to treat dynamic facial rhytides. *Dermatol Surg* 2011; 37(10):1443-7
55. Nestor MS, Ablon GR. Comparing the clinical attributes of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA utilizing a novel contralateral Frontalis model and the Frontalis Activity Measurement Standard. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(10):1148-57
56. Kiripolsky MG, Goldman MP. Safety and efficacy of administering abobotulinumtoxinA through a single injection point when treating lateral periocular rhytides. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10(3):232-4
57. Prager W, Wissmüller E, Kollhorst B, Williams S, Zschocke I. Comparison of two botulinum toxin type A preparations for treating Crow's feet: a split-face, double-blind, proof-of-concept study. *Derm Surg* 2010; 26:2155-2160
58. Mazzuco R, Hexsel D. Gummy smile and botulinum toxin: a new approach based on the gingival exposure area. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(6):1042-51
59. Allergan Inc. BOTOX (Botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex: prescribing information revised March 2010 [online]. Available from URL: [http://www.allergan.com/assets/pdf/botox\\_pi.pdf](http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf)
60. Panjwani N., O`Keeffe R, Pickett A. Biochemical, functional and potency Characteristics of type A botulinum toxin in clinical use. *Botulinum J* 2008; 1 (1):153-66
61. Jost WH., Blumel J, Grafe S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (XEOMIN) in focal dystonia. *Drugs* 2007; 67 (5): 669-83
62. Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox<sup>®</sup>/Vistabel<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup>/Azzalure<sup>®</sup>, and Xeomin<sup>®</sup>/Bocouture<sup>®</sup>. *Drugs R D* 2010; 10: 67-73.
63. Dressler D. Equivalent potency of Xeomin and Botox. *Mov Disord* 2008; 23:S20-S21
64. Jost WH, Kohl A, Brinkmann S et al. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX) in healthy volunteers. *J Neural Transm* 2005; 112: 905-913
65. Ascher B, Talarico S, Cassuto D, Escobar S, Hexsel D, Jaén P, Monheit GD, Rzany B, Viel M. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit)--Part I: Upper facial wrinkles. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(11):1278-84
66. Lowe P, Patnaik R, Lowe N. Comparison of two formulations of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6):975-980

67. Sommer B, Bergfeld D, Sattler G. Konsensusempfehlungen zum Gebrauch von Botulinumtoxin A in der ästhetischen Medizin. Klinische Erfahrungen und Empfehlungen langjähriger Anwender. JDDG 2007; 5(Suppl 1):S1-S29
68. Fachinformation Azzalure®, Galderma Lab. GmbH, Düsseldorf
69. Fachinformation Bocouture®, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt
70. Fachinformation Vistabel®, Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland
71. Carruthers A, Carruthers J. Single-center, double-blind, randomized study to evaluate the efficacy of 4% lidocaine cream versus vehicle cream during botulinum toxin type A treatments. Dermatol Surg 2005; 31:1655-1659
72. Allen SB, Goldenberg NA. Pain difference associated with Injection of Abo-botulinumtoxinA reconstituted with preserved saline and preservative-free saline: A prospective, randomized, side-by-side, double-blind study. Dermatol Surg 2012; 38(6): 867-70
73. Boyd C, Beddingfield F, Beer K, James S et al. Onset of action of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines earlier by age and race. J Am Acad Dermatol 2010; 62:62
74. Schlessinger J, Monheit G, Kane MA, Mendelsohn N. Time to onset of response of abobotulinumtoxina in the treatment of glabellar lines: a subset analysis of phase 3 clinical trials of a new botulinum toxin type A. Dermatol Surg 2011; 37(10):1434-42
75. Yu KC, Nettar KD, Bapna S, Boscardin WJ, Maas CS. Split-Face Double-blind Study Comparing the Onset of Action of OnabotulinumtoxinA and Abobotulinum-toxinA. Arch Facial Plast Surg 2012; 14(3):198-204
76. Nestor MS, Ablon GR. Comparing the clinical attributes of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA utilizing a novel contralateral Frontalis model and the Frontalis Activity Measurement Standard. J Drugs Dermatol 2011; 10(10):1148-57
77. Wenzel R, Jones D, Borrego J. Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufacturer`s product summaries. J Clin Pharm Ther 2007; 32:387-402
78. Lowe NJ, Shah A, Lowe PL, Patnaik R. Dosing, efficacy and safety plus the use of computerized photography for botulinum toxins type A for upper facial lines. J Cosmet Laser Ther. 2010; 12(2):106-11
79. Carruthers A, Carruthers J, Cohen J: A prospective, double-blind randomized, parallel-group, dose-ranging study of botulinum toxin type A in female subjects with horizontal forehead rhytids. Dermatol Surg 2003; 29:461-465

80. Nestor MS, Ablon GR. Duration of Action of AbobotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA: A Randomized, Double-blind Study Using a Contralateral Frontalis Model. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4(9):43-9
81. Nettar KD, Yu KC, Bapna S, Boscardin J, Maas CS. An internally controlled, double-blind comparison of the efficacy of onabotulinumtoxinA and abobotulinumtoxinA. *Arch Facial Plast Surg*. 2011; 13(6):380-6
82. Michaels BM, Csank GA, Ryb GE, Eko FN, Rubin A. Prospective randomized comparison of onabotulinumtoxinA (Botox) and abobotulinumtoxinA (Dysport) in the treatment of forehead, glabellar, and periorbital wrinkles. *Aesthet Surg J* 2012; 32(1):96-102
83. Li Yim JF, Weir CR. Botulinum toxin and pregnancy - a cautionary tale. *Strabismus* 2010; 18(2):65-6
84. Scott AB., Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988; 3:333-335
85. Wissel J, Entner T. Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113 (4 Suppl):20-4
86. Zuber M, Sebald M, Bathien N et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: Frequency and significance. *Neurology* 1993; 43: 1715-1718
87. Tsui JK., Wong NLM e al. Production of circulating antibodies to Botulinum-Toxin A in patients receiving repeated injections for dystonia. *Annals of Neurology* 1988; 23:181
88. Haussermann P, Marczoch S, Klinger C e al. Long-term follow-up of cervical dystonic patients treated with botulinum toxin A. *Mov Disord* 2004; 19:303-8
89. Stengel G, Bee EK. Antibody-induced secondary treatment failure in a patient treated with botulinum toxin type A for glabellar frown lines. *Clinical Interventions in Aging* 2011; 6: 281–284
90. Kawashima M, Harii K. 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* 2009; 48(7):768–776
91. Lawrence I, Moy R. An evaluation of neutralizing antibody induction during treatment of glabellar lines with a new US formulation of botulinum neurotoxin type A. *Aesthet Surg J* 2009; 29(6 Suppl):S66–S71
92. Dressler D, Wohlfahrt K, Meyer-Rogge E, Wiest L, Bigalke H. Antibody-induced

failure of botulinum toxin a therapy in cosmetic indications. *Dermatol Surg* 2010; 36 Suppl 4:2182-7

93. Borodic G. Immunologic Resistance After Repeated Botulinum Toxin Type A Injections for Facial Rhytides. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22:239-240

94. Lee S-K. Antibody-induced failure of botulinum toxin type A therapy in a patient with masseteric hypertrophy. *Dermatol Surg* 2007; 33:S105-110.

95. Stengel G, Bee EK. Antibody-induced secondary treatment failure in a patient treated with botulinum toxin type A for glabellar frown lines. *Clinical Interventions in Aging* 2011; 6: 281–284

96. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9:213-217

97. Lee JC, Yokota K, Arimitsu H *et al.* Production of anti-neurotoxin antibody is enhanced by two subcomponents, HA1 and HA3b, of Clostridium botulinum type B 16S toxin-haemagglutinin. *Microbiology* 2005; 151:3739-3747

98. Blümel J *et al.* Comparative antigenicity of three preparations of Botulinum Neurotoxin Type A in the rabbit. *Neurotox Res* 2006; 9 (2.3):238

99. Flynn TC. Advances in the use of botulinum neurotoxins in facial esthetics. *J Cosmet Dermatol* 2012; 11(1):42-50

100. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Dis Mon* 2002; 48:336-356

101. de Boulle K, de Almeida AT. Addressing recent concerns in comparative studies of botulinum toxin type A. *J Cosmet Laser Ther* 2010; 12:181-183

102. Kranz G, Haubenberger D, Voller B *et al.* Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2009; 24: 231-236

103. Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. *Dermatol Surg* 2007; 33:S37-43

104. Hexsel D, Brum C, do Prado DZ, Soirefmann M, Rotta FT, Dal'forno T, Rodrigues TC. 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): 226-32

105. Kerscher M, Roll S, Becker A, Wigger-Alberti W. Comparison of the spread of three botulinum toxin type A preparations. *Arch Dermatol Res* 2012; 304(2):155-61

106. Kerscher M, Maack M, Reuther T *et al.* Diffusion characteristics of two different neurotoxins in patients with symmetric forehead lines. *Journal Am Acad Dermatol* 2007; 56(Suppl. 2): AB199 (Abstr. P2911)
107. Wohlfarth K, Schwandt I, Wegner F *et al.* Biological activity of two botulinum Toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. *J Neurol* 2008; 255: 1932-1939
108. Carli L, Montecucco C, Rossetto O. An histological assessment of diffusion of different botulinum neurotoxin type A formulations injected in the mice leg. *Toxicon* 2008; 51(Suppl. 1):9 (Abstr. 26)
109. Cliff SH, Judodihardjo H, Eltringham E. Different formulations of botulinum toxin type A have different migration characteristics: a double-blind, randomized study. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7:50-54
110. Hexsel D, Dal'Forno T, Hexsel C *et al.* A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg* 2008; 34:52-59
111. Wohlfarth K, Muller C, Sassin I *et al.* Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30:86-94
112. Prager W, Huber-Vorländer J, Taufig Z, Imhof M, Kühne U, Weissberg R, Kuhr LP, Rippmann V, Philip-Dormston W, Pröbstle T, Roth C, Kerscher M, Ulmann C, Pavicic T. Botulinum toxin type A treatment to the upper face: retrospective analysis of daily practice. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2012; 5:53-58
113. Hsu TS, Dover JS, Arndt KA. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol* 2004; 140:1351-1354
114. Carruthers A, Carruthers J, Cohen J. Dilution volume of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar rhytides: does it matter? *Dermatol Surg* 2007; 33 (1 Spec No):S97–S104

## **Verfahren zur Konsensbildung**

Diese Leitlinie wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie e.V. (DGDC) unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur erstellt.

## Autorengremium

Dr. med. Matthias Imhof<sup>1</sup>, PD Dr. med. Maurizio Podda<sup>2</sup>, Dr. med. Boris Sommer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hautmedizin Bad Soden, Ästhetische Dermatologie im Medico Palais, Parkstraße 6, 65812 Bad Soden/Ts.

<sup>2</sup> Städtische Hautklinik, Klinikum Darmstadt, Heidelberger Landstraße 379, 64297 Darmstadt

<sup>3</sup> Sommerclinics, Goethestraße 26-28, 60313 Frankfurt am Main

## Korrespondenzanschrift

Dr. med. Matthias Imhof  
Facharzt für Hautkrankheiten und Allergologie  
Hautmedizin Bad Soden  
Ästhetische Dermatologie im Medico Palais  
Parkstraße 6  
65812 Bad Soden/Ts.  
Tel: 06196 6515555  
Fax: 06196 6515530  
E-Mail: [info@aesthetische-dermatologie.eu](mailto:info@aesthetische-dermatologie.eu)

**Erstellungsdatum:** 11/2012

**Nächste Überprüfung geplant:** 11/2017

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**