

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



Leitlinienimplementierungshilfe

## S1-Leitlinie Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie

AWMF-Registernr. 013-077 (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-077.html>)

## Einleitung

- Der Einsatz von Botulinumtoxin A (BTX-A) zu ästhetischen Zwecken hat das Behandlungsspektrum der ästhetischen Dermatologie und der gesamten ästhetischen Medizin in den letzten 25 Jahren revolutioniert und deutlich erweitert.
- 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.
- Ausgehend von der ersten Anwendung in der Glabellaregion werden heutzutage weitgehend alle Regionen im Gesicht erfolgreich mit BTX-A behandelt.
- In den Statistiken der letzten Jahre - bis einschließlich 2017 - steht die Injektion von BTX-A an der Spitze aller ästhetischen Eingriffe.
- Multiple Studien zur Faltenbehandlung mit BTX-A demonstrieren, dass die Behandlung sowohl kurz- als auch langfristig als sicher und wirksam eingestuft werden kann.
- Die veröffentlichten Daten zur Patientenzufriedenheit demonstrieren einen hohen Grad an Zufriedenheit mit der Behandlung.

## Botulinumtoxin - Molekül

- Das native Botulinumtoxin ist ein Stoffwechselprodukt des Bakteriums *Clostridium botulinum*.
- 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. In der ästhetischen Medizin kommt ausschließlich Typ A zur Anwendung.
- BTX-A 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.
- 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. Zudem gibt es ein Botulinum Neurotoxin Typ A, das keine begleitende Komplexproteine enthält.
- 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 und einer schweren H-Kette (heavy chain) von 100 kDa besteht.

## Wirkungsweise

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

# Präparate

	Azzalure®	Bocouture® 50/100	Vistabel®
<b>Hersteller/ Vertrieb</b>	Galderma Lab. GmbH, Düsseldorf	Merz Pharmaceuticals, Frankfurt	Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland
<b>Zulassung</b>	2006 als Dysport 2009 als Azzalure	2009 Deutschland	2006 Deutschland
<b>Wirkstoff</b>	BTX-A	BTX-A	BTX-A
<b>Begleitstoffe</b>	Albumin 0,125 mg Lactose 2,5 mg	Albumin 1 mg Sucrose 4,7 mg	Albumin 0,5 mg NaCl 0,5 mg
<b>Gesamtprotein</b>	ca. 4,35 ng /500 U	ca. 0,6 ng/100 U	ca. 5 ng /100 U
<b>Wirkmecha- nismus</b>	SNAP 25	SNAP 25	SNAP 25
<b>zugelassene Indikationen</b>	Glabella-Falte, Krähen- füße bei Patienten mit erheblicher psychologischer Belastung	Glabella-Falte, Krähen- füße und horizontale Stirnfalten bei Patienten mit erheblicher psychologischer Belastung	Glabella-Falte, Krähen- füße und horizontale Stirnfalten bei Patienten mit erheblicher psychologischer Belastung
<b>Darreichungs- form</b>	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
<b>Packungsgröße</b>	125 Speywood U/Vial	50 und 100 Merz U/Vial	50 Allergan U/Vial
<b>Verdünnung</b>	0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl

## Präparate On-label

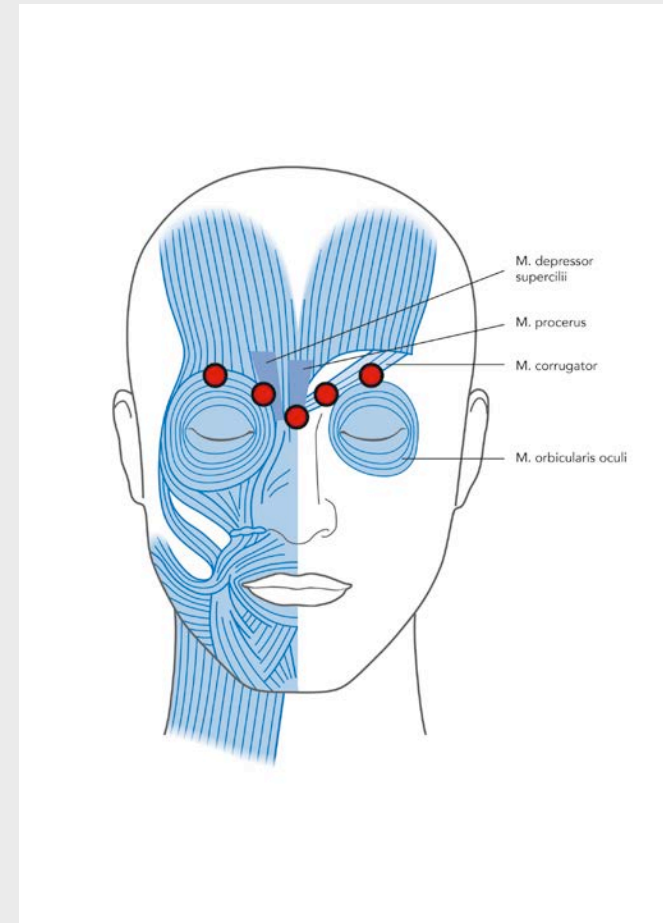
- Zulassung für die Behandlung der Glabellafalten haben folgende Produkte: Azzalure<sup>®</sup>, Bocouture<sup>®</sup> und Vistabel<sup>®</sup> (alphabetisch geordnete Aufzählung)
- Zulassung für die Behandlung der Stirnfalten haben folgende Produkte: Bocouture<sup>®</sup> und Vistabel<sup>®</sup>
- Zulassung für die Behandlung der Krähenfüße haben folgende Produkte: Azzalure<sup>®</sup>, Bocouture<sup>®</sup> und Vistabel<sup>®</sup>
- Zulassung für die kombinierte Behandlung von Glabellafalten, Stirnfalten und Krähenfüße haben folgende Produkte: Bocouture<sup>®</sup> und Vistabel<sup>®</sup>

Für andere ästhetische Indikationen besteht für keines der Produkte eine Zulassung.

## Präparate - Glabella

- Alle drei Präparate haben sich bei der Behandlung der Glabellafalten in der Literatur als wirksam und sicher dargestellt. Die Effektivität und Sicherheit konnte auch für Langzeitbehandlungen nachgewiesen werden.

## Injektionsschema Glabella



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

## Präparate On-Label

- Zudem zeigten sich für alle 3 Präparate eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung der Krähenfüße.
- Es konnte die sichere Wirkung von Azzalure<sup>®</sup>, Bocouture<sup>®</sup> und Vistabel<sup>®</sup> auch in der Behandlung von Stirnfalten nachgewiesen werden.
- Darüberhinaus stellten sich die 3 Präparate auch als wirksam und sicher in der Kombinationsbehandlung der oberen Gesichtshälfte - Glabella, Stirnfalten, Krähenfüße - dar.

## Präparate Off-label

- In den letzten Jahren erscheinen zunehmend Publikationen über Off-label Indikationen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinumtoxin A, insbesondere in der unteren Gesichtshälfte, demonstrieren: Periorale Falten, Mundwinkel - Melomentale Falten, Halsfalten - Platysma.
- Auch seltenere Indikationen, wie z. B. die Behandlung des Zahnfleischlächelns „Gummy smile“, gewinnen in der Literatur an Bedeutung.



## Dosisäquivalenz

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

## Wirkungsdauer und Wirkungseintritt

- Studiendaten zum Wirkungseintritt von BTX-A liegen für alle 3 Produkte 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.
- Die Wirkungsdauer von Botulinumtoxin A ist abhängig von einer adäquaten Dosierung, der Auswahl der korrekten Injektionspunkte sowie von individuellen Patientenegebenheiten.
- Die Wirkungsdauer für die Behandlung der Glabellafalten und der „Krähenfüße“ wird mit 3-5 Monaten angegeben, die der Stirnfalten mit 3-4 Monaten.
- Nach regelmäßigen 4-monatigen Injektionen der Glabella über einen Zeitraum von 20 Monaten konnte die Wirkungsdauer im Anschluss daran auf bis zu 6 Monaten gesteigert werden.

# Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen sind folgende:

- 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).

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.

## Unerwünschte Wirkungen

- Allgemein gelten Behandlungen mit den Botulinumtoxin-Präparaten als nebenwirkungsarm und sicher.
- Es können wie bei jeder Injektion lokal Hämatome, Rötungen und Schwellungen an den Injektionspunkten auftreten. Die intramuskulären oder subkutanen Injektionen können zudem mit geringen Schmerzen verbunden sein.
- Die in Studien (Glabella, Stirnfalten und Krähenfüße) am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren lokal injektionsbedingt, insbesondere Hämatome und Schwellungen, sowie Kopfschmerzen (>3%).
- 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 und der Erfahrung des Arztes.

## Therapieversagen

- Botulinumtoxin A stellt biochemisch ein Protein dar und kann somit die Zielstruktur einer Antikörperbildung sein.
- In der Behandlung ästhetischer Indikationen haben neutralisierende Antikörper bisher keine entscheidende klinische Relevanz.
- Antikörper konnten bislang in keiner ästhetischen klinischen Studie nachgewiesen werden. Jedoch wird in einzelnen Fallberichten die Bildung von neutralisierenden Antikörpern mit Therapieversagen bei ästhetischen Indikationen beschrieben.
- 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.

## Spreading

- Unter Spreading versteht man die Verteilung von BTX-A im Gewebe. Eine zu großflächige Verteilung im Gewebe könnte das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen erhöhen.
- Publikationen der letzten Jahre haben das Spreading von Azzalure<sup>®</sup>, Bocouture<sup>®</sup> und Vistabel<sup>®</sup> sehr unterschiedlich bewertet und kontrovers diskutiert. Insbesondere spielt die Frage nach der Höhe des Vergleichsfaktors (Dosisäquivalenz) für die einzelnen Präparate hierbei eine wichtige Rolle. Eine entscheidende Bedeutung für die Nutzung im klinischen Alltag wird bei Wahrung eines korrekten Vergleichsfaktors nicht gesehen.
- Dagegen hat das Rekonstitutionsvolumen („Dilution“) der jeweiligen Präparate und infolgedessen das Injektionsvolumen einen Einfluss auf die Verteilung von BTX-A im Gewebe.
- Das Spreading nimmt mit höheren Injektionsvolumen zu. Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass unterschiedlich große Injektionsvolumen keinen Einfluss auf die Effektivität bzw. Ansprechrate haben.

## Aktualisierung

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 30.09.2020

## Beteiligte Experten und Fachgesellschaften

### Name

### Organisation

**Matthias Imhof**

Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie, Deutsche Gesellschaft für ästhetische Botulinum- und Filler Therapie

**Maurizio Podda**

Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie, Deutsche Gesellschaft für ästhetische Botulinum- und Filler Therapie

**Boris Sommer**

Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie, Deutsche Gesellschaft für ästhetische Botulinum- und Filler Therapie