



AWMF-Register Nr.	013/077	Klasse:	S1
-------------------	---------	---------	----

Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie

Dr. Matthias Imhof¹, PD Dr. Maurizio Podda², Dr. Boris Sommer³

- (1) Hautmedizin Bad Soden, Ästhetische Dermatologie im Medico Palais,
Parkstraße 6, 65812 Bad Soden
- (2) Hautklinik, Klinikum Darmstadt, Heidelberger Landstraße 379, 64297
Darmstadt
- (3) Sommerclinics, Goethestraße 26-28, 60313 Frankfurt am Main

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Matthias Imhof
Facharzt für Hautkrankheiten und Allergologie
Hautmedizin Bad Soden
Ästhetische Dermatologie im Medico Palais
Parkstrasse 6
65812 Bad Soden a.T.
Tel.: 06196 6515555
Fax: 06196 6515550
info@aesthetische-dermatologie.eu

A: Allgemein

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

B: Indikationen und Injektionspunkte

- I. Mit Zulassung (On-label) :**
- a. Glabella
 - b. Stirn
 - c. Krähenfüße

II. Ohne Zulassung (Off-label):

Bewährte Indikationen:

- a. Augenbrauenlift
- b. Suborbitalregion
- c. Nasenfalten - „Bunny lines“
- d. Perioral
- e. Mundwinkel
- f. Kinn
- g. Hals

Seltene Indikationen:

- a. Zahnfleischlächeln - „Gummy smile“
- b. Wangenfalten
- c. Nasolabial
- d. Nasenspitze

C: Literatur

A: Allgemein

1. Methodik der Leitlinienerstellung

Die Leitlinie wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie (DGBT) erstellt. Es wurde die Entwicklungsstufe S 1 ausgewählt. Die Methodik dieser S1 – Leitlinie folgt den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Sie beruht auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Die aktuelle S1 - Leitlinie stellt eine Kurz-Aktualisierung der Version vom 30.11.2012 (AWMF-Registernummer: 013 -077) dar. Die Leitlinie wurde mit Zustimmung aller beteiligten Fachgesellschaften am 05.06.2018 verabschiedet. Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 30.09.2020. Eine Aktualisierung unter Einbindung weiterer beteiligter Fachgesellschaften sowie einer erweiterten Autorengruppe wird frühzeitig begonnen.

2.10.2020: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.5.2021

2. 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 2017 steht die Injektion von BTX-A an der Spitze aller ästhetischen Eingriffe. Im Jahr 2017 wurden in den USA 7,23 Millionen Behandlungen erfasst, was einer Zunahme von über 800% gegenüber dem Jahre 2000 entspricht [Statistik unter <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2017/plastic-surgery-statistics-report-2017.pdf>. Accessed March 20, 2018].

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].

3. Botulinumtoxin – Molekül

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

Insgesamt sind 7 unterschiedliche, aber strukturell sehr ähnliche Typen von Botulinumtoxin bekannt (Typ A, B, C, D, E, F, G). Sie unterscheiden sich in ihrer Wirkungsstärke und Wirkungsdauer. Typ A verfügt über die stärkste Potenz und längste Wirkungsdauer [24]. In der ästhetischen Medizin kommt ausschließlich Typ A zur Anwendung.

Die Zusammensetzung des Botulinum Neurotoxin Typ A-Komplexes (Neurotoxin + Komplexproteine) variiert insbesondere im Anteil der Komplexproteine. Neurotoxin Typ A-Komplexe mit Molekulargewichten von 300, 600 und 900 kDa sind bekannt [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].

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. Beide Proteinketten sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. Das Neurotoxin wird von den Bakterien primär als einkettiges Protein produziert. Erst durch das „Nicking“ infolge bakterieller Proteasen wird ein Stück von 10 Aminosäuren aus der Peptidkette herausgeschnitten und die entstehenden zwei Polypeptidketten werden durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden.

4. Wirkungsweise

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

Diese Wirkweise von BTX-A kann man als einen vierstufigen Prozess beschreiben: [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 ein weiterer Rezeptor erforderlich – das membranständige Vesikelprotein SV2. Erst bei Depolarisation des Neurons und Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt wird dieser Rezeptor für Botulinum Neurotoxin Typ A zugänglich. Während der Fusion von Zell- und Vesikelmembran gelangt der luminale 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.

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].

5. Präparate

In der ästhetischen Medizin finden in Deutschland ausschließlich Botulinumtoxine des Serotyp A ihre Anwendung.

Zulassung für die Behandlung der Glabellafalten haben folgende Produkte:

Azzalure®, Bocouture® und Vistabel® (alphabetisch geordnete Aufzählung).

Zulassung für die Behandlung der Stirnfalten haben folgende Produkte:

Bocouture® und Vistabel®.

Zulassung für die Behandlung der Krähenfüße haben folgende Produkte:

Azzalure®, Bocouture® und Vistabel®.

Zulassung für die kombinierte Behandlung von Glabellafalten, Stirnfalten und Krähenfüße haben folgende Produkte:

Bocouture® und Vistabel®.

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

Identische Zubereitungen des Wirkstoffes liegen für neurologische Indikationen folgendermaßen vor:

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

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

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].

Alle drei Präparate haben sich bei der Behandlung der Glabellafalten in der Literatur als wirksam und sicher dargestellt [38]: Azzalure® [39-49], Bocouture® [50-56], Vistabel® [19, 57-66]. Die Effektivität und Sicherheit konnte auch für Langzeitbehandlungen nachgewiesen werden: Azzalure® [18, 44, 67], Bocouture® [16, 68], Vistabel® [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: Azzalure® [71-74], Bocouture® [74-78], Vistabel® [76, 79-83].

Es konnte die sichere Wirkung von Botulinumtoxin A auch in der Behandlung von Stirnfalten nachgewiesen werden: Azzalure® [9, 84-89], Bocouture® [54, 68, 84, 90], Vistabel® [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: Azzalure® [9], Bocouture® [54,68], Vistabel® [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 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].

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

	Azzalure®	Bocouture® 50/100	Vistabel®
Hersteller/ Vertrieb	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
Darreichungs- form	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 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]).

6. Dosisäquivalenz

Die Einheiten der unterschiedlichen Präparate sind nicht identisch. Während in der Literatur bezüglich der Einheiten ein Vergleichsfaktor zwischen Bocouture®/Xeomin® und Vistabel®/Botox® von ca. 1:1 angegeben wird [51, 75, 76, 111-120], beträgt

dieser zwischen Vistabel®/Botox® und Azzalure®/Dysport® ca. 1:2,5 [88, 98, 121-125]. Zwischen Bocouture®/Xeomin® und Azzalure®/Dysport® beträgt der Vergleichsfaktor nach aktuellem Kenntnisstand ebenfalls ca. 1:2,5 [126]. Daraus ergibt sich, dass ca. 1 Einheit Bocouture® (1 Merz U) sowie ca. 1 Einheit Vistabel® (1 Allergan U) jeweils ca. 2,5 Einheiten Azzalure® (2,5 Speywood U) entsprechen [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.

7. 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 Eruierung 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 ist bei ästhetischen Behandlungen aus forensischen Gründen dringend zu empfehlen. Wichtig ist die Dokumentation des individuellen Ausgangsbefundes, um für den Patienten und den Arzt einen entsprechenden Behandlungserfolg im Verlauf bildlich darzustellen.

Hierdurch kann zudem die ärztliche Patientenführung vereinfacht werden, zumal Patienten oftmals ihren Ausgangsbefund 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.

c. Schriftliche Einwilligung des Patienten

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

8. Rekonstitution

Gemäß der jeweiligen Produktinformation sollte folgendermaßen vorgegangen werden: [130-132]

Azzalure® (125 Speywood U) ist mit 0,63 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) – Injektionslösung zu rekonstituieren. Dies ergibt eine klare Lösung, die 125 Speywood- Einheiten des Wirkstoffes bei einer Konzentration von 10 Einheiten pro 0,05 ml der rekonstituierten Lösung enthält. Die Rekonstitution ist in Übereinstimmung mit den Regeln der guten Herstellungspraxis, insbesondere im Hinblick auf die Asepsis, durchzuführen.

Bocouture® (50 Merz U bzw. 100 Merz U) 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. Bocouture® darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung, die entsprechend den genannten Anweisungen hergestellt wurde, eine Trübung zeigt oder Ausflockungen oder Partikel enthält.

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

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

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

Eine topische Anästhesie ist in aller Regel verzichtbar, da die Injektion durch Verwendung extrem feiner Nadeln wenig schmerzhaft ist. Es ist sinnvoll, eine 32 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].

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 konservierungstofffreien Kochsalzlösung [135].

9. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer

Studiendaten zum Wirkungseintritt von BTX-A liegen für alle 3 Produkt vor. Die erste Wirkung tritt bereits 12-48 Stunden nach der Behandlung auf, der maximale Effekt ist in der Regel nach 3-10 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 4 Monaten angegeben [94, 98].

10. 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 oder nur nach sehr individueller Abwägung durchgeführt werden.

11. Unerwünschte Wirkungen

Allgemein gelten Behandlungen mit den Botulinumtoxin-Präparaten als nebenwirkungsarm und sicher [150-154]. Es können wie bei jeder Injektion lokal Hämatome, Rötungen und Schwellungen an den Injektionspunkten auftreten [130-132]. Die intramuskulären oder subkutanen Injektionen können zudem mit geringen Schmerzen verbunden sein. Die in Studien (Glabella, Stirnfalten und Krähenfüße) am häufigsten beobachteten Nebenwirkung 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 Botox® i.m. (60 Ampullen Vistabel®) geschlossen [155]. Im Rahmen von neurologischen Behandlungen werden Dosierungen bis zu 1500 MU Dysport® sehr gut vertragen [156].

12. 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].

13. 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. Diese 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].

B: Indikationen und Injektionspunkte

Alle Abbildungen und Behandlungsempfehlungen sind entnommen aus:

Sommer B, Bergfeld D, Sattler G. Konsensusempfehlungen zum Gebrauch von Botulinumtoxin A in der ästhetischen Medizin. Klinische Erfahrungen und Empfehlungen langjähriger Anwender. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5(Suppl 1): S1-S29 [129].

Sommer B, Bergfeld D und die Referenten der DGBT (Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie e.V.). Kursunterlagen und Lehrmaterial zu den Zertifizierungskursen, www.DGBT.de, 2017.

I. Mit Zulassung (On-label):

a. Glabella

Zulassung liegt vor für Azzalure®, Bocouture® und Vistabel® (alphabetische Aufzählung)

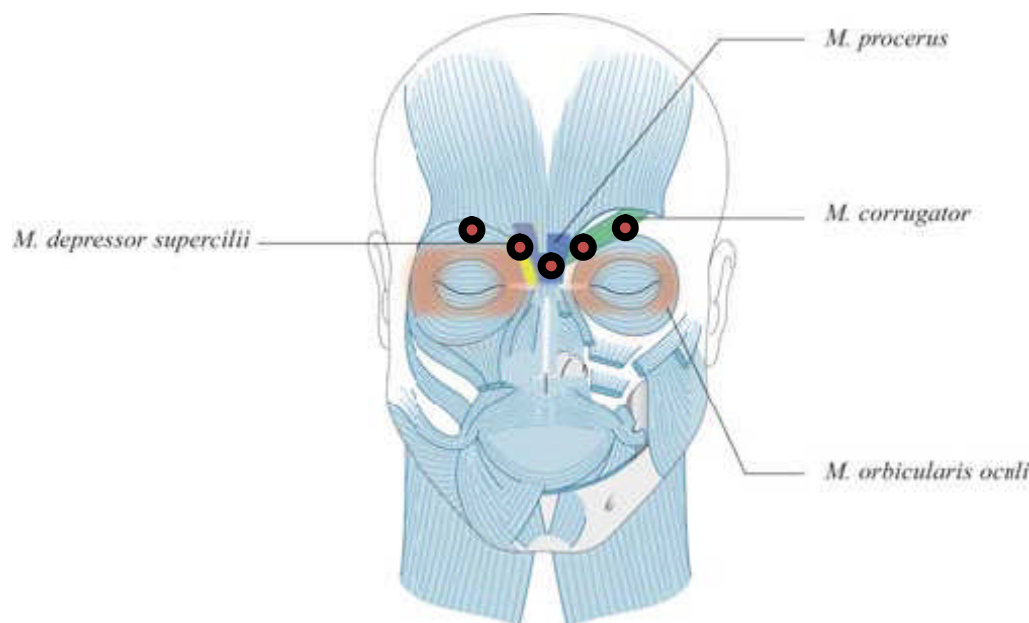
Die Behandlung der Glabellaregion („Zornesfalten“, vertikale Stirnfalten, vertical frown lines) war die erste ästhetische Indikation und stellt nach wie vor eine der häufigsten und bewährtesten Indikationen dar.

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

Tabelle 2: Muskeln der Glabellaregion

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

Abbildung 1: Injektionsschema Glabella



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

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

Komplikationen: Asymmetrie. Levatorptosis bei Injektion oder Spreading hinter Septum orbitale. Hämatome. Vorübergehende Kopfschmerzen. „Mephistozeichen“: Hoch-stein der lateralen Augenbraue.

b. Stirn

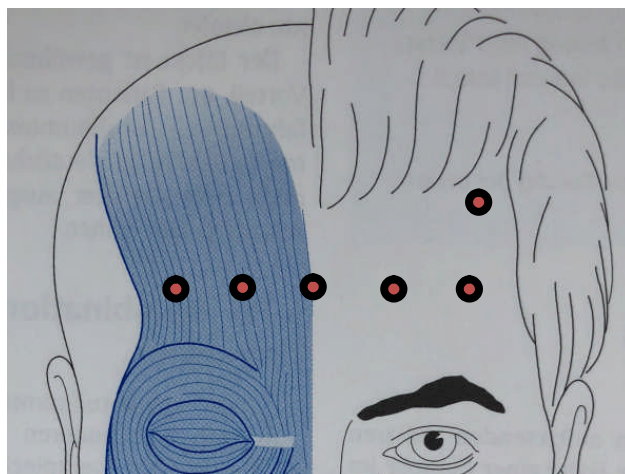
Zulassung liegt vor für Bocouture® und Vistabel® (alphabetische Aufzählung)

Indikation: Horizontale Stirnfalten, „Sorgenfalten“

Tabelle 3: Muskeln der Stirnregion

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

Abbildung 2: Injektionsschema Stirn



Zusatzpunkte bei hoher Stirn

Je 0,5 bis 2 E, bei Bedarf bis zu 4 E*

Mittlere Gesamtdosis

*Frau: 5-10 Allergan/Merz E bzw. 12,5-25 Speywood (Galderma) E

Mann: 10-20 Allergan/Merz E bzw. 25-50 Speywood (Galderma) E

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

c. Krähenfüße

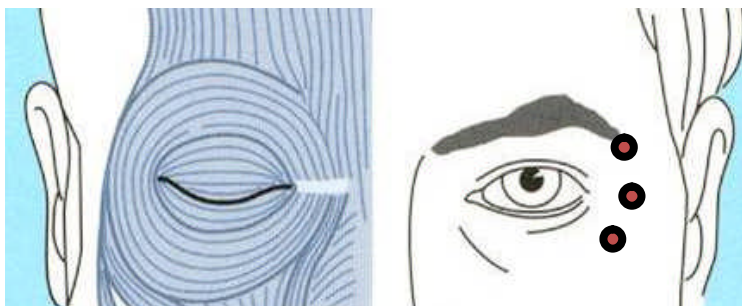
Zulassung liegt vor für Azzalure®, Bocouture® und Vistabel® (alphabetische Aufzählung)

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

Tabelle 4: Muskeln Periorbitalregion

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

Abbildung 3: Injektionsschema periorbital



Je 2 bis 4 Allergan/Merz E

bzw. 5 bis 10 Speywood (Galderma) E

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

II. Ohne Zulassung (Off-label):

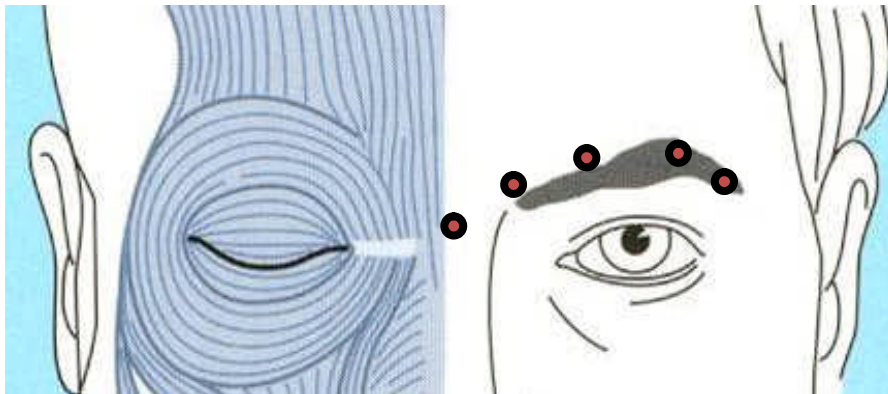
Bewährte Indikationen:

a. Augenbrauenlift

Indikation: Heben der Augenbraue, „chemical brow lift“

Tabelle 5: Siehe Tabelle 2 - Muskeln der Glabellaregion

Abbildung 4: Injektionsschema Augenbrauenlift



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

Komplikationen: Brauentptosis. Lidptosis.

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

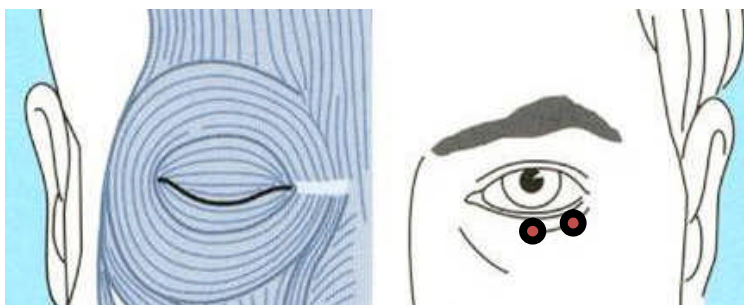
Bei Brauenformung mit Injektion im Bereich der lateralen Augenbraue höhere Gefahr der Lidptosis durch Spreading, da im lateralen Bereich Septum orbitale geringer ausgeprägt.

b. Suborbitalregion

Indikation: Fältchen infraorbital

Tabelle 6: Siehe Tabelle 4 - Muskeln periorbital

Abbildung 5: Injektionsschema suborbital



Gesamtdosis 0,5-2 Allergan/Merz E bzw. 1,25-5 Speywood (Galderma) E

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

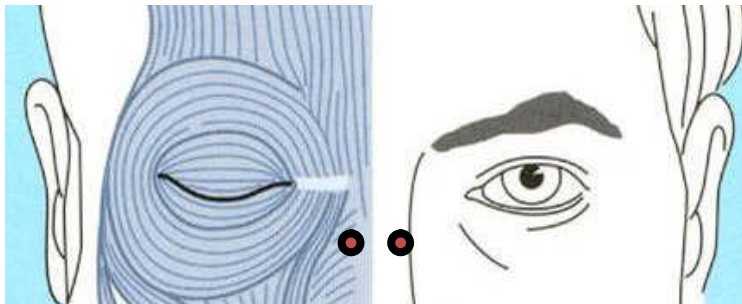
c. Nasenfalten - „Bunny lines“

Indikation: Vom Nasenrücken nach latero-kaudal ziehende Falten

Tabelle 7: Muskeln der Nasenregion

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

Abbildung 6: Injektionsschema M. nasalis



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

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

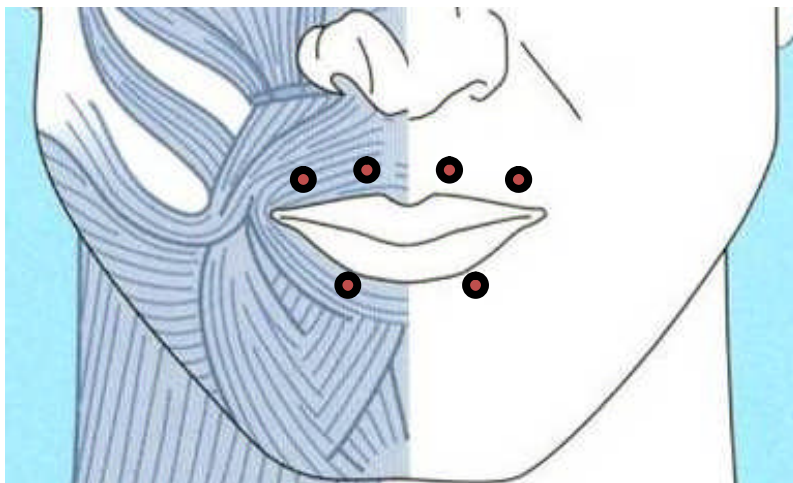
d. Perioral

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

Tabelle 8: Muskeln perioral

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

Abbildung 7: Injektionsschema perioral



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

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

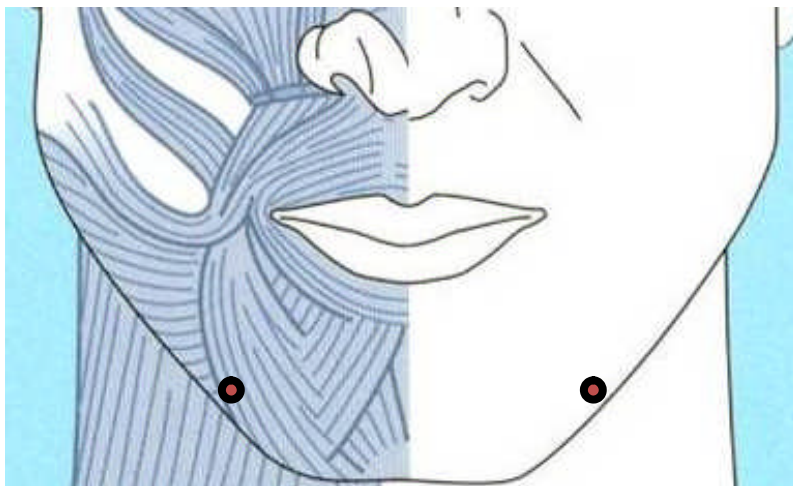
e. Mundwinkel

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

Tabelle 9: Zielmuskeln Mundwinkel

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

Abbildung 8: Injektionsschema M. Depressor anguli oris



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

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

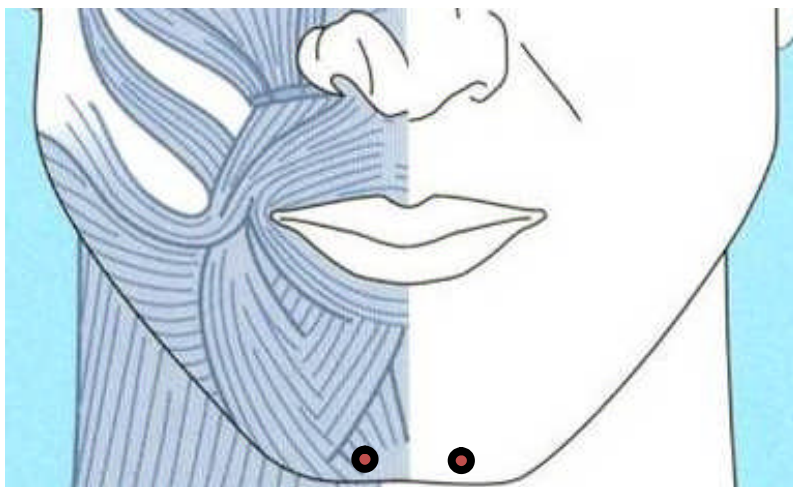
f. Kinn

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

Tabelle 10: Zielmuskeln Kinn

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

Abbildung 9: Injektionsschema M. Mentalis



Mittlere Gesamtdosis maximal 6 (2 - 8) Allergan/Merz E bzw. 15 (5-20) Speywood (Galderma) E

Komplikationen: Asymmetrien bei Mundbewegungen.

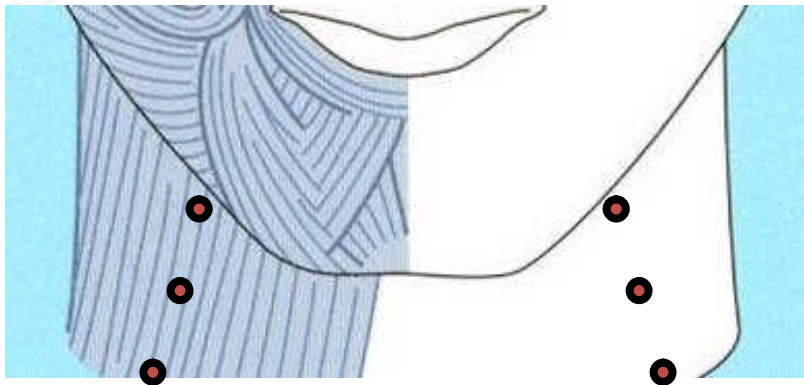
g. Hals

Indikation: Einzelne Platysmastränge können beim Altern stark prominent werden

Tabelle 11: Zielmuskeln Hals

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

Abbildung 10: Injektionsschema Hals



Nach Festlegung einer Gesamtdosis wird die Dosis auf die prominenten Muskelstränge aufgeteilt. Pro Strang 2-4 Injektionspunkte im Abstand von 2-3 cm mit durchschnittlich 2-3 Allergan/Merz E bzw. 5-7,5 Speywood (Galderma) E

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

Seltene Indikationen:

- a. Zahnfleischlächeln - „Gummy smile“
- b. Wangenfalten
- c. Nasolabial
- d. Nasenspitze

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

C: Literatur

1. Carruthers A, Carruthers J. The treatment of glabellar furrows with botulinum A exotoxin. J Dermatol Surg Oncol 1990; 16: 83.

2. Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin use for glabellar wrinkles. Presented at the annual meeting of the American Society for Dermatologic Surgery, Orlando Florida, March 1991, 13-17.
3. Carruthers J, Carruthers A. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum - A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 17-21.
4. Fagien S. Botulinum toxin type A for facial aesthetic enhancement: Role in facial shaping. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112 (Suppl): 6S-18S.
5. Finn JC, Cox SE, Earl ML. Social implications of hyperfunctional facial lines. *Dermatol Surg* 2003; 29: 450-455.
6. Khan JA. Aesthetic surgery: diagnosing and healing the miscues of human facial expression. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001; 17: 4-6.
7. Wollmer MA, 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 resurfacing and injectables. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129(1): 142e-153e.
14. Carruthers J, Burgess C, Day D, Fabi SG, Goldie K, Kerscher 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 periocular 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 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.

57. De Boulle K, Fagien S, Sommer B, Glogau R. Treating glabellar lines with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex: a review of the science, the clinical data, and patient satisfaction. *Clin Interv Aging* 2010; 26 (5): 101-118.

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 Surg*. 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, Ellers-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 onabotulinumtoxinA 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 periocular 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 incobotulinumtoxinA 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 3rd, 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 3rd. 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 Moraes 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 Invest 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

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: 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 onabotulinumtoxinA (Botox) and abobotulinumtoxinA (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, Gubanova 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. *Dematol 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 AbobotulinumtoxinA. *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 Boulle 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, Dal'forno T, Rodrigues TC. Field effect of two commercial preparations of botulinum toxin type A: A prospective, double-blind, randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol 2012; 67(2): 226-232.

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.

In der folgenden Tabelle sind als relevant bewertete Interessenkonflikte dargestellt. Die Bewertung der COIs erfolgte durch Prof. Dr. med. Alexander Nast, Leitlinienbeauftragter der DDG. Management entsprechend AWMF-Regel für das Leitlinienregister: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben Version 2.4, Stand: 17.01.2018

0 = keine, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = hoch

Name: Dr. med. Matthias Imhof Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Hautmedizin Bad Soden, Dres. Kühne, Imhof, Fell Kirchmeier, Rapprich, BAG in Partnerschaft Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Seit 1998 Partner der Hautmedizin Bad Soden Funktion in der Leitliniengruppe: Erst-Autor, Leitlinien-Beauftragter												
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Autoren-/ oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine mit relevantem Themenbezug zur Leitlinie	Keine mit relevantem Themenbezug zur Leitlinie	Merz Pharmaceuticals GmbH	Keine Zuwendungen erhalten.	Keine Zuwendungen erhalten.	Keine Zuwendungen erhalten.	DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.), keine Aktivität DGDC (Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie e.V.), Fachbereich Ästhetik aktiv DGBT (Deutsche Gesellschaft	Botulinum	Allgemeine und operative Dermatologie, Ästhetische Dermatologie	Keine	Keine	Keine	1

						für ästhetische Botulinum- Therapie e.V.), Vortrag aktiv GÄCD(Gesel Ischaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland e.V.), Mitglied, keine Aktivität						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Name: PD Dr. med. Maurizio Podda Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Klinikum Darmstadt Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): ebenso Funktion in der Leitliniengruppe: Co-Autor												
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Autoren-/ oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführen der Beteiligung an Fortbildungen n/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine mit relevantem Themenbezug zur Leitlinie	Allergan, Galderma	Galderma	Keine Zuwendungen erhalten.	Ipsen	Keine Zuwendungen erhalten.	DDG, ADO, ADF, DGDC, DGBT, GÄCD, ISDS	Dermatochirurgie, Hidradenitis suppurativa/ Akne inversa, Akne, Laser, Ästhetik	Allgemeine Dermatologie, Dermatochirurgie, Dermatoonkologie, Ästhetik	Keine	Nationale und internationale Kongresse im Bereich der gesamten Dermatologie mit Schwerpunkt Dermatochirurgie und Ästhetik	Keine	1

Name: Dr. med. Boris Sommer Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Privatpraxis ästhetische Dermatologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): ebenso Funktion in der Leitliniengruppe: Co-Autor												
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Autoren-/ oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführende Beteiligung an Fortbildungen n/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung
Keine mit relevantem Themenbezug zur Leitlinie	Keine Zuwendungen erhalten.	Merz Pharmaceuticals GmbH	Keine Zuwendungen erhalten.	Keine Zuwendungen erhalten.	Keine Zuwendungen erhalten.	DGDC (Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie e.V.), DGBT (Deutsche Gesellschaft für ästhetische Botulinum- und Filler Therapie e.V.) → Vorträge und Vorstandstätigkeiten, GÄCD (Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie	Botulinumtoxin	Ästhetische Dermatologie	Keine	DGBT (Deutsche Gesellschaft für ästhetische Botulinum- und Filler Therapie e.V.)	Keine	1

						Deutschland e.V.) → Mitglied, keine Aktivität						
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--

Erstveröffentlichung: 11/2012

Überarbeitung von: 06/2018

Nächste Überprüfung geplant: 09/2020

2.10.2020: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung
durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.5.2021

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