

Botulinumtoxin Evidenztable 1: Behandlungsregionen und Behandlungsergebnisse

Behandlungsregionen und Behandlungsergebnisse	(Ausgewählte Referenzen) (Evidenzgrad)
<p>Nur BoNT A Behandlung (Behandlungsregion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kiefer: verbesserte Kieferöffnung bei Trismus möglich • Obere und untere Extremität: Gesichert Tonusreduktion und Verbesserung der Global Assessment Scale (nur BoNT A) • Schulter: Schmerzreduktion und Verbesserung der passiven Mobilität gesichert (Mm. subscapularis et. pectoralis) • Obere Extremität (Arm, Hand): Tonussenkung gesichert (für BoNT A), auch bei repetitiver Anwendung, Pflegeerleichterung mehrheitlich nachgewiesen, Schmerzreduktion nicht gesichert, Intervallverlängerung bei repetitiver Injektion • Arm: Minderung assoziierter Reaktionen belegt; Hand: Tonussenkung und Pflegeerleichterung gesichert • Untere Extremität: Tonussenkung, Schmerzlinderung und verminderte Hilfsmittelabhängigkeit gesichert, Funktionsverbesserung nicht einheitlich nachgewiesen • „Stiff knee“: Reduktion des Energieverbrauchs beim Gehen • „Spitzfuß“: Tonussenkung und Zunahme des passiven Bewegungsumfangs (Range of Motion, ROM) gesichert <p>BoNT A Behandlung und konservative Therapien Physiotherapie: Zugewinn an aktivem und passivem Bewegungsumfang (aROM, pROM) sowie Stehfähigkeit in Kombination mit BoNT-A effektiver; Tonusreduktion in Kombination mit BoNT-A kostengünstiger</p> <p>Lokomotionstherapie: Kombination Laufband mit BoNT bei Spitzfuß sinnvoll</p> <p>Multimodales Konzept: BoNT in Kombination effektiver</p>	<p>(Abolfazli 2001) (2b) (Bakheit et al. 2000) (1b) (Bakheit et al. 2001) (1b) (Bakheit et al. 2004) (4) (Bayram et al. 2006) (2b) (Bhakta et al. 2000) (1b) (Bhakta et al. 2008) (1b, (Brashear et al. 2002) (1b) (Brashear et al. 2004) (1b) (Burbaud et al. 1996) (1b) (Cardoso et al. 2005) (1a) (Childers et al. 2004) (1b) (Dunne et al. 1995) (4) (Elovic et al. 2008) (4) (Fietzek et al. 2009)(1b) (Francis et al. 2004) (1b) (Gilles 2008) (2b) (Gordon et al. 2004) (4) (Graham et al. 2008) (1b) (Hesse et al. 1994) (4) (Hesse et al. 2007) (2b) (Kanovsky et al. 2009) (1b) (Kong et al. 2007) (2b) (Lagalla et al. 2000) (4) (Lim et al. 2008) (2b) (Mancini et al. 2005) (2b) (Marco et al. 2007) (1b) (Miscio et al. 2004) (4) (Najafi und Rashidi 2003) (4) (Pandyan et al. 2002) (4) (Pittock et al. 2003) (1b) (Reiter 1996) (4) (Reiter et al. 1998) (2b) (Restivo et al. 2005) (4) (Richardson et al. 2000) (2b) (Rosales & Chua-Yap 2008) (1a) (Rousseaux et al. 2002) (4) (Rousseaux et al. 2005) (4) (Simpson et al. 1996) (2b) (Simpson et al. 2008) (1a) (Slawek et al. 2005) (4) (Smith et al. 2000) (2b) (Stoquart et al. 2008) (2b) (Suputtitada et al. 2005) (2b) (Wallesch et al. 1997) (5) (Winterholler et al. 2002) (4) (Wissel et al. 2000) (4) (Wissel et al. 2009) (1a)</p>

	(Woldag et al. 2003) (4) (Yablon et al. 1996) (4) (Yelnik et al. 2007) (1b)
BoNT A und systemische Pharmakotherapie Orale Antispastika (Baclofen, Tizanidin, Diazepam, Tetrazepam, Tolperison): Indikation bei generalisierter Spastik. Tonussenkung durch orale Medikation gut belegt, aber BoNT A bei distaler Spastik gegenüber Tizanidin überlegen. Wesentliche funktionelle Verbesserungen durch systemische Pharmaka sind nicht zu erwarten. Bei fokaler Spastik sind orale Antispastika (Tizanidin) mit einem ungünstigeren Nebenwirkung-Wirkverhältnis belastet gegenüber BoNT A.	(Dietz 2008) (5) (Gracies 2007) (1b) (Simpson et al. 2008) (1a) (Simpson et al. 2009) (1b) (Wallesch et al. 1997) (5) (Ward et al. 2005) (5)
BoNT und Verbände (Casting / Taping) <ul style="list-style-type: none"> • Casting: Tonusreduktion und Fehlstellungskorrektur gesichert; in Kombination mit BoNT-A schneller, länger anhaltend und nebenwirkungsärmer. Bei juveniler Zerebralparese ist Langzeiteffekt bei dynamischem Spitzfuß belegt, nicht für BoNT ohne Casting; Ganggeschwindigkeit kann sich erhöhen; für zerebrale Spastik beim Erwachsenen bislang nicht untersucht. • Tape: Reduktion der BoNT-A-Dosis (Fuß); bessere Tonusreduktion als Elektrostimulation in Kombination mit Splint (Hand) 	(Ackman et al. 2005) (1b) (Bottos et al. 2003) (4) (Carda und Molteni 2005) (2b) (Desloovere et al. 2001) (2b) (Farina et al. 2008) (2b) (Kay et al. 2004) (2b) (Reiter et al. 1998) (2b) (Verplancke et al. 2005) (2b)
BoNT und Elektrostimulation <ul style="list-style-type: none"> • BoNT A in Kombination mit funktioneller Elektrostimulation kann die Ganggeschwindigkeit erhöhen (Spitzfuß) • BoNT A in Kombination mit funktioneller Elektrostimulation (Anwendung mindestens 1 Monat nach Injektion) zeigt Verlängerung der BoNT-Wirkungsdauer gesichert, eine verstärkte Tonusreduktion ist wahrscheinlich 	(Bayram et al. 2006) (2b) (Esquenazi & Mayer 2007) (1b) (Hesse et al. 1995) (2b) (Hesse et al. 1998) (2b) (Johnson et al. 2004) (2b)
BoNT und chirurgische Eingriffe <ul style="list-style-type: none"> • Neurochirurgisch (Intrathekale Baclofen-Pumpe, Rhizotomie, selektive Neurotomie): selektive Tibialis-Neurotomie möglicherweise stärker tonussenkend, funktionelle Überlegenheit nicht gesichert. 	(Rousseaux et al. 2008) (4)
BoNT und Sonstiges <ul style="list-style-type: none"> • Nervenblockade durch Phenol-Injektion: Tonussenkung für Blockade des N. tibialis nachgewiesen (Spitzfuß); Phenol ungünstiges Nebenwirkungsprofil gegenüber BoNT A • BoNT A-Injektion an oberer Extremität kann Gangparameter verbessern 	(Kirazli et al. 1998) (2b) (Hirsch et al. 2005) (4)

Botulinumtoxin Evidenztabelle 2: Behandlungslokalisierung und -effekt, Evidenzlevel, Ätiologie, Dosis und Größe der untersuchten Kohorte

Lokalisation	Effekt	Studie/Evidenzlevel		Ätiologie	Dosis [MU]	N
Spastik der Hand	Tonus-reduktion	(Bakheit et al. 2001)	1b	Schlaganfall	D: 1000	58
		(Bakheit et al. 2004)	1b	Schlaganfall	D: 500, 1000, 1500	82
		(Bhakta et al. 2000)	1b	Schlaganfall	D: 1000	40
		(Brashear et al. 2002);	1b	Schlaganfall	B: 200-240	126
		(Cardoso et al. 2005)	1a	Metaanalyse von 5 Studien (Klasse 1)	B: 75-300 D: 500, 1000, 1500	
		(Childers et al. 2004);	1b	Schlaganfall	B: 90-360	91
		(Francis et al. 2004)	1a	Metaanalyse von 2 Studien (Klasse 1)		
		(Gordon et al. 2004)	2b	Schlaganfall	B: bis 220	126
		(Grazko et al. 1995)	1b	Schlaganfall, MS, Trauma, Perinatal, Hirnverletzung	B: bis 290	20
		(Hesse et al. 1998)	1b	Schlaganfall	D: 1000	24
		(Kanovsky et al. 2009)	1b	Schlaganfall	X: 80-435	148
		(Richardson et al. 2000)	1b	Schlaganfall, Trauma, Tumor, Zerebralparese, Hypoxie	B: 30-500	52
		(Simpson et al. 1996)	1b	Schlaganfall	B: 75, 150, 300	39
		(Simpson et al. 2008)	1a	Metaanalyse von 11 Studien (Klasse 1)	B: 30-500 D: 350-1500	
		(Smith et al. 2000)	1b	Schlaganfall, Trauma	D: bis zu 1500	21
		(Suputtitada et al. 2005)	1b	Schlaganfall, Trauma, MS, degenerative Erkrankungen	D: 350; 500; 1000	50
		(van Kuijk et al. 2002)	1a	Schlaganfall, Trauma, MS	B: 100; D: 300-500	Metaanalyse
	Pfleger-leichterung (passive Funktionen)	(Brashear et al. 2002)	1b	Schlaganfall	B: 200-240	126
(Kanovsky et al. 2009)		1b	Schlaganfall	X: 80-435	148	

	Schmerz- reduktion	(Brashear et al. 2002)	1b	Schlaganfall	B: 200-240	126
		(Gordon et al. 2004)	2b	Schlaganfall	B: bis 220	126
		(Simpson et al. 2008)	1a	Metaanalyse von 11 Studien (Klasse 1)		
		(Gordon et al. 2004)	2b	Schlaganfall	B: bis 220	126
		(Brashear et al. 2002)	1b	Schlaganfall	B: 200-240	126
		(Hesse et al. 1998)	1b	Schlaganfall	D: 1000	24
		(Simpson et al. 2008)	1a	Metaanalyse von 11 Studien (Klasse 1)		
Armbeuge- spastik	Tonus- reduktion	(Bakheit et al. 2001)	1b	Schlaganfall	D:100	58
		(Bakheit et al. 2004)	1b	Schlaganfall	D: 500, 1000, 1500	82
		(Bhakta et al. 2000)	1b	Schlaganfall	D: 1000	40
		(Childers et al. 2004)	1b	Schlaganfall	B: 90-360	91
		(Cardoso et al. 2005)	1a	Metaanalyse 5 Studien (Klasse 1)	B: 75-300; D: 500, 1000, 1500	
		(Francis et al. 2004)	1a	Metaanalyse von 2 Studien (Klasse 1)		
		(Hesse et al. 1998)	1b	Schlaganfall	D: 1000	24
		(Kanovsky et al. 2009)	1b	Schlaganfall	X: 80-435	148
		(Richardson et al. 2000)	1b	Schlaganfall, Trauma, Tumor, Zerebralparese, Hypoxie	B: 30-500	52
		(Simpson et al. 1996)	1b	Schlaganfall	B: 75, 150, 300	39
		(Smith et al. 2000)	1b	Schlaganfall, Trauma	D: 500, 1000, 1500 vs. Plazebo	21
		(Suputtitada et al. 2005)	1b	Schlaganfall, Trauma, MS, degenerative Erkrankungen	D: 350; 500; 1000	50
	Funktions- verbesserung	(Suputtitada et al. 2005)	1b	Schlaganfall, Trauma, MS, degenerative Erkrankungen	D: 350; 500; 1000	50
Schulter	Tonus- reduktion	(Kong et al. 2007)	1b	Schlaganfall	D: 500	17

	Schmerzreduktion	(Kong et al. 2007)	1b	Schlaganfall	D: 500	17
		(Marco et al. 2007)	1b	Schlaganfall	D: 500	29
		(Lim et al. 2008)	2b	Schlaganfall	B: 100 vs Triamcinolon	22
		(Yelnik et al. 2007)	1b	Schlaganfall	D: 500	20
	Verbesserung pROM	(Kong et al. 2007)	2b	Schlaganfall	D: 500	17
		(Marco et al. 2007)	1b	Schlaganfall	D: 500	29
		(Lim et al. 2008)	2b	Schlaganfall	B: 100 Vs Triamcinolon	22
		(Yelnik et al. 2007)	1b	Schlaganfall	D: 500	20
Adduktoren spastizität Kniestrecks pasitizität	Muskeltonus und Hygiene	(Hyman et al. 2000)	1b	MS	D: 500, 1000	74
		(Snow et al. 1990)	1b	MS	B: 400	9
Spastischer Spitzfuß	Tonusreduktion	(Burbaud et al. 1996)	1b	Schlaganfall, Trauma	D: 1000	23
		(Richardson et al. 2000)	1b	Schlaganfall, Tumor, Trauma, Zerebralparese, Hypoxie	B: 30-500	52
	Funktionsverbesserung	(Pittock et al. 2003)	1b	Schlaganfall	D: 500, 000, 1500	234
		(Burbaud et al. 1996)	1b	Schlaganfall, Trauma	D: 1000	23
		(Mancini et al. 2005)	1b	Schlaganfall	B: Gruppe1: 167, Gruppe2: 322, Gruppe3: 540	45

Legende: B = Botox®; D = Dysport®; X = Xeomin®; pROM = passiver Bewegungsumfang (passive range of motion); MS = Multiple Sklerose; n = Patientenzahl der klinischen Studie; MU = Mouse Units

Botulinumtoxin Evidenztable 3: Behandlungssicherheit

Sicherheit von BoNT-A	[Ausgewählte Referenzen] (Evidenzgrad)
<p>Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generell hohe Sicherheit der Behandlung mit BoNT-A bei unterschiedlichen Indikationen, auch in der Langzeitbehandlung. <p>Spastikbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine oder lediglich vorübergehende leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Hautreaktionen oder grippeähnliche Symptome. • Verglichen gegen Placebo keine statistisch signifikant höheren Nebenwirkungsraten • Innerhalb kontrollierter Studien bislang keine BoNT-assoziierte schwere systemische Nebenwirkungen, bei Spastiktherapie im Erwachsenenalter bislang lediglich ein Einzelfallbericht. <p>Dosisabhängigkeit von Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Studie mit Dysport® (500, 1000, 1500 MU; Indikation: Adduktorenspastik bei Multipler Sklerose): Bei 1500 MU verdoppelte Nebenwirkungsrate. Weitere Studie mit Dysport®. (350, 500 bzw. 1000 MU; Indikation: Spastik obere Extremität mit motorischer Restfunktion): 5/5 Patienten mit übermäßiger Schwäche bei 1000 MU. Eine Studie mit Botox® (167, 322, 540 MU; Indikation: Spitzfußbehandlung): funktionelle Verschlechterung bei einigen Patienten bei 540 MU Botox®. • Generell individuelle Titration der benötigten Dosis empfohlen. <p>Langzeitverlauf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit im Langzeitverlauf ohne Zunahme von Nebenwirkungen bei anderen Indikationen gut belegt. • Rückgang von Nebenwirkungen im Verlauf (Beobachtungszeitraum: 42 Wochen). • Bislang nur wenige Langzeitstudien zur Spastikbehandlung publiziert. <p>Antikörper:</p> <ul style="list-style-type: none"> • geringe Inzidenz von Antikörpern BoNT A (Botox®) in einer Meta-Analyse von 191 Spastikpatienten (1/191; 0,5%). • weitere Studie mit Einzelfall eines deutlich erhöhten Antikörpertiters gegen BoNT A und sekundärem Therapieversagen (1/45; 2%) und 2 weiteren Patienten mit mäßig erhöhten Titern und subjektivem Wirkungsverlust (gesamt 3/45; 6%). • Risikofaktoren bezüglich Antikörperbildung sind kurze Injektionsintervalle sowie eine hohe Kumulativdosis • Demnach ist aktuell noch ein Mindestabstand von 3 Monaten zwischen 2 Behandlungen mit der individuell niedrigsten, wirksamen Dosis von BoNT A zu empfehlen. 	<p>(Naumann & Jankovic 2004) (1a) (Mejia et al. 2005) (2b)</p> <p>(Richardson et al. 2000)(1b) (Brashear et al. 2002) (1b) (Kanowsky et al. 2009) (1b) (Pittock et al. 2003) (1b) (Bakheit et al. 2004) (1b) (Childers et al. 2004) (1b) (Suputtitada et al.2005) (1b)</p> <p>(Turkel et al. 2006) (1a) (Rosales&Chua-Yap 2008) (1a) (Bakheit et al. 1997) (4) (Hyman et al. 2000) (1b) (Suputtitada et al.2005)(1b) (Mancini et al. 2005) (1b)</p> <p>(Naumann et al. 2006) (5) (Gordon et al. 2004) (2b)</p> <p>(Mohamadi et al. 2010) (2b)</p> <p>(Yablon et al. 2007) (1a) (Muller et al. 2009) (2b)</p> <p>(Wissel et al 2011) (5)</p>

Legende: MU = Mouse Units