

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 Gauglitz¹, Matthias Imhof², Maurizio Podda³, Benedicta Beck-Broichsitter⁴,
Holger Gassner⁵, Olaf Kauder⁶, Lutz Kleinschmidt⁶, Julia Vent⁷, Boris Sommer⁸**

AFFILIATIONEN:

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

² Hautmedizin Bad Soden, BAG in Partnerschaft, Bad Soden am Taunus

³ Hautklinik, Klinikum Darmstadt, Lehrkrankenhaus der Goethe-Universität Frankfurt

⁴ Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

⁵ Fachzentrum Ästhetische Medizin / HNO Fröhliche Türkenstrasse 8, Regensburg

⁶ Facharzt für Plastische und Ästhetische Chirurgie Kurfürstendamm 48, Berlin

⁷ Parkklinik Schloss Bensberg, Klinik für Ästhetische-Plastische Chirurgie, Bergisch Gladbach

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

⁹ 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

Name der Präparate für ästhetische Indikationen	Azzalure®	Bocouture® 50/100	Vistabel®
Synonym für medizinische Indikation	Dysport®	Xeomin®	Botox®.
Generischer Name	AbobotulinumtoxinA	IncobotulinumtoxinA	OnabotulinumtoxinA
Hersteller/ Vertrieb	Ipsen/ Vertrieb über Galderma Lab. GmbH, Düsseldorf	Merz Pharmaceuticals, Frankfurt	Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland
Zulassung	2006 als Dysport 2009 als Azzalure	2009 Deutschland	2006 Deutschland
Wirkstoff	BTX-A	BTX-A	BTX-A
Begleitstoffe	Albumin 0,125 mg Lactose 2,5 mg	Albumin 1 mg Sucrose 4,7 mg	Albumin 0,5 mg NaCl 0,5 mg
Gesamtprotein	ca. 4,35 ng /500 U	ca. 0,6 ng/100 U	ca. 5 ng /100 U
Wirkmecha-nismus	SNAP 25	SNAP 25	SNAP 25
zugelassene Indikationen	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
Darreichungsform	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Packungsgröße	125 Speywood U/Vial	50 und 100 Merz U/Vial	50 und 100 Allergan U/Vial
Verdünnung	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 konservierungsstofffreien 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 Patientengegebenheiten. 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. Dysmorphophobie-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 möglicher 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

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

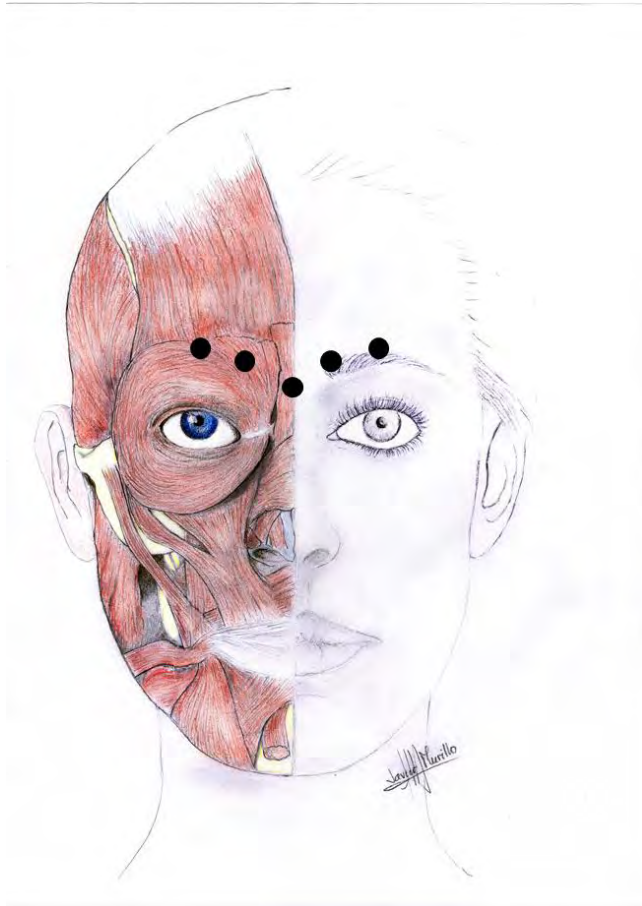
Zulassung liegt vor für AbobotulinumtoxinA, IncobotulinumtoxinA und OnabotulinumtoxinA (alphabetische Aufzählung)

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. Brauenptose 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

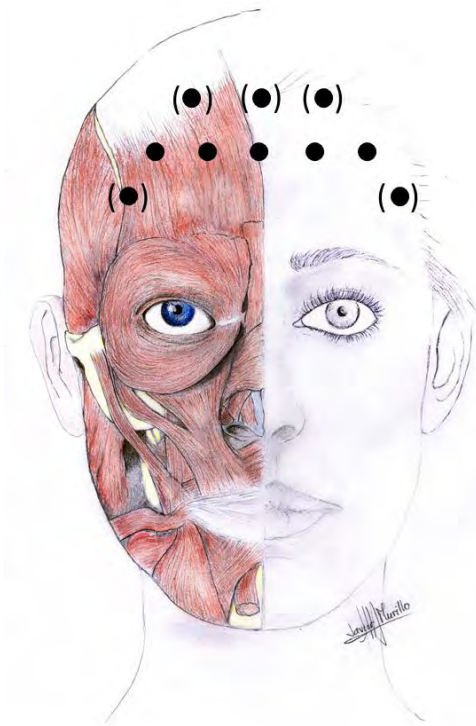


Abbildung 2: Injektionsschema Stirn,
(Injektionspunkte in Klammern stellen optionale
Injektionspunkte dar)

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

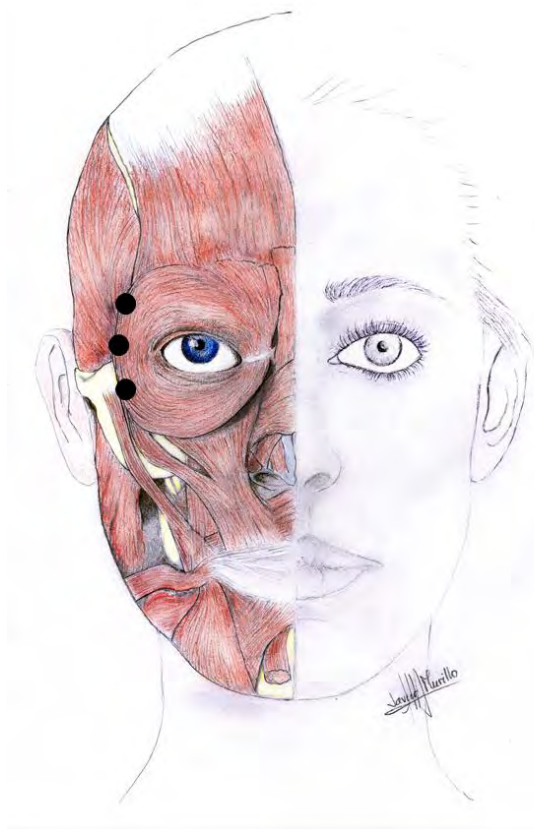


Abbildung 3: Injektionsschema periorbital

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.

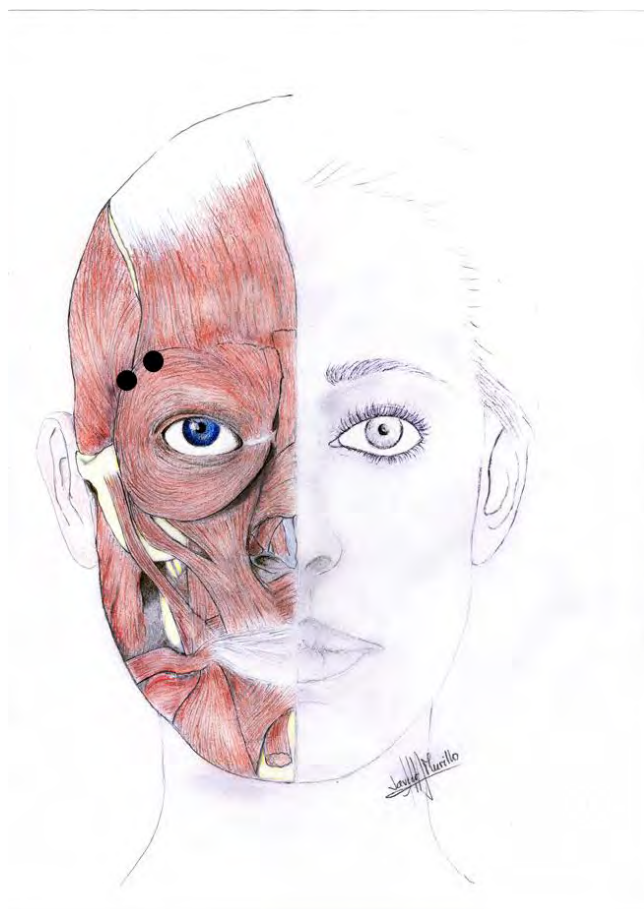


Abbildung 4: Injektionsschema Augenbrauenlift

Mittlere Gesamtdosis:

Pro Injektionspunkt ca. 2 IE bzw. 5 Speywood E

Injektionstechnik: Analog zur Behandlung der Krähenfüße

Komplikationen: Brauenptosis und Verschlechterung des Schlupflides, 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 Orbitalrandes 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

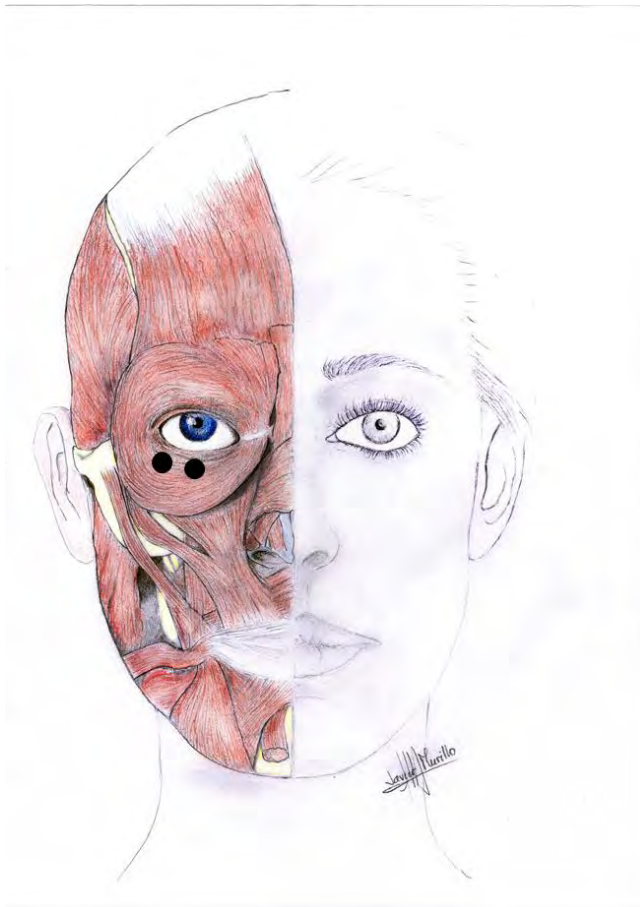


Abbildung 5: Injektionsschema
Suborbitalregion

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 morgendliches 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 „Naserümpfen“
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

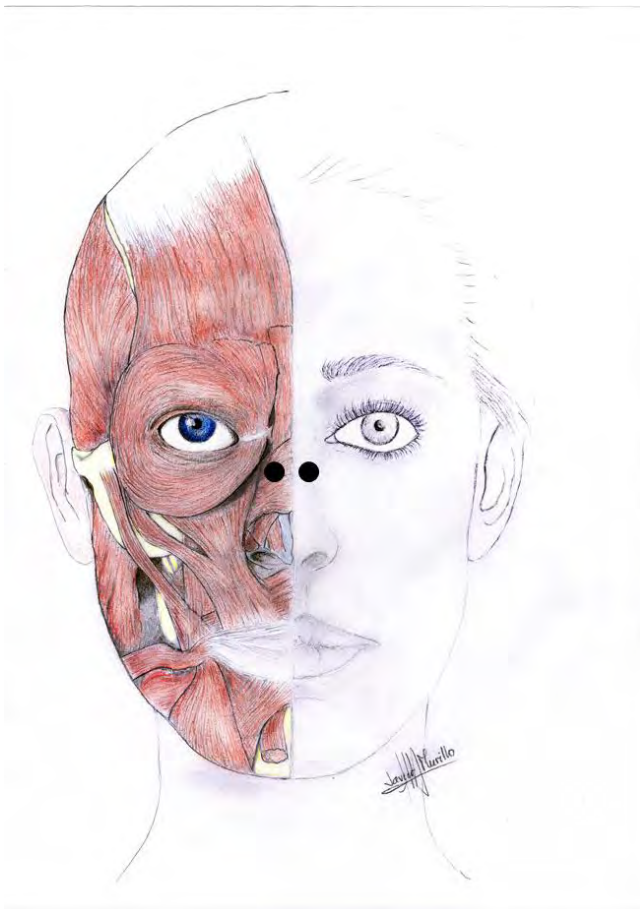


Abbildung 6: Injektionsschema M. nasalis

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. Naserümpfen 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

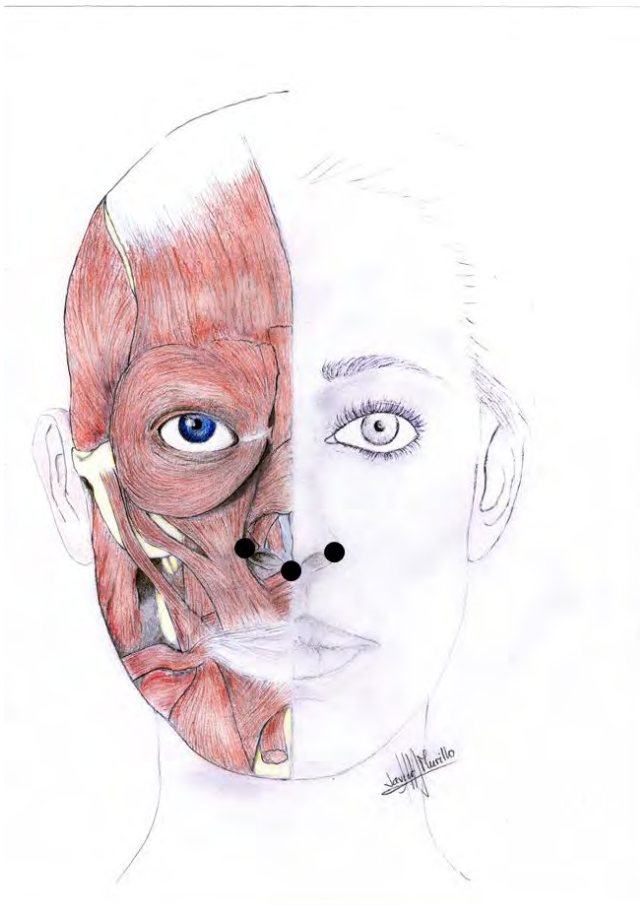


Abbildung 7: Injektionsschema Nasenspitze

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

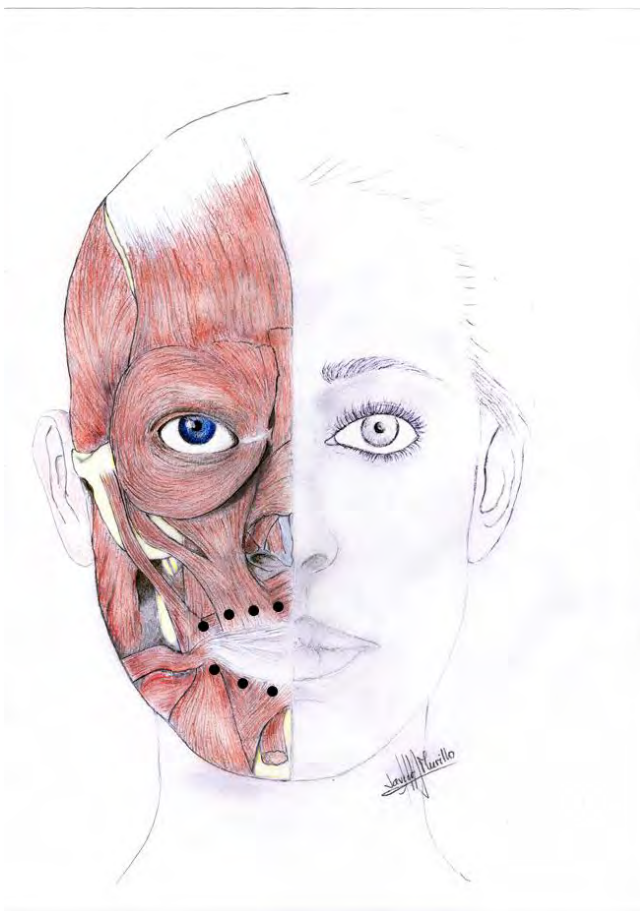


Abbildung 7: Injektionsschema perioral

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“

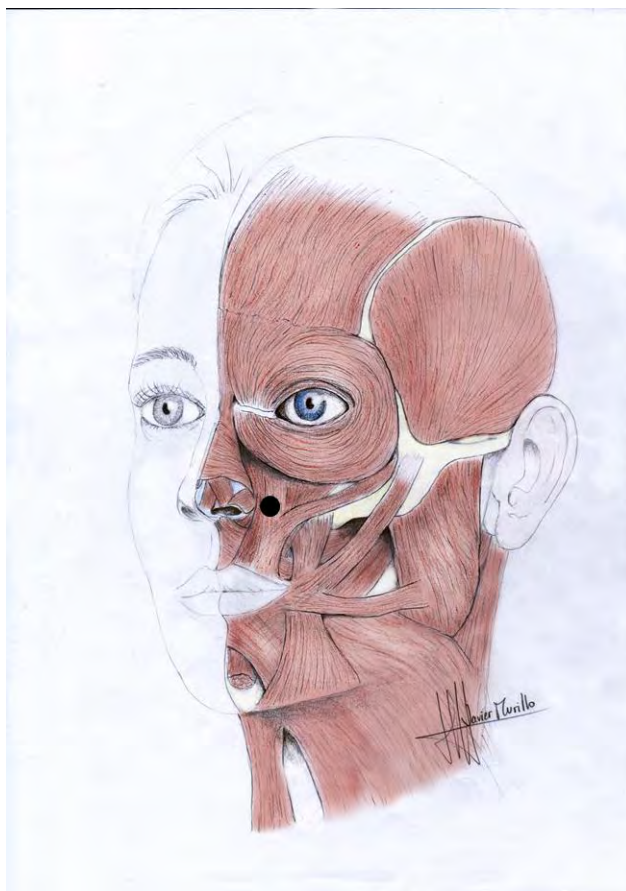


Abbildung 8: „Zahnfleischlächeln“ („Gummy Smile“)

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, Schmerzhafte 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

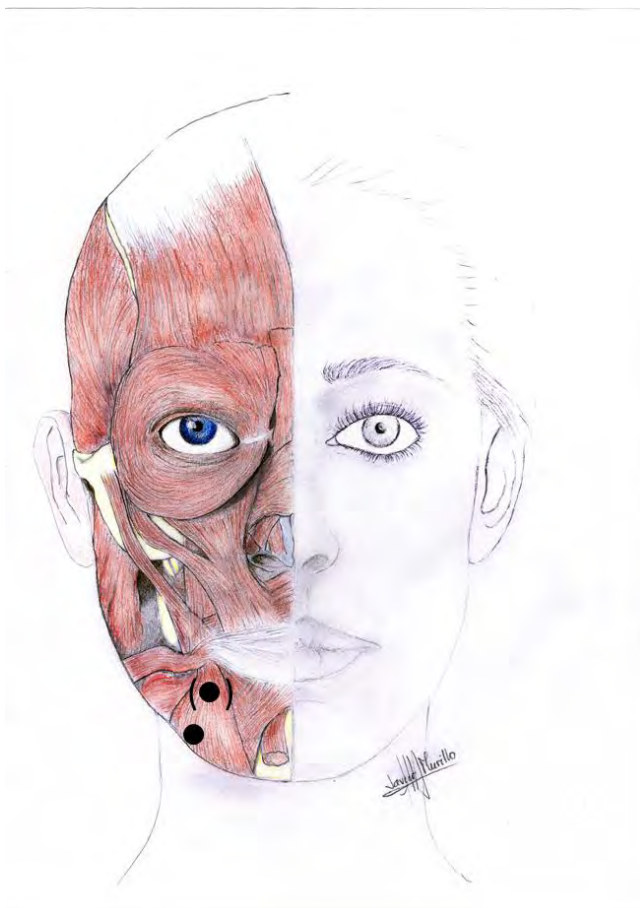


Abbildung 10: Injektionsschema M. Depressor anguli oris

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

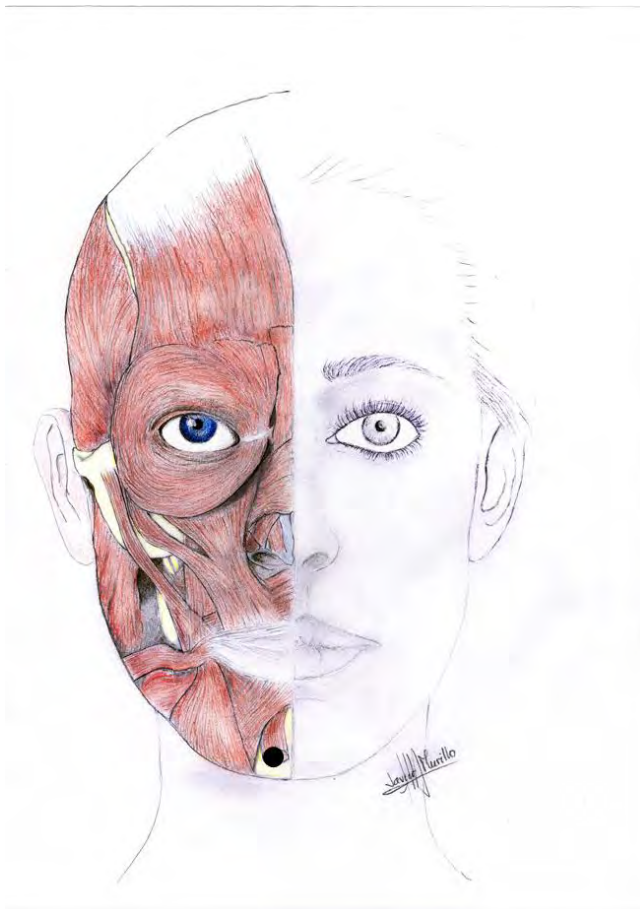


Abbildung 11: Injektionsschema M. Mentalis

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 pro Muskel 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

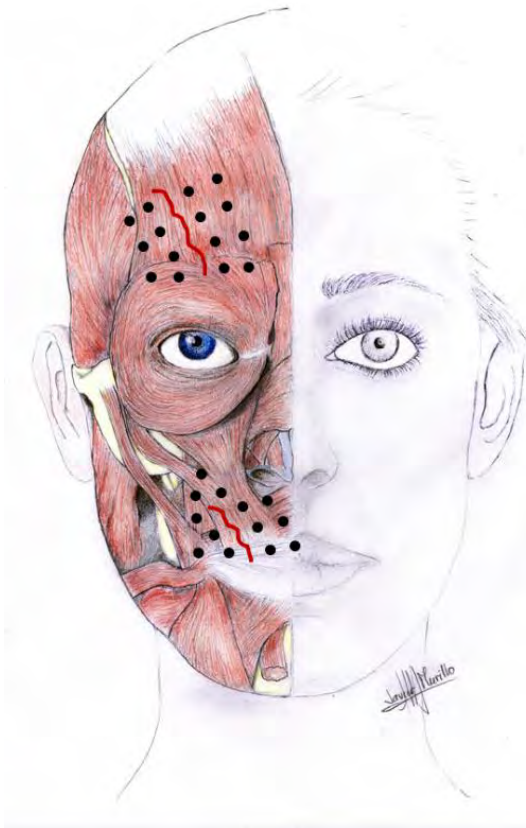


Abbildung 14: Geeignete Areale zur Chemoimmobilisation von Narben

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 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