

## S1-Leitlinie

# Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie AWMF-Register-Nr.: 013-077, 202

Schlagworte: Botulinumtoxin; Ästhetik

Zitation der Leitlinie: S1-Leitlinie „Botulinumtoxin-Therapie“ (AWMF-Registernr. 013-077). 2021

Stand: 15.05.2022

Gültig bis: 31.08.2026

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. med. Gerd Gauglitz,

Ko-Koordination: Prof. Dr.med. Dr. med.dent. Benedicta Beck-Broichsitter

# S1-Leitlinie: Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie

## AUTOREN:

**Gerd Gauglitz<sup>1</sup>, Matthias Imhof<sup>2</sup>, Maurizio Podda<sup>3</sup>, Benedicta Beck-Broichsitter<sup>4</sup>, Holger Gassner<sup>5</sup>, Olaf Kauder<sup>6</sup>, Lutz Kleinschmidt<sup>6</sup>, Julia Vent<sup>7</sup>, Boris Sommer<sup>8</sup>**

## AFFILIATIONEN:

<sup>1</sup> Haut- und Laserzentrum im Glockenbachviertel, München; Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>2</sup> Hautmedizin Bad Soden, BAG in Partnerschaft, Bad Soden am Taunus

<sup>3</sup> Hautklinik, Klinikum Darmstadt, Lehrkrankenhaus der Goethe-Universität Frankfurt

<sup>4</sup> Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

<sup>5</sup> Fachzentrum Ästhetische Medizin / HNO Fröhliche Türkenstrasse 8, Regensburg

<sup>6</sup> Facharzt für Plastische und Ästhetische Chirurgie Kurfürstendamm 48, Berlin

<sup>7</sup> Parkklinik Schloss Bensberg, Klinik für Ästhetische-Plastische Chirurgie, Bergisch Gladbach

<sup>8</sup> HNO-Uniklinik Köln der Albertus-Magnus-Universität zu Köln (APL), Praxis Prof.Vent, Köln

<sup>9</sup> Sommerclinics, Privatpraxis für Ästhetische Dermatologie und Liposuktion, Frankfurt

## BASIEREND AUF:

Beim Verfassen dieser Leitlinie haben die Autoren\*innen auf einer von Matthias Imhof, Maurizio Podda und Boris Sommer konzeptierten Vorversion der Leitlinie „Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie“ aufgebaut und diese adaptiert.

## **Tabellenverzeichnis**

---

Tabelle 1: Botulinumtoxin A-Präparate mit Zulassung in Deutschland

Tabelle 2: Muskeln der Glabellaregion

Tabelle 3: Muskeln der Stirnregion

Tabelle 4: Muskeln der Periorbitalregion

Tabelle 5: Zielmuskeln der suborbikulären Region

Tabelle 6: Muskeln der Nasenregion

Tabelle 7: Muskeln der Nasenspitze

Tabelle 8: Muskeln der perioralen Region

Tabelle 9: Zielmuskeln zur Behandlung des "Gummy-Smile"

Tabelle 10: Zielmuskeln zur Behandlung der Wangenknitterfältchen

Tabelle 11: Zielmuskel zur Behandlung der Mundwinkel

Tabelle 12: Zielmuskel Mentalis

Tabelle 13: Zielmuskel Platysma

Tabelle 14: Zielmuskel Masseterhypertrophie

## **Abbildungsverzeichnis**

---

Abbildung 1: Injektionsschema Glabella

Abbildung 2: Injektionsschema horizontale Stirnfalten

Abbildung 3: Injektionsschema Krähenfüße

Abbildung 4: Injektionsschema laterales Browlift

Abbildung 5: Injektionsschema suborbital Region

Abbildung 6: Injektionsschema „Bunny-Lines“

Abbildung 7: Injektionsschema Nasenspitze

Abbildung 8: Injektionsschema periorale Region

Abbildung 9: Injektionsschema Wangenknitterfältchen

Abbildung 10: Injektionsschema M. Depressor anguli oris

Abbildung 11: Injektionsschema M. Mentalis

Abbildung 12: Injektionsschema Hals

Abbildung 13: Injektionsschema Masseterhypertrophie

Abbildung 14: Injektionsschema Prävention unschöner Gesichtsnarben

# 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 25 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]. Nach Behandlung des Gesichtes mit Botulinumtoxin A fühlen sich die Patienten insgesamt jünger und bewerten ihr Erscheinungsbild positiver [8, 9].

Ausgehend von der ersten Anwendung in der Glabellaregion werden heutzutage weitgehend alle Regionen im Gesicht erfolgreich mit BTX-A behandelt. 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. Kombinationstherapien mit Fillern und zunehmend auch mit sogenannten „Energy-Based Devices“ haben sich erfolgreich etabliert. An Stelle isolierter Faltenbehandlungen sind Gesamtkonzepte für mehrere Gesichtsareale getreten [10-15].

In den Statistiken der letzten Jahre bis einschließlich 2019 steht die Injektion von BTX-A eindeutig an der Spitze aller (minimalinvasiven) ästhetischen Eingriffe. Im Jahr 2019 wurden in den USA 7,7 Millionen Behandlungen erfasst, was einer Zunahme von über 4% gegenüber dem Vorjahr entspricht und eine Verdopplung der Behandlungsanzahl zu 2005 darstellt.

Vorliegenden Studien zur Faltenbehandlung mit BTX-A demonstrieren, dass die Behandlung sowohl kurz- als auch langfristig als sicher und wirksam eingestuft werden kann [16-19].

Die veröffentlichten Daten zur Patientenzufriedenheit demonstrieren einen hohen Grad an Zufriedenheit mit der Behandlung [20-22]. Die Zufriedenheit mit der Behandlung steigt zudem, wenn mehrerer Areale in einer Sitzung behandelt werden [23].

## 1.1 Aufbau und Wirkung von Botulinumtoxin

---

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, die Komplex- oder Hüllproteine genannt und in, Hämagglutinine und Non-Hämagglutinine unterschieden werden können.

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 (heavy chain) von 100 kDa besteht.

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 [25]. Der 900 kDa-Komplex besteht aus dem Neurotoxin, einem Non-Hämagglutinin (120 kDa) und vier Hämagglutininen (à 17–52 kDa) [26]. Zudem gibt es ein Botulinum Neurotoxin Typ A, das keine begleitende Komplexproteine enthält [27, 28].

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 [24]. In der ästhetischen Medizin kommt ausschließlich Typ A zur Anwendung.

BTX-A hemmt die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin und bewirkt somit eine Blockade der Impulsübertragung vom Nerv zum Muskel [29]. Der genaue Wirkmechanismus von Botulinum Neurotoxin Typ A ist komplex und kann als vierstufiger Prozess beschrieben werden[30]:

### a. Bindung

BTX-A bindet über den carboxyterminalen Teil der schweren Kette an Gangliosid-Akzeptormoleküle (GT1b) auf der präsynaptischen Membran cholinergischer Nervenendigungen [31]. Für die Aufnahme des Toxins in das Neuron ist das membranständige Vesikelprotein SV2 als weiterer Rezeptor erforderlich. 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 [32, 33].

### 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 [32, 33].

### c. Translokation

Der Inhalt des Neurotransmittervesikels wird durch eine Protonenpumpe angesäuert. Dadurch ändert sich die Konformation von BTX-A: Der aminoterminaler 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. [34]. 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. Die leichte Kette bleibt für Wochen im Zytosol aktiv und spaltet auch die neu gebildeten SNARE-Proteine. Sie schützt sich wahrscheinlich aktiv gegen den Abbau durch die zytoplasmatischen Peptidasen (Brin 2018. Brin, M.F. Botulinum toxins: Pharmacology, immunology, and current developments. In Benedetto A.V. (ed), Botulinum Toxins in Clinical Aesthetic Practice, CRC Press, 2018)

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 [35].

## 1.2 Präparate

<b>Name der Präparate für ästhetische Indikationen</b>	<b>Azzalure®</b>	<b>Bocouture® 50/100</b>	<b>Vistabel®</b>
<b>Synonym für medizinische Indikation</b>	Dysport®	Xeomin®	Botox®.
<b>Generischer Name</b>	AbobotulinumtoxinA	IncobotulinumtoxinA	OnabotulinumtoxinA
<b>Hersteller/ Vertrieb</b>	Ipsen/ Vertrieb über 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>Wirkmechanismus</b>	SNAP 25	SNAP 25	SNAP 25
<b>zugelassene Indikationen</b>	Glabella-Falte, Krähen-füße bei Patienten mit erheblicher psychologischer Belastung	Glabella-Falte, Krähen-füße und horizontale Stirnfalten bei Patienten mit erheblicher psychologischer Belastung	Glabella-Falte, Krähen-füße und horizontale Stirnfalten 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 und 100 Merz U/Vial	50 und 100 Allergan U/Vial
<b>Verdünnung</b>	0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl

**Tabelle 1:** Botulinumtoxin A-Präparate mit Zulassung in Deutschland (alphabetische Reihenfolge; Quelle: aktuelle Fachinformation der genannten Präparate sowie [107-110, 29]).

Für andere ästhetische Indikationen besteht für keines der Produkte eine Zulassung, hierbei handelt es sich um einen sogenannten „Off-Label-Use“.

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

Alle drei Präparate haben sich bei der Behandlung der Glabellafalten in der Literatur als wirksam und sicher dargestellt [38]: AbobotulinumtoxinA [39-49], IncobotulinumtoxinA [50-56], OnabotulinumtoxinA [19, 57-66]. Die Effektivität und Sicherheit konnte auch für Langzeitbehandlungen nachgewiesen werden: AbobotulinumtoxinA [18, 44, 67], IncobotulinumtoxinA [16, 68], OnabotulinumtoxinA [17, 19, 63]. Die Zufriedenheit der Patienten war nach der Behandlung der Glabellafalten hoch [9, 69, 70], das allgemeine Gesichtsaussehen wurde hierdurch verbessert [8].

Zudem zeigten sich für alle 3 Präparate eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung der Krähenfüße: AbobotulinumtoxinA [71-74], IncobotulinumtoxinA [74-78], OnabotulinumtoxinA [76, 79-83].

Es konnte die sichere Wirkung von Botulinumtoxin A auch in der Behandlung von Stirnfalten nachgewiesen werden: AbobotulinumtoxinA [9, 84-89], IncobotulinumtoxinA [54, 68, 84, 90], OnabotulinumtoxinA [84, 86, 88, 91, 92].

Darüberhinaus stellten sich die 3 Präparate auch als wirksam und sicher in der Kombinationsbehandlung der oberen Gesichtshälfte - Glabella, Stirnfalten, Krähenfüße - dar: AbobotulinumtoxinA [9], IncobotulinumtoxinA [54,68], OnabotulinumtoxinA [81, 92, 93].

Zunehmend erscheinen in den letzten Jahren Publikationen über Off-label Indikationen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinumtoxin A, insbesondere in der unteren Gesichtshälfte, demonstrieren: Periorale Falten [94, 95], Mundwinkel - Melomentale Falten [96-98], Halsfalten - Platysma [99-101].

Auch seltenere Indikationen, wie z. B. die Behandlung des Zahnfleischlächelns („Gummy smile“) gewinnen in der Literatur an Bedeutung [102, 103].

Die zur Verfügung stehende Literatur bezieht sich in aller Regel auf das weibliche Geschlecht. Anzahl der Behandlungen von Männern mit Botulinumtoxin A für ästhetische Indikationen haben in den letzten Jahren ebenfalls stetig zugenommen [104]. Diese sind ebenso sicher und effizient. Allerdings fehlen in der Literatur aktuell ausreichende Daten, um wissenschaftliche Aussagen über eine optimale Dosierung hinsichtlich der Wirkungsdauer bei Männern treffen zu können [105, 106].

## 1.3 Dosisäquivalenz

---

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 AbobotulinumtoxinA als Speywood U, für IncobotulinumtoxinA als Merz U (im Folgendem auch als IE) und für OnabotulinumtoxinA als Allergan U (im Folgendem auch als IE) angegeben.

Als Alternative zu Tierversuchen werden nunmehr zur Bestimmung der einzelnen U jeweils ein Hersteller spezifischer „Cell based Assay“ verwendet. Dieser ist auf die Units des LD 50 Assay-Assay normiert, d.h. die damit gemessenen biologischen Aktivitäten entsprechen den MU [36, 37]. Die Einheiten der unterschiedlichen Präparate sind nicht identisch. Während in der Literatur bezüglich der Einheiten ein Vergleichsfaktor zwischen IncobotulinumtoxinA und OnabotulinumtoxinA von ca. 1:1 angegeben wird [51, 75, 76, 111-120], beträgt dieser zwischen



OnabotulinumtoxinA und AbobotulinumtoxinA ca. 1:2,5 [88, 98, 121- 125]. Zwischen IncobotulinumtoxinA und AbobotulinumtoxinA beträgt der Vergleichsfaktor nach aktuellem Kenntnisstand ebenfalls ca. 1:2,5 [126]. Daraus ergibt sich, dass ca. 1 Einheit IncobotulinumtoxinA (1 Merz U, IE) sowie ca. 1 Einheit OnabotulinumtoxinA (1 Allergan U, IE) jeweils ca. 2,5 Einheiten AbobotulinumtoxinA (2,5 Speywood E) entsprechen [127,128]. Daher ist bei der Applikation der Produkte und bei der allgemeinen Literaturangabe unbedingt darauf zu achten, auf welches Präparat sich die Dosisangaben beziehen.

## 1.4 Behandlungsvoraussetzungen

---

### a. Beratungsgespräch und Patientenaufklärung

Im Beratungs- und Aufklärungsgespräch werden die Grundlagen für den Behandlungsverlauf und Behandlungserfolg 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 [129].

### b. Fotodokumentation des Ausgangsbefundes

Diese kann bei ästhetischen Behandlungen aus forensischen Gründen erfolgen. Wichtig ist die Dokumentation des individuellen Ausgangsbefundes, um für den Patienten und den Arzt einen entsprechenden Behandlungserfolg im Verlauf bildlich darzustellen. Sinnvoll ist die Fotodokumentation des Gesichtes sowohl in Ruhe als auch bei mimischer Anspannung.

Diese Dokumentation eignet sich darüber hinaus zur Vereinfachung der ärztlichen Patientenführung, da Patienten ihren Ausgangsbefund oftmals nicht mehr in Erinnerung haben [129].

In diesem Zusammenhang sind auf die Richtlinien der seit 25. Mai 2018 gültigen Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) zu achten, bei der die Genehmigung vom Patienten zur fotografischen Dokumentation und Archivierung einzuholen ist.

### c. Schriftliche Einwilligung des Patienten

Die Aufklärung 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. Hierbei muss der Patient aufgeklärt werden, dass das betreffende Medikament für die geplante Anwendung nicht zugelassen ist. Auch über eventuelle Alternativen, den Ablauf der geplanten Behandlung sowie mögliche Folgen und Risiken muss der Arzt den Patienten explizit informieren. Der Behandler sollte sich auch in Rücksprache mit seiner Haftpflichtversicherung über eventuelle Haftungsrisiken beraten lassen.

## 1.5 Rekonstitution

---

Gemäß der jeweiligen Produktinformation sollte folgendermaßen vorgegangen werden [130-132]: AbobotulinumtoxinA (125 Speywood E) ist mit 0,63 ml oder 1,25 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 bzw. 0,1ml der

rekonstituierten Lösung enthält. Die Rekonstitution ist in Übereinstimmung mit den Regeln der guten Herstellungspraxis, insbesondere im Hinblick auf die Asepsis, durchzuführen.

IncobotulinumtoxinA (50 IE bzw. 100 IE) wird vor dem Gebrauch in 1,25 ml bzw. 2,5 ml steriler, konservierungsmittelfreier 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung gelöst, so dass 0,1 ml 4 Einheiten enthalten. Rekonstitution und die Verdünnung sollten unter Einhaltung der Standardbedingungen erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die aseptische Handhabung. IncobotulinumtoxinA darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung, die entsprechend den genannten Anweisungen hergestellt wurde, eine Trübung zeigt oder Ausflockungen oder Partikel enthält.

OnabotulinumtoxinA (50 bzw. 100IE) wird mit einer 0,9%-igen Natriumchloridlösung zur Injektion rekonstituiert. Es sind 1,25 ml bzw. 2,5 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 steril mit einer etwas größeren Nadel (26 Gauge) entnommen werden. Zur Injektion wird dann eine feinere Kanüle (30 bis 33 Gauge) aufgesetzt. Alternativ kann nach Entfernen des Gummistopfens die Lösung auch direkt aus dem Vial entnommen werden. Häufig empfohlenen Spritzen sind u.a. 1,0 bzw. 0,3 ml Insulinspritzen mit bereits integrierten Kanülen (z.B. Omnican® 40 oder B+D Microfine®). Die langjährige klinische Erfahrung zeigt, dass hierbei keine hygienisch bedingten Komplikationen auftreten. Bei der direkten Entnahme sollte jedoch beachtet werden, dass kein Berühren der Glaswand mit der Kanülenspitze erfolgt, da diese sonst stumpf und die Injektion anschließend schmerzhafter wird.

Eine topische Anästhesie ist in aller Regel verzichtbar, da die Injektion durch Verwendung extrem feiner Nadeln wenig schmerzhaft ist. Es ist sinnvoll, eine 33 Gauge Kanüle zu benutzen, dies führt gegenüber der Verwendung dickerer Kanülen zu einer weiteren Schmerzreduktion und damit zur Verbesserung des Patientenkomfort [133]. Eventuell kann eine leichte Kühlung vorab sinnvoll sein. Nur in Ausnahmefällen sollten topische Lokalanästhetika zur Anwendung kommen, zum Beispiel an besonders empfindlichen Stellen wie die Oberlippe [134].

Höhere Verdünnung von Botulinum sind inzwischen in verschiedenen Lokalisationen üblich.

Zur Rekonstitution kann auch eine Kochsalzlösung mit dem Konservierungsstoff Benzylalkohol verwendet werden [129]. Insbesondere bei US-amerikanischen Kollegen stellt dies seit Jahren eine gängige Praxis dar (sog. „preserved saline“). Untersuchungen zeigen, dass Injektionen mit Benzylalkohol-haltiger Kochsalzlösung weniger schmerzhaft sind als mit einer konservierungsmittelfreien Kochsalzlösung [135].

## 1.6 Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

---

Studiendaten zum Wirkungseintritt von BTX-A liegen für alle drei Produkte vor. Die erste Wirkung tritt bereits 12-48 Stunden nach der Behandlung auf, der maximale Effekt ist in der Regel nach drei bis zehn Tagen zu erwarten [89, 122, 136-138].

Die Wirkungsdauer von Botulinumtoxin A ist abhängig von einer adäquaten Dosierung, der Auswahl der korrekten Injektionspunkte sowie von individuellen Patienteneigenheiten. Studien über die Wirkungsdauer liegen insbesondere für die Behandlung der Glabellafalten vor. Diese belaufen sich auf eine Wirkungsdauer von 3-5 Monaten [45, 46, 48, 50, 57, 66,139]. Untersuchungen konnten zeigen, dass nach regelmäßigen 4-monatigen Injektionen über einen Zeitraum von 20 Monaten die Wirkungsdauer im Anschluss daran auf bis zu 6 Monaten gesteigert werden konnte [19]. 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 [118, 121, 140, 141].

Die Wirkungsdauer für die Behandlung von „Krähenfüßen“ wird mit 3-5 Monaten angegeben [54, 72, 75, 78, 79, 82, 83], die der Stirnfalten mit 3-4 Monaten [54, 91, 92, 142, 143]. 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 [84, 116, 123, 143-145].

Studien über die Wirkungsdauer von BTX-A im mittleren und unteren Gesichtsdrittel spielen in der Literatur bisher keine wesentliche Rolle und liegen nur sehr vereinzelt vor. Die Wirkungsdauer nach Behandlung von perioralen und melomentalen Falten wird mit jeweils vier Monaten angegeben [94, 98].

## 1.7 Kontraindikationen

---

Als absolute Kontraindikationen sind folgende zu beachten: [130-132]

- 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 BTX-A in der Schwangerschaft zu keinen Fehlbildungen führt [146-148]. Außerdem wurde eine Patientin auf Grund einer Dystonia cervicalis in 4 Schwangerschaften jeweils mit 600 U bis 1200 U OnabotulinumtoxinA ohne negative Folgen für den Fetus behandelt [149]).

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. Dymorphophobie-Syndrom) oder haben überzogene Erwartungshaltungen, sollte eine Behandlung mit Botulinumtoxin A vermieden beziehungsweise nur nach individueller Abwägung und nach entsprechender Aufklärung nur von Ärzten mit entsprechender Qualifikation und Erfahrung durchgeführt werden (Fachinformation Vistabel).

## 1.8 Unerwünschte Nebenwirkungen

---

Allgemein gelten Behandlungen mit den Botulinumtoxin-Präparaten als neben-wirkungsarm und in deren Indikationsspektrum sowie spezifischen Dosierungen im Anwendungsgebiet als sicher, welches sich nicht zuletzt aufgrund der Reversibilität erklären lässt [150-154]. Es können wie bei jeder Injektion lokal Hämatome, Rötungen und Schwellungen an den Injektionspunkten auftreten. Allergien, die sich am ehesten auf die Zusatzstoffe (z.B. Stabilisatoren) richten sind insgesamt selten [130-132].

Die intramuskulären oder subkutanen Injektionen können zudem mit geringen Schmerzen verbunden sein. Die in Studien (Glabella, Stirnfalten und Krähenfüße) am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren lokal injektionsbedingt, insbesondere Hämatome und Schwellungen, sowie Kopfschmerzen (>3%) [150-153].

Zudem werden Nebenwirkungen als Folge der eigentlichen pharmakologischen Wirkung der Botulinumtoxin-Präparate beobachtet, 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 Stirn unerwünschte Nebenwirkungen in Form einer Augenbrauenptosis auftreten (0,8-3,4%) [54, 152, 153].

Toxische Nebenwirkungen der BTX-A-Präparate sind auf Grund der sehr hohen therapeutischen Breite nicht zu erwarten. Allerdings existieren aktuell für den Menschen keine LD50-Werte. Die letale Dosis für Menschen wird auf Grund von Versuchen an Affen auf etwa 3000 U OnabotulinumtoxinA i.m. (60 Ampullen OnabotulinumtoxinA) geschlossen [155]. Im Rahmen von neurologischen Behandlungen werden Dosierungen bis zu 1500 MU AbobotulinumtoxinA in der klinischen Routine angewendet [156]. Die Betrachtung der Nebenwirkungen und deren Spektrum sind natürlich immer im Kontext einer medizinischen Indikation und des Zulassungsspektrums des jeweiligen Präparates zu sehen. Handelt es sich um eine Off-Label-Use in einer nicht-medizinischen Indikation, so sind die zu erwartenden Nebenwirkungen im Aufklärungsgespräch deutlich hervorzuheben und die Sicherheit der Behandlung in Abwägung des individuellen Risikos sehr viel kritischer zu bewerten.

## 1.9 Therapieversagen

---

Botulinumtoxin A stellt biochemisch ein Protein dar und kann somit die Zielstruktur einer Antikörperbildung sein. Auf Grund einer Antikörperbildung kann es, insbesondere nach wiederholten Injektionen mit hohen Dosierungen, zu einem Therapieversagen kommen. Bei der Behandlung von Patienten mit cervikaler Dystonie wurde in 2-5% ein Therapieversagen beobachtet und neutralisierende Antikörper verantwortlich gemacht [157-159]. In der Behandlung ästhetischer Indikationen haben neutralisierende Antikörper bisher keine entscheidende klinische Relevanz. Antikörper konnten bislang in keiner ästhetischen klinischen Studie nachgewiesen werden [151-153, 160, 161]. Jedoch wird in einzelnen Fallberichten die Bildung von neutralisierenden Antikörpern mit Therapieversagen bei ästhetischen Indikationen beschrieben [162-166].

Als allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung von Antikörpern gegenüber dem aktiven Neurotoxin werden hohe Toxinmengen, kurze Injektionsintervalle (auch Boosterinjektionen) sowie hohe individuelle Empfindlichkeit des Immunsystems gesehen [167, 168]. Komplexproteine könnten das Risiko einer Bildung von neutralisierenden Antikörpern beim Menschen über eine Stimulation dendritischer Zellen mit anschließender Aktivierung von T- und B-Lymphozyten erhöhen [29, 169-173]. Diese Beobachtung ist allerdings bisher wissenschaftlich nicht eindeutig bewiesen und nach wie vor Gegenstand von Diskussionen. Bei Verdacht auf das Vorliegen mögliche Antikörper kann die Bestimmung u.a. bei folgendem Labor durchgeführt werden: Toxogen GmbH; Prof. Dr. Johannes Bigalke (CEO), Feodor-Lynen-Straße 35, 30625 Hannover, Tel/-Fax: 0511 642132-83/-77, E-Mail: [bigalke@toxogen.de](mailto:bigalke@toxogen.de)

## 1.10 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 [174]. Die Veröffentlichung der letzten Jahre haben das „Diffusionsverhalten“ der drei Präparate sehr unterschiedlich bewertet und kontrovers diskutiert [175-185]. Insbesondere spielt die Frage nach der Höhe des Vergleichsfaktors für die einzelnen Präparate hierbei eine wichtige Rolle [176-178, 186]. Eine entscheidende Bedeutung für die Nutzung im klinischen Alltag wird bei Wahrung eines korrekten Vergleichsfaktors nicht gesehen [187].

Dagegen hat das Rekonstitutionsvolumen („Dilution“) der jeweiligen Präparate und infolgedessen das Injektionsvolumen einen Einfluss auf die Verteilung von BTX-A im Gewebe, auch wenn diese klinisch nur wenig relevant erscheint. Sie nimmt mit höheren Injektionsvolumen zu [188-190].

Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass unterschiedlich große Injektionsvolumen keinen Einfluss auf die Effektivität bzw. Ansprechrate haben [78, 191].

## 2. Indikationen und Injektionspunkte mit Zulassung (on-label)

---

### 2.1. Glabella

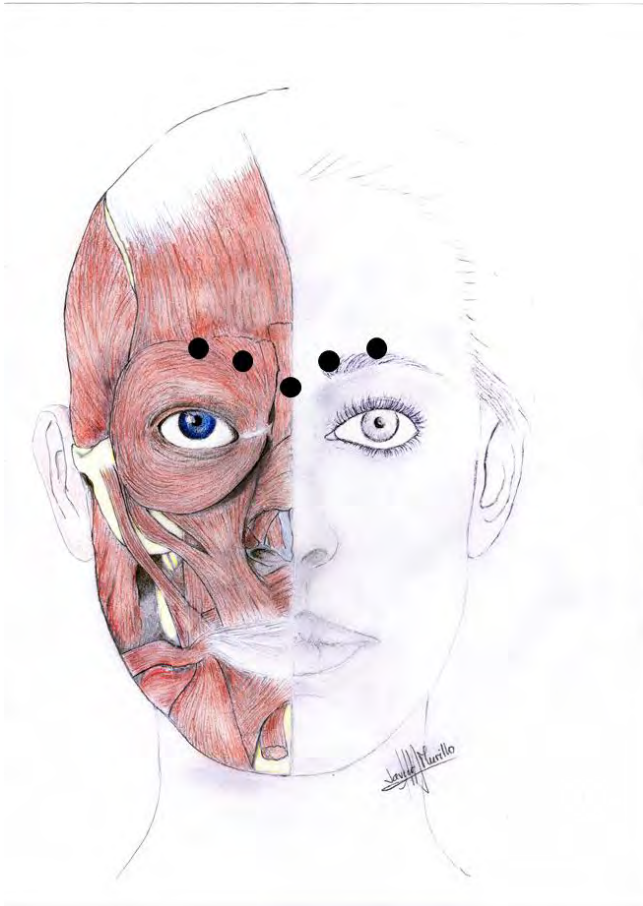
Zulassung liegt vor für AbobotulinumtoxinA, IncobotulinumtoxinA und OnabotulinumtoxinA (alphabetische Aufzählung)

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“

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

**Tabelle 2:** Muskeln der Glabellaregion



Diffusion in Anteile des M. Frontalis [192].

### **Abbildung 1:** Injektionsschema Glabella

#### Mittlere Gesamtdosis:

5 Injektionspunkte à 4 IE bzw. 10 Speywood E

Injektionstechnik: Alle Injektionspunkte erfolgen oberhalb des zu tastenden Orbitarands. Die Augenbraue darf nicht als Referenzstruktur verwendet werden, da diese variiert und durch Zupfen in der vermeintlichen Position verändert werden kann. Diese Punkte sind nur Vorschläge, Therapie immer individuell! Der laterale Punkt kann ggf. durch tangentielle Injektion retrograd entlang des M. Corrugator supercilii erfolgen.

Komplikationen: Asymmetrie. Levatorptosis bei Injektion oder Spreading hinter Septum orbitulare. Hämatome. Vorübergehende Kopfschmerzen. „Mephistozeichen“ durch Hoch-stehen der lateralen Augenbraue durch Hyperaktivität des M. Frontalis. Brauentpse bei zu kranialer Injektion durch

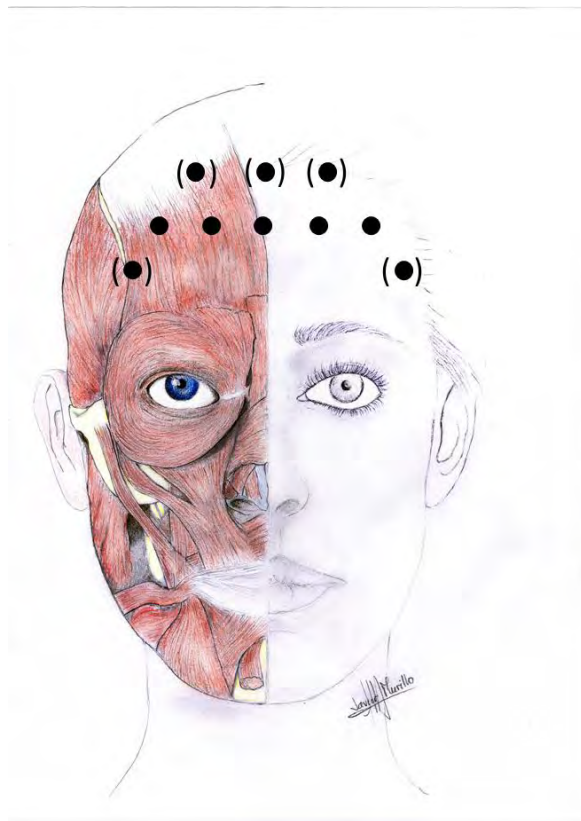
## 2.2. Horizontale Stirnfalten

Zulassung liegt vor für IncobotulinumtoxinA und OnabotulinumtoxinA (alphabetische Aufzählung)

Indikation: Horizontale Stirnfalten, „Sorgenfalten“

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

**Tabelle 3:** Muskeln der Stirnregion



**Abbildung 2:** Injektionsschema Stirn,  
(Injektionspunkte in Klammern stellen optionale  
Injektionspunkte dar)

Mittlere Gesamtdosis:

Frau: 4-16 IE bzw. 10-40 Speywood E

Mann: 10-20 IE bzw. 25-50 Speywood E

Injektionstechnik: Verteilung mit wenigen Punkten  
in sicherer Region 1,5 – 2 cm oberhalb der Brauen  
(Konvergenzlinie) intramuskulär oder  
subkutan/intradermal als Quaddel

Unterhalb der sicheren Region ist zur Vermeidung  
der Brauenptose eventuell stärker verdünnte  
Lösung als sogenanntes Microbotox intradermal  
empfehlenswert

Insgesamt ist die Behandlung der Stirn nach  
eingehender Untersuchung sehr individuell zu  
gestalten, da die behandelte Fläche und die  
Muskelkraft sowie die Brauenstellung und –  
beweglichkeit stark variiert.

Komplikationen: Asymmetrie, Augenbrauenptosis v.a. bei vorbestehender Elastose und bei  
Männern, Mimische Starre, Lidptose, Spock-Phänomen, Hämatome. Vorübergehende  
Kopfschmerzen, Verstärkung der Faltenbildung peripher der behandelten Areale [193].

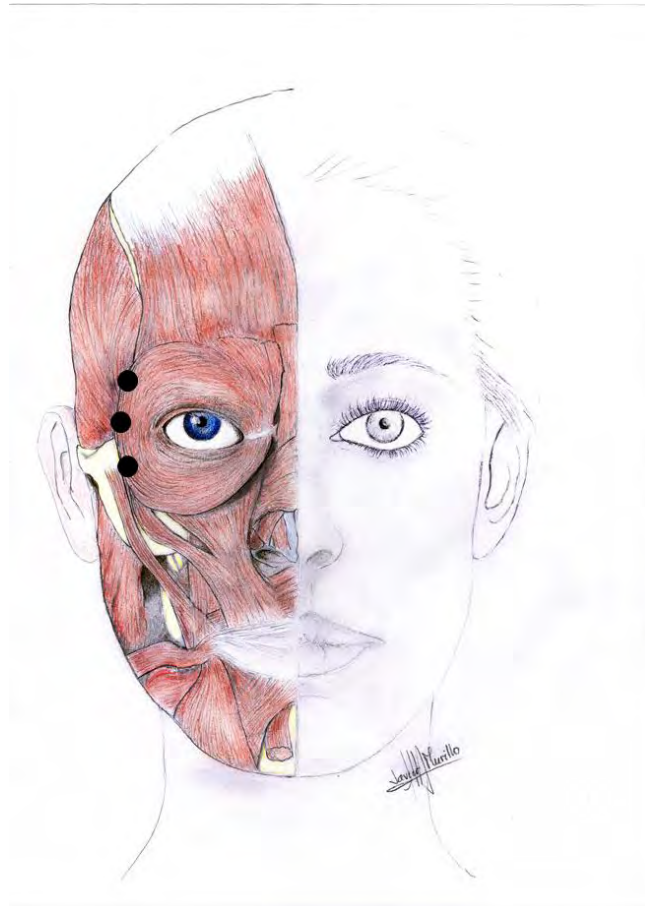
## 2.3. Krähenfüße, „crow’s feet“

Zulassung liegt vor für AbobotulinumtoxinA, IncobotulinumtoxinA und OnabotulinumtoxinA  
(alphabetische Aufzählung)

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

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 Orbitalrand	„Zukneifen“ des Auges
Pars lacrimalis	Crista lacrimalis posterior, Saccus lacrimalis	Pars palpebralis	Erweiterung des Tränensackes

**Tabelle 4:** Muskeln Periorbitalregion



**Abbildung 3:** Injektionsschema periorbital

Mittlere Gesamtdosis:

Je 2 bis 4 IE bzw. 5 bis 10 Speywood E

Injektionstechnik: Die Injektion erfolgt als subkutane Quaddel. Die geschliffene Kante der Injektionsnadel zeigt dabei stets nach peripher/ lateral der Orbita. Besondere Sorgfalt ist dabei der Vermeidung der Punktion subkutaner Venen zu schenken („bruise them and you lose them“ Arthur Swift): dabei kann eine Lupenbrille mit Kaltlichtquelle / Stirnlampe helfen.

Variationen:

Die Standarddosierung kann, wenn klinisch nur auf Sektoren begrenzte Faltenbildung gesehen wird, auf diese begrenzt und die Gesamtdosis angepasst werden [194]. So findet die Faltenbildung bei einer Patientengruppe oberhalb und unterhalb dieser Linie statt, bei der anderen

Patientengruppe nur unterhalb dieser Linie.

Komplikationen: Asymmetrien können unmittelbar periorbital, bei zu tiefer Injektion auch orbital und in Beeinträchtigung der Funktion des m. zygomaticus major an Mund und Wange auftreten. Diplopien sind dennoch extrem selten.

Bei Behandlung der „unteren“ Krähenfüße oder Mitbehandlung des pars orbitalis des m. orbicularis oculi, kann es in der Folge, bedingt durch die geminderte Aktivität des m. orbicularis oculi, bei Patienten mit Prädisposition zu einer Schwellneigung der Unterlidregion kommen.

Diese Nebenwirkungen treten innerhalb der ersten Woche post injectionem auf, sind gewöhnlich transient und können mehrere Monate andauern. (Botox® Packungsbeilage, Irvine CA, Allergan Inc) Die gleichzeitige Anwendung von Hyaluronsäurefillern im Ausdehnungsbereich des gesamten



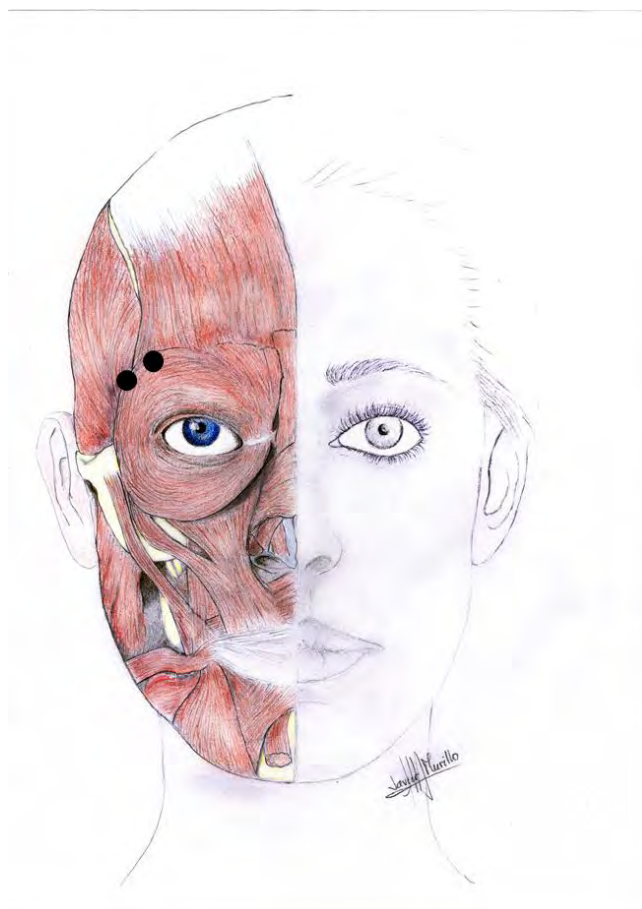
m. orbicularis oculi sollte gegen mögliche Nebeneffekte abgewogen werden. Einerseits können durch die Botulinumtoxin-bedingte reduzierte muskuläre Aktivität an sich bereits Schwellungen der Unterlidstrukturen entstehen, (ca 1%) welche durch die zusätzliche hydrophile Wirkung der HA verstärkt werden kann. Andererseits hebt das Botulinumtoxin durch dessen muskelrelaxierende Wirkung, die durch submuskulär injizierte Hyaluronsäure hervorgerufenen propriozeptive Wirkung des Hyaluronsäure bolus auf die periorbitale Muskulatur wieder auf.

Die Entstehung eines Ektropions ist bei Lidrand naher Injektion möglich. Bei Injektion an die Tränendrüse ist ein trockenes Auge möglich [195, 196]

### 3. Indikationen und Injektionspunkte ohne Zulassung (off-label)

#### 3.1. Laterales Augenbrauenlift

Indikation: obere Injektionspunkte des M. orbicularis oculi (bei 1 und 2 Uhr am linken Auge und 10 und 11 Uhr rechts) können das Anheben der Augenbraue im Sinne eines „chemical brow lift“ erreichen (**siehe Tabelle 4**). Diese Behandlung erfolgt häufig in Kombination mit der Glabellabehandlung (mediales Browlift). Diese Vergrößerung des Brauenbogens ist oft bei den weiblichen Patienten erwünscht, da eine beginnende Ptosis aufgehoben wird, und das Auftragen des Make-ups auf das bewegliche Lid erleichtert wird.



**Abbildung 4:** Injektionsschema Augenbrauenlift

Mittlere Gesamtdosis:

Pro Injektionspunkt ca. 2 IE bzw. 5 Speywood E

Injektionstechnik: Analog zur Behandlung der Krähenfüße

Komplikationen: Brauenptosis und Verschlechterung des Schlußpflides, Lidptosis mit Einschränkung des Gesichtsfeldes, Lidödem durch Lymphödem.

Vorsichtig: dies ist keine Anfängerindikation! Sie sollten bei der Injektion dringend beachten, dass alle Injektionspunkte oberhalb des Orbitarandes liegen und nicht zu nah am Bulbus sind.

Bei Brauenformung mit Injektion im Bereich der lateralen Augenbraue besteht eine höhere Gefahr der Lidptosis durch Spreading des Botulinums, da im lateralen Bereich das Septum orbitale geringer ausgeprägt ist und das Gewebe sehr weich

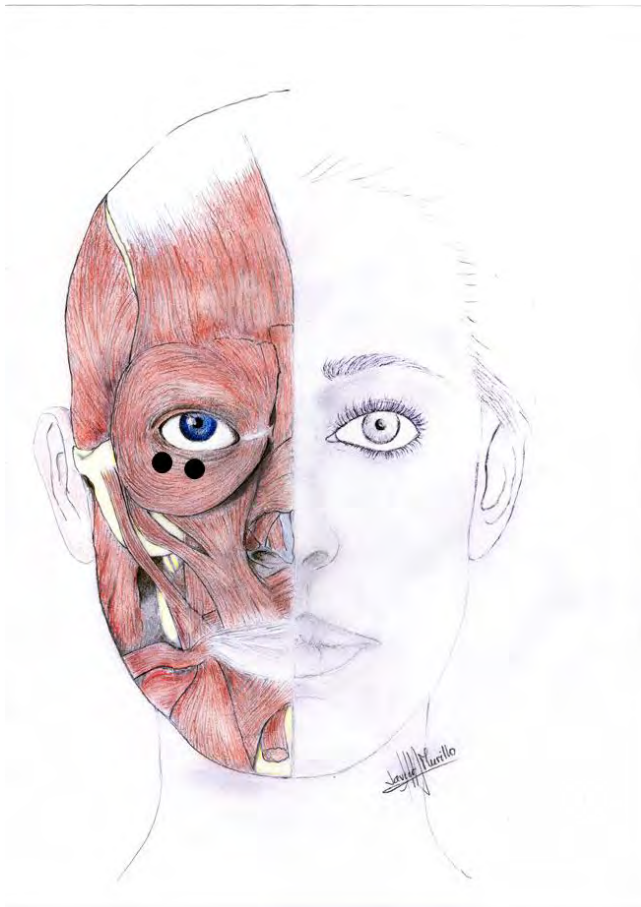
ist [197].

### 3.2. Suborbitale Region

**Indikation:** Bei kleinen Knitterfältchen infraorbital, insbesondere bei Atopikern, bei denen die Region mit der Danny-Morgan-Infraorbitalfalte verminderte Elastizität aufweist, sind zwei Microdroplet-Injektionen auf Höhe der Pupillenlinie und 1 cm lateral davon intracutan zu quaddeln.

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. Orbicularis oculi Pars orbitalis	Crista lacrimalis anterior	Konzentrisch um Orbitarand	„Zukneifen“ des Auges

**Tabelle 5:** Zielmuskeln subiorbitalen Region



**Abbildung 5:** Injektionsschema Suborbitalregion

**Mittlere Gesamtdosis:**

Gesamtdosis 0,5-2 IE bzw. 1,25-5 Speywood E

**Injektionstechnik:** Ziel sind die oberflächlichen, dermal inserierenden Aspekte des musculus orbicularis oculi. Die Injektion erfolgt direkt subdermal durch tangentielle Punktion, der Schliff der Nadel zeigt zur Muskulatur.

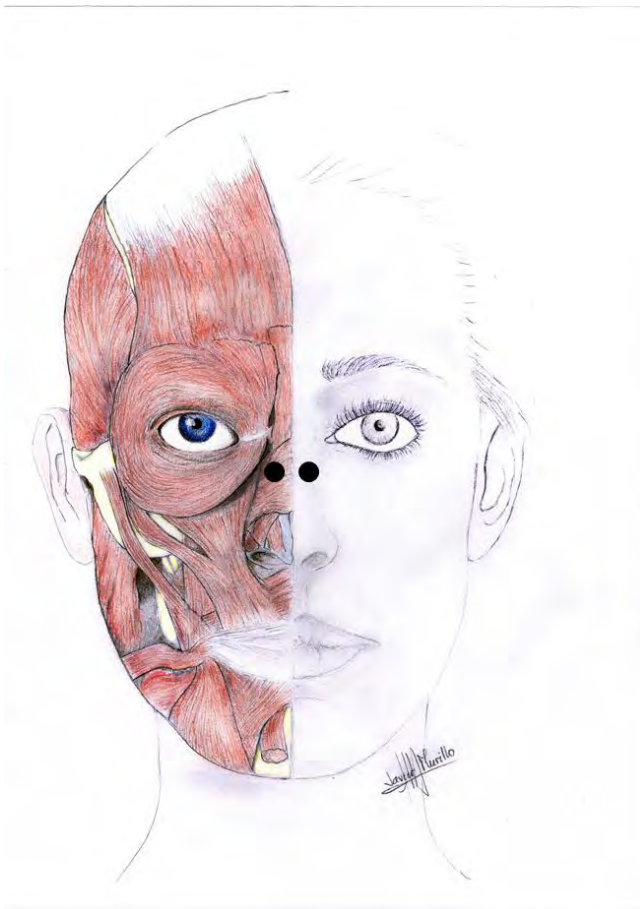
**Komplikationen:** hierbei besteht das besondere Risiko des Ektropions mit Xerophthalmie und Corneaarrosion. Darüber muß der Patient explizit aufgeklärt werden. Ausserdem bestehen die Risiken der Diplopie, Schwellung, Unterlidödem, insbesondere vermehrtes morgentliches Lymphödem, Prolaps des Orbitafettkörpers, Pseudotränensäcke. Ektropium, Keratitis sicca, Xerophthalmie, Hämatome. Ein positiver Pinchtest stellt eine Kontraindikation für diese Indikation dar.

### 3.3. Nasenfalten – „bunny lines“

Indikation: Vom Nasenrücken nach latero-kaudal ziehende Falten

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. nasalis	Haut über Eckzahn und über Schneidezahn	Nasenrücken und Nasenflügelrand	Verengung des Nasenloches. Zusammen mit M. procerus „Naserrümpfen“
M. levator labii superioris alaeque nasi	Processus frontalis maxillae und Muskelmasse des M. obicularis oculi	Nasenflügel, Oberlippe, Nares	Hebt die Oberlippe und den freien Nasenrand, entspannung/ Zusammenfallen führt zu Nasenklappenstenose/ Nasenatmungsbehinderung

**Tabelle 6:** Muskeln der Nasenregion



**Abbildung 6:** Injektionsschema M. nasalis

Mittlere Gesamtdosis:

2-4 IE bzw. 5-10 Speywood E pro Seite, ggf. zusätzlicher medialer Punkt.

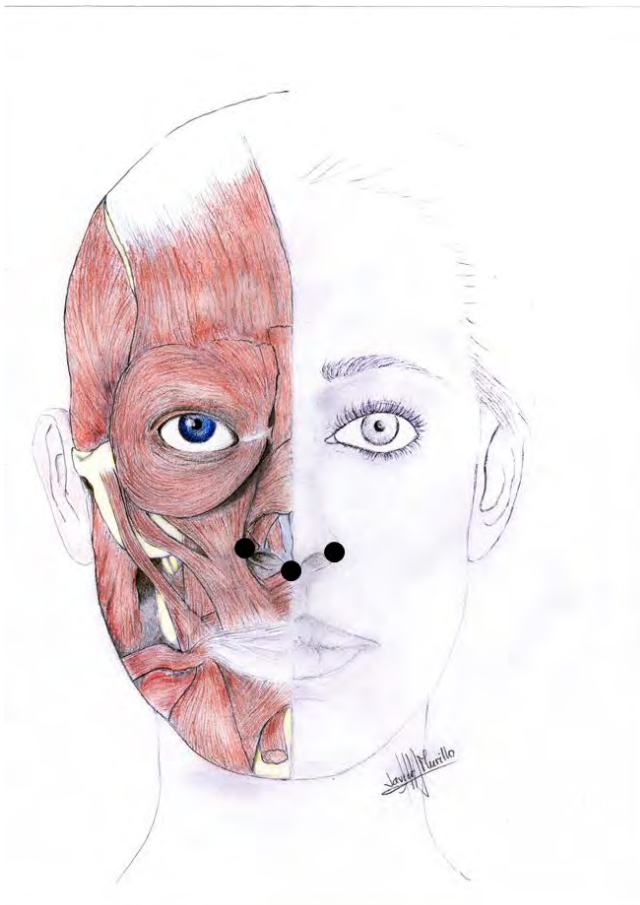
Komplikationen: Möglicherweise kann es zu einer insuffizienten Wirkung mit inkomplettem Ansprechen durch zahlreiche beteiligte Muskeln kommen. Asymmetrie des Nasenrückens, Lidptosis, Nasenspitzenabsacken, oder Mundwinkelptosis sind möglich aber selten. Die Injektion ist für manche Patienten relativ schmerzhaft. Veränderte Mimik beim Lachen, Veränderung umliegender Mimikfalten. Naserrümpfen nur noch eingeschränkt möglich und somit Gefahr der Nasenklappenstenose mit Nasenatmungsbehinderung.

### 3.4. Nasenspitze

Indikation: Die Nasenspitze wird beim Sprechen, in der Mimik und durch die Schwerkraft und das erschlaffende Gewebe im Alter nach caudal gezogen. Eine Abschwächung der Muskelspannung hebt die Nasenspitze.

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. depressor septi nasi	Nasenseptum (Cartilago septum nasi)	M. orbicularis oris, SMAS	Stabilisierung des Nasenseptums, zieht die Nasenspitze nach unten
Mm. alares bds.	Nasenflügel (Cartilago alae nasi)	M. orbicularis oris, SMAS	Stabilisierung der Nasenflügel, zieht die Nasenflügel nach lateral und öffnet die Nasenklappe zum verbessern der Nasenatmung und bei Mimik

**Tabelle 7:** Muskeln der Nasenspitze



**Abbildung 7:** Injektionsschema Nasenspitze

Mittlere Gesamtdosis:

M. depressor septi nasi: 1-2 IE bzw. 2,5-5 Speywood E

Mm. Alares; 0,5-1 IE bzw. 1-2,5 Speywood E pro Seite

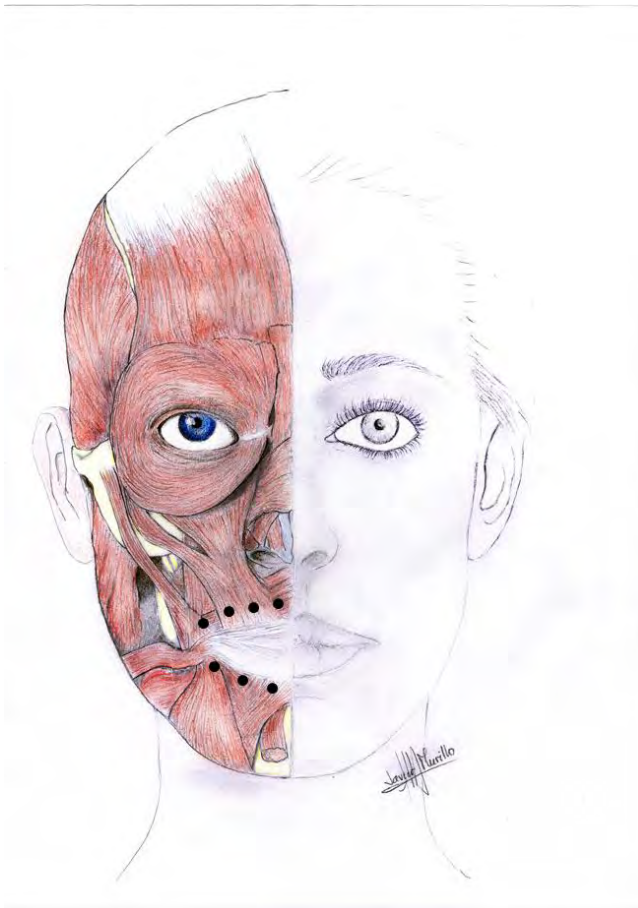
Komplikationen: Die Injektion ist schmerzhaft. Veränderte Mimik beim Lachen und Verlängerung des Philtrums.

### 3.5. Periorale Fältchen

Indikation: Radiärer Fältchen an den Lippen.

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. Orbicularis oris Pars marginalis Pars labialis	Umschliesst ringförmig die Mundöffnung	Dermale Insertionen in die Haut der Oberlippe	Schliessen, Zuspitzen des Mundes

**Tabelle 8:** Muskeln perioral



**Abbildung 7:** Injektionsschema perioral

Mittlere Gesamtdosis: 4 bis 8 IE bzw. 10 bis 20 Speywood E verteilt in Zielmuskel M. orbicularis oris pars marginalis

Injektionstechnik: Ziel sind die oberflächlichen, dermal inserierenden Aspekte des musculus orbicularis oris. Die Injektion erfolgt direkt subdermal durch tangentielle Punktion, der Schliff der Nadel zeigt zur Muskulatur.

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

Kommentar: Die Zielsetzung der Behandlung radiärer perioraler Fältchen ist die Prävention eines Progresses und ggf. eine Reduktion der Ausprägung sichtbarer Fältchen. Der therapeutische Effekt wird limitiert je nach Beschaffenheit der dickeren

Haut der weißen Lippe. Neben muskulären Einflüssen spielen senile, solare und inhalativ - toxische Faktoren eine Rolle. Eine unterstützende Behandlung einer Lasertherapie durch Botulinum Toxin und Fillern ist beschrieben.

### 3.6. Gummy-smile

Indikation: Zahnfleischlächeln - „Gummy smile“

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. levator labii superioris alaeque nasi	Periost zwischen Orbitarand und Foramen infraorbitale	Dermale insertionen in den Nasenflügelansatz und die Oberlippe	Elevation der Oberlippe und des Nasenflügelansatzes

**Tabelle 9:** Zielmuskeln zur Behandlung des „Gummy Smiles“



**Abbildung 8:** „Zahnfleischlächeln“ („Gummy Smile“)

Mittlere Gesamtdosis: Je Seite 3 - 5 IE bzw. 7,5 – 12,5 Speywood E

Injektionstechnik: Ziel ist der Musculus levator labii superioris alaeque nasi sowie ggf. Anteile des Musculus levator labii superioris und des musculus zygomaticus minor. Die Injektion erfolgt perkutan, die eher tiefe Lage der Zielmuskeln ist zu beachten.

Komplikationen: Dynamische Asymmetrie, Hypotonie der Lippen, Sprech- bzw. Artikulationsstörungen, Schmerzhafte Injektion, Hämatome.

Kommentar: Die Behandlung des „Gummy Smile“ durch Botulinum Toxin ist als Therapie erster Wahl zu werten. Die wiederholte Behandlung über Jahre erscheint nebenwirkungsarm, die Ergebnisse stabil [198-201].

### 3.7. Wangenknitterfältchen

Indikation: Wangenknitterfalten

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
Musculi zygomatici major et minor	Arcus zygomaticus	Dermale insertionen im Bereich der Nasolabialfalte	Exkursion von Wange und Mundwinkel nach lateral und superior

**Tabelle 10:** Zielmuskeln zur Behandlung Wangenfältchen



**Abbildung 9:** Wangenfalten

Mittlere Gesamtdosis: 6 – 10 IE bzw. 15 – 25 Speywood E

Injektionstechnik: Ziel ist die Reduktion von Massenbewegungen der Haut der Wange. Zielmuskeln primär die Musculi zygomatici major et minor. Die Injektionstechnik kann erfolgen in Analogie zur Behandlung der gesunden Gesichtshälfte bei Fazialisparese.

Komplikationen: Asymmetrien, reduzierte Mimik, Tonusverlust der Wange, Schmerzhaftige Injektion. Hämatome. Herabhängen des Mundwinkels bei zu tiefer Injektion im Wangenbereich, da gerade der M. zygomaticus minor und major in diesem Bereich verlaufen.

Kommentar: Die flächige subkutane Behandlung der Wangen wurde beschrieben [202]. Die Daten erscheinen zum momentanen Zeitpunkt nicht ausreichend belastbar für eine Therapieempfehlung. Wangenfalten werden vorwiegend durch drei Mechanismen verursacht: 1.

Massenbewegungen, induziert durch die Mm. zygomatici, und die Levatorengruppen. 2. Inferomedialer Descensus subkutaner Weichteile. 3. Senile Veränderungen der Hauttextur. Ein oberflächlicher Zielmuskel ist nicht in ausreichender Weise an der Entstehung von Wangenfalten beteiligt, bestätigende und reproduzierende Daten wären erforderlich für eine rechtfertigende Indikation. Die Behandlung durch Massenbewegung der Wangenweichteile ist denkbar bei überdurchschnittlich ausgeprägter Aktivität insbesondere der Musculi zygomatici. Hinweise auf einen nicht mechanischen Einfluss auf die Hauttextur durch subkutane Miroinjektionen von Motulinum Toxin wurden veröffentlicht. Weitere Daten erscheinen in Anbetracht der pharmakologisch wenig erforschten Wirkungsweise notwendig, um eine entsprechende Therapieempfehlung rechtfertigen zu können [203]

### 3.8. Nasolabialfalten

Indikation: Nasolabialfalten

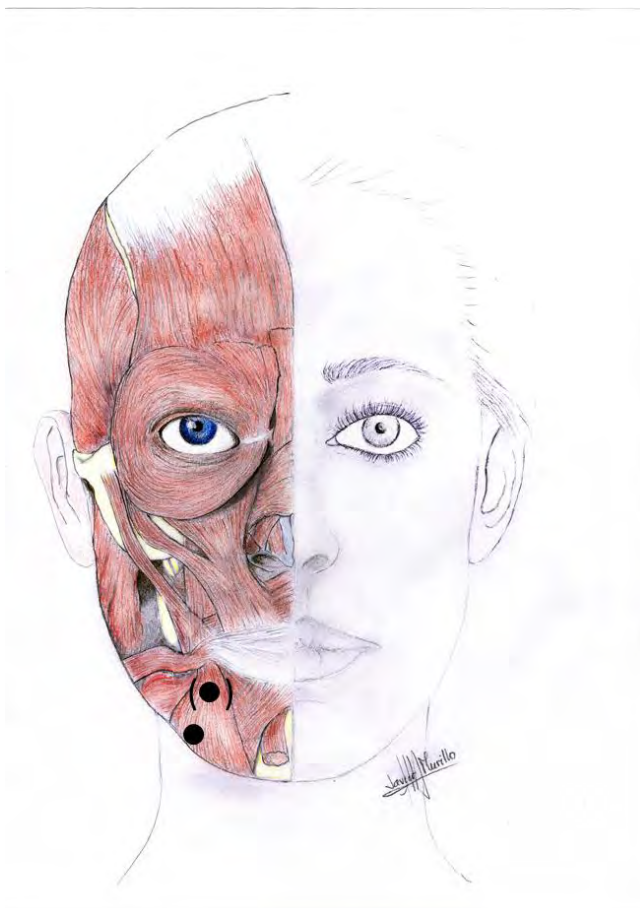
Kommentar: Indikation nicht ausreichend durch Studien hinterlegt. Die Entstehung der Nasolabialfalten ergibt sich aus einer infero – medialen Massenverschiebung subkutaner Gewebe bei gleichzeitiger Fixierung der Nasolabialfalte durch einstrahlende dermale Fasern. Eine Immobilisierung der mm. zygomatici könnte zu einer Reduktion der Ausprägung der Nasolabialfalten führen, allerdings würde sich die resultierende Beeinträchtigung der Mimik als limitierend erweisen [204-206].

### 3.9. Mundwinkel

Indikation: Entspannung der Depressoren. Minderung der Mentolabialfalte, Hebung des Mundwinkels. Die Behandlung erfolgt häufig in Kombination mit den anderen Depressoren des unteren Gesichtsdrittels, dem Platysma und dem M. mentalis, als funktionelle Einheit.

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

**Tabelle 11:** Zielmuskeln Mundwinkel



**Abbildung 10:** Injektionsschema M. Depressor anguli oris

Mittlere Gesamtdosis: 2-4 IE bzw. 5-10 Speywood E pro Seite.

Injektionstechnik: Die Injektion erfolgt oberflächlich im 45 Grad Winkel in Verlängerung der Nasolabialfalten in Höhe des Randes der Mandibula. Zu mediale Injektionen in Richtung Kinn sind unbedingt zu vermeiden, da der M. depressor labii inferiores involviert werden könnte. Hierdurch besteht ein erhöhtes Risiko für eine Asymmetrie durch fehlendes einseitiges Absinken der Unterlippe. Alternativ kann die Injektion jeweils ca. 1 cm latero-kaudal vom Mundwinkel erfolgen. Hierbei ist es hilfreich, den Muskel zwischen Daumen und Zeigefinger zu ertasten und die Dosis direkt in den Muskel oberflächlich zu applizieren. Somit kann ein Spreading in den Modeolus und eine damit assoziierte Mundheberschwäche verhindert werden [207]. Vor jeder Injektion ist die Aktivität des Zielmuskels zu prüfen (z.B. intensives



Aussprechen des Vokales „i“, da bei zu geringer Aktivität die Behandlung ineffektiv ist. Häufig wird zur besseren Reduktion der Mentolabialfalte Botulinum mit einem Augmentationsverfahren (Hyaluronsäure-Filler) kombiniert [208].

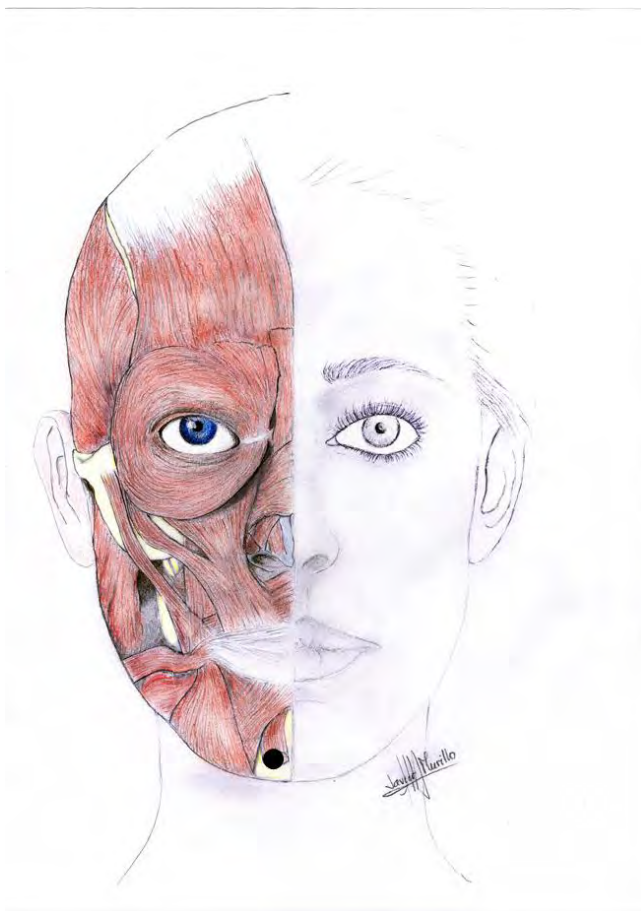
Komplikationen: Sie treten bei korrekter Anwendung eher selten auf. Dazu können zählen: Asymmetrien (Asymmetrisches Lächeln). Schwierigkeiten beim weiten Öffnen des Mundes oder beim Lachen. Hängende Mundwinkel. Geänderte Mimik (gewollt?) durch Aufhebung vorbestehender Hyperaktivität. Hämatome.

### 3.10. Kinn

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

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

**Tabelle 12:** Zielmuskeln Kinn



**Abbildung 11:** Injektionsschema M. Mentalis

Mittlere Gesamtdosis: maximal 8 (4 - 8) IE bzw. 20 (10-20) Speywood E.

Injektionstechnik: Die Injektion erfolgt eher oberflächlich seitlich der Kinnmittellinie oberhalb des Randes der Mandibula in die Mitte des jeweiligen Muskelbauches [209]., da der M. mentalis in diesem Bereich oberflächlich an der Kinnhaut inseriert. Zu tiefe und zu laterale Injektionen vom Kinn weg sind unbedingt zu vermeiden, da der M. depressor labii inferiores ebenso involviert werden könnte [210]. Die 1-Punkt Injektion mandibulär in der Kinnmittellinie wird nicht empfohlen, da anatomisch in diesem Bereich statt Muskelgewebe lediglich Faszien vorliegen können.

Komplikationen: Sehr selten werden Asymmetrien bei Mundbewegungen und eine ungleichmäßige Anspannung des M. mentalis selber, bedingt durch eine nur teilhafte Entspannung, beobachtet [211].

### 3.11. Platysma

Indikation: Platysmastränge können beim Alterungsprozess individuell stark prominent werden. Zudem spielt das Platysma hierbei als wichtiger muskulärer Depressor des unteren Gesichtes eine entscheidende Rolle. Es ist mitverantwortlich für das Absinken der Wangenhaut und des Mundwinkels sowie der damit verbundenen schlechteren Definierung der Kinnlinie. Seine Behandlung erfolgt oft in Kombination mit dem M. depressor anguli oris und dem M. mentalis („Nefertiti-Lift“) [212].

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

**Tabelle 13:** Zielmuskeln Hals



**Abbildung 12:** Injektionsschema Hals

Mittlere Gesamtdosis: Nach Festlegung einer Gesamtdosis (max. 20-50 IE bzw. 50-125 Speywood E) wird die Dosis auf die prominenten medialen und lateralen Platysmastränge sowie auf die Platysmaansätze im Bereich der Mandibulakante (bewirken die Ausbildung der Hamsterbäckchen, sogenanntes „Jowling“) aufgeteilt. Pro Strang werden ca. 2-4

Injektionspunkte im Abstand von ca. 2 cm mit durchschnittlich 2-3 IE bzw. 5-7,5 Speywood E behandelt.

Injektionstechnik: Die Injektionen erfolgen oberflächlich in einem 30-45 Grad Winkel [213]. Es ist ratsam, den jeweiligen angespannten Strang zwischen Daumen und Zeigefinger während der Behandlung zu fixieren, um ein Spreading in tiefere Halsmuskeln zu vermeiden. Auf höhere Dosierungen und zu mediale Injektionen im vorderen Halsbereich ist zwecks Meidung einer Dysphagie oder Dysphonie zu verzichten [214]. Für die Behandlung geeignet sind nur die Patienten, die während des Sprechens oder bei Muskelanspannung ein deutliches Hervortreten der Platysmastränge zeigen. Andernfalls ist die Behandlung ineffektiv. Patienten mit stärkerer Elastose am Hals sollten nicht behandelt werden, da ein Risiko für das Absinken der Haut besteht.

Komplikationen: Diese sind nur sehr selten zu beobachten. Dazu zählen: 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.

### 3.12. Masseterhypertrophie

Indikation: Masseterhypertrophie

Name	Ursprung	Ansatz	Funktion
M. masseter	Arcus zygomaticus	Pars superficialis - Kieferwinkel an der Tuberositas masseterica  Pars profundus - Außenseite des Ramus mandibulae des Unterkiefers	Protrusion des Unterkiefers,  Kieferschluss (Adduktion)

**Tabelle 14:** Zielmuskel Masseterhypertrophie



**Abbildung 13:** Injektionsschema Masseter

Mittlere Gesamtdosis: Maximale Gesamtmenge von 50 IE bzw. 125 Speywood E pro Muskel:

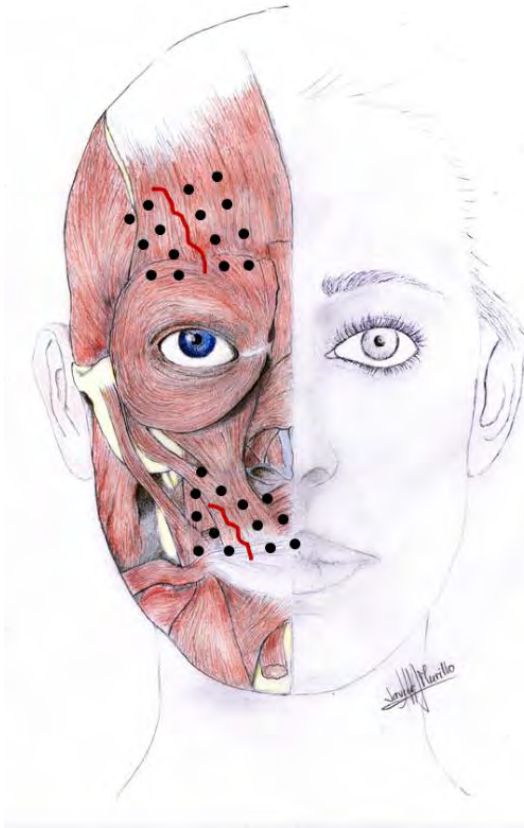
Injektionstechnik: Zur ästhetischen Behandlung wird nach vorheriger Palpation des Muskels und seiner prominenten Anteile die Markierung und Hautdesinfektion an bis zu 5 Punkten vorgenommen. Injiziert werden 4-8 IE respektive 10-20 Speywood E Botulinumtoxin-A in der kaudalen Hälfte des prominenten Muskels und entlang des Unterkieferrandes. Die Gesamtmenge von 50 IE bzw. 125 Speywood E stellt die obere Grenze dar. Häufig sind 35 bis 40 IE / 87,5-100 Speywood E initial ausreichend und eine Reduktion in den weiteren Behandlungen möglich, wobei bei Männern insgesamt meist höher dosiert werden muss.

Kommentar: Bei der ein- oder beidseitigen Masseterhypertrophie ist die ästhetische Behandlung des hypertrophierten Muskels

von der funktionellen Therapie bei craniomandibulärer Dysfunktion (z.B. Bruxismus) abzugrenzen. An dieser Stelle sei auf die S3-Leitlinie „Diagnostik und Behandlung von Bruxismus“ (Registernummer 083-027) der AWMF verwiesen. Diese Indikationen zählen nicht zu den anerkannten Standard-Indikationen, sind aber im alltäglichen Gebrauch von guter Effektivität. Der Vollständigkeit halber werden sie hier aufgeführt, aber im Rahmen der Leitlinien wird auf eine ausführliche Darstellung verzichtet [215-217].

### 3.13. Prävention unschöner Gesichtsnarben

Indikation: Verbesserung der kosmetischen Erscheinung heilender Hautnarbe durch Chemoimmobilisation



**Abbildung 14:** Geeignete Areale zur Chemoimmobilisation von Narben

Mittlere Gesamtdosis: Individuell angepasst. Die Behandlungsdosis liegt typischer Weise höher als bei den kosmetischen Faltenbehandlungen der entsprechenden Areale. Ziel ist eine weitgehende Immobilisierung der Muskelpartien, die Zugwirkungen auf die umliegenden Hautareale haben.: Stirn, Hals und perioral bis zu 50 IE bzw. 125 E Speywood E. In der Regel reicht eine einmalige Behandlung vor, während oder kurz nach der chirurgischen Versorgung der Hautwunde aus, um das für die Narbenbildung entscheidende Zeitfenster der ersten 3 Monate abzudecken. Eine längere Behandlungsdauer kann erwogen werden.

Allgemein: Injektionsschema für traumatische Weichteilwunden der Stirn und der Oberlippe. Individuell angepasst können im Stirnbereich etwa 1 – 4 IE / 2 – 10 Speywood E zum Einsatz kommen. Im Bereich der Lippe liegen die Dosen pro Injektionspunkt bei etwa 2 – 8 IE / 4 – 20

Speywood E. Eine temporäre Funktionseinschränkung, zum Beispiel Ptosis von Augenbraue, Oberlid oder Lippe kann nach Aufklärung des Patienten in Kauf genommen werden, um den therapeutischen Effekt zu optimieren.

Wirkprinzip: Traumatische und chirurgische Hautwunden werden in ihrer Heilung durch die Aktivität der umgebenden Muskulatur beeinflusst. Wunden, welche senkrecht zum Zugvektor der umgebenden Muskulatur verlaufen, werden als günstig klassifiziert, solche, welche schräg oder parallel zum Faserverlauf orientiert sind, werden als ungünstig klassifiziert. Dies ist darin begründet, dass sich die Aktivität der Muskulatur negativ auf den Heilungsverlauf auswirken kann: Zum einen kann die Muskelaktivität je nach Vektor zu Mikrodehiszenzen und Dehnungseffekten an der heilenden Wunde führen. Zum anderen führen ungerichtete, repetitive mechanische Verformungen zu einer verlängerten Entzündungsreaktion der heilenden Gewebe. Die pharmakologische Ruhigstellung der heilenden Wunde wirkt diesen Effekten entgegen und kann auch für eine Wunde mit ungünstiger Verlaufsrichtung ähnliche Voraussetzungen schaffen, wie sie bei einer Wunde mit günstiger Verlaufsrichtung gegeben sind.

Injektionstechnik: Individuell angepasst in Anlehnung an die bei der kosmetischen Faltenbehandlung der jeweiligen Areale angewandte Technik. Die Dosierung wird höher gewählt. Nach individualisierter Therapieplanung werden temporäre funktionelle Einschränkungen, z.B. eine Ptosis der Augenbraue oder eine Sphinkterinkompetenz des Mundes in Kauf genommen, um den ruhigstellenden Effekt während der Heilungsphase maximal auszuschöpfen.

Nebenwirkungen: Eine temporäre Funktionseinschränkung z.B. der Lidöffnung, des Augenbrauenhebers oder der Sphinkterfunktion des Mundes kann kalkuliert nach Aufklärung des Patienten in Kauf genommen werden, um den therapeutischen Effekt zu optimieren.

Komplikationen: Sprech- bzw. Artikulationsstörungen, Speichelfluss, Doppelbilder, Hämatome.

Kommentar: Die Behandlung heilender Hautwunden zur Verbesserung der Narbenbildung beruht auf dem Prinzip der mechanischen Chemoimmobilisation der heilenden Gewebe. Hierdurch werden repetitive Irritationen und einhergehende Entzündungsreize minimiert, die Mikrostimulation hypertropher Narbennildung wird reduziert. Am besten geeignet sind Wunden mit ungünstiger Verlaufsrichtung auf der Stirn, ebenso Wunden der Lippen und der perioralen Region und Wunden über dem Platysma. Die Datenlage ist robust, randomisierte, prospektive, klinische Studien zeigen Sicherheit und Wirksamkeit für diese drei Areale auf [217- 224].

## **4. Tools zur Implementierung**

---

Zur möglichst breiten Disseminierung sind eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie eine Zugriffsmöglichkeit im Internet unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) vorgesehen.

## **5. Limitationen der Leitlinie**

---

Die Erstellung der S1-Leitlinie „Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie“ unterliegt mehreren Limitationen. Im Rahmen der Erstellung der S1-Leitlinie erfolgte eine unsystematische Literaturrecherche durch die Leitliniengruppenmitglieder. Ein Patientenvertreter wurde aufgrund der großen Diversität der beschriebenen Indikationen nicht involviert. Die Multidisziplinarität des Krankheitsbildes konnte durch die Leitliniengruppenzusammensetzung gut widerspiegelt werden.

## **6. Informationen zu dieser Leitlinie**

---

### **6.1. Projektdaten**

**Tabelle 1: Projektdaten – Übersicht**

Titel der Leitlinie:	Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie
Art der Anmeldung:	X neue Leitlinie <input type="checkbox"/> Upgrade oder x <b>Update</b> von AWMF-Register-Nr.: 013-077
Geplante Klasse:	x S1 <input type="checkbox"/> S2e <input type="checkbox"/> S2k <input type="checkbox"/> S3
Anmeldedatum:	30.08.2020
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	04/2022
Gründe für die Themenwahl:	Die geplante Leitlinie soll helfen, den Einsatz von Botulinumtoxin an der Haut sicherer, effizienter und nebenwirkungsärmer zu machen.
Zielorientierung der Leitlinie:	Ziel der Leitlinie ist es, Kriterien und prozedurale Vorgehensweisen für den Ausschluss sowie den sicheren Einsatz von Botulinumtoxin an der Haut orientiert an Indikationen festzulegen.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	AWMF-Register-Nr. angeben:
Anmelder (Person):	Prof. Dr. med. Gerd Gauglitz
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC) Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (DGMKG) Deutsche Gesellschaft für Ästhetisch-Plastische Chirurgie (DGPÄC)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Deutsche Gesellschaft für ästhetische Botulinum- und Fillertherapie (DGBT)
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann Leitlinienoffice der Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie (DDG/BVDD) <a href="mailto:qm@derma.de">qm@derma.de</a>
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. med. Gerd Gauglitz
Versorgungsbereich	Dermatologie
Patientenzielgruppe	Patienten mit geplanter Botulinumtoxinbehandlung
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Dermatologen, , Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und Plastische Chirurgen in Klinik und Praxis und andere Ärzte und Berufsgruppen, die Botulinumtoxin zur Behandlung ästhetischer Indikationen einsetzen
Geplante Methodik (Art der evidence-Basierung, Art der Konsensusfindung):	S1 Leitlinie, Konsens einer repräsentativen Expertengruppe nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren



## 6.2. Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten<sup>1</sup> einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

**Tabelle 2: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe**

Vertreter	Funktion, Institut und Ort	Fachgesellschaft
<b>Expertenkommission</b>		
<b>Prof. Dr.med. Dr. med.dent. <i>Benedicta Beck-Broichsitter</i></b>	Charité-Universitätsmedizin Berlin Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG*
<b>Prof. Dr. med. <i>Holger G. Gassner</i></b>	Fachzentrum Ästhetische Medizin / HNO Fröhliche Türkenstrasse 8, 93047 Regensburg	DGHNO-KHC*
<b>Prof. Dr. med. <i>Gerd Gauglitz</i></b>	Haut- und Laserzentrum im Glockenbachviertel, München; Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München	DGDC*
<b>Dr. med. <i>Matthias Imhof</i></b>	Hautmedizin Bad Soden, BAG in Partnerschaft, Bad Soden am Taunus	DDG, DGDC, DGBT
<b>Dr. med. <i>Olaf Kauder</i></b>	Facharzt für Plastische und Ästhetische Chirurgie Kurfürstendamm 48, 10707 Berlin	DGPÄC*
<b>Dr. med. <i>Lutz Kleinschmidt</i></b>	Parkklinik Schloss Bensberg, Klinik für Ästhetische- Plastische Chirurgie, Bergisch Gladbach	DGPÄC*
<b>PD Dr. med. <i>Maurizio Podda</i></b>	Hautklinik, Klinikum Darmstadt, Lehrkrankenhaus der Goethe-Universität Frankfurt	DGDC*
<b>Dr. med. <i>Boris Sommer</i></b>	Dr. med. Boris Sommer. Sommerclinics, Privatpraxis für Ästhetische Dermatologie und Liposuktion, Frankfurt	DGBT*
<b>Prof. Dr. Dr. med. <i>Julia Vent</i></b>	HNO-Uniklinik Köln der Albertus-Magnus-Universität zu Köln (APL), Praxis Prof.Vent 50968 Köln <a href="http://www.profvent.de">www.profvent.de</a>	DGHNO-KHC*

## 6.3. Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patientenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

<sup>1</sup> Allgemeine Personenbezeichnungen werden im folgenden Text aus Gründen der besseren Lesbarkeit bevorzugt in geschlechtsneutraler Form oder ansonsten in der männlichen Form verwendet, dies schließt jedoch alle Geschlechter ein.

Die in der Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind gleichwertig für beide Geschlechter gemeint, auch wenn sie nur in einer Form genannt werden.

#### **6.4. Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie**

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatologen, Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und Plastische Chirurgen in Klinik und Praxis und andere Ärzte und Berufsgruppen, die Botulinumtoxin zur Behandlung ästhetischer Indikationen einsetzen.

Ziel der Leitlinie ist es, Kriterien und prozedurale Vorgehensweisen für den Ausschluss sowie den sicheren indikationsspezifischen Einsatz von Botulinumtoxin an der Haut orientiert festzulegen.

#### **6.5. Finanzierung**

Das Leitliniengremium arbeitete ehrenamtlich. Die methodische Koordination, Erstellung eines Entwurfs und redaktionelle Bearbeitung erfolgte ohne finanzielle Unterstützung. Es erfolgte keine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

#### **6.6. Umgang mit Interessenkonflikten**

Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden anhand des aktuellen AWMF-Formulars zur Erfassung von Interessen erhoben. Eine Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie und der Bewertungen findet sich im Kapitel 7.8.

## **7. Methodik**

---

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expertengruppe selbst. Die aktuelle S1 - Leitlinie stellt eine Aktualisierung der Version vom 05.06.2018 (AWMF-Registernummer: 013 -077) dar.

### **7.1. Auswahl und Bewertung der Evidenz**

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Literaturrecherche und keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz.

### **7.2. Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz**

Im Rahmen von fünf Konsensuskonferenzen am 21.10.2020, 09.11.2020, 13.01.2020, 10.03.2021 und 30.06.2021 wurden die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen einer repräsentativen Expertengruppe nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren konsentiert. Abweichende Vorschläge wurden diskutiert.

### **7.3. Begutachtung der Leitlinie**

Am 04.04.2022 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2 + 2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen final angenommen.

Die Annahme durch die anderen beteiligten Fachgesellschaften erfolgte bis zum 15.09.2021.

### **7.4. Pilotierung, Evaluierung und Implementierung**

Zur möglichst breiten Disseminierung sind eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie eine Zugriffsmöglichkeit im Internet unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) vorgesehen.

### **7.5. Aktualisierung der Leitlinie**

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.08.2026.

Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlicher Erkenntnissen, die eine Revision der Empfehlungen erfordern und 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern.

### **7.6. Verwertungsrechte**

Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

## **7.7. Danksagung**

Wir danken Dr. Javier Murillo Martín, Máster en Medicina Estética, Miembro Sociedad Española Medicina Estética für die Erstellung der Abbildungen und die jeweiligen Genehmigungen zur Verwendung in dieser Leitlinie.

## 7.8. Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenerklärungen wurden mit dem AWMF Formabblatt 2018 erhoben. Prof. Gauglitz hatte diese vorab auf thematischen Bezug zur LL und geringe, moderate und hohe Interessenkonflikte bewertet. Die Interessen von Prof. Gauglitz wurden im Rahmen der Diskussion zu Beginn der Konferenz bewertet. Als gering wurden Vortragstätigkeit (keine Konsequenz), als moderat Ad/Board/Beraterstätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position (Stimmhaltung, Verzicht auf federführende Kapitelerstellung) und als hoch Eigentümerinteresse (Diskussionsenthaltung) kategorisiert. Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Nachname, Vorname	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
<b>Benedicta Beck-Broichsitter</b>	Nein	Nein	AO-Foundation, S.O.R.G., Osteology Foundation	Nein	KLS Martin	Nein	Leitlinienbeauftragte der DGMKG, Mitglied DGBT, Vorstandmitglied AGOKI und DOESAK	Keine Interessenkonflikte, keine Einschränkungen
<b>Holger G. Gassner</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche HNO Gesellschaft, AAFPS.org, EBCFPRS.org, EAFPS.org, ABCFPRS.org, IBCFPRS.org	Keine Interessenkonflikte, keine Einschränkungen
<b>Gerd Gauglitz</b>	Nein	Nein	Merz	Nein	Merz/Galderma	Nein	Mitglied: DGDC (Sekretär/Vizepräsident/Präsident/Past-Präsident)	Moderat aufgrund Drittmittel von Merz Enthaltung bei allen Abstimmungen, kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel

Nachname, Vorname	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigent ümer-interessen	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							DDG (Vorstandsmitglied)	
<b>Matthias Imhof</b>	Merz	Merz	Merz	Nein	Merz	Nein	Mitglied: DGDC (Fachbereich Ästhetik)	Moderat: Kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel, Enthaltung bei allen Abstimmungen
<b>Olaf Kauder</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Interessen mit Bezug zur Leitlinie; keine Einschränkungen
<b>Lutz Kleinschmidt</b>	Nein	Galderma	Galderma	Nein	Nein	Nein	Vorstandstätigkeit (Sekretär) in der DGÄPC	Moderat: Kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel, Enthaltung bei allen Abstimmungen
<b>Maurizio Podda</b>	Galderma	Galderma, AbbVie	Galderma, AbbVie	Keine Zuwendungen erhalten	Galderma, AbbVie	Nein	DDG, ADO, ADF, DGDC, DGBT, GÄCD, ISDS	Moderat: Kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel, Enthaltung bei allen Abstimmungen
<b>Boris Sommer</b>	Allergan, Merz	Allergan	Allergan, Merz	Nein	Nein	Nein	Mitglied DGBT (Präsident)	Moderat: Stimmenthaltung, kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel, Enthaltung bei allen Abstimmungen
<b>Julia Vent</b>	Keine	Keine	Keine	Nein	Mitglied DG-HNO-KHC und Vorstandsmitglied EAFPS non-surgical rejuvenation	Nein	Nein	Keine Interessen mit Bezug zur Leitlinie, keine Konsequenz

---

<sup>1</sup> In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

## 8. Referenzen

---

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, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, Hodzic M et al. Facing depression with botulinum toxin: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res* 2012; 46(5): 574-581.
8. Chang BL, Wilson AJ, Taglienti AJ, Chang CS, Folsom N, Percec I. Patient perceived benefit in facial aesthetic procedures: Face-Q as a tool to study botulinum toxin injection outcomes. *Aesthet Surg J* 2016; 36 (7): 810-820.
9. Hexsel D, Brum C, Porto MD, Soirefmann M, Siega C, Schilling-Souza J, Rodrigues TC. Quality of life and satisfaction of patients after full-face injections of abobotulinum toxin type A: a randomized, phase IV clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2013; 12 (12): 1363-1367.
10. 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.
11. Imhof M, Kühne U. Minimal-invasive Kombinationsbehandlungen – bewährte Strategie für ein harmonisches ästhetisches Gesamtbild. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (Suppl 2): S24-S27.
12. De Maio M. Botulinum toxin in association with other rejuvenation methods. *Cosmetic & Laser Ther* 2003; 5: 210–212.



13. Nguyen AT, Ahmad J, Fagien S, Rohrich RJ. Cosmetic medicine: facial resur-facening and injectables. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129(1): 142e-153e.
14. Carruthers J, Burgess C, Day D, Fabi SG, Goldie K, Kersch M, Nikolis A, Pavicic T, Rho NK, Rzany B, Sattler G, Sattler S, Seo K, Werschler WP, Carruthers A. Consensus recommendations for combined aesthetic interventions in the face using botulinum toxin, fillers, and energy-based devices. *Dermatol Surg* 2016; 0:1-12.
15. Langelier N, Belezany K, Woodward J. Rejuvenation of the upper face and periorcular region: combining neuromodulator, facial filler, laser, light and energy-based therapy for optimal results. *Dermatol Surg* 2016; 42: S77-S82.
16. Rzany B, Flynn TC, Schlöbe A, Heinz M, Harrington L. Long-term Results for IncobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg* 2013; 39: 95-103.
17. Carruthers A, Carruthers J, Fagien S, Lei X, Kolodziejczyk J, Brin MF. Repeated OnabotulinumtoxinA treatment of glabellar lines at rest over 3 treatment cycles. *Dermatol Surg* 2016; 42(9): 1094-1101.
18. Cohen JR, Schlessinger J, Cox, SE, Lin X. Reloxin International Group. An analysis of the long-term safety data of repeat administration of botulinum neurotoxin type A-ABO for the treatment of glabellar lines. *Aesthet Surg J* 2009; 29 (6 Suppl): S43-S49.
19. Dailey RA, Philip A, Tardie G. Long-term treatment of glabellar rhytides using OnabotulinumtoxinA. *Dermatol Surg* 2011; 37: 918-928.
20. 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.
21. Fagien S, Carruthers JDA. A comprehensive review of patient-reported satisfaction with botulinum toxin type a for aesthetic procedures. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 1915-1925.
22. 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): 1443-1447.
23. 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.
24. 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.
25. Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. *Microbiol Rev* 1980; 44(3): 419-448.

26. Inoue K, Fujinaga Y, Watanabe T, Ohyama T, Takeshi K, Moriishi K, Nakajima H, Inoue K, Oguma K. Molecular composition of Clostridium botulinum type A progenitor toxins. *Infect Immun* 1996; 64 (5): 1589-1594.
27. 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 2009: 389-397.
28. Benecke R et al. A new botulinum toxin free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64: 1949-1951.
29. Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D* 2015; 15 (1): 1-9.
30. Rossetto O, Montecucco C. *Handbook of Botulinum toxin treatment*. Moore P and Naumann M (Hrsg.) Blackwell Science, Oxford 2003: 9-27.
31. Ginalski K, Venclovas C, Lesyng B, Fidelis K. 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.
32. Dong M, Yeh F, Tepp W, Dean C, Johnson EA, Janz R, Chapmann ER. SV2 Is the Protein Receptor for Botulinum Neurotoxin A. *Science* 2006; 312 (5773): 592-596.
33. Mahrhold S, Rummel A, Bigalke H, Davletov B, Binz T. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. *FEBS Lett* 2006 Apr 3; 580 (8): 2011-2014.
34. Blasi J, Chapmann RE, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Südhof TC, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365 (6442): 160-163.
35. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki R, Dolly JO. 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 (6): 3200-3205.
36. Fernández-Salas E, Wang J, Molina Y, Nelson JB, Jacky BP, Aoki KR. Botulinum neurotoxin serotype A specific cell-based potency assay to replace the mouse bioassay. *Plos One* 2012; 7(11): e49516. doi: 10.1371/journal.pone.0049516. Epub 2012 Nov 21.
37. Whitemarsh RC, Strathman MJ, Chase LG, Stankewicz C, Tepp WH, Johnson EA, Pellett S. Novel application of human neurons derived from induced pluripotent stem cells for highly sensitive botulinum neurotoxin detection. *Toxicol Sci* 2015; 126(2): 426-435.

38. Cavallini M, Cirillo PF, Fundaro SP, Quartucci S, Sciuto C, Sito G, Tonini D, Trocchi G, Signorini M. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical Studies. *Dermatol Surg* 2014; 40: 525-536.
39. 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: 320-326.
40. 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): 1893-1901.
41. 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): 1619-1629.
42. Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Bougara A, Niforos F, Malet T, Santini J. Botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines: scheduling the next injection. *Aesthetic Surg J* 2005; 25: 365-375.
43. 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.
44. 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: 421-425.
45. 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.
46. 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.
47. 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: 223-233.
48. Lorenc ZP, Kenkel JM, Fagien S, Hirmand H, Nestor MS, Sclafani AP, Sykes JM, Waldorf HA. A review of AbobotulinumtoxinA (Dysport). *Aesthet Surg J* 2013; 33 (1 Suppl): 13S-17S.
49. Kane MAC, Monheit G. The practical use of AbobotulinumtoxinA in aesthetics. *Aesthet Surg J* 2017; 37(Suppl 1): 12-19.

50. 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.
51. Sattler G, Callander M, Grablowitz D, Walker T, BE EK, Rzany B, Flynn TC, Carruthers A. 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): 2146-2154.
52. Hanke CW, Narins RS, Brandt F, Cohen JL, Donofrio L, Downie J, Heinz M, Harrington L, McDaniel D, Nestor M, Schlessinger J, Schlöbe A, Taub A, Weis RA. A randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial investigating the efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines using a stringent composite endpoint. *Dermatol Surg* 2013; 39: 891-899.
53. Carruthers A, Carruthers J, Coleman WP 3 rd, Donofrio L, Flynn T, Gold M, Heinz M, Harrington L, Jones D, McDaniel D, Rohrer T, Schlöbe A, Solish N, Weiss RA. Multicentre, randomized, phase III study of a single dose of IncobotulinumtoxinA, free from complexing proteins, in the treatment of glabellar frown lines. *Dermatol Surg* 2013; 39 (4): 551-558.
54. Kerscher M, Rzany B, Prager W, Turnbull C, Trevidic P, Inglefield C. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in the treatment of upper facial lines: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *Dermatol Surg* 2015; 41: 1149-1157.
55. Jones D, Carruthers J, Narins RS, Coleman WP 3 rd, Harrington L, Brandt FS Cohen JL. Efficacy of incobotulinumtoxinA for treatment of glabellar frown lines: a post hoc pooled analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Dermatol Surg* 2014; 40: 776-785.
56. Jones D, Kerscher M, Geister T, Hast MA, Weissenberger P. Efficacy of inco-botulinumtoxinA for the treatment of glabellar frown lines in male subjects: post-hoc analyses from randomized, double-blind pivotal studies. *Dermatol Surg* 2017; 43 (2): S235-S241.
57. De Bouille 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): 101-118.
58. 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(2): 89-92.
59. 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: 414-422.
60. 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: 1089-1098.
61. 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: 840-849.

62. Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, James LM, Demos G, Terashima Y, Gu J, Eadie N, Bowen BL. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Glogau R, Kane M, Beddingfield F, Somogyi C, Lei X, Caulkins C, Callagher C. OnabotulinumtoxinA: a meta-analysis of duration and effect in the treatment of glabellar lines. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1794-1803.
67. Schlessinger J, Dover JS, Joseph J, Monheit G, Nelson DB, Albright CD, Axford-Gatley RA, Cohen JL. Dysport Study Group. Long-term safety of abobotulinumtoxinA for the treatment of glabellar lines: result from a 36-month, multicenter, open-label extension study. *Dermatol Surg* 2014; 40 (2): 176-183.
68. Trévedic P, Connolly SA, Biwer B, Eilers-Lenz B, Harrington LS, Kestemont P, Noah EM, Sattler G, Weissenberger P, Kerscher M. IncobotulinumtoxinA is an effective and well-tolerated treatment for upper facial lines: results from an open-label extension period of a phase III study. *Dermatol Surg* 2017; 43: S285-S292.
69. Lim JTE, Loh DKT, Soh K, Sunga O. Efficacy and patient satisfaction with incobotulinumtoxinA for the treatment of glabellar frown lines. *Singapore Med J* 2017; 58 (10): 606-609.
70. Rivers JK, Bertucci V, McGillivray W, Muhn C, Rosen N, Solish N, Weichmann BM, Wheeler S, Daniels SR, Callagher CJ. Subject satisfaction with onabotulinum-toxinA treatment of glabellar and lateral canthal lines using a new patient-reported outcome measure. *Dermatol Surg* 2015; 41 (8): 950-959.
71. 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): 232-234.
72. Ascher B, Rzany B, Grover R. Efficacy and safety of botulinum toxin A in the treatment of lateral crow's feet: double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dermatol Surg* 2009; 35 (10): 1478-1486.

73. Fabi SG, Sundaram H, Guiha I, Goldman MP. A two center open-label, randomized, split face study to assess the efficacy and safety of one versus three intradermal injection sites of abobotulinumtoxinA in the treatment of lateral periorcular rhytides. *J Drug Dermatol* 2013; 12 (8): 932-937.
74. Saybel A, Artemenko A, Nikitin S, Kurenkov A. A prospective, neurophysiologic comparative study to assess the efficacy and duration of effect of incobotulinum-toxinA and abobotulinumtoxinA in the treatment of crow's feet. *J Drugs Dermatol* 2015;14: 1291-1296.
75. 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.
76. Muti G, Harrington L. A prospective rater- and subject-blinded study comparing the efficacy of incobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA to treat crow's feet: a clinical crossover evaluation. *Dermatol Surg* 2015; 41(Suppl 1): S39-46.
77. Kerscher M, Rzany B, Prager W, Turnbull C, Trévedic P, Inglefield C. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in the treatment of upper facial lines: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *Dermatol Surg* 2015; 41: 1149-1157.
78. Muti GF, Basso M. Treatment of lateral periorbital lines with different dilutions of incobotulinumtoxinA. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10(9): 27-29.
79. Carruthers A, Bruce S, de Coninck A, Connolly S, Cox SE, Davis PG, Campo A, Lei X, Somogyi C, Lee E, McLean H, Beddingfield F. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the treatment of crow's feet lines: a multicenter, randomized, controlled trial. *Dermatol Surg* 2014; 40: 1181-1190.
80. Dayan S, Coleman WP 3 rd, Dover JS, De Boulle K, Street J, Romagnano L, Daniels S, Kowalski JW, Lei X, Lee E. Effects of onabotulinumtoxinA treatment for crows feet lines on patient-reported outcomes. *Dermatol Surg* 2015; 41: S67-S74.
81. Moers-Carpi M, Carruthers J, Fagien S, Lupo M, Delmar H, Jones D, Somogyi C, Lee E, Lei X, MacKinnon S, Davis PG, Yalamanchili R, Campo A, Beddingfield FC 3 rd. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for treating crow's feet lines alone or in combination with glabellar lines: a multicenter, randomized, controlled trial. *Dermatol Surg* 2015; 41: 102-112.
82. Baumann L, Dayan S, Connolly S, Silverberg N, Lei X, Drinkwater A, Gallagher CJ. Duration of clinical efficacy of onabotulinumtoxinA in crow's feet lines: results from two multicenter, randomized, controlled trials. *Dermatol Surg* 2016; 42(5): 598-607.
83. Carruthers A, Bruce S, Cox SE, Kane MAC, Lee E, Callagher CJ. OnabotulinumtoxinA for the treatment of moderate to severe crow's feet lines: a review. *Aesthet Surg J* 2016; 36 (5): 591-597.
84. 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): 216-219.

85. 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.
86. 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.
87. 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): 1443-1447.
88. 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): 1148-1157.
89. Nestor MS, Ablon GR. The Frontalis activity measurement standard: a novel contralateral method for assessing botulinum neurotoxin type-A activity. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(9): 968-72.
90. Anido J, Arenas D, Arrubarrena C, Domínguez-Gil A, Fajardo C, Mira M, Murillo J, Ribé N, Rivera H, Ruiz del Cueto S, Silvestre H, Tirado M. Tailored botulinum toxin type A injections in aesthetic medicine: consensus panel recommendations for treating the forehead based on individual facial anatomy and muscle tone. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 19(10): 413-421.
91. Solish N, Rivers JK, Humphrey S, Muhn C, Somogyi C, Lei X, Bhogal M, Caulkins C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA treatment of forehead lines: a multicenter, randomized, dose-ranging controlled trial. *Dermatol Surg* 2016; 42(3): 410-419.
92. Fagien S, Cohen JL, Coleman M, Monheit G, Carruthers J, Street J, Larsen KE, Yushmanova I, Lei X, Lee E, Vitarella D, Mao C. Forehead line treatment with onabotulinumtoxinA in subjects with forehead and glabellar facial rhytids: a phase 3 study. *Dermatol Surg* 2017; 43: S274-S284.
93. BOTOX Cosmetic, Fachinformation 10/2017, Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland.
94. Cohen JL, Dayan SH, Cox SE, Yalamanchili R, Tardie G. OnabotulinumtoxinA dose-ranging study for hyperdynamic perioral lines. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1497-1505.
95. Gassia V, Raspaldo H, Niforos FR, Michaud T. Global 3-dimensional approach to natural rejuvenation: recommendations for perioral, nose, and ear rejuvenation. *J Cosmet Dermatol* 2013; 12(2): 123-136.
96. Carruthers J, Carruthers A, Monheit GD, Davis PG, Tardie G. Multicenter, randomized, parallel-group study of the safety and effectiveness of onabotulinumtoxinA and hyaluronic acid dermal fillers (24-mg/ml smooth cohesive gel) alone and in combination for lower face rejuvenation. *Dermatol Surg*

2010; 36 (Suppl 4): 2121-2134.

97. Trévedic P, Sykes J, Criollo-Lamilla G. Anatomy of the lower face and botulinum toxin injections. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136 (5 Suppl): 84S-91S.

98. Fabi SG, Massaki AN, Guiha I. Randomized split face study to assess the efficacy and safety of abobotulinumtoxinA versus onabotulinumtoxinA in the treatment of melomental folds (depressor anguli oris). *Dermatol Surg* 2015; 41(11): 1323-1325.

99. Raspaldo H, Niforos FR, Gassia V, Dallara JM, Bellety P, Baspeyras M, Belhaouari L. Lower-face and neck antiaging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A: the 2010 multidisciplinary French consensus - part 2. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10: 131-149.

100. Prager W, Bee EK, Havermann I, Zschocke. IncobotulinumtoxinA for the treatment of platysmal bands: a single-arm, prospective proof-of-concept clinical study. *Dermatol Surg* 2015; 41: S88-S92.

101. Levy P. Neurotoxins: current concepts in cosmetic use on the face and neck-jawline contouring/platysma bands/necklace lines. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136: 80S-83S.

102. 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): 1042-1051.

103. Al-Fouzan AF, Mokeem LS, Al-Saqat RT, Alfalah MA, Alharbi MA, Al-Samary AE. Botulinum toxin for the treatment of gummy smile. *J Contemp Dent Pract* 2017; 18(6): 474-478.

104. American Society of Plastic Surgeons. Procedural Statistics. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistic>. Accessed March 20, 2018

105. Keaney TC, Alster TS. Botulinum toxin in men: review of relevant anatomy and clinical trial data. *Dermatol Surg* 2013; 39(10): 1434-1443.

106. Jones D, Kerscher M, Geister T, Hast MA, Weissenberger P. Efficacy of incobotulinumtoxinA for the treatment of glabellar frown lines in male subjects: post-hoc analyses from randomized, double-blind pivotal studies. *Dermatol Surg* 2017; 43 (2): S235-S241.

107. 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)

108. 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.

109. Jost WH., Blumel J, Grafe S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (XEOMIN)



in focal dystonia. *Drugs* 2007; 67 (5): 669-683.

110. Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/ Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D* 2010; 10: 67-73.

111. Dressler D. Equivalent potency of Xeomin and Botox. *Mov Disord* 2008; 23: S20-S21.

112. Jost WH, Kohl A, Brinkmann S, Comes G. 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.

113. Kane MA, Gold MH, Coleman WP III, Jones DH, Tanghetti EA, Alster TS, Rohrer TE, Burgess CM, Shamban AT, Finn E. A randomized, double-blind trial to investigate the equivalence of incobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA for glabellar frown lines. *Dermatol Surg* 2015; 41:1310-19.

114. Prager W, Rappl T. Phase IV study comparing incobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA using a 1:1.5 dose-conversion ratio for the treatment of glabellar frown lines. *J Cosmet Dermatol* 2012; 11: 267-71.

115. Moers-Carpi M, Dirschka T, Feller-Heppt G, Hilton S, Hoffmann K, Philipp-Dormston WG, Rütter A, Tan K, Chapman MA, Fulford-Smith A. A randomised, double-blind comparison of 20 units of onabotulinumtoxinA with 30 units of incobotulinumtoxinA for glabellar lines. *J Cosmet Laser Ther* 2012; 14: 296-303.

116. Yeilding RH, Fezza JP. A Prospective, split-face, randomized, double-blind study comparing onabotulinumtoxinA to incobotulinumtoxinA for upper face wrinkles. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135: 1328-35.

117. Lee JH, Park JH, Lee SK, Han KH, Kim SD, Yoon CS, Park JY, Lee JH, Yang JM, Lee JH. Efficacy and safety of incobotulinum toxin A in periocular rhytides and masseteric hypertrophy: side-by-side comparison with onabotulinum toxin A. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 326-30.

118. Prager W, Nogueira Teixeira D, Leventhal PS. IncobotulinumtoxinA for aesthetic indications: a systematic review of prospective comparative trials. *Dermatol Surg* 2017; 43(7): 959-966.

119. Campanati A, Giuliadori K, Martina E, Giuliano A, Ganzetti G, Offidani A. Onabotulinumtoxin type A (Botox®) versus Incobotulinumtoxin type A (Xeomin®) in the treatment of focal idiopathic palmar hyperhidrosis: results of a comparative double-blind clinical trial. *J Neural Transm (Vienna)* 2014; 121: 21-26.

120. Rappl T, Parvizi D, Friedl H, Wiedner M, May S, Kranzelbinder B, Wurzer P, Hellbom B. Onset and duration of effect of incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, and abobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar frown lines: <sup>SEP</sup>a randomized, double-blind study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6: 211-219.

121. 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): 1278-1284.
122. 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.
123. Michaels BM, Csank GA, Ryb GE, Eko FN, Rubin A. Prospective randomized comparison of onabotulinumtoxin A (Botox) and abobotulinumtoxin A (Dysport) in the treatment of forehead, glabellar, and periorbital wrinkles. *Aesthet Surg J* 2012; 32(1): 96-102.
124. Lee SH, Wee SH, Kim HJ, Yeo UC, Lee NH, Lee SW, Cho SB. Abobotulinum toxin A and onabotulinum toxin A for masseteric hypertrophy: a split face study in 25 Korean patients. *J Dermatolog Treat* 2013; 24(2): 133-136.
125. Karsai S, Raulin C. Botox and Dysport: is there a dose conversion ratio in dermatology and aesthetic medicine? *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2): 346-347.
126. Hexsel D, Soirefmann M, Porto MD, Siega C, Schilling-Souza J, Rodrigues TC. Fields of muscular and anhidrotic effects of 2 botulinum toxin-A commercial preparations: a prospective, double-blind, randomized, multicenter study. *Dermatol Surg* 2015; 41(S1): S110-S118.
127. Carruthers A, Kane MA, Flynn TC, Huang P, Kim SD, Solish N, Kaeuper G. The convergence of medicine and neurotoxins: a focus on botulinum toxin type A and its application in aesthetic medicine – a global, evidence-based botulinum toxin consensus education initiative: part I: botulinum toxin in clinical and cosmetic practice. *Dermatol Surg* 2013; 39(3 Pt 2): 493-509.
128. Yutskovskaya Y, Gubanov E, Khrustaleva I, Atamanov V, Saybel E, Parsagashvili I, Dmitrieva I, Sanchez E, Lapatina N, Korolkova T, Saromytskaya A, Goltsova E, Satardinova E. Incobotulinumtoxin A in aesthetics: Russian multidisciplinary expert consensus recommendations. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015; 8: 297-306.
129. Sommer B, Bergfeld D, Sattler G. Konsensusempfehlungen zum Gebrauch von Botulinumtoxin A in der ästhetischen Medizin. Klinische Erfahrungen und Empfehlungen langjähriger Anwender. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(Suppl 1): S1-S29.
130. Azzalure®, Fachinformation 3/2018, Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf, Deutschland.
131. Bocouture®, Fachinformation 1/2018, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Deutschland.
132. Vistabel®, Fachinformation 12/2017, Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland.

133. Alam M, Geisler A, Sadhwani D, Goyal A, Poon E, Nodzenski M, Schaeffer MR, Tung R, Minkis K. Effect of needle size on pain perception in patients treated with botulinum toxin type A injections: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2015; 151(11): 1194-1199.

134. 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.

135. 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): 867-870.

136. Beer KR, Boyd C, Patel RK, Bowen B, James SP, Brin MF. Rapid onset of response and patient-reported outcomes after onabotulinumtoxinA treatment of moderate-to-severe glabellar lines. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(1): 39-44.

137. 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): 1434-1442.

138. 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.

139. Flynn TC. Botulinum toxin: examining duration of effect in facial aesthetic applications. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 183-199.

140. 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.

141. 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): 106-111.

142. 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.

143. 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): 43-49.

144. 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): 380-386.

145. Karasi S, Adrain R, Hammes S, Thimm J, Raulin C. A randomized double-blinded study of the effect of Botox and Dysport/Reloxin on forehead wrinkles and electromyographic activity. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1447-1449.
146. Li Yim JF, Weir CR. Botulinum toxin and pregnancy - a cautionary tale. *Strabismus* 2010; 18(2): 65-66.
147. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, Miller-Messana MA, Parker L, Yushmanova I, Yang H. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxinA. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; 25: 179-187.
148. Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, Singer C, Sethi KD. Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (1): 117-119.
149. Newman WJ, Davis TL, Padaliya BB, Covington CD, Gill CE, Abramovitch AI, Charles PD. Botulinum toxin type A therapy during pregnancy. *Mov Disord* 2004; 19(11): 1384-1385.
150. Jia Z, Lu H, Yang X, Jin X, Wu R, Zhao J, Chen L, Qi Z. Adverse events of botulinum toxin type A in facial rejuvenation: a systemic review and meta-analysis. *Aesth Plast Surg* 2016; 40: 769-777.
151. de Almeida, Carruthers J, Cox SE, Goldman MP, Wheeler S, Callagher CJ. Patient satisfaction and safety with aesthetic onabotulinumtoxinA after at last 5 years: a retrospective cross-sectional analysis of 4402 glabellar treatments. *Dermatol Surg* 2015; 41: S19-S28.
152. Coleman WP 3rd, Sattler G, Weissenberger P, et al. Safety of incobotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: results from a pooled analysis of randomized, prospective, controlled clinical studies. *Dermatol Surg* 2017; 43 Suppl 3: S293-S303.
153. Cohen JL, Scuderi N. Safety and patient satisfaction of AbobotulinumtoxinA for aesthetic use: a systemic review. *Aesthet Surg J* 2017; 37(S1): S32-S44.
154. Alam M, Kakar R, Nodzenski, Ibrahim, O, Disphanurat W, Bolotin D, Borovichka J, Pace N, Alster TS, Arndt KA, Beer KR, Berlin JM, Bernstein LJ et al. Multicenter prospective cohort study of the incidence of adverse events associated with cosmetic dermatologic procedures – lasers, energy devices, and injectable neurotoxins and fillers. *JAMA Dermatol* 2015; 151(3): 271-277.
155. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988; 3: 333-335.
156. Wissel J, Entner T. Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113 (4 Suppl): 20-24.
157. Zuber M, Sebald M, Bathien N, de Recondo J, Rondot P. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 1993; 43: 1715-1718.

158. Tsui JK, Wong NLM et al. Production of circulating antibodies to Botulinum-Toxin A in patients receiving repeated injections for dystonia. *Annals of Neurology* 1988; 23: 181.
159. Haussermann P, Marczych S, Klinger C, Landgrebe M, Conrad B, Ceballos-Baumann A. Long-term follow-up of cervical dystonic patients treated with botulinum toxin A. *Mov Disord* 2004; 19: 303-308.
160. 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.
161. 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.
162. Torres S, Hamilton M, Sanches E, Starovatova P, Gubanova E, Reshetnikova T. Neutralizing antibodies in botulinum neurotoxin type A in aesthetic medicine: five case reports. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2014; 7: 11-17.
163. 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: 2182-2187.
164. Borodic G. Immunologic resistance after repeated botulinum toxin type A injections for facial rhytides. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22: 239-240.
165. Lee S-K. Antibody-induced failure of botulinum toxin type A therapy in a patient with masseteric hypertrophy. *Dermatol Surg* 2007; 33: S105-110.
166. 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.
167. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 213-217.
168. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegener F, deGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(4): 213-218.
169. Lee JC, Yokota K, Arimitsu H, Hwang HJ, Sakaguchi Y, Cui J, Takeshi K, Watanabe T, Ohyama T, Oguma K. 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.

170. Blümel J, Frevert J, Schwaier A. Comparative antigenicity of three preparations of Botulinum Neurotoxin Type A in the rabbit. *Neurotox Res* 2006; 9(2): 238.

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

172. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327: 291-295.

173. Wang L, Sun Y, Yang W, Lindo P, Singh BR. Type A botulinum neurotoxin complex proteins differentially modulate host response of neuronal cells. *Toxicon* 2014; 82: 52-60.

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

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

176. Kranz G, Haubenberger D, Voller B, Posch M, Schnider P, Auff E, Sycha T. Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2009; 24: 231-236.

177. 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.

178. Hexsel D, Brum C, do Prado DZ, Soirefmann M, Rotta FT, Dall'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): 226-232.

179. 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): 155-161.

180. Kerscher M, Maack M, Reuther T, Kruger N. Diffusion characteristics of two different neurotoxins in patients with symmetric forehead lines. *Journal Am Acad Dermatol* 2007; 56(2): AB199.

181. Wohlfarth K, Schwandt I, Wegner F, Jürgens T, Gelbrich G, Wagner A, Bogdahn U, Schulte-Mattler W. 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.

182. 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).

183. 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.

184. Hexsel D, Dal'Forno T, Hexsel C, Do Prado DZ, Lima MM. A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg* 2008; 34: 52-59.

185. Wohlfarth K, Müller C, Sassin I, Comes G, Grafe S. Neurophysiological double-blind trial of abotulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 86-94.

186. Hexsel D, Hexsel C, Siega C, Schilling-Souza J, Rotta FT, Rodrigues TC. Fields of effects of 2 commercial preparations of botulinum toxin type A at equal labeled unit doses: a double-blind randomized trial. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(12): 1386-1391.

187. 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. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2012; 5: 53-58.

188. Hsu TS, Dover JS, Arndt KA. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1351-1354.

189. 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): 119-121.

190. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord* 1994; 9(1): 31-39.

191. 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.

192. Polacco MA, Singleton AE, Barnes CH, Maas C, Maas CS. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial to Determine Effects of Increasing Doses and Dose-Response Relationship of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Glabellar Rhytids. *Aesthet Surg J* 2021; 41(6):NP500-NP511.

193. Xinju Zhang, Lei Cai, Mingxia Yang, Facheng Li, Xuefen Han. Botulinum Toxin to Treat Horizontal Forehead Lines: A Refined Injektion Pattern Accommodating the Lower Frontalis. *Aesthetic Surgery Journal* 2020, Vol 40(6) 668-678.

194. Carruthers A. OnabotulinumtoxinA for Treatment of moderate to severe Crow's feet lines: A Review *Aesthetic surgery Journal* 2016, Vol 36(5) 591-597.

195. Carruthers A. Efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the treatment of crow's feet lines: a multicenter randomized, controlled trial: *dermatol Surg*. 2014;40(11): 1181-1190.
196. Lowe NJ. Efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for treating Crow's feet lines alone or in combination with glabellar lines: a multicenter randomized, controlled trial: *dermatol Surg*, 2015;41(1):102-112.
197. Angelo-Khattar M. A Novel OnabotulinumtoxinA Treatment Technique to Obtain Predictable Outcomes in Eyebrow Position and Shape. *J Clin Cos Inv Derm* 2020 (13): 781—787.
198. Rajagopal A, Goyal M, Shukla S, Mittal N. To evaluate the effect and longevity of Botulinum toxin type A (Botox®) in the management of gummy smile – A longitudinal study upto 4 years follow-up. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2021 Apr-Jun; 11(2): 219–224.
199. Nasr MW, Jabbour SF, Sidaoui JA, Haber RN, Kechichian EG. Botulinum toxin for the treatment of excessive gingival display: a systematic review. *Aesthet Surg J*. 2016; 36: 82-88.
200. Chagas TF, Almeida NV, Lisboa CO, Ferreira DMTP, Mattos CT, Mucha JN. Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res*. 2018; 32: e30.
201. Polo M. Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile). *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008; 133: 195-203.
202. Wanitphakdeedecha R, Yan C, Apinuntham C, Rojanavanich V, Cembrano KAG, Eimpunth S, Manuskiatti W. Intra-dermal Micro-Dosing of AbobotulinumtoxinA for Face-Lifting: How Long Does It Last? *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Aug;10(4):779-789.
203. Diaspro A, Calvisi L, Manzoni V, Sito G. Microbotulinum: A Quantitative Evaluation of Aesthetic Skin Improvement in 62 Patients. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Nov;146(5):987-994.
204. de Maio M, DeBouille K, Braz A, Rohrich RJ; Facial Assessment and Injection Guide for Botulinum Toxin and Injectable Hyaluronic Acid Fillers: Focus on the Midface. Alliance for the Future of Aesthetics Consensus Committee. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Oct;140(4):540e-550e.
205. 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): 1042-1051.
206. Al-Fouzan AF, Mokeem LS, Al-Saqat RT, Alfalah MA, Alharbi MA, Al-Samary AE. Botulinum toxin for the treatment of gummy smile. *J Contemp Dent Pract* 2017; 18(6): 474-478.
207. Qian W, Zhang YK, Lv W, Hou Y, Cao Q, Fan JF. Application of local injection of botulinum toxin A in cosmetic patients with congenital drooping mouth corner. *Aesth Plast Surg* 2016; 40: 926–930.



208. Bae GY, Na JI, Cho SB, Park KC. Nonsurgical correction of drooping mouth corners using monophasic hyaluronic acid and incobotulinumtoxin A. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19 (2): 338-345.

209. de Maio M, Wu WTL, Goodman GJ, Monheit G. Alliance for the future of aesthetics consensus committee. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: focus on the lower face. *Plast Reconstr Surg* 2017; 140(3): 393e–404e.

210. D'Emilio R, Rosati G. Full-face treatment with onabotulinumtoxinA: results from a single-center study. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19 (4): 804-816.

211. Yu N, Liu Y, Chen C, Dong R, Yang E, Wang X. Paradoxical bulging of mentalis after botulinum toxin type A injection. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19 (6): 1290-1293.

212. Levy PM. The 'Nefertiti lift': a new technique for specific re-contouring of the jawline. *J Cosmet Laser Ther.* 2007; 9(4): 249-252.

213. Zhou R, Fei Y, Sun L, Guo J, Zhou X, Zhang X. BTX-A Rejuvenation; Regional botulinum toxin-A injection of the platysma in patients with facial sagging. *Aesth Plast Surg* 2019; 43:1044-1053.

214. Cohn JE, Greco TM. Advanced techniques for the use of neurotoxins in non-surgical facial rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg* 2020; 44 (5): 1788-1799.

215. Lee SH, Wee SH, Kim HJ, Yeo UC, Lee NH, Lee SW, Cho SB. Abobotulinum toxin A and onabotulinum toxin A for masseteric hypertrophy: a split-face study in 25 Korean patients. *J Dermatolog Treat.* 2013 Apr;24(2):133-6.

216. Arikan OK, Tan FU, Kendi T, Koc C. Use of botulinum toxin type A for the treatment of masseteric muscle hypertrophy. *J Otolaryngol.* 2006 Feb;35(1):40-3.

217. To EW, Ahuja AT, Ho WS, King WW, Wong WK, Pang PC, Hui AC. A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonographic and electromyographic measurement. *Br J Plast Surg.* 2001 Apr;54(3):197-200.

218. Phillips TJ, Fung E, Rigby MH, Burke E, Hart RD, Trites JRD, Gassner HG, Taylor SM. The Use of Botulinum Toxin Type A in the Healing of Thyroidectomy Wounds: A Randomized, Prospective, Placebo-Controlled Study. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Feb;143(2):375e-381e.

219. Bartkowska P, Roszak J, Ostrowski H, Komisarek O. Botulinum toxin type A as a novel method of preventing cleft lip scar hypertrophy - A literature review. *J Cosmet Dermatol.* 2020 Sep;19(9):2188-2193.

220. Wilson M. Use of Botulinum Toxin Type A to Prevent Widening of Facial Scars. *Plast Reconstr Surg.* 2006 May;117(6):1758-66.

221. Chena MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Aug;13(4):242-7

222. Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: a prospective, blinded, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc. 2006;81(8):1023–1028.

223. Zimble MS, Holds JB, Kokoska MS, Glaser DA, Prendiville S, Hollenbeak CS, Thomas JR. Effect of Botulinum Toxin Pretreatment on Laser Resurfacing Results. A Prospective, Randomized, Blinded Trial Arch Facial Plast Surg. 2001;3:165-169.

224. Gassner HG, Sherris DA, Otley CC. Treatment of Facial Wounds with Botulinum Toxin A Improves Cosmetic Outcome in Primates. Plast Reconstr Surg. 2000 May;105(6):1948-53.

**Versionsnummer: 3.1**

**Erstveröffentlichung: 11/2012**

**Überarbeitung von: 05/2022**

**Nächste Überprüfung geplant: 08/2026**

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online