

Leidraad

Botulinetoxine therapie voor cosmetische indicaties

Colofon

Leidraad Botuline Toxine

© 2015, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2823180

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deze leidraad is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde domeingroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De leidraad vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de leidraad.

Inhoudsopgave

1. Samenstelling van de domeingroep.....	4
2. Inleiding	5
3. Definitie	6
4. Kwalificaties van de arts.....	7
5. Botuline toxine A	8
5.1. Het molecuul	8
5.2. Werkingsmechanisme.....	8
5.3. Preparaten	9
5.4. Dosisequivalentie.....	10
6. Informatievoorziening aan de patiënt.....	11
7. Pre procedurele inventarisatie	12
7.1. Patiëntgegevens	12
7.2. Foto documentatie van de uitgangssituatie	12
7.3. Schriftelijke toestemming van de patiënt	12
8. De procedure.....	13
8.1. Voorbereiding.....	13
8.2. Reconstitutie	13
8.3. Aanvang werking en werkingsduur	14
9. Indicaties	15
9.1. Glabella.....	15
9.2. Voorhoofd.....	16
9.3. Wenkbrauwlift.....	16
9.4. Kraaienpootjes	17
9.5. Suborbitaal	17
9.6. Bunny lines.....	18
9.7. Perioraal.....	18
9.8. Mondhoek	19
9.9. Kin	19
9.10. Hals	20
9.11. Gummy smile	20

10. Algemene contra-indicaties.....	21
10.1. Absolute contra-indicaties.....	21
10.2. Relatieve contra-indicaties.....	21
11. Maatregelen na de procedure	22
12. Setting	23
13. Algemene complicaties en bijwerkingen	24
14. Documentatie	25
15. Literatuur	26

1. Samenstelling van de domeingroep

Drs. L.Habbema	dermatoloog voorzitter werkgroep
Mw. Drs. A. T. Dijkstra	dermatoloog
Drs. R.E. Genders	dermatoloog
Mw. Drs. W. G. Kamphof	dermatoloog
Drs. K. Gmelig Meijling	AIOS dermatologie
Drs. S.T.P. Kouwenhoven	AIOS dermatologie
Drs. A.B. Halk	AIOS dermatologie

2. Inleiding

De laatste jaren worden voor steeds meer medische behandelingen leidraden en richtlijnen ontwikkeld. Richtlijnen en leidraden zijn vooral van belang bij zaken waar onduidelijkheid of onenigheid over bestaat en waar consensus de kwaliteit van zorg ten goede komt. Leidraden van de NVDV berusten veelal op consensus en hebben een meer protocollair karakter. Zij geven over het algemeen concreter dan de richtlijnen van de NVDV aan wat in een bepaalde situatie de wenselijke werkwijze is, zowel wat betreft de inhoud van de zorg als wat betreft de organisatie van het zorgproces. Voor de medicus practicus is het goed om houvast te hebben en voor het publiek is het prettig als er eenduidigheid is, zodat de cliënt / patiënt niet het gevoel heeft dat er grote praktijkverschillen zijn waar geen goede verklaring voor te geven is. Aangezien de cosmetiek een steeds belangrijker onderdeel vormt van de dagelijkse dermatologische praktijk, is een werkgroep cosmetische dermatologie samengesteld (zie samenstelling) met als eerste doel leidraden te ontwikkelen voor de belangrijkste onderdelen van dit vakgebied.

Deze leidraden bevatten aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering ten aanzien van begeleiding en behandeling van mensen die overwegen de volgende cosmetische behandelingen te ondergaan: liposuctie, botuline toxine A, fillers, chemische peelings, of cosmoceuticals dan wel andere lokaal toe te passen externa.

Zij maken deel uit van meer algemene kwaliteitseisen en normen zoals die in de leidraad 'dermatologie praktijken' van de NVDV worden beschreven.

De werkgroep cosmetische dermatologie heeft er niet naar gestreefd een zogenaamde EBRO-richtlijn op te stellen, om de eenvoudige reden dat vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van al deze behandelingen vrijwel geheel ontbreekt. Daar waar wetenschappelijke literatuur voorhanden was, is wel geprobeerd aanbevelingen zo goed mogelijk te onderbouwen. Ook is ruim aandacht besteed aan alle veiligheidsaspecten. De risico's die verbonden zijn aan deze ingrepen zijn zo goed mogelijk in kaart gebracht. Voor zover beschikbaar, is dankbaar gebruik gemaakt van de richtlijnen zoals die onder andere zijn opgesteld door de American Academy of Cosmetic Surgery, American Society for Dermatologic Surgery, American Academy of Dermatology en Deutsche Gesellschaft für Aesthetische Chirurgie.

Naar aanleiding van nieuwe inzichten en ontwikkelingen zullen de leidraden daar waar nodig regelmatig worden aangepast.

3. Definitie

Een behandeling met botuline toxine A (BTX-A) kan voor verschillende indicaties gebruikt worden. Deze leidraad heeft betrekking op het gebruik van botuline toxine A voor cosmetische doeleinden. BTX-A wordt geïnjecteerd in of nabij de aangezichtsspieren, die rimpels veroorzaken, teneinde de spieractiviteit te verminderen en rimpels tegen te gaan.

4. Kwalificaties van de arts

- De opleiding tot arts is afgerond en hij / zij staat ingeschreven in het BIG-register
- Bekwaamheid in behandelingen met botuline toxine in praktijk en theorie
- Kennis van andere behandelmodaliteiten die tot een zelfde of een beter resultaat voor de patiënt zouden kunnen leiden of, bij minder resultaat, door de patiënt zouden kunnen worden verkozen. Immers, ook afwegingen zoals ten aanzien van complicaties, of financiële consequenties kunnen factoren zijn die meespelen bij de keuze van behandeling
- Kennis van de anatomie van de aangezichtsmusculatuur en de te behandelen regio's
- Kennis van de behandeling van mogelijke complicaties.

5. Botuline toxine A

5.1. Het molecuul

Botulinetoxine (*Clostridium botulinum*-toxine) is een neurotoxisch eiwit, dat door de bacterie *Clostridium botulinum* wordt geproduceerd. Het bestaat uit een moleculair complex. Het paralytisch werkende neurotoxine (150 kDa) bestaat uit twee polypeptideketens, een 'zware keten' van 100 kDa die gekoppeld is aan een lichte keten van 50 kDa doormiddel van een disulfaatbrug. Het bacteriële stofwisselingsproduct bevat ook niet-toxische eiwitten. De niet-toxische eiwitten bestaan uit twee groepen: hemagglutinerende en niet-hemagglutinerende.

In totaal zijn er zeven verschillende, maar qua moleculaire structuur zeer overeenkomende typen botulinetoxine bekend (type A t / m G). Ze verschillen in sterkte en werkingsduur. Type A heeft de sterkste potentie en langste werkingsduur. Voor medisch esthetische behandelingen wordt uitsluitend BTX-A gebruikt.

De samenstelling van botulinetoxine type A (neurotoxine + complexproteïnen) is variabel, door met name een wisselende samenstelling van de complexproteïnen. Er zijn BTX-A complexen van 300, 600 en 900 kDa bekend. Het complex bestaat bijvoorbeeld uit het neurotoxine (150 kDa), niet-hemagglutinerende eiwitten (120 kDa) en enkele hemagglutinerende eiwitten (17-52 kDa). Er is ook een Botulinetoxine type A variant beschikbaar zonder complexproteïnen.

5.2. Werkingsmechanisme

5.1.1. Algemeen

BTX-A belemmert het vrijkomen van de neurotransmitter acetylcholine en blokkeert daarmee de impulsoverdracht van zenuw naar spier.

Het precieze werkingsmechanisme van Botuline neurotoxine type A is complex. Het toxine bindt aan de receptoren van de presynaptische membraan van cholinerge neuronen en wordt na de exocytose van acetylcholine door een receptor gemedieerde endocytose in het zenuwuiteinde opgenomen. Na fysiologische opname van de vesikelinhoud, belandt het werkzame deel van het toxine in het cytoplasma en klieft synaptosome-associated protein (SNAP-25). Daardoor wordt de verdere neurotransmitterafgifte verhinderd, omdat het SNARE-fusiecomplex (soluble n-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) niet meer functioneert.

5.1.2. Binding

BTX-A bindt met het carboxyterminale deel van de zware ketens aan het ganglioside acceptormolecuul (GT1b) op het presynaptische membraan van cholinerge zenuwuiteinden.

Voor de opname in het neuron is een tweede receptor verantwoordelijk, vesikelproteïne SV2. Bij depolarisatie van het neuron en uitscheiding van acetylcholine in de synaptische spleet wordt deze receptor beschikbaar voor het botulinetoxine. Tijdens de fusie van de cel- en vesikelmembraan bereikt het lumen van de synaptische vesikel SV2 op de celmembraan.

5.1.3. Internalisering

BTX-A, dat tot op dat moment met een ganglioside acceptormolecuul op het presynaptische celmembraan verbonden is, bindt dan met een grotere affiniteit aan SV2 en wordt door middel van endocytose in de presynaptische zenuwcel opgenomen.

5.1.4. Translocatie

De inhoud van de neurotransmittervesikels wordt doormiddel van een protonpomp veranderd in een zuur, waardoor de structuur van het botulinetoxine verandert: het aminoterminal deel van de zware keten van het neurotoxine maakt een opening in het de vesikelmembraan, de disulfietbrug tussen de twee ketens van het neurotoxine wordt gespleten en de lichte keten verdwijnt door de opening in het cytoplasma.

5.1.5. Proteolytische werking

De lichte keten van botuline toxine A fungeert als zink endoprotease en slijt proteolytisch en specifiek het target-eiwit SNAP-25, een onderdeel van het SNARE-fusiecomplex. De slijting van SNAP-25 verhindert de fusie van vesikels, die acetylcholine bevatten met de celmembraan en daarmee het vrijkomen van acetylcholine uit het cholinerge zenuwuiteinde. Dit zorgt voor een verlamming bij de betrokken musculatuur.

Het neurotoxine wordt vervolgens door proteasen afgebroken. Het voor exocytose vereiste fusieproteïne SNAP-25 wordt opnieuw aangemaakt, waardoor de zenuwuiteinden na ongeveer drie maanden na uitschakeling door botuline toxine A weer functioneren. Tot SNAP-25 opnieuw gesynthetiseerd is treedt remissie van het aantal synapsen op. Deze bouwen zich na synthese van SNAP-25 in de gedenerveerde synapsen gradueel opnieuw op.

5.3. Preparaten

In de cosmetische dermatologie in Nederland wordt uitsluitend BTX-A gebruikt. In Nederland zijn de volgende botulinetoxine preparaten voor esthetische behandeling verkrijgbaar: Azzalure®, Bocouture® en Vistabel® (in alfabetische volgorde). De genoemde producten zijn geregistreerd voor de behandeling van de glabellaregio (fronsrimpels en/of kraaienpootjes) (Tabel 1.). Een voorwaarde is dat de patiënt hiervan ernstige psychische klachten ondervindt. In de praktijk ziet men patiënten die er psychische hinder van ondervinden, bij voorbeeld doordat de omgeving (familie, vrienden, zakenrelaties) opmerkingen maken dat patiënt boos kijkt, terwijl patiënt niet boos is. Vaak zal er sprake zijn van geringe of geen psychische klachten. In dat geval is er dus sprake van zogenaamd off-label gebruik. Ook wanneer producten voor andere esthetische regio's ingezet worden spreken we van 'offlabel use'.

De dosisaanduidingen van de preparaten zijn gebaseerd op de biologische activiteit en worden in biologische eenheden (E) of in Mouse Units (MU) weergegeven (1E=1MU). 1E staat voor de hoeveelheid aan het toxine dat 50% van een groep vrouwelijke Swiss-Webster muizen van 18-20g lichaamsgewicht doodt (LD₅₀).

Voor alle drie de preparaten zijn effectiviteit en veiligheid ook voor langdurige behandeling aangetoond. Er is ook een toenemend aantal publicaties over gecontroleerde studies naar de behandeling van voorhoofdsrimpels en "kraaienpootjes" met BTX-A. Ook zeldzamere indicaties worden in de literatuur genoemd.

Enkele verschillen en overeenkomsten van de diverse preparaten (tabel 1)

	Azzalure®	Bocouture®	Vistabel®
Producent	Speywood	Merz	Allergan
Werkzame stof	BTX-A	BTX-A	BTX-A
Toevoegingen	Albumine 0,125mg Lactose 2,5mg	Albumine 1mg Sucrose 4,7mg	Albumine 0,5mg NaCl 0,5mg
Totaaleiwit	Ca. 4,35 ng / 500 E	Ca. 0,6ng / 100 E	Ca.5ng / 100 E
Dosisequivalentie	2,5	1	1
Werkingsmechanisme	SNAP 25	SNAP 25	SNAP 25
Geregistreerde indicaties	Glabella (frons) bij patiënten met ernstige psychologische klachten.	Glabella (frons) en kraaienpootjes bij patiënten met ernstige psychologische klachten.	Glabella (frons) en kraaienpootjes bij patiënten met ernstige psychologische klachten.
Bereidingsvorm	Poeder voor injectie oplossing	Poeder voor injectie oplossing	Poeder voor injectie oplossing
Inhoud	125 Speywood E / flacon	50 Merz E / flacon	50 Allergan E / flacon
Verdunning	0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl

Tabel 1. BTX-A preparaten met registratie in Nederland (Alfabetische volgorde)

5.4. Dosisequivalentie

De eenheden van de verschillende preparaten zijn niet identiek. Waar in de literatuur een vergelijkingsfactor tussen Bocouture® en Vistabel® van 1:1 gehanteerd wordt, bedraagt deze tussen Vistabel® en Azzalure® ongeveer 1:2,5. Daaruit kan men afleiden dat 1 eenheid Bocouture® (1 E Merz E) evenals 1 eenheid Vistabel® (1 Allergan E) zich verhoudt tot ongeveer 2,5 eenheden Azzalure® (2,5 Speywood E). Daarom is het bij het gebruik van de producten en raadplegen van de literatuur over dosering noodzakelijk alert te zijn op welk preparaat de dosering gebaseerd is.

6. Informatievoorziening aan de patiënt

In het consult voorafgaand aan de behandeling worden de principes van de behandeling, de procedure, het te verwachte resultaat en mogelijke complicaties besproken, zoals voor de opbouw van een gezonde arts-patiënt relatie noodzakelijk is. Daarbij loont het om al bij het eerste consult voldoende tijd in te plannen. Hierbij staan het inventariseren van de wens van de patiënt het bepalen van het gemeenschappelijke esthetisch doel op de voorgrond.

Het begrip 'esthetisch doel' behelst zowel de wens als de verwachting van de patiënt, behandelingsmogelijkheden en realistisch bereikbare behandeldoelen. De arts neemt daarbij een adviserende en leidende rol. Door het bereiken van een realistische verwachting bij de patiënt kan de compliance en tevredenheid ten aanzien van een behandeling toenemen. Na het vaststellen van een gezamenlijk behandelplan kan het eerder beoogde esthetisch doel aangepast worden. Hierbij moet ook gelet worden op andere behandel mogelijkheden om aan de wens van een patiënt te kunnen voldoen en de patiënt dient hier op gewezen te worden.

7. Pre procedurele inventarisatie

7.1. Patiëntgegevens

In het consult voorafgaand aan de behandeling wordt gevraagd naar medische voorgeschiedenis en medicijngebruik. Soms moeten bloedverdunners in overleg met de voorschrijvend arts tijdelijk worden gestaakt. Er wordt patiënten aangeraden geen make-up te gebruiken voorafgaand aan de behandeling.

7.2. Fotodocumentatie van de uitgangssituatie

Fotodocumentatie is bij esthetische behandelingen onontbeerlijk. Daarbij gaat het niet om fotomateriaal te verkrijgen om eventuele klachten naar aanleiding van een behandeling achteraf inzichtelijk te maken. Het is veel belangrijker om de individuele uitgangssituatie en mimiek van een patiënt vast te leggen om de resultaten van een behandeling in het beloop aan patiënten te kunnen laten zien. Hierdoor kan de begeleiding van patiënten verbeterd worden omdat patiënten zich hun uitgangssituatie vaak niet precies meer kunnen herinneren.

7.3. Schriftelijke toestemming van de patiënt

Er dient schriftelijk toestemming van een patiënt voor een behandeling met BTX-A gegeven te worden. De patiënt dient hierbij mondeling en schriftelijk op de hoogte te zijn gebracht over het werkingsmechanisme van BTX-A, de behandeling, wanneer effect bemerkt moet worden en hoe lang het effect aanhoudt, de contra-indicaties, mogelijke bijwerkingen, instructies na de behandeling.

8. De procedure

8.1. Voorbereiding

De patiënt zit op een behandelstoel, het hoofd bevindt zich tegen de achterkant van de stoel zodat de patiënt steun heeft. Zorg voor adequate verlichting. Voor de injectie met BTX-A worden de injectieplaatsen bepaald gedesinfecteerd en afgetekend.

8.2. Reconstitutie

Volgens de productinformatie van de betreffende BTX-A preparaten, moet het product als volgt worden bereid:

Azzalure® (125 Speywood E) is met 0,63ml NaCl (0,9%) – injectieoplossing te reconstitueren. Dit verkrijgt een heldere oplossing met 125 Galderma E van het werkzame toxine in een concentratie van 10 eenheden per 0,05ml oplossing. De reconstitutie dient steriel uitgevoerd te worden.

Bocouture® (50 Merz E) moet voor gebruik in 1,25ml steriele 0,9% NaCl oplossing voor injectie worden opgelost, zodat 0,1ml 4 eenheden bevat. Reconstitutie en verdunning dient steriel plaats te vinden. Bocouture mag niet gebruikt worden wanneer de gereconstitueerde oplossing, die overeenkomstig de aanwijzingen bereid is troebel is of rondzwevende deeltjes bevat.

Vistabel® (50 Allergan E) moet met een 0,9% conserveermiddelvrije NaCl oplossing voor injectie worden gereconstitueerd. Er moet 1,25ml 0,9% NaCl oplossing worden gebruikt om een gereconstitueerde injectieoplossing van 4 eenheden per 0,1ml te verkrijgen. Na reconstitutie moet de oplossing vóór gebruik visueel beoordeeld worden. Het moet slechts een heldere, transparante, maar licht gelige oplossing zonder zichtbare deeltjes zijn.

De op de beschreven manier verkregen oplossingen kunnen door het rubberen dopje van de flacon heen met een wat grotere naald (26 Gauge) geaspireerd worden. Voor injectie wordt er een fijnere 30 of 32 Gauge canule gebruikt. Een alternatieve manier is om na het verwijderen van het rubberdopje de oplossing ook direct uit de flacon te aspireren. De meest aanbevolen spuitjes zijn 1,0 of 0,3 ml insulinespuitjes met geïntegreerde 30 Gauge canule. De lang bestaande ervaring leert dat hierbij geen hygiëne gerelateerde complicaties optreden. De volgende zaken dienen bij directe aspiratie toch worden nageleefd:

- De glaswand van de flacon niet aanraken met de punt van de canule, omdat deze daar stomp en de behandeling pijnlijker van wordt
- Na aspiratie de flacon direct zorgvuldig afsluiten met de rubberdop.

Het gebruik van een topicaal anestheticum wordt in de regel niet geadviseerd, omdat de injectie door het gebruik van een zeer kleine injectienaald nauwelijks pijnlijk is. Eventueel kan een lichte koeling van de te injecteren plaats vooraf zinvol zijn. Slechts in uitzonderingssituaties komen topicale lokale anesthetica aan de orde, bijvoorbeeld bij zeer gevoelige regio's zoals de bovenlip. Ook kan een mechanisch prikkel (bijvoorbeeld d.m.v. mini-vibrator) in de omgeving van de injectieplaats er toe bijdragen dat de injectie als minder pijnlijk ervaren wordt door afleiding.

Voor reconstitutie kan ook een zoutoplossing met de conserveringsstof benzylalcohol gebruikt worden. Vooral bij Amerikaanse collega's is dit een gangbare werkwijze (zogenaamde "preserved saline"). Recent onderzoek toont aan dat deze zoutoplossing minder gevoelig is bij injectie dan reguliere zoutoplossing voor injectie. Tot op heden is dit in Nederland niet verkrijgbaar.

8.3. Aanvang werking en werkingsduur

Wetenschappelijke gegevens over de aanvang van het effect van BTX-A zijn wisselend. De werking begint 24-48 uur na de behandeling. Het maximale effect is in de regel na drie tot tien dagen te verwachten.

De werkingsduur van BTX-A is afhankelijk van een adequate dosering, de keuze van de correcte injectieplaatsen en patiëntgebonden factoren. Studies over de werkingsduur hebben vooral betrekking op de glabella regio. Een werkingsduur van 3-5 maanden wordt gerapporteerd. Ook wordt aangenomen dat na meerdere behandelingen, eens per vier maanden gedurende 20 maanden, uiteindelijk een werkingsduur van zes maanden bereikt kan worden. Er kan tot op heden geen duidelijk verschil worden aangetoond tussen de verschillende beschikbare BTX-A preparaten wanneer het gaat om werkzaamheid en werkingsduur.

9. Indicaties

De besproken punten en het vermelde aantal eenheden zijn slechts een leidraad. De therapie is altijd individueel verschillend per patiënt.

9.1. Glabella

De behandeling van de glabellaregio (fronsrimpel, vertical frow lines) was de eerste esthetische indicatie en wordt het meest toegepast.

Indicatie

- Verticale lijnen in de glabella regio: 'fronsrimpel'.

Spiere in de glabellaregio

Naam	Origo	Insertie	Functie
M. corrugator supercillii	Os frontale Pars nasalis mediaal van de wenkbrauw	Galea en huid boven het midden van de wenkbrauwen	Depressie van de wenkbrauw. Beweegt de wenkbrauw naar medio-caudaal
M. procerus	Os nasale	Huid over de neusbrug	Depressie van de wenkbrauw. Beweegt de wenkbrauw naar medio-caudaal
M. depressor superciliimediale deel van de M. Orbicularis oculi	Huid van de neusbrug	Huid boven het mediale deel van de wenkbrauw	Wenkkbrauwdepressor Beweegt de wenkbrauw naar caudaal

Er zijn 5 injectiepunten á 4 Allergan / Merz E of 10 Speywood E.

Alle injectiepunten bevinden zich boven de orbitarand. Deze punten zijn slechts een leidraad. De therapie is altijd individueel verschillend per patiënt.

Complicaties

- Asymmetrie
- Levatorptosis bij injectie onder het septum orbitale
- Voorbijgaande hoofdpijn
- Naar boven staan van de laterale wenkbrauw
- Hematoom.

9.2. Voorhoofd

Indicatie

- Horizontale voorhoofdsrimpels.

Spiere in de voorhoofdsregio

Naam	Origo	Insertie	Functie
M. frontalis	Huid ter plaatse van de wenkbrauwen	Galea aponeurotica	Optrekken van de wenkbrauwen

Individueel afgewogen injectiepunten, verdeeld over het voorhoofd. Bij een hoog voorhoofd kunnen aanvullende injectiepunten craniaal van de eerste injectiepunten gekozen worden.

Verdeeld over de injectiepunten: 8 Allergan / Merz E of 20 Speywood E bij vrouwen. Respectievelijk 12 Allergan / Merz E of 30 Speywood E bij mannelijke patiënten.

Complicaties

- Asymmetrie
- Wenkbrauwptosis, voornamelijk bij preexistente elastose en bij mannen
- Verdwijnen van mimiek
- Voorbijgaande hoofdpijn
- Hematoom

Cave

- Kies injectiepunten niet te laag.

9.3. Wenkbrauwlift

Indicatie

- Het liften van de wenkbrauwen "chemical brow lift".

Spiere in de wenkbrauwregio

Zie: tabel onder a (glabellaregio).

Er is één centraal injectiepunt tussen de wenkbrauwen en vier injectiepunten boven elke orbita rand. Per injectiepunt 2 Allergan / Merz E of 5 Speywood E.

Complicaties

- Wenkbrauwptosis
- Ooglidptosis.

Cave

- Geen beginnersindicatie
- Alle injectiepunten moeten zich in de bovenste helft van de orbitarand bevinden
- Bij injectie boven de laterale wenkbrauw bestaat een gevaar voor ooglidptosis door diffusie.

9.4. Kraaienvoetjes

Indicatie

- Radaire lijntjes aan de laterale orbitarand, "kraaienvoetjes".

Spiere in de Periorbitale regio

Naam	Origo	Insertie	Functie
M. orbicularis oculi Pars palpebralis	Ligamentum palpebrale mediale	Ligamentum palpebrale laterale	Knippen van de oogleden
Pars orbitalis	Crista lacrimalis anterior	Orbitarand	Samenklijpen van de ogen
Pars lacrimalis	Crista lacrimalis posterior, Saccus lacrimalis	Pars palpebralis	Verwijden van de traanzak

Verdeeld over de laterale orbitarand 3 á 4 injectiepunten á 1 tot 3 Allergan / Merz E dwz. 2,5 tot 7,5 Speywood E.

Complicaties

- Asymmetrie van het gelaat
- Diplopie
- Zwelling traanzakje
- Ectropion, droge ogen
- Hematoom
- Voorbijgaande hoofdpijn
- Ooglidooedeem.

9.5. Suborbitaal

Indicatie

- Huidplooi ter plaatse van het onderooglid.

Zie: tabel onder d (periorbitale regio).

De gemiddelde totaal dosis is 2 Allergan / Merz E dwz. 5 Speywood E verdeeld over de infraorbitale (ter plaatse van de onderoogleden) injectiepunten.

Complicaties

- Diplopie
- Zwelling van de traanzak
- Ectropion, droge ogen
- Hematoom
- Ooglidooedeem.

9.6. Bunny lines

Indicatie

- Van de neusrug naar laterocaudaal lopende plooien, 'bunny lines'.

Spiere van de neusregio

Naam	Origo	Insertie	Functie
M. nasalis	Huid boven de bovenste hoektanden	Neusrug en rand ala nasi	Vernauwen van de neusgaten

2 Allergan / Merz E of 5 Speywood E beiderzijds bij M. nasalis.

Complicaties

- Asymmetrie
- Ooglidptosis of mondhoekptosis
- Pijn bij injectie
- Veranderde mimiek bij lachen
- Verandering van nabijgelegen mimiek lijntjes.

9.7. Perioraal

Indicatie

- Verticale rimpels rond de lippen.

Spiere perioraal

Naam	Origo	Insertie	Functie
M. orbicularis oris Pars marginalis Pars labialis	Omsluit de mondopening circulair		Sluiten van de mond, tuiten van de lippen

Gemiddelde totaal dosis: 4 Allergan / Merz E of 10 Speywood E.

Complicaties

- Niet volledig kunnen sluiten van de mond
- Asymmetrie
- Functionele beperkingen bij: eten, drinken, fluiten, roken
- Articulatiestoornissen
- Pijn tijdens injectie
- Hematoom.

9.8. Mondhoek

Indicatie

- Verminderen van de mentolabiaalploo en liften van de mondhoek.

Spiere van de mondhoek

Naam	Origo	Insertie	Functie
M. depressor anguli oris	Onderrand mandibula	Mondhoek	Trekt de mondhoek naar beneden

Gemiddelde totaal dosis is 1-3 Allergan / Merz E of 2,5-7,5 Speywood E bdz.

Complicaties

- Problemen met het openen van de mond of bij lachen
- Hangende mondhoek
- Asymmetrie
- Hematoom.

9.9. Kin

Indicatie

- Oneffenheden of plooi in de kinregio.

Spiere van de kin

Naam	Origo	Insertie	Functie
M. mentalis	Rand snijtanden van de onderkaak	Huid van de kin	Plooien van de kin

Totaal dosis verdeeld over twee injectieplaatsen is maximaal 6 Allergan / Merz E of 15 Speywood E.

Complicaties

- Asymmetrie bij mondbewegingen.

9.10. Hals

Indicatie

- Platysmavezels kunnen bij het verouderen zeer prominent worden.

Spiere in de hals

Naam	Origo	Insertie	Functie
Platysma	Basis mandibulae, fascia parotidea	Fasciapectoralis	Spant de huid van de hals, geeft de huid steun. Ondersteunt de depressoren.

Na bepalen van de totaaldosis wordt deze over de prominente spierbundels verdeeld. Per spierbundel 2-4 injectiepunten met 2-3 cm afstand van elkaar met gemiddeld 2 Allergan / Merz E of 5 Speywood E.

Complicaties: Asymmetrie. Slikklachten. Benauwd gevoel. De patiënt dient erop gewezen te worden bij optreden van slik-, spraak- of ademhalingsproblemen een arts te raadplegen. Verandering van de toonhoogte van de stem. Halsheffers zwakte. Hematoom.

Specifieke contra-indicatie

- Dysfagie.

9.11. Uitzonderlijke Indicaties

- Gummy smile
- Neuspunt elevatie
- Nasolabiaal plooi
- Decolleté
- Masseter hypertrofie.

Deze indicaties behoren niet tot de standaardindicaties. Voor de volledigheid worden ze in deze leidraad genoemd.

10. Algemene contra-indicaties

Per gebied (zie hoofdstuk 9) worden eventuele specifieke contra-indicaties genoemd.

10.1. Absolute contra-indicaties

- Neurodegeneratieve aandoeningen zoals Myasthenia Gravis, Eaton-Lambert syndroom of Amyotrofische lateraalsclerose
- Infectie in het te injecteren gebied
- Bewezen allergie voor een van de bestanddelen
- Zwangerschap en het geven van borstvoeding
- Minderjarige patiënten.

10.2. Relatieve contra-indicaties

- Coagulopathiën
- Bloed verdunnende medicatie.

Bij deze relatieve contra-indicaties kan na het bespreken van het verhoogde risico op haematomen en schriftelijke toestemming van de patiënt eventueel toch gestart worden met de behandeling.

Verder wordt aandacht besteed aan veel gebruikers van cosmetische ingrepen, het frequent wisselen van behandelaars voor cosmetische ingrepen en patiënten met body dysmorphic disorder (BDD). Er moet overwogen worden of een behandeling bij deze patiënten wel zou moeten plaatsvinden.

11. Maatregelen na de procedure

Zo nodig

- Lichte compressie van het behandelde gebied bij haematoomvorming.

Adviezen moeten worden gegeven t.a.v. het vermijden van druk en wrijven in het behandelde gebied.

De patiënt krijgt telefoonnummers mee teneinde buiten de openingstijden van de kliniek contact op te kunnen nemen. Het staat de patiënt vrij te bellen wanneer hij / zij klachten of vragen heeft. Situaties waarbij de patiënt geadviseerd wordt direct contact op te nemen worden uitgelegd; onder andere toenemende pijn, toenemende zwelling, koorts.

12. Setting

- Een behandeling met BTX-A kan en mag worden uitgevoerd in een extramurale setting of in een intramurale setting
- De setting moet comfortabel en veilig zijn voor zowel arts als patiënt
- Reconstitutie van het product gebeurt steriel, de behandeling zelf dient hygiënisch verantwoord plaats te vinden, omdat het risico op infectie nihil is.

13. Algemene complicaties en bijwerkingen

Per gebied (zie hoofdstuk 9) worden eventuele specifieke complicaties en bijwerkingen genoemd.

- A. Over het algemeen doen er zich bij een behandeling met BTX-A preparaten weinig bijwerkingen voor. Er kunnen zoals bij iedere vorm van injectie lokaal hematoom, roodheid, en zwelling van de injectieplaats optreden. De intramusculaire of subcutane injecties kunnen met geringe pijnklachten samengaan. Kortdurende hoofdpijn wordt slechts zelden als bijwerking gezien en van allergische reacties zijn slechts enkele gevallen bekend.

De belangrijkste bijwerking treedt op , wanneer een overmatige ontspanning van de behandelde musculatuur of een ongewenste parese van een naastgelegen spier optreedt. Dit is vooral afhankelijk van de hoogte van de dosering, injectievolumes, correcte keuze van de injectiepunten en juiste injectietechniek. Het optreden van deze toepassing gerelateerde bijwerkingen correleert veelal met de ervaring van de arts.

Toxische bijwerkingen van BTX-A preparaten zijn op basis van de grote therapeutische breedte niet te verwachten. Bovendien bestaat op dit moment voor mensen geen LD₅₀-waarde. De letale dosis voor mensen wordt op basis van onderzoek op apen op ongeveer 3000 E Botox® i.m. (60 ampullen Vistabel®) geschat. In het kader van neurologische behandeling worden doseringen tot 1500 MU Dysport® goed verdragen.

- B. Botulinetoxine is een biochemisch eiwit en kan daarmee de doelstructuur van antilichaamvorming zijn. Op basis van antilichaamvorming kan, vooral na herhaaldelijke behandelingen, therapieresistentie optreden. Bij de behandeling van patiënten met cervicale dystonie wordt in 2-5% therapieresistentie waargenomen. Bij esthetische behandelingen hebben neutraliserende antilichamen tot op heden weinig klinische relevantie. Bij een onderzoek met 1554 patiënten, die met BTX-A in de glabella regio behandeld werden, werden alle patiënten getest . Bij 5 patiënten werden bij de RIPA-screening test aanwijzingen voor antistoffen gevonden. Geen van deze 5 waren echter positief in de MPA (de gouden standaard bio-assay voor neutraliserende antistoffen) en bij geen van de 5 patiënten werd een verminderde effectiviteit waargenomen. Twee van de 5 waren ook voor de studie positief, terwijl de patiënten nooit met BTX-A waren behandeld. Dit alles, gecombineerd met de hoge vals-positieve testen met de RIPA-C (33,3%), rechtvaardigt de conclusie dat alle 5 samples geen neutraliserende antistoffen bevatten en dus vals positief waren.

Als algemene risicofactoren voor het ontstaan van antilichamen worden een hoge toxineconcentratie, korte injectie intervallen (boosterinjecties) en individuele verschillen in het immuunsysteem gezien.

- C. De vraag roept zich op in hoeverre de drie BTX-A preparaten verschillen als het gaat om verdeling in het weefsel. In deze context wordt de laatste jaren veelal de term “ diffusion” gebruikt, hoewel strikt genomen volgens biologische criteria geen sprake is van diffusie. Daarom kan beter van een verdeling of “ spreiding” gesproken worden. Een te grote verspreiding in het weefsel kan het risico op bijwerkingen verhogen. Er is tegenstrijdigheid over het verschil in spreiding van de drie gebruikte preparaten. Een duidelijk advies voor klinisch gebruik kan na hierover niet gegeven worden.

Daarentegen heeft het reconstitutievolume van het betreffende preparaat en daaruit volgend het injectievolume invloed op de verdeling van BTX-A in het weefsel. Deze neemt met een hoger injectievolume toe. Het is aangetoond dat een groter injectievolume in ieder geval geen invloed op de effectiviteit heeft.

14. Documentatie

De documentatie bevat de volgende onderdelen

- Preoperatieve inventarisatie; anamnese, medische voorgeschiedenis, medicatie, lichamelijk onderzoek
- Fotodocumentatie
- Maatregelen voor de behandeling
- Informed consent
- Registratie behandelde zones gebruikte product en aantal gebruikte eenheden
- Complicaties tijdens en na de behandeling
- Informatiefolder met leefregels / adviezen voor patiënt na behandeling mee te geven
- Registratie badge nummer.

15. Literatuur

- 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
- Allen SB, Goldenberg NA. Pain difference associated with Injection of AbobotulinumtoxinA reconstituted with preserved saline and preservative-free saline: A prospective, randomized, side-by-side, double-blind study. *Dermatol Surg* 2012; 38(6): 867- 70
- 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
- Ascher B, Talarico S, Cassuto D, Escobar S, Hexsel D, Jaén P, Monheit GD, Rzany B, Viel M. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit)--Part I: Upper facial wrinkles. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(11):1278-84
- Ascher B, Zakine B, Kestemont P et al. Botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines: scheduling the next injection. *Aesthetic Surg J* 2005; 25:365-75
- Ascher B, Zakine B, Kestemont P: A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:223–33
- Beer KR. Comparative evaluation of the safety and efficacy of botulinum toxin type A and topical creams for treating moderate-to-severe glabellar rhytids. *Dermatol Sur.* 2006; 32(2):184-192
- Benecke R et al. A new botulinum toxin free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005; 64:1949-1951
- Bigalke H. Properties of pharmaceutical products of botulinum neurotoxins Botulinum Toxin. In: Jankovic J et al. (Hrsg:) *Botulinum Toxin-Therapeutic Clinical Practice & Science*. Saunders Elsevier, Philadelphia, USA:389-397
- Bijsluiter Azzalure®, Galderma Lab. GmbH, Düsseldorf
- Bijsluiter Bocouture®, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt
- Bijsluiter Vistabel®, Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland
- Blasi J et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365 (6442):160-163
- Blümel J et al. Comparative antigenicity of three preparations of Botulinum Neurotoxin Type A in the rabbit. *Neurotox Res* 2006; 9 (2.3):238
- Borodic G. Immunologic Resistance After Repeated Botulinum Toxin Type A Injections for Facial Rhytides. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22:239-240
- 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

- 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
- Boyd C, Beddingfield F, Beer K, James S et al. Onset of action of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines earlier by age and race. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:62
- Brandt F, Swanson N, Baumann L, Huber B. Randomized, placebo controlled study of a new botulinum toxin type A for treatment of glabellar lines: efficacy and safety. *Dermatol Surg.* 2009; 35(12):1893-901
- Brin MF, Boodhoo TI, Pogoda JM, et al. Safety and tolerability of onabotulinum-toxinA in the treatment of facial lines: A meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(6):961–970
- 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)
- 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
- Carruthers A, Carruthers J, Cohen J: A prospective, double-blind randomized, parallelgroup, dose-ranging study of botulinum toxin type A in female subjects with horizontal forehead rhytids. *Dermatol Surg* 2003; 29:461-465 013-077 „Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie aktueller Stand: 11 / 2012 Seite 29 von 32
- Carruthers A, Carruthers J, Said S: Dose-Ranging Study of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Glabellar Rhytids in Females. *Dermatol Surg* 2005; 31:414-22
- 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
- Carruthers A, Carruthers J. Long-term safety review of subjects treated with botulinum toxin type A for cosmetic use. In *Proceedings of the 13th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology*, Florence, Nov 2004; 17-21
- 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
- Carruthers A, Carruthers J. The treatment of glabellar furrows with botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:83
- Carruthers A, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Eadie N. Double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 15:1089-98
- Carruthers J, Carruthers A. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum - A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18:17-21
- 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
- Carruthers JA, Lowe NJ, Menter MA et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatology* 2002; 46:840-9

- CJ. Patient satisfaction and safety with aesthetic onabotulinumtoxinA after at least 5 years: a retrospective cross-sectional analysis of 4,402 glabellar treatments. *Dermatol Surg*. 2015 Jan;41
- 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
- Dailey RA, Philip A, Tardie G. Long-term treatment of glabellar rhytides using OnabotulinumtoxinA. *Dermatol Surg* 2011; 37:918-928
- 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
- De Boulle K, Fagien S, Sommer B, Glogau R. Treating glabellar lines with botulinum toxin type A-hemagglutinin complex: a review of the science, the clinical data, and patient satisfaction. *Clin Interv Aging* 2010; 26 (5):101-18
- De Maio M. Botulinum toxin in association with other rejuvenation methods. *Cosmetic & Laser Ther* 2003; 5:210–212
- De Paiva A et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:32003205
- Dong M et al. SV2 Is the Protein Receptor for Botulinum Neurotoxin A. *Science* 2006; 312 (5773):592–596
- Dressler D, Wohlfahrt K, Meyer-Rogge E, Wiest L, Bigalke H. Antibody-induced failure of botulinum toxin a therapy in cosmetic indications. *Dermatol Surg* 2010; 36 Suppl 4:2182-7
- Dressler D. Equivalent potency of Xeomin and Botox. *Mov Disord* 2008; 23:S20-S21
- Fagien S, Carruthers JDA. A comprehensive review of patient-reported satisfaction with botulinum toxin type a for aesthetic procedures. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122:1915-25
- Fagien S. Botulinum toxin type A for facial aesthetic enhancement: Role in facial shaping. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112 (Suppl): 6S-18S
- Finn JC, Cox SE, Earl ML. Social implications of hyperfunctional facial lines. *Dermatol Surg* 2003; 29:450-455
- Flynn TC. Advances in the use of botulinum neurotoxins in facial esthetics. *J Cosmet Dermatol* 2012; 11(1):42-50
- Frevert J. Content of botulinum neurotoxin in Botox® / Vistabel® , Dysport® / Azzalure® , and Xeomin® / Bocouture® . *Drugs R D* 2010; 10: 67-73.
- Ginalski K et al. Structure-based sequence alignment for the b-trefoil subdomain of the clostridial neurotoxin family provides residue level information about the putative ganglioside binding site. *FEBS Lett* 2000; 482 (1–2):119-124
- Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9:213-217

- Gubanova EI, Panova OS, Sanchez EA, Rodina MY, Starovatova PA. Efficacy and safety of IncobotulinumtoxinA for the treatment of platysmal bands of the aging neck: an open-label, prospective pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2013 Dec;12(12):1461-6.
- Haenzi S, Stefanics G, Lanaras T, Calcagni M, Ghosh A. Botulinum Toxin-A dose dependent perceptual loss on the hand after its cosmetic use on the face. *Cortex*. 2015 Feb;63:118-20.
- Hambelton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation of clinical use. *J Neurol* 1992; 239:16-20
- Haussermann P, Marczoch S, Klinger C et al. Long-term follow-up of cervical dystonic patients treated with botulinum toxin A. *Mov Disord* 2004; 19:303-8
- 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, doubleblind, randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(2): 226-32
- Hexsel D, Dal'Forno T, Hexsel C et al. A randomized pilot study comparing the action halos of two commercial preparations of botulinum toxin type A. *Dermatol Surg* 2008; 34:52-59
- Hsu TS, Dover JS, Arndt KA. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol* 2004; 140:1351-1354
- 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
- Imhof M, Kühne U. Minimal-invasive Kombinationsbehandlungen – bewährte Strategie für ein harmonisches ästhetisches Gesamtbild. *JDDG* 2008; 6 (Suppl 2):S24-S27
- Inoue K et al. Molecular composition of Clostridium botulinum type A progenitor toxins. *Infect Immun* 1996; 64 (5):1589-1594
- Jones D, Carruthers J, Narins RS, Coleman WP 3rd, 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 Jul;40(7):776-85.
- Jost WH, Kohl A, Brinkmann S et al. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX) in healthy volunteers. *J Neural Transm* 2005; 112: 905-913
- Jost WH., Blumel J, Grafe S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (XEOMIN) in focal dystonia. *Drugs* 2007; 67 (5): 669-83
- Kane MA, Rohrich RJ, Narins RS, Monheit GD, Huber MB. Evaluation of variable-dose treatment with a new U.S. botulinum toxin type A (Dysport) for correction of moderate to severe glabellar lines: results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124(5):1619-29
- 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 013-077 „Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie aktueller Stand: 11 / 2012 Seite 27
- Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Triple-Blind, Prospective, Internally Controlled Comparative Study Between AbobotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Facial Rhytids. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013 Dec;3(2):179-89.

- 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
- 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
- Keaney TC, Alster TS.Botulinum toxin in men: review of relevant anatomy and clinical trial data.*Dermatol Surg*. 2013 Oct;39(10):1434-43.
- Kerscher M, Maack M, Reuther T et al. Diffusion characteristics of two different neurotoxins in patients with symmetric forehead lines. *Journal Am Acad Dermatol* 2007; 56(Suppl. 2): AB199 (Abstr. P2911)
- 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):155-61013-077 „Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie aktueller Stand: 11 / 2012 Seite 31 von 32
- Khan JA, Aesthetic surgery: diagnosing and healing the miscues of human facial expression. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001; 17:4-6
- Kim BW, Park GH, Yun WJ, Rho NK, Jang KA, Won CH, Chang SE, Chung SJ, Lee MW.Adverse events associated with botulinum toxin injection: a multidepartment, retrospective study of 5310 treatments administered to 1819 patients. *J Dermatolog Treat*. 2014 Aug;25(4):331-6.
- Kiripolsky MG, Goldman MP. Safety and efficacy of administering abobotulinumtoxinA through a single injection point when treating lateral periocular rhytides. *J Cosmet Dermatol* 2011; 10(3):232-4
- Kiripolsky MG, Peterson JD, Guiha I, Goldman MP. A two-phase, retrospective analysis evaluating efficacy of and patient satisfaction with abobotulinumtoxina used to treat dynamic facial rhytides. *Dermatol Surg* 2011; 37(10):1443-7
- Kiripolsky MG, Peterson JD, Guiha I, Goldman MP. A two-phase, retrospective analysis evaluating efficacy of and patient satisfaction with abobotulinumtoxina used to treat dynamic facial rhytides. *Dermatol Surg* 2011; 37(10):1443-7
- Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Dis Mon* 2002; 48:336-356
- Kranz G, Haubenberger D, Voller B et al. Respective potencies of Botox and Dysport in a human skin model: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2009; 24: 231-236
- 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
- Lee JC, Yokota K, Arimitsu H et al. Production of anti-neurotoxin antibody is enhanced by two subcomponents, HA1 and HA3b, of *Clostridium botulinum* type B 16S toxinhaemagglutinin. *Microbiology* 2005; 151:3739-3747
- Lee S-K. Antibody-induced failure of botulinum toxin type A therapy in a patient with masseteric hypertrophy. *Dermatol Surg* 2007; 33:S105-110.

- Li Yim JF, Weir CR. Botulinum toxin and pregnancy - a cautionary tale. *Strabismus* 2010; 18(2):65-6
- Lorenc ZP, Smith S, Nestor M, Nelson D, Moradi A. Understanding the functional anatomy of the frontalis and glabellar complex for optimal aesthetic botulinum toxin type A therapy. *Aesthetic Plast Surg*. 2013 Oct;37(5):975-83.
- Lowe NJ, Shah A, Lowe PL, Patnaik R. Dosing, efficacy and safety plus the use of computerized photography for botulinum toxins type A for upper facial lines. *J Cosmet Laser Ther*. 2010; 12(2):106-11
- 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
13-077 „Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie aktueller Stand: 11 / 2012 Seite 28 von 32
- Mahrhold S et al. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. *FEBS Lett* 2006 Apr 3; 580 (8):2011-2014
management of glabellar frown lines. *Clin Pharmacol*. 2013;5:39-52.
- Mazzucco R, Hexsel D. Gummy smile and botulinum toxin: a new approach based on the gingival exposure area. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(6):1042-51
- 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
- Monheit GD, Cohen JL. Long-term safety of repeated administrations of a new formulation of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines: interim analysis from an open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:421-5
- 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
- Naumann M, Jancovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and metaanalysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(7):981-990
- Nestor MS, Ablon GR. Comparing the clinical attributes of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA utilizing a novel contralateral Frontalis model and the Frontalis Activity Measurement Standard. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(10):1148-57
- Nestor MS, Ablon GR. Comparing the clinical attributes of abobotulinumtoxinA and onabotulinumtoxinA utilizing a novel contralateral Frontalis model and the Frontalis Activity Measurement Standard. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(10):1148-57
- Nestor MS, Ablon GR. Duration of Action of AbobotulinumtoxinA and OnabotulinumtoxinA: A Randomized, Double-blind Study Using a Contralateral Frontalis Model. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4(9):43-9
- Nettar KD, Yu KC, Bapna S, Boscardin J, Maas CS. An internally controlled, double-blind comparison of the efficacy of onabotulinumtoxinA and abobotulinumtoxinA. *Arch Facial Plast Surg*. 2011; 13(6):380-6
- Nguyen AT, Ahmad J, Fagien S, Rohrich RJ. Cosmetic medicine: facial resurfacing and injectables. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129(1):142e-153e

- Oliveira de Morais O, Matos Reis-Filho E, Vilela Pereira L, Martins Gomes C, Alves G. Comparison of four botulinum neurotoxin type a preparations in the treatment of hyperdynamic forehead lines in men: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(2):216-9
- 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
- Poulain B, Trevidic P, Clave M, Aharoni C, Baspeyras M, Bui P, Cartier H, Charavel MH, Coulon P, Dahan S, Dallara JM, Delonca D, Dumas L, Essayagh E, Galatoire O, Georgieu N, Grangier Y, Humbert P, Le Pillouer-Prost A, Mojallal A. Clinical equivalence of conventional OnabotulinumtoxinA (900 KDa) and IncobotulinumtoxinA (neurotoxin free from complexing proteins - 150 KDa): 2012 multidisciplinary French consensus in aesthetics. *J Drugs Dermatol*. 2013 Dec;12(12):1434-46.
- Prager W, Huber-Vorländer J, Taufig Z, et al. Botulinum toxin type A treatment to the upper face: retrospective analysis of daily practice. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2012; 5:53-58
- 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
- Prager W. Differential characteristics of incobotulinumtoxinA and its use in the
- Rossetto O, Montecucco C. Handbook of Botulinum toxin treatment. Moore P, and Naumann M (Hrsg.) 2003; 9-27 Blackwell Science, Oxford
- Rubin MG, Dover J, Glogau RG, Goldberg DJ, Goldman MP, Schlessinger J. The efficacy and safety of a new U.S. botulinum toxin type A in the re-treatment of glabellar lines following open-label treatment. *J Drugs Dermatol* 2009; 8:439-440 13-077 „Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie aktueller Stand: 11 / 2012 Seite 24 von 32
- Rzany B, Ascher B, Fratila A, Monheit G, Talarico S, Sterry W. Efficacy and safety of 3- and 5-injection patterns (30 and 50 U) of botulinum toxin A (Dysport) for the treatment of wrinkles in the glabella and the central forehead region. *Arch Dermatol* 2006; 142:320-6
- 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
- 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
- Sattler G, Callander M, Grablowitz D et al. Non-inferiority of NT201, free from complexing proteins, compared with another botulinum toxin type A in the treatment of glabellar frown lines. *Derm Surg* 2010; 36 (Suppl 4):2146-54 013-077 „Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie aktueller Stand: 11 / 2012 Seite 26 von 32
- Schlessinger J, Monheit G, Kane MA, Mendelsohn N. Time to onset of response of abobotulinumtoxinA in the treatment of glabellar lines: a subset analysis of phase 3 clinical trials of a new botulinum toxin type A. *Dermatol Surg* 2011; 37(10):1434-42
- Scott AB., Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988; 3:333-335

- Sommer B, Bergfeld D, Sattler G. Konsensusempfehlungen zum Gebrauch von Botulinumtoxin A in der ästhetischen Medizin. Klinische Erfahrungen und Empfehlungen langjähriger Anwender. JDDG 2007; 5(Suppl 1):S1-S29
- 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
- Steinsapir KD, Rootman D, Wulc A, Hwang C. Cosmetic Microdroplet Botulinum Toxin A Forehead Lift: A New Treatment Paradigm. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2014 Sep 11.
- 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
- 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
- Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. Microbiol Rev 1980; 44(3):419-448
- Trindade de Almeida A, Carruthers J, Cox SE, Goldman MP, Wheeler S, Gallagher
- 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
- Tsui JK., Wong NLM e al. Production of circulating antibodies to Botulinum-Toxin A in patients receiving repeated injections for dystonia. Annals of Neurology 1988; 23:181
- 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
- Wissel J, Entner T. Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis. Wien Klin Wochenschr 2001; 113 (4 Suppl):20-4
- Wohlfarth K, Muller C, Sassin I et al. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. Clin Neuropharmacol 2007; 30:86-94
- Wohlfarth K, Schwandt I, Wegner F et al. Biological activity of two botulinum Toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. J Neurol 2008; 255: 1932-1939
- Wollmer MA et al. Facing depression with botulinum toxin: A randomized controlled trial. J Psychiatr Res 2012; 46(5):574-81
- Yu KC, Nettar KD, Bapna S, Boscardin WJ, Maas CS. Split-Face Double-blind Study Comparing the Onset of Action of OnabotulinumtoxinA and Abobotulinum-toxinA. Arch Facial Plast Surg 2012; 14(3):198-204
- Zuber M, Sebald M, Bathien N et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: Frequency and significance. Neurology 1993; 43: 1715-1718