

The logo features the word "SMART" in large, bold, blue capital letters. Behind the letters are several thin, green, curved lines that resemble a stylized muscle or a series of connected points. Below "SMART" is the word "MUSKEL-KONZEPT" in smaller, bold, blue capital letters.

SMART MUSKEL-KONZEPT

Pflegeerleichterung und Schmerzlinderung*

Ein einfaches und effizientes
Behandlungskonzept mit Botulinumtoxin
für die Spastiktherapie in Praxen und
Pflegeeinrichtungen

Handbuch zum
BoNT-Anwendungstraining



*Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie © DGN 2019

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

herzlich willkommen zum Anwendungstraining „Spastizität und Botulinumtoxin“ im Rahmen des Smart-Muskel-Konzepts.

Aktuell besteht eine deutliche Unterversorgung von Patienten mit Spastizität nach Schlaganfall, nachdem in der Regel nur in größeren Praxen oder Spezialambulanzen eine Behandlung mit Botulinumtoxin angeboten wird. Andererseits wurden in Bayern erstmals Abrechnungsziffern eingeführt, welche eine kostendeckende Behandlung nun auch im niedergelassenen Bereich möglich machen. Außerdem ist durch Kooperationsverträge mit Pflegeheimen eine extrabudgetäre Abrechnung möglich.

Im Rahmen dieses Kurses wollen wir Sie an das Management und die Behandlung von Spastikpatienten mit Botulinumtoxin heranführen und Ihnen alle notwendigen Kenntnisse vermitteln, damit Sie die Behandlung in Zukunft auch selbst durchführen können.

Um Ihnen den direkten Einstieg dabei so leicht wie möglich zu machen, haben wir das Smart-Muskel-Konzept entwickelt, das Sie in diesem Anwendungstraining detailliert kennenlernen. Neben theoretischen Grundlagen wollen wir im Rahmen dieses Kurses auch praktische Anatomiekenntnisse und die Injektion am Patienten vermitteln.

Wir freuen uns auf einen intensiven, interaktiven und vor allem praxisorientierten Kurs mit Ihnen.

Ihre:



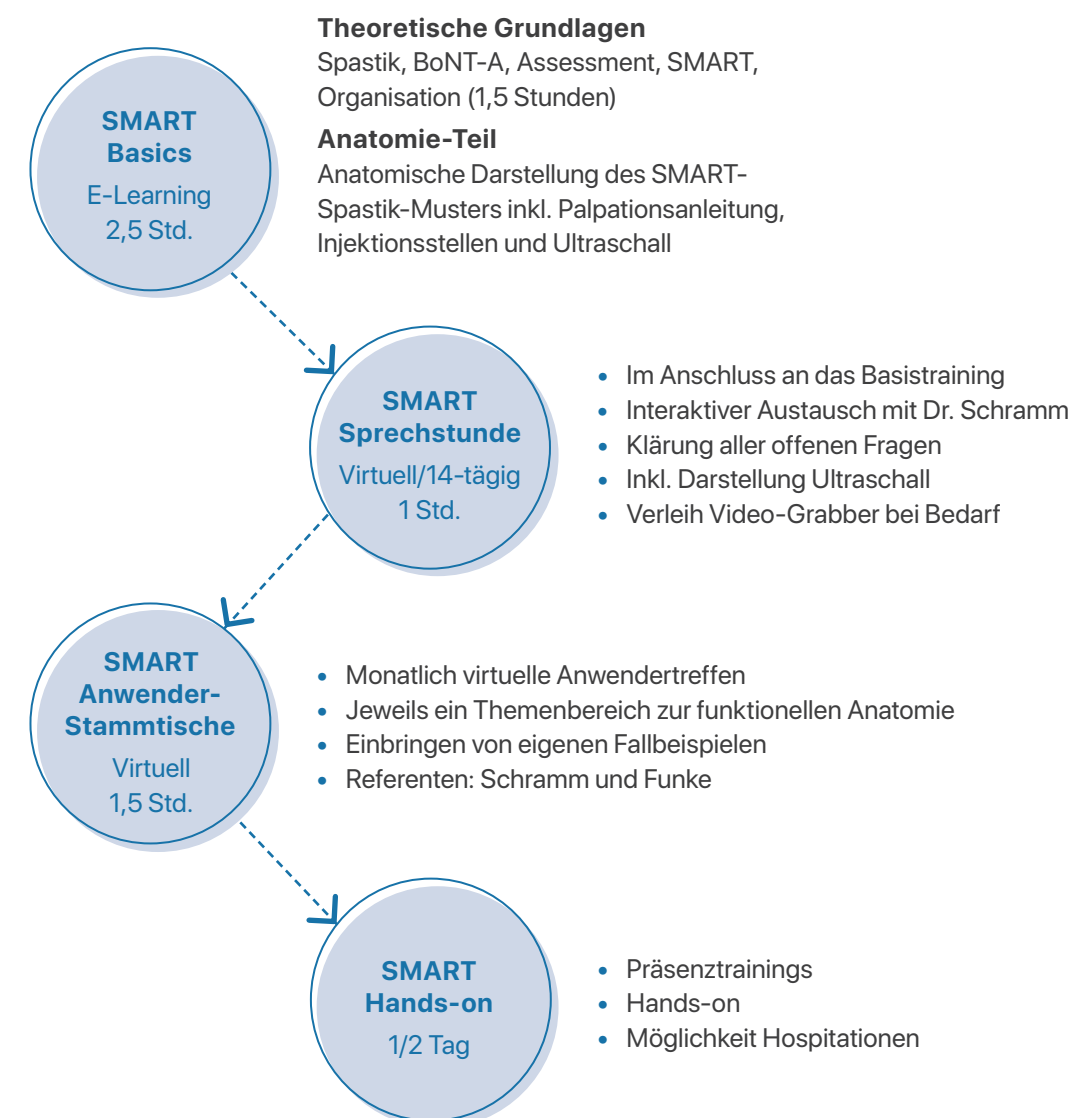
Dr. med. Axel Schramm
NeuroPraxis Fürth



Patricia Schuler
Ipsen Pharma GmbH



SMART in Action



AWARENESS

Niedergelassene
Neurologen begeistern



HANDBUCH

Inkl. Anatomie-Atlas
und div. Materialien



TRAININGS

Online und Präsenz;
Fragerunden



WEBPAGE

Inkl. div. Trainingsvideos
und Materialien

Inhaltsverzeichnis

1. Spastik und Spastik-Management

1.1	Pathophysiologie der Spastizität	9
1.2	Aktuelle Versorgungslage	10
1.3	Therapiesetting	11
1.4	Symptomatik und Folgen der Spastizität	12
1.5	Diagnostik und Beurteilung der Spastizität	15
1.6	Grundlagen der Spastik-Therapie mit BoNT	20

2. Spastik-Therapie mit BoNT

2.1	Das Smart-Muskel-Konzept	25
2.2	Patientenselektion i. R. d. Zuweisung	29
2.3	Assessment und Therapieplanung	30
2.4	Injektionsanleitung und Dosierung	32
2.5	Therapiesteuerung	35
2.6	Kleiner Muskelatlas zur Muskelidentifikation	36
2.7	Medikamentbereitstellung und Handling	53
2.8	Vorbereitung der Injektion	56

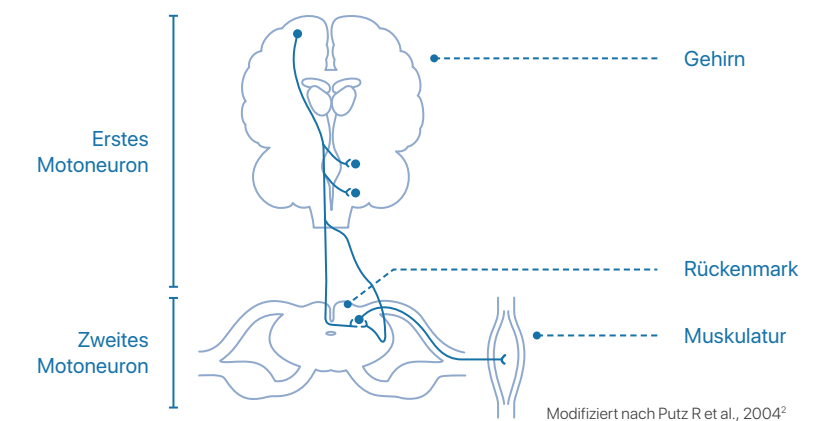
3. Organisation der BoNT-Therapie in Praxis und Pflegeheim

3.1	Vorteile und Nutzen für Ihre Praxis	59
3.2	Kooperationen und gemeinsame Ziele	60
3.3	How to get started: Checkliste	61
3.4	Behandlungsflow in der Praxis und im Pflegeheim	63
3.5	Aufklärung der Patienten und Dokumentation	65

1 Spastik und Spastik-Management

1.1 Pathophysiologie der Spastizität

Spastik oder Spastizität ist eine Bewegungsstörung, die mit einer Erhöhung der Muskelspannung (Hypertonus) einhergeht. Sie entsteht durch enthemmte spinale Reflexe infolge einer Schädigung des oberen Motoneurons (UMN, Upper Motor Neurone), vor allem der absteigenden inhibitorischen Bahnsysteme.¹



Drei Hauptfaktoren sind für Funktionseinschränkungen beim UMN und der Spastizität im Besonderen verantwortlich:³



Parese

verminderte willkürliche Ansprechbarkeit skelettal-motorischer Einheiten



Hyperaktivität von Muskeln

d. h. verminderte Entspannungsfähigkeit der Muskeln¹



Kontraktur von Weichteilgewebe

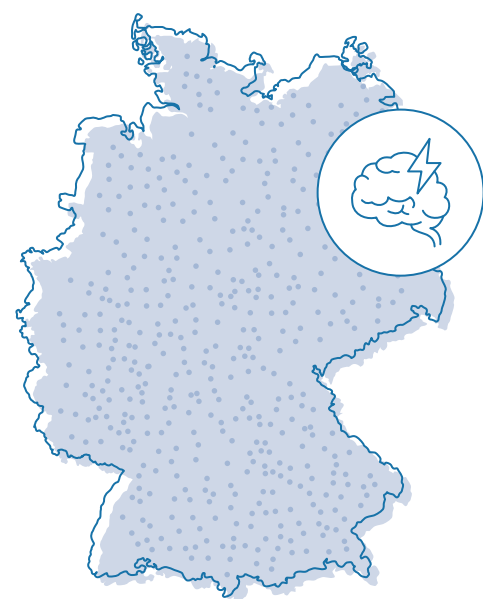
insbes. Muskelverkürzung mit Gelenkfehlstellung

Es wird zwischen einer **fokalen** Spastik, die z. B. nur einen Arm oder ein Gelenk betrifft, und einer regionalen oder **generalisierten** Spastik unterschieden, bei der mehrere Körperregionen oder auch der ganze Körper betroffen sind.⁴ Häufige Ursachen sind Schlaganfall, multiple Sklerose, Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarkläsionen oder Zerebralparesen.⁵

1. Trompetto C et al., Pathophysiology of Spasticity: Implications for Neurorehabilitation (Review article). BioMed Research International, Volume 2014, Article ID 354906, 8 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/354906>. 2. Putz R, Pabst R, Sobotta J, Sobotta J, Atlas der Anatomie des Menschen, Urban & Fischer Verlag, gebundene Ausgabe, 21. Auflage 2004. 3. Gracies JM, Pathophysiology of spastic paresis. I. Paresis and soft tissue changes. Muscle Nerve 2005; 31: 535–51. 4. Ward AB, Bandi S, Spasticity Due to Stroke. Pathophysiology. Spasticity: Diagnosis and Management 2010; 357–37. 5. Kollwe K, Dengler R, Therapie der Spastik. in: Die neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation 2013, Springer. p. 155–172

1.2 Aktuelle Versorgungslage

Die Zahl der pflegebedürftigen Menschen lag im Jahr 2017 bei rund 3,4 Millionen. Von ihnen waren 24 % auf eine vollstationäre Betreuung in einer Pflegeeinrichtung angewiesen.¹ Eine hohe Prävalenz in stationären Pflegeeinrichtungen weisen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, psychische Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems, Erkrankungen des Nervensystems und muskuloskeletale Erkrankungen auf.² Dabei spielt vor allem auch der Schlaganfall eine große Rolle.



PRO JAHR GIBT ES
IN DEUTSCHLAND
RUND 200.000
ERSTMALIGE
SCHLAGANFÄLLE
UND CA. 70.000
WIEDERHOLTE
SCHLAGANFÄLLE.³

Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und die Hauptursache für Behinderungen im Erwachsenenalter.^{4,5} 20 bis 40 % aller Schlaganfallpatienten entwickeln innerhalb eines Jahres eine Spastik.⁸ Da 6 % der Schlaganfallpatienten dauerhaft auf eine vollstationäre Pflege angewiesen sind³, ist davon auszugehen, dass ein großer Teil der Patienten in stationären Pflegeeinrichtungen eine Spastik aufweist. Dabei hat die Spastik den größten Effekt auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität.⁹



WIR MACHEN'S SMART

Gründe für eine Therapie mit BoNT:

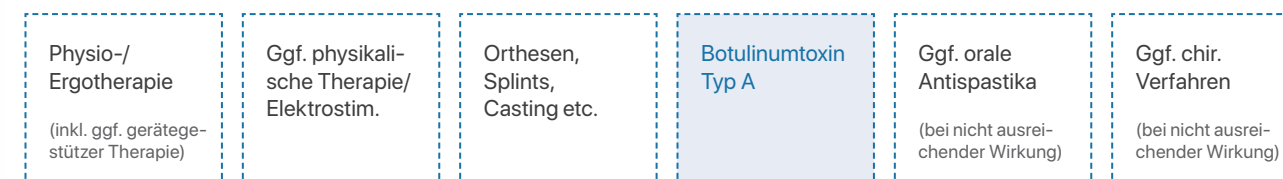
- Patienten mit spastischer Bewegungsstörung sind in Deutschland unterversorgt.⁶
- Die Sprechstunde ist sehr gut planbar bei standardisierten Abläufen und einschätzbarem Zeitbedarf.
- Die Therapie ist mit einer hohen Patientenzufriedenheit verbunden.⁷

”

Eine Behandlung der spastischen Bewegungsstörung mit Botulinum-Neurotoxin Typ A erfolgt für weniger als 10 % der Patienten. [...] Die Versorgungsrealität von Patienten mit spastischer Bewegungsstörung nach Schlaganfall in Deutschland entspricht nicht den Empfehlungen in den evidenzbasierten Leitlinien der Fachgesellschaften (DGN und DGNR) und weist Merkmale einer Unter- bzw. Fehlversorgung auf. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Behandlung nicht interdisziplinär, sondern lediglich durch Allgemeinmediziner, Praktiker und Internisten erfolgt.⁶

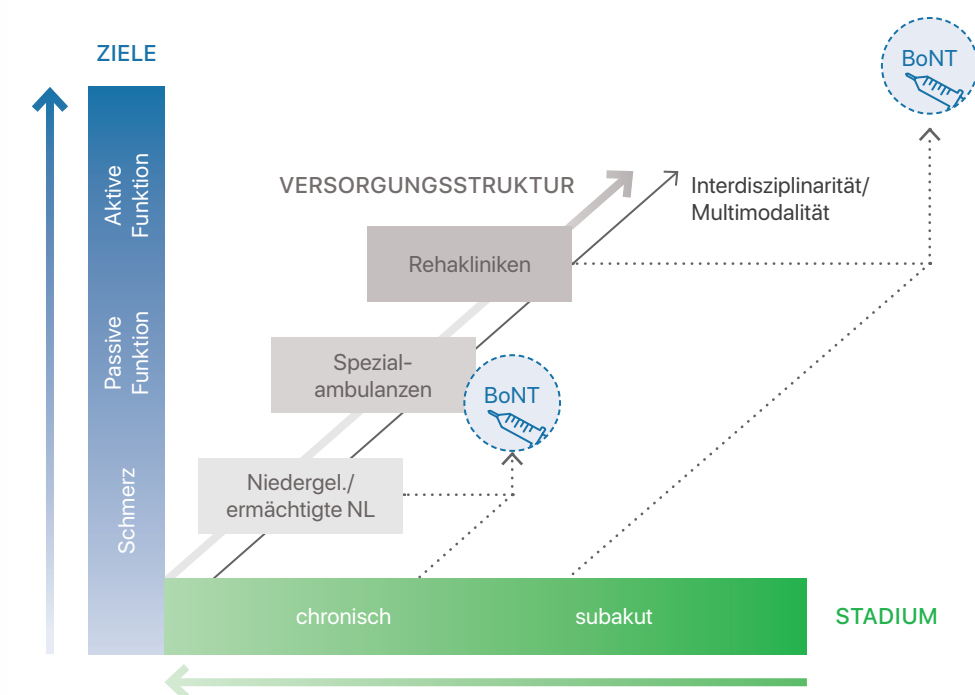
1.3 Therapiesetting

Die Therapie der Spastizität nach Schlaganfall sollte immer in einem multimodalen Therapiesetting erfolgen, hierzu gehören u. a. folgende Elemente (modifiziert nach Leitlinie der DGN 2019):



Die Botulinumtoxintherapie wird dabei als medikamentöse Behandlung der 1. Wahl bei fokaler Spastizität empfohlen. Dabei hängt der Komplexitätsgrad einer solchen Behandlung von diversen individuellen und allgemeinen Faktoren ab:

Spastiktherapie (BONT-A) ≠ Spastiktherapie



So stellen sich je nach Stadium und Therapiezielen individuell unterschiedliche Anforderungen an die Komplexität der Behandlung bzw. lassen sich je nach Therapiesetting auch unterschiedlich anspruchsvolle Therapiekonzepte realisieren.

Das im Folgenden vorgestellte SMART-Konzept will dabei v. a. im niedergelassenen Setting (bzw. im Pflegeheim) bei Patienten im chronischen Stadium mit klassischem Beugemuster und bei passiven Therapiezielen einen Einstieg in die Therapie der Spastizität mit Botulinumtoxin als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts vermitteln.

1. Statistisches Bundesamt (Destatis), https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Pflege/_inhalt.html?jsessionid=E0CCFA5B1C7110AA81656F45D9342670.internet731; zuletzt aufgerufen am 19.07.2019. 2. Balzer K, Butz S, Bentzel J, Boulikhemair D, Lüthmann D. Beschreibung und Bewertung der fachärztlichen Versorgung von Pflegeheimbewohnern in Deutschland. DIMDI, Köln 2013. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 125 ISSN: 1864-9645 1. Auflage 2013 DOI: 10.3205/hta000108L URN: urn:nbn:de:0183-hta000108L5. 3. Heuschmann PU, Busse Q, Wagner M et al., Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. Akt Neurol 2010; 37(07): 333–340. 4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380(9859): 2095–2128. 5. Murray CJL, Vos T, Lozano R et al., Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380(9859): 2197–2223. 6. Potempa C et al., Zur Versorgungslage von Patienten mit spastischer Bewegungsstörung in Deutschland. Monitor Versorgungsforschung 03/2019. 12. Jahrgang 04.06.2019. 7. Bensmail D et al., Satisfaction with botulinum toxin treatment in post-stroke spasticity: results from two cross-sectional surveys (patients and physicians). J Med Econ 2014; 17(9): 618–625. 8. Wissel, J., et al., Toward an epidemiology of poststroke spasticity, Neurology 2013, Jan 15;80(3 Suppl 2): S13–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182762448. 9. Hotter et al, Managing Aftercare for Stroke (MAS I) Study, European Stroke Journal 2018, vol 3 (3), 237–245

1.4 Symptomatik und Folgen der Spastizität

Durch die Tonuserhöhung kommt es unter anderem zu folgenden Symptomen bzw. Problemen, die man nach ICF drei verschiedenen Ebenen zuordnen kann.¹

1 Körperfunktionsebene	2 Aktivitätsebene	3 Partizipationsebene
- Fehlstellung und verminderte Beweglichkeit von Gelenken - Schmerzen (Schmerzhafte) Muskelspasmen - Blockierung einer eigentlich erhaltenen, zur Spastik antagonistischen Muskelaktivität - Entwicklung von Kontrakturen und dauerhaften Gelenkfehlstellungen/Deformitäten	- Funktionelle motorische Einschränkungen - Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten (z. B. Waschen, Anziehen, Essen, Toilettengang, Körperpflege, sexuelle Aktivität) - Probleme mit Körperhaltung und Mobilität	- Sozialer Rückzug durch stigmatisierende Fehlhaltung - Auswirkungen auf das Ausfüllen von Rollenfunktionen z. B. als Partner oder Elternteil - Auswirkungen auf Berufstätigkeit - Soziale Isolation – aufgrund eingeschränkter Mobilität

Darüber hinaus können sich weitere Folgen ergeben:²

- Mazerationen, Dekubiti, Infektionen
- Subluxationen (z. B. im Schultergelenk)
- Emotionale Beeinträchtigungen (Depression, Schlafstörung durch Fehlhaltung und Schmerzen, verzerrtes Selbstbild etc.)
- Unspezifischere Beschwerden und reduziertes Allgemeinbefinden

Schließlich kann insbesondere die Pflege deutlich erschwert sein:³

- Handpflege durch stark gebeugte Finger (Waschen, Fingernägel schneiden etc.)
- Probleme beim Ankleiden durch Beugestellung im Hand- und Ellenbogengelenk sowie Adduktion im Schultergelenk
- Probleme bei der Lagerung durch Fehlstellungen

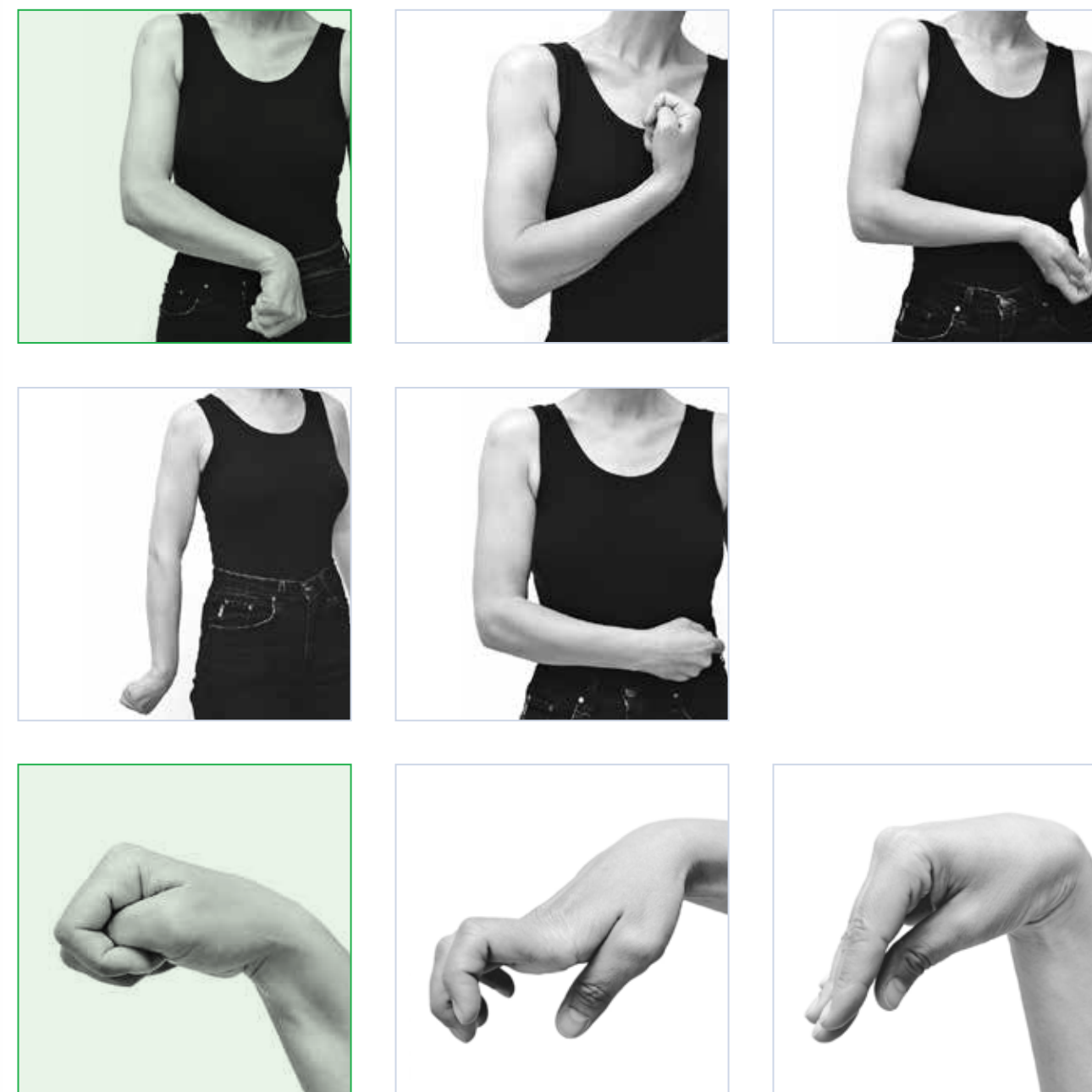
Beeinträchtigungen und Behinderungen gehen bei Menschen mit Spastik deutlich über solche hinaus, die bei Schlaganfallpatienten ohne Spastik vorliegen.⁴

WIR MACHEN'S SMART

Bei schwer betroffenen Armen wird durch eine BoNT-A-Applikation eine Verbesserung passiver Funktionen, vor allem eine Erleichterung der Pflege und Integrierbarkeit des spastischen Armes im Alltag, erreicht.⁵

Spastikmuster

Patienten mit Spastik können oft sehr unterschiedliche Spastikmuster aufweisen:



WIR MACHEN'S SMART

Achten Sie auf das, was am häufigsten ist. Das jeweils erste Bild zeigt das nach klinischer Erfahrung und bei schwerer Spastik mit Abstand häufigste Muster.

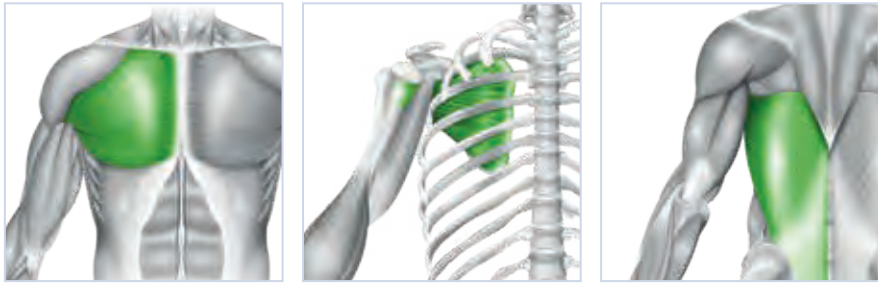
1. International classification of functioning, disability and health: ICF World Health Organisation 2001; <https://www.rehadat-icf.de/de/> 2. Bhimani R, Anderson L, Clinical Understanding of Spasticity: Implications for Practice. Rehabil Res Pract Vol 2014; Article ID 279175, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/279175>. 3. Marque P et al., Botuloscope: 1-year follow-up of upper limb post-stroke spasticity treated with botulinum toxin. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2019; 62: 207–213. 4. Zollowitz RD et al., Poststroke spasticity: sequelae and burden on stroke survivors and caregivers. Neurology 2013; 80(3 Suppl 2): S45–52. 5. Platz T et al., Therapie des spastischen Syndroms, sk2-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online www.dgn.org/leitlinien (aufgerufen am 08.10.2019)

Bewegungen und Muskeln

Nachfolgend sind die Bewegungen und beteiligten Muskeln aufgeführt:

Schulteradduktion/
Innenrotation:

Pectoralis, Teres major,
Subscapularis, Latissimus dorsi

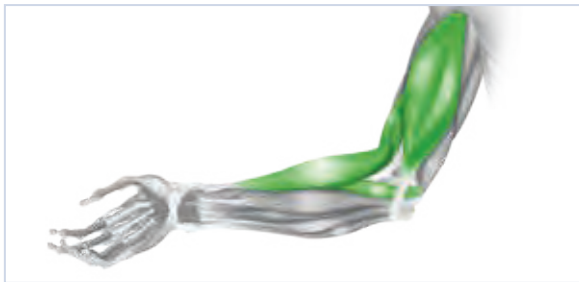


Armbeugung:

Biceps brachii, Brachialis,
Brachioradialis

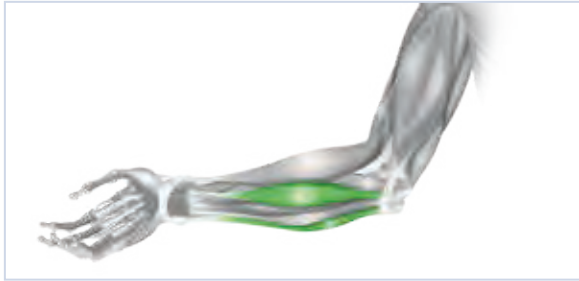
Unterarmpronation:

Pronator teres/quadratus



Handgelenksbeugung:

Flexor carpi radialis/ulnaris,
Palmaris longus (falls vorhanden)

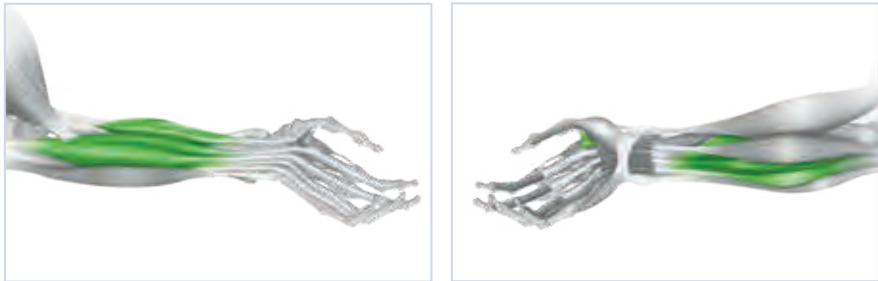


Beugung der Langfinger 2–5:

Flexor dig. superf./prof.,
Mm. lumbricales, Mm. interossei

Beugung und Adduktion
des Daumens:

Flexor pollicis brev./long.,
Adduktor pollicis



Spezifische Probleme dieser Patienten sind u. a.:

- Passives (und aktives) Streckdefizit
- Probleme beim Ankleiden
- Schmerzen (in Ruhe und verstärkt bei passiver Bewegung/Pflege)
- Pflegeprobleme (Ankleiden, Hand- und Nagelpflege)

1.5 Diagnostik und Beurteilung der Spastizität

Das Ziel einer Messung ist es, auf standardisierte und reproduzierbare Weise den Zustand eines Patienten und dessen Veränderung zu quantifizieren. Messungen geben Aufschluss über die Schwere des jeweiligen Problems und darüber, ob im Zeitverlauf Veränderungen eingetreten sind und eine Behandlungsmaßnahme Wirkung gezeigt hat.

Messinstrumente

Hier wollen wir Ihnen einige wenige Instrumente näherbringen, welche in klinischen Studien verwendet wurden bzw. welche für ein basales Assessment hilfreich sein können.

1 Videodokumentation

Um den Ausgangsbefund einfach zu dokumentieren (und um diese ggf. dem Patienten auch nach der Behandlung zum Vergleich zeigen zu können), kann eine sehr kurze Videoaufnahme oder sogar nur ein Foto (spontane Haltung) sehr hilfreich sein:

- Spontane Haltung der Extremität
- Passive Bewegung der 4 Gelenkregionen entgegen der Beugespastik (schnell inkl. „Catch“, langsamer bis zum max. Range of Motion, ROM)
 - Schulterabduktion/-außenrotation
 - Armextension
 - Handgelenksstreckung
 - Fingerstreckung

2 Beeinträchtigung

Auch hier gibt es viele verschiedene Skalen. Sehr gut zugeschnitten auf die Patientengruppe und die spezifische Zielsetzung i. R. d. Smart-Konzepts ist die zudem relativ einfache Disability Assessment Scale (DAS):¹

4 Kategorien:

- Armstellung
- Hygiene
- Ankleiden
- Schmerz

RATING	BESCHREIBUNG
0	Keine Einschränkung
1	Leicht (noch keine deutliche Beeinträchtigung normaler Aktivitäten)
2	Moderat (erhöhter Aufwand/Hilfestellung nötig bei normalen Aktivitäten)
3	Schwer (deutliche Beeinträchtigung normaler Aktivitäten)

1. Brashear A et al., Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83(10): 1349–54



- ### 3 Muskeltonus

Modifizierte Ashworth-Skala (MAS)^{1,2}

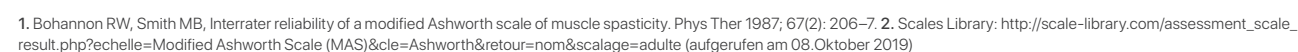
Auch wenn die Skala in fast allen Studien zur Botulinumtoxintherapie der Spastik verwendet wurde und als primärer Outcome-Parameter die Grundlage für die Zulassung von Botulinumtoxin bildete, gibt es doch eine Reihe von Problem- bzw. Kritikpunkten hinsichtlich der Reliabilität, Sensitivität bzw. der fehlenden Unterscheidung zwischen dynamischer Spastik im engeren Sinne und (sekundärer) Muskelkontraktur¹. Um die Praktikabilität für Sie zudem zu erhöhen, empfehlen wir daher stattdessen die Verwendung des Items Armstellung der DAS wie vorher beschrieben.

Modifizierte Tardieu-Skala

- R1: Winkel des „Catch“ bei schneller Bewegung
- R2: Maximaler pROM (passiver Range of Motion) bei langsamer Bewegung

Die Differenz zwischen R2 und R1 ist dabei ein Maß für die dynamische Komponente der Spastik und kann diese damit deutlich besser erfassen als die MAS.

Anmerkung: Wenn z. B. nach einer BoNT-Behandlung kein „Catch“ mehr vorhanden ist, d. h. $R1 = R2$, wäre die dynamische Spastik suffizient behandelt.



1. Patrick, E and Louise A. „The Tardieu Scale differentiates contracture from spasticity whereas the Ashworth Scale is confounded by it.“ *Clinical rehabilitation* 20.2 (2006): 173-182. 2. Platz T et al., Therapie des spastischen Syndroms, Szekely-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 04.11.2019). 3. Gracies JM et al., Short-term effects of dynamic lycra splints on upper limb in hemiplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(12): 1547-45

4 Bewegungsumfang

Unterschieden werden die aktive (aROM) und die passive (pROM) Range of Motion. Wenn überhaupt, findet bei der Behandlung im Rahmen des Smart-Muskel-Konzepts aufgrund der Patientenselektion und der Zielsetzung die pROM Anwendung.

Die Verwendung eines Goniometers ist sicherlich nicht notwendig. Für eine Einschätzung des Ausmaßes der Einschränkung bzw. des Therapieerfolges reicht die grobe Schätzung des Winkels.

Hier die Normalwerte (nach der Neutral-Null-Methode)¹ zur Orientierung:

- Schulterabduktion: 180°
- Schulteraußenrotation: 90°
- Armstreckung: 0°
- Supination: 90°
- Handgelenksstreckung: 40–60°
- Fingerstreckung: Besseres Maß: Abstand Hohlhandfalte zu den Fingerspitzen (ca.)

5 Schmerzintensität

In diversen Schmerzstudien hat sich eine visuelle Analogskala (VAS) von 0 (kein Schmerz) bis 10 (max. vorstellbarer Schmerz) etabliert.² Für aphasische Patienten kann ggf. eine Skala mit Schieberegler verwendet werden.

SCHMERZINTENSITÄT



Auch hier ist allerdings eine vereinfachte Erfassung der Schmerzen mittels DAS (0-3) am praktikabelsten.

1. Orthopädisch-unfallchirurgische Begutachtung. Handbuch der klinischen Begutachtung, 3. Auflage, Thoman, Klaus-Dieter (Herausgeber); Grosser, Volker (Herausgeber); Schröter, Frank (Herausgeber); Erscheinungsdatum: 10/2019. 2. Hawker GA et al., Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care & Research 2011; 63: S240–S252

6 Globale Wirksamkeit (global assessment)¹

Hier bietet sich die Bewertung durch den Patienten anhand von Schulnoten (1–6) oder anhand einer Skala von 0–10 an.



WIR MACHEN'S SMART

So gehen sie pragmatisch vor:

- Eine Video- oder zumindest Bilddokumentation zu Beginn der Behandlung ist in jedem Fall sinnvoll, um den Therapieerfolg im Verlauf noch besser einschätzen zu können.
- Erfassen Sie alle für die Behandlung/Therapiesteuerung notwendigen Parameter für jede der drei Behandlungsregionen wie oben beschrieben mittels Disability Assessment Scale (DAS). Die zum Scoring notwendigen Informationen ergeben sich in der Regel „automatisch“ im Rahmen der Anamnese, Untersuchung bzw. der Zielsetzung der Behandlung bzw. können größtenteils bereits durch die Anamnesebögen im Anhang erhoben werden. Ggf. sollten die ArzthelferInnen die Patienten/Angehörigen beim Ausfüllen unterstützen um die Probleme noch besser vorab zu erfassen.
- In der Behandlungstabelle am Ende haben wir dennoch alle Assessment-Parameter aufgeführt (DAS, MAS, Catch, pROM, aROM) um bei Bedarf zusätzliche Dokumentationen vornehmen zu können.
- Auch die obligatorische Frage nach der Wirksamkeit der letzten Behandlung insgesamt kann „strukturiert“ anhand von Schulnoten oder einer VAS (0–10) gestellt werden.

1. Winter TH, Wissel J, Behandlung der Spastizität nach Schlaganfall, Konsultationsfassung zur DGNR-Leitlinie. Neurol Rehabil 2013; 19 (5): 285–309

1.6 Grundlagen der Spastik-Therapie mit BoNT

Die Behandlung mit Botulinumtoxin A (BoNT-A) ist laut Leitlinien Therapie der ersten Wahl.¹ Botulinumtoxin ist ein Protein aus Kulturen des Bakteriums *Clostridium botulinum*.

Wirkmechanismus von BoNT

BoNT wirkt als **Muskelrelaxanz**, indem es am neuromuskulären Übergang (NMÜ) der Muskeln die Freisetzung von Acetylcholin aus den synaptischen Vesikeln der präsynaptischen Membran verhindert. Diese Chemodenervation blockiert die Aktivität des NMÜ und lähmt so effektiv den Muskel.² Neben der **direkten Wirkung** auf die NMÜ wirkt BoNT auch auf Muskelspindeln und **dämpft dadurch zusätzlich** den disinhibierten Reflexbogen.³

Dysport®: 5-stufiger Wirkmechanismus⁴

1. Bindung

Die schwere Kette von BoNT-A bindet mit hoher Affinität über ein Polysialogangliosid (PSG) an die präsynaptische Membran cholinergischer Nervenendigungen.⁴

2. Internalisierung

Nach der weiteren Bindung von BoNT-A an die luminal Domäne des synaptischen Vesikelproteins SV2, wird BoNT-A mittels Endozytose in die synaptischen Vesikel aufgenommen.⁴

3. Translokation

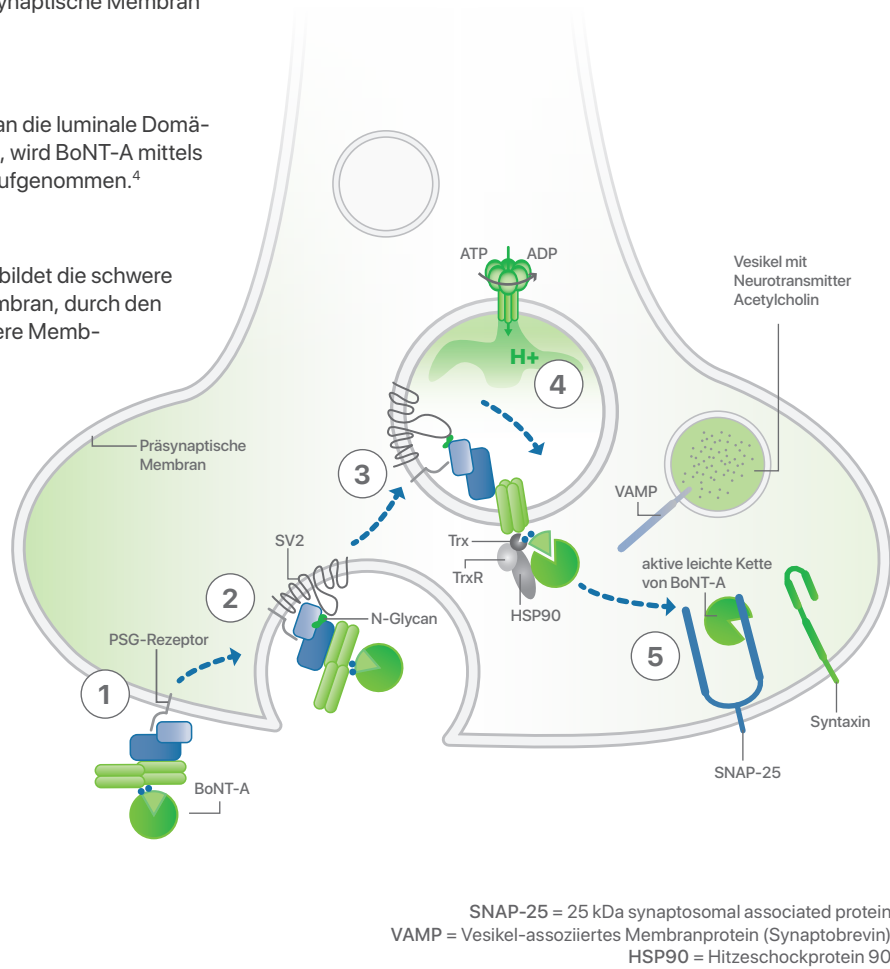
Nach Ansäuerung des Milieus im Vesikel bildet die schwere BoNT-A-Kette einen Kanal durch die Membran, durch den die leichte Kette des BoNT-A auf die andere Membranseite transloziert.⁴

4. Freisetzung ins Zytosol

Die Reduktion der Disulfidbrücke mittels Thioredoxin/Thioredoxinreduktase System (Trx/TrxR) zwischen schwerer und leichter Kette führt zur Freisetzung der leichten Kette des BoNT-A ins Zytosol.⁴

5. Spaltung von SNAP-25

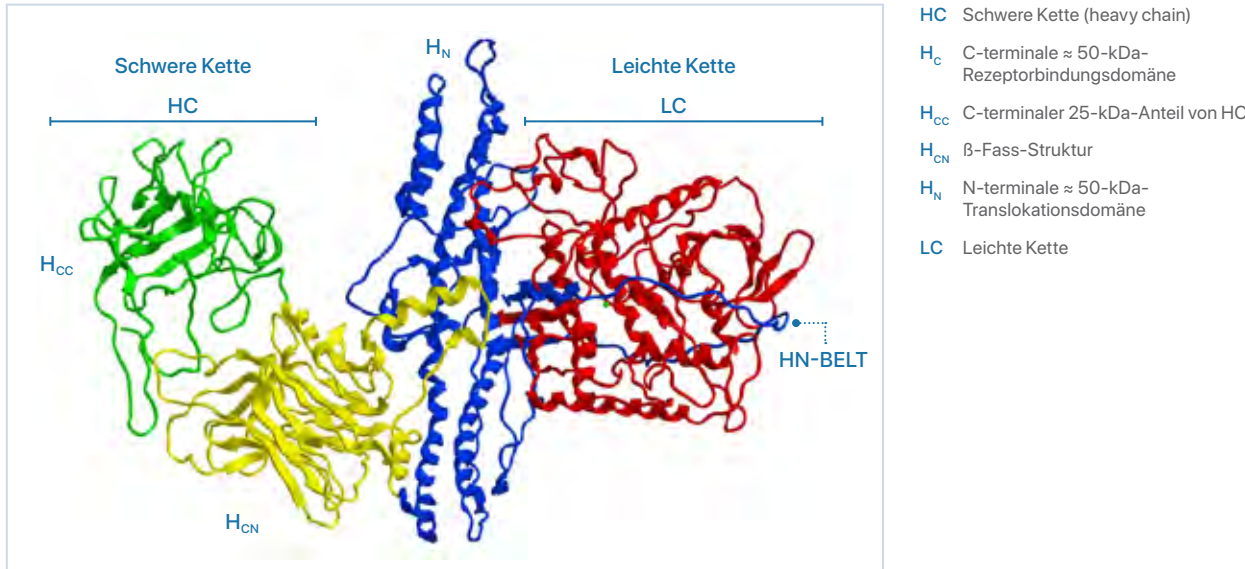
Die leichte Kette des Botulinumtoxins spaltet als Metalloprotease das Protein SNAP-25, das für die Fusion von synaptischen Vesikeln mit der Membran notwendig wäre. Die Proteolyse von SNAP25 bewirkt eine anhaltende Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung mit nachfolgender Neuroparalyse.⁴



1. Platz T et al., Therapie des spastischen Syndroms, S2k-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online www.dgn.org/leitlinien (außerufen am 08.10.2019). 2. Dolly JO et al., The structure and mode of action of different botulinum toxins. Eur J Neurol 2006;13 (Suppl 4): 1–9. 3. Dressler D, Adib Saberi F, Botulinum toxin: mechanisms of action. Eur Neurol 2005; 53(1): 3–9. 4. Pirazzini M, et al. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. Pharmacol Rev 2017; 69:200–235

BoNT-Struktur und -Serotypen

BoNT-A-Neurotoxin besteht aus einer leichten und einer schweren Kette, die durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. Leichte Kette: 50 kDa, schwere Kette: 100 kDa.³



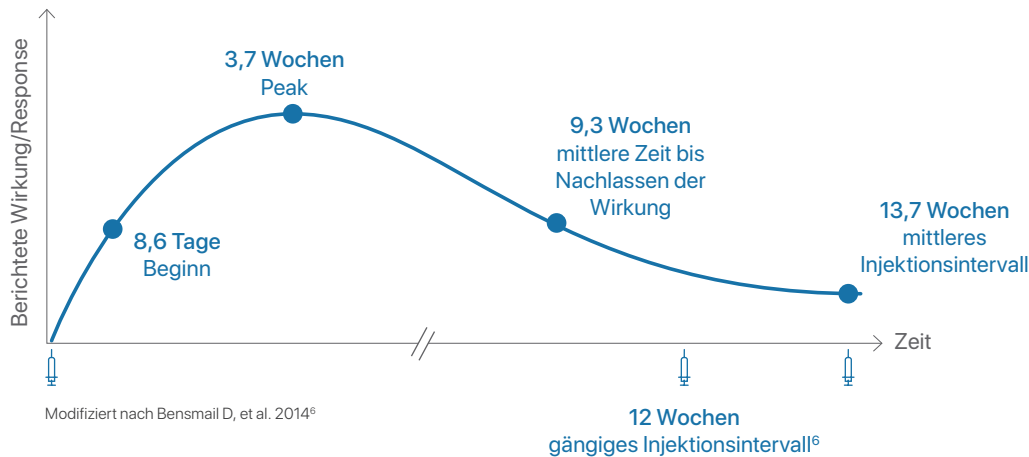
Struktur des Botulinumtoxin A, Bild: Shutterstock

BoNT-A-Injektion

BoNT-A wird **intramuskulär** in speziell ausgewählte Muskeln injiziert.¹ Es kann zwar durch Muskelfaszien diffundieren, entfaltet seine Wirkung aber vorwiegend in dem Muskel, in den es injiziert wird⁴ und induziert eine hochgradig fokale Senkung des Muskeltonus.⁵

Dauer der Wirkung

Die Wirkung von BoNT-A ist nicht dauerhaft. Nach und nach erholt sich die neuromuskuläre Synapse von der Blockade der Exozytose, und neue Nervenendigungen (Synapsen-Endknöpfchen) werden gebildet. So setzt die Signalübertragung allmählich wieder ein.^{1,2}



1. Dolly JO et al., The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol* 2006; 13 (Suppl 4): 1–9. 2. Foran PG et al., Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C1, E, and F compared with the long lasting type A. Basis for distinct durations of inhibition of exocytosis in central neurons. *J Biol Chem* 2003; 278: 1363–71. 3. Aoki KR, Guyer B, Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *European Journal of Neurology* 2001; 8: 21–29. 4. Turner-Stokes L, Ward AB et al., National guidelines. RCP and BSRM. January 2009. 5. Wortzman MS et al., The science and manufacturing behind botulinum neurotoxin type A-ABO in clinical use. *Aesthet Surg J* 2009; 29(6 Suppl): S34–42. 6. Bensmail D, et al. Satisfaction with botulinum toxin treatment in post-stroke spasticity: results from two crosssectional surveys (patients and physicians). *J Med Econ* 2014; 17(9): 618–625.

BoNT Typ A: Zugelassene neurologische Indikationen, bezogen auf Spastizität

MEDIKAMENT	ANWENDUNGSGEBIET
Dysport® Abobotulinumtoxin A	Zur symptomatischen Behandlung einer: - fokalen Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen. - fokalen Spastik des Fußgelenkes bei erwachsenen Patienten nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma. - fokalen Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren. - fokalen Spastik der oberen Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren.
Botox® Onabotulinumtoxin A	- Fokale Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre oder älter sind. - Fokale Spastizität des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten. - Fokale Spastizität des Fußgelenks und des Fußes bei erwachsenen Schlaganfallpatienten.
Xeomin® Incobotulinumtoxin A	Spastik der oberen Extremitäten aufgrund neurologischer Erkrankungen bei Erwachsenen.

Botulinumtoxin-Präparate sind Biologika, was unter anderem bedeutet, dass sich durch Unterschiede bei den Herstellungsprozessen BoNT-A-Präparate mit unterschiedlichen Merkmalen ergeben.¹⁻³

Dysport®: Ein gut etabliertes Sicherheitsprofil

Häufige Nebenwirkungen sind hinreichend charakterisiert¹

FOKALE SPASTIK	
OBERE EXTREMITÄTEN	UNTERE EXTREMITÄTEN
Häufig: - Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerz in einer Extremität - Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung - Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Schwellung usw.)	Häufig: - Dysphagie - Muskelschwäche, Myalgie - Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung - Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, blauer Fleck, Ausschlag, Pruritus) - Sturz

Bezüglich sonstiger Warnhinweise beachten Sie bitte unbedingt auch die beigelegte Fachinformation.

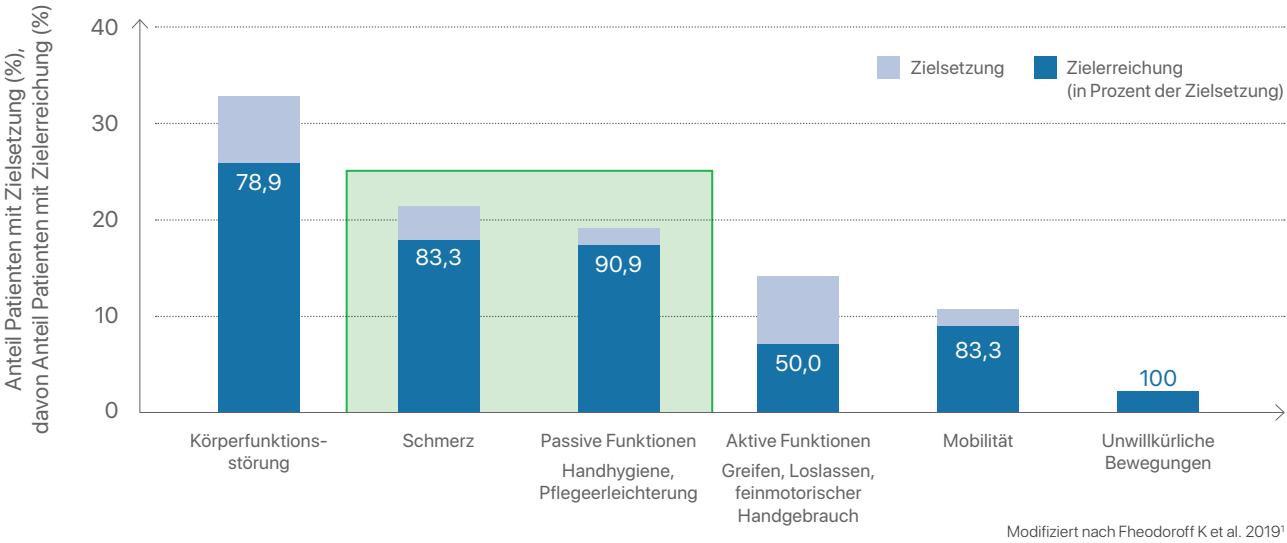
1. Dysport® Fachinformation, Stand: Dezember 2020. 2. Botox® Fachinformation, Stand: Januar 2019. 3. Xeomin® Fachinformation, Stand: Dezember 2019

Welche Ziele können mit BoNT-A allgemein erreicht werden?

Es liegen sehr gute und belegte Studienergebnisse zur Wirksamkeit von BoNT-A bei Spastikpatienten vor. Rund 80 % der Ziele, wie Tonusreduktion, Schmerzreduktion, Verbesserung der Gelenkstellung, Reduktion des Pflegeaufwands, können generell erreicht werden.¹

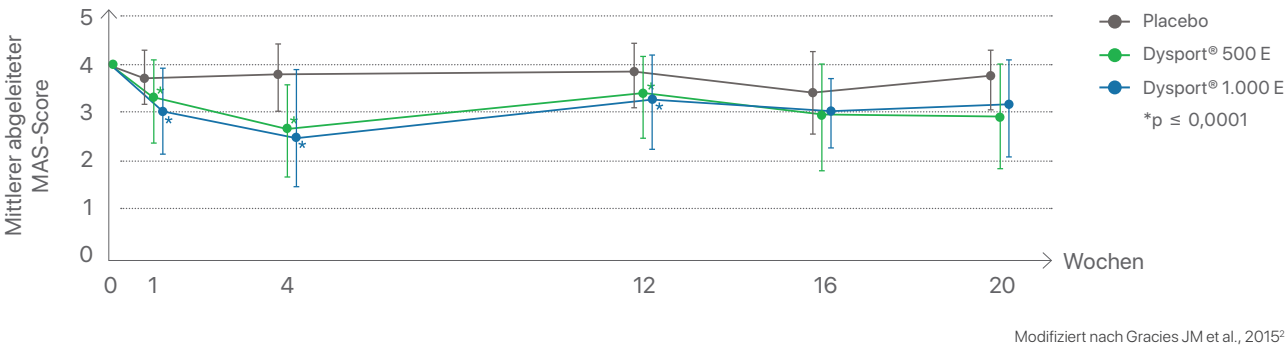
Auswahl und Erreichen von Behandlungszielen

Rund 80 % der gesetzten Therapieziele werden unter BoNT-A-Therapie erreicht¹



Wirkung auf den Muskeltonus bei Armspastik

Signifikante Abnahme des Muskeltonus der Flexoren von Finger, Handgelenk und Ellenbogen in Woche 1, 4 und 12²



WIR MACHEN'S SMART

Primäre Ziele der Behandlung im Rahmen des Smart-Muskel-Konzepts sind nicht die aktiven Ziele. Diese werden auch generell deutlich seltener vereinbart und sind schwieriger zu erreichen. Hier geht es in erster Linie um die passiven Ziele zur Pflegeerleichterung und Schmerzlinderung.

1. Fheodoroff K et al., Therapieziele bei Patienten mit Armspastik nach Schlaganfall nach Injektion mit Botulinumtoxin A – Ergebnisse der deutsch-österreichischen Subgruppe der ULIS-II-Studie. Der Nervenarzt 2019; 90(4): 361–370. 2. Gracies JM et al., Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. Lancet Neurol 2015; 14(10): 992–1001

2 Spastik-Therapie mit BoNT

2.1 Das Smart-Muskel-Konzept: Pflegerleichterung und Schmerzlinderung¹

Prinzipiell sind bei fokaler Spastizität alle in der Zulassung enthaltenen Muskeln mit BoNT behandelbar.² Die Behandlung von insbesondere Patienten mit relativ gut erhaltener motorischer Funktion und/oder komplexen spastischen Mustern erfordert jedoch profunde funktionell- und topographisch-anatomische Kenntnisse und in der Regel auch den Ultraschall als Injektionskontrolle, um insbesondere auch kleine Muskeln und generell differenziert/selektiv behandeln zu können.¹

Der größte Teil der Patienten leidet jedoch an einer klassischen Beugespastik mit allenfalls geringer motorischer Restfunktion und häufigen Schmerzen/Pflegeproblemen.³

Das Smart-Muskel-Konzept soll die Komplexität reduzieren und Sie dadurch umgehend in die Lage versetzen, Spastikpatienten auch ohne spezielle Vorkenntnisse pragmatisch und trotzdem sehr effektiv mit BoNT zu behandeln.



1. Platz T et al., Therapie des spastischen Syndroms, sk2-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online www.dgn.org/leitlinien (aufgerufen am 08.10.2019). 2. Dysport® Fachinformation, Stand: Dezember 2020. 3. Hefter H et al., Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? Int J Rehabil Res 2012; 35(3): 227–33.



WIR MACHEN'S SMART

Voraussetzung dafür, Patienten mit Spastizität nach Schlaganfall anhand des SMART-Konzepts behandeln zu können, ist eine optimale und klare Patientenselektion wie folgt:

1. Muster

Klassisches Beugemuster mit folgenden Bewegungskomponenten:

1. Armadduktion/-innenrotation
2. Armbeugung
3. Pronation
4. Handgelenksbeugung
5. Fingerbeugung
6. Daumenbeugung/-adduktion



2. Ziele

Rein passive Zielsetzung mit v. a.:^{1,2}

- Reduktion des Muskeltonus allgemein und hierdurch:
 - Verbesserung der passiven Beweglichkeit
 - Verbesserte Physiotherapie
 - Vermeidung von Komplikationen/Kontrakturen
 - Pflegeerleichterung (Anziehen, Hygiene, Mobilisierung)
 - Schmerzreduktion

Keine funktionell relevante motorische Restfunktion (insbesondere keine relevante Greiffunktion)

Keine aktive Zielsetzung/Erwartungshaltung des Patienten (z. B. hinsichtlich Verbesserung der motorischen Funktion)

3. Vereinfachte Injektion ohne Hilfsmittel

Wenn Sie diese Selektion beachten, ist eine vereinfachte Injektion ohne Hilfsmittel, wie im Folgenden dargestellt, möglich

Im Rahmen der Anamnese und der klinischen Untersuchung sollten Sie klären, welche Erwartungshaltung beim Patienten besteht und ob eine Behandlung i. R. d. SMART bei Erfüllung der o. g. Kriterien möglich ist. Sollten Unsicherheiten bezüglich des Spastikmusters oder der Therapieziele bestehen, empfehlen wir eine Überweisung an die nächstgelegene Spezialambulanz für Spastik- bzw. Botulinumtoxintherapie oder an erfahrene Kollegen.

Patienten mit komplexeren Spastikmustern bzw. erhaltener motorischer Funktion können dagegen nicht nach dem SMART-Konzept behandelt werden und bedürfen insbesondere bei aktiver Zielsetzung in der Regel einem differenzierten Assessment bzw. Injektionsprotokoll (hinsichtlich Muskelauswahl, sowie Dosierung). Zudem ist dann in der Regel die Verwendung einer Injektionskontrolle (i. d. R. Ultraschall), v. a. bei Behandlung von selektiven Muskeln am Unterarm notwendig.

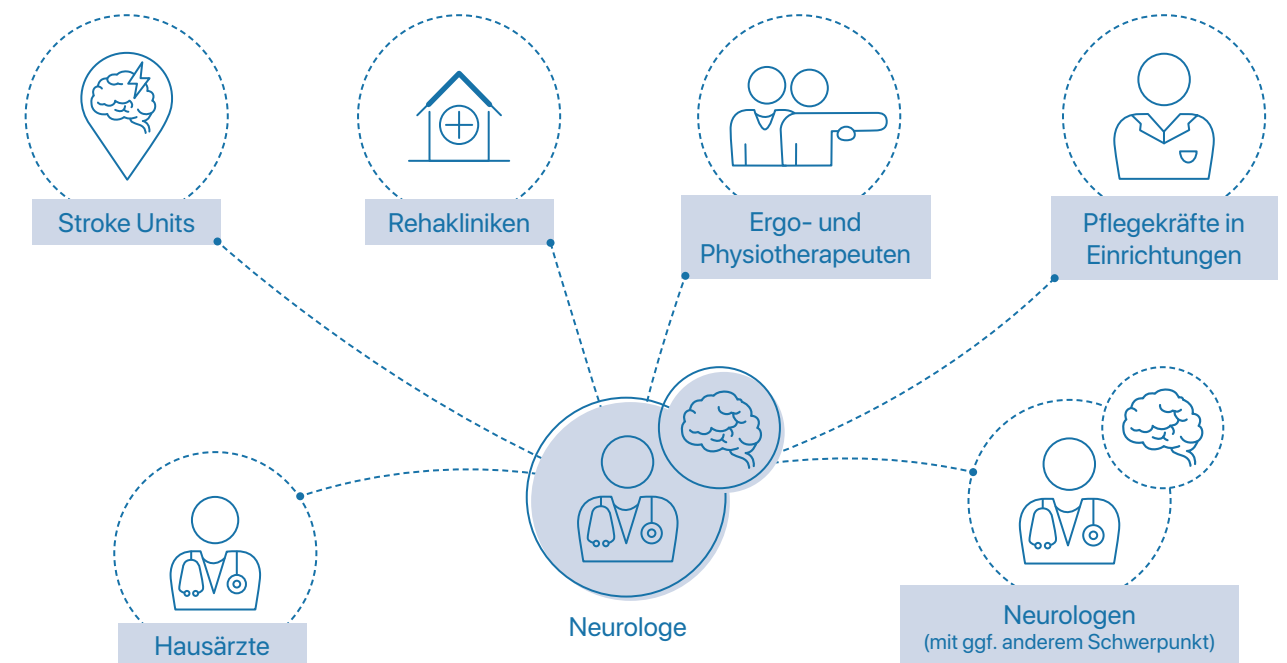
Mit zunehmender Erfahrung und Fortbildung (z. B. i. R. von weiterführenden SMART-Seminaren, Kursen und Hospitationen aber auch anderen Fortbildungen i. R. d. Curriculums des Arbeitskreises Botulinumtoxin der DGN) können Sie dennoch Ihr Behandlungsspektrum im Verlauf kontinuierlich erweitern (inkl. z. B. auch ultraschallgestützter Injektionen).

1. Roncoroni LP, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes from Botulinum Toxin Treatment in Spasticity. *Toxins* (Basel). 2020 May 4;12(5):292. 2. Theodoroff K, et al. Therapieziele bei Patienten mit Armspastik nach Schlaganfall nach Injektion mit Botulinumtoxin A – Ergebnisse der deutsch-österreichischen Subgruppe der ULIS-II-Studie. *Der Nervenarzt* 2019; 90(4): 361–370.

2.2 Patientenselektion i. R. d. Zuweisung

Um eine bestmögliche Vorselektion zu gewährleisten, ist es sinnvoll, potentielle Zuweiser über die o. g. Kriterien zu informieren. Dies verhindert Fehlzusweisungen und enttäuschte Erwartungen seitens der Patienten und Zuweiser. Im Rahmen des SMART-Konzepts stellen wir Ihnen hierfür entsprechende Informationsmaterialien zur Verfügung (Hausärzte, Kliniken, Pflegeheime, Therapeuten).

Potentielle Zuweiser von Patienten mit Spastizität sind:



2.3 Assessment und Therapieplanung

Im Rahmen des SMART-Konzeptes empfehlen wir Ihnen ein strukturiertes Assessment, um die Botulinumtoxin-Therapie optimal planen und im Verlauf steuern zu können (siehe Therapiesteuerung, Seite 35).

Aufgrund der klar definierten Zielsetzungen (siehe Seite 26), bietet sich als optimales Tool hierzu die unter „Diagnostik und Beurteilung der Spastizität“ (Seite 15) bereits vorgestellte Disability Assessment Scale (DAS) an.

Ziel der Anamnese und der klinischen Untersuchung ist es, zu identifizieren, inwieweit es Probleme/Behandlungsbedarf hinsichtlich folgender primärer Zielpunkte bzw. der Kategorien der Disability Assessment Scale (DAS) gibt:¹

- Tonusreduktion/Verbesserung des passiven Range of Motion (pROM) allgemein
- Schmerz
- Hygiene
- Ankleiden

Das sollte für jede der 3 zusammengefassten Gelenkregionen erfolgen:

- Schulter
- Ellenbogengelenk
- Handgelenk und Finger

Die individuellen Probleme des Patienten und potentielle Therapieziele lassen sich dabei bereits vorab anhand des SMART-Fragebogens und ergänzt durch das Anamnesegespräch erfassen.

Zudem erfolgt natürlich eine klinische Untersuchung aller Gelenkregionen: In jedem Fall sollten Sie die Armstellung/den Tonus anhand der DAS 1 bewerten (0–3). Nach Bedarf können aber auch weitere klinische Parameter, wie unter „Diagnostik und Beurteilung der Spastizität“ genannt (MAS, Catch, PROM etc.), dokumentiert werden.

Fragebogen/Anamnese
(=DAS 2–4)



Klinische Untersuchung
(= DAS 1)

Injektionsprotokoll

Die Befunde werden dann idealerweise direkt im Injektionsprotokoll dokumentiert – so haben Sie immer alle Informationen auf einen Blick.

Wird mindestens 1 Ziel in der jeweiligen Region identifiziert, sollte diese Region (ggf. aber auch mehrere), wie nachfolgend ausgeführt, behandelt werden.

1. Brashear A et al., Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83(10): 1349–54

2.4 Injektionsanleitung und Dosierung

An dem klassischen Beugemuster sind prinzipiell eine Reihe von Muskeln beteiligt (siehe unter „differenziert“). Einige dieser aufgeführten Muskeln sind (insbesondere ohne Ultraschall) schwierig zu erreichen/zu treffen.



WIR MACHEN'S SMART

Vereinfachtes Behandlungskonzept

Nach klinischer Erfahrung ist die Behandlung einiger Muskeln besonders effektiv und manche Muskeln lassen sich aufgrund der engen anatomischen Nachbarschaft zusammenfassen. Demnach ergibt sich das folgende vereinfachte Behandlungskonzept.

3 Regionen +/- Daumen

DIFFERENZIERT			SMART
1	Oberarmadduktion/ -innenrotation	Pectoralis major Subscapularis Teres major Latissimus dorsi	Pectoralis major
2	Armbeugung	Biceps brachii Brachialis Brachioradialis	Biceps brachii Brachialis
3	Unterarmpronation	Pronator teres Pronator quadratus	Zusammenfassung als „Unterarmbeuger“
	Handgelenksbeugung	Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	
	Fingerbeugung	Flexor dig. superf. (PIP) Flexor dig. prof. (DIP) Intrinsische Handmuskeln (Lumbr./Inteross.; Grundgel.)	
D	Daumenbeugung/ -adduktion	Flexor pollicis longus Flexor pollicis brevis Adductor pollicis	Flexor pollicis brevis Adductor pollicis

Details zur genauen Lokalisation/Injektionstechnik dieser 3 Regionen nach anatomischen Landmarken bzw. Palpation entnehmen Sie bitte dem nachfolgend angefügten „kleinen Muskelatlas“.

Wenn der Daumen des Patienten eine deutliche Adduktion/Beugung aufweist und insbesondere meistens unter den anderen gebeugten Fingern zu liegen kommt, sollte dieser mitbehandelt werden.

Mit Erweiterung Ihrer anatomischen Kenntnisse ist ggf. eine differenziertere Therapie (und letztlich auch die Behandlung komplexerer Patienten inkl. funktioneller Zielsetzung und ggf. unter Hinzunahme des Ultraschalls) prinzipiell möglich.

Dosierung

Die Dosierung bei der ersten und den folgenden Behandlungssitzungen ist prinzipiell nach folgenden Kriterien individuell zu bemessen:

- Größe der zu behandelnden Muskeln
- Zahl und Lokalisation der zu behandelnden Muskeln
- Schwere der Spastik
- Vorliegen lokaler Muskelschwäche
- Ansprechen des Patienten auf eine vorherige Behandlung und/oder vorherige unerwünschte Ereignisse unter Dysport®

In klinischen Studien wurden Dosen von 500–1.500 Einheiten pro Behandlungssitzung auf ausgewählte Muskeln verteilt. Normalerweise sollte an einer einzelnen Injektionsstelle nicht mehr als 1 ml verabreicht werden.

In den Musculus biceps brachii wird an zwei Stellen injiziert, in alle anderen Muskeln an einer Stelle.

DOSIERUNG LAUT FACHINFORMATION ¹	
Injizierte Muskeln	Empfohlene Dosis Dysport® (Einheiten)
Flexor carpi radialis (FCR)	100–200
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100–200
Flexor digitorum profundus (FDP)	100–200
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100–200
Flexor pollicis longus	100–200
Adductor pollicis	25–50
Brachialis	200–400
Brachioradialis	100–200
Biceps brachii (BB)	200–400
Pronator teres	100–200
Triceps brachii (langer Kopf)	150–300
Pectoralis major	150–300
Subscapularis	150–300
Latissimus dorsi	150–300
Gesamtdosis	max. 1.500

1. Dysport® Fachinformation, Stand: Dezember 2020

Dysport® wird als intramuskuläre Injektion verabreicht.

Eine klinische Besserung ist in der Regel einige Tage nach der Injektion zu erwarten und kann bis zu 20 Wochen andauern (Maximum des Effekts nach 2–4 Wochen).

Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach etwa 12–16 Wochen erneut behandelt.¹



WIR MACHEN'S SMART

Vereinfachtes Dosierschema

Gerade zu Beginn der Behandlung bestehen Unsicherheiten bezüglich der zu wählenden Dosis. Demnach schlagen wir im Rahmen des Smart-Muskel-Konzepts das folgende vereinfachte Dosierungs- und Injektionsschema vor.

SMART-DOSIERUNG					
	Inj. Muskeln/ Gruppe	Empfohlene Dosis Dysport® (Einheiten)	Zusatz	Folgeinjektion ggf.	Maximale Dosis Dysport® (Einheiten)
1	Pectoralis major	150	+50–100 in der (den beiden) am stärksten betroffenen Region(en) oder in die Thenar- muskulatur (+50)	Dosiserhöhung in den ungenügend behandelten Regionen um 50–100 unter Beachtung der max. Dosierung	300
2	Biceps brachii, Brachialis	150			400
3	Zusammenfassung als „Unterarmbeuger“	250			750
D	Adductor pollicis				50
	Gesamt		600	Bis +200	1.500

- Bei schwer ausgeprägter Spastik können die Initialdosen ggf. gleich um 100–200 Einheiten erhöht werden. Bitte beachten Sie immer die Maximaldosis/Muskel.
- Sind einzelne Regionen kaum/nicht betroffen, kann diese Dosis weggelassen werden.
- Mit zunehmender Erfahrung können weitere Modifizierungen des o. g. (Auf)dosisierungsschemas vorgenommen werden.



WIR MACHEN'S SMART

Vereinfachte Muskelidentifikation durch Palpation

Die Lage der beabsichtigten Injektionsstelle lässt sich per Palpation ertasten.¹ Eine Ultraschall-gestützte Injektion ist im Rahmen des Smart-Muskel-Konzepts bei Beachtung der o. g. klaren Selektionskriterien nicht zwingend notwendig, bzw. z. B. bei Anwendung im Pflegeheim nicht möglich.

Bei fehlender Erfahrung oder Unsicherheiten bei der palpatorischen Muskellokalisierung, bei ungenügendem Therapieerfolg oder Auftreten von Nebenwirkungen sollte ggf. dennoch die Anwendung einer Injektionskontrolle (vorzugsweise mittels Ultraschall) erwogen werden. Bei Patienten mit komplexeren Spastikmustern, gut erhaltener motorischer Restfunktion bzw. funktioneller Zielsetzung ist sie zudem i. S. e. differenzierten Behandlung der v. a. Beuger am Unterarm in der Regel notwendig.

Zudem sei auf die prinzipiellen Nachteile einer Injektion rein anhand von anatomischen Landmarken und ohne Injektionskontrolle hingewiesen.*

1. Grigoriu AI et al., Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2015; 96(11): 2067–78. 2. Picelli A, Roncari L, Baldessarelli S, et al. Accuracy of botulinum toxin type A injection into the forearm muscles of chronic stroke patients with spastic flexed wrist and clenched fist: manual needle placement evaluated using ultrasonography. J Rehabil Med 2014;46:1042–5. 3. Ploumis A, Varvarousis D, Konitsiotis S, Beris A. Effectiveness of botulinum toxin injection with and without needle electromyographic guidance for the treatment of spasticity in hemiplegic patients: a randomized controlled trial. Disabil Rehabil 2014;36:313–8.

* Prinzipiell wird eine Injektionskontrolle (Ultraschall, Stimulation, EMG) in der Fachinformation und der Leitlinie der DGN empfohlen. Diese Empfehlung stützt sich bei der Botulinumtoxinbehandlung auf eine systematische Übersichtsarbeit zu dem Thema (Grigoriu et al., 2015)¹, die jeweils eine kontrollierte Studie, die eine bessere Wirksamkeit bei Verwendung des Ultraschalls (Picelli et al, 2014)² bzw. des EMGs (Ploumis et al, 2014)³ als Injektionskontrolle bei der Spastizität bei Erwachsenen an der oberen Extremität nachweisen konnte. Zu den potentiellen Nachteilen einer Injektion rein anhand von anatomischen Landmarken gehören u. a.: Fehlinjektion in benachbarte/tieferliegende Muskeln (und damit geringe Genauigkeit, schlechtere Wirkung oder häufigere Nebenwirkungen), Verletzung benachbarter anatomischer Strukturen (Nerven, Gefäße etc.) und versehentliche intraarterielle/intravenöse Injektion (daher Aspiration vor Injektion!).

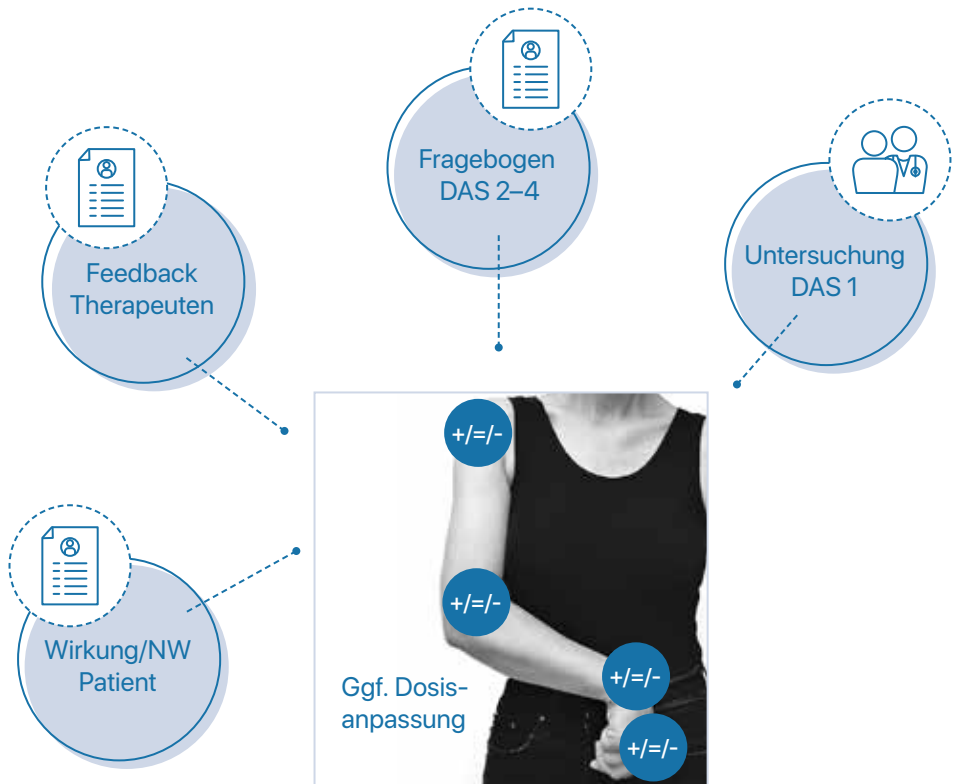
2.5

Therapiesteuerung

Das Assessment anhand der DAS (klinische Untersuchung + Patientenfragebogen) eignet sich insbesondere auch im Verlauf für die weitere Therapiesteuerung. Zusätzlich sollte natürlich die Beurteilung der Wirkung (und ggf. von Nebenwirkungen) der letzten Injektion durch den Patienten/die Angehörigen und ggf. auch durch die mitbehandelnden Therapeuten mit einbezogen werden.

Hierzu bietet sich an, den Arztbrief mit der Injektionstabelle und integriertem Feedbackbogen für Therapeuten nicht nur für den Patienten und den Hausarzt, sondern jeweils auch für die Therapeuten auszudrucken. Diese können dann die Wirkung mit beurteilen und ggf. auch Vorschläge für die weitere Therapie machen.

Anhand all dieser Informationen, welche sich jeweils auf die einzelnen Regionen beziehen, kann für jede der 4 Regionen die Dosis für die Folgebehandlung festgelegt werden:



Nachfolgend geben wir Ihnen eine Anleitung für die Palpation der Muskeln sowie eine Übersicht der anatomischen Landmarken, damit die zu injizierenden Muskeln leichter aufzufinden sind.

Allgemeine Vorbemerkungen zur Injektion

Bei Injektionen nach dem Smart-Muskel-Konzept sollten in jedem Fall dünne (27G-) und kurze (2cm-) Nadeln verwendet werden.

Hierdurch wird das Risiko minimiert, dass auch bei Nadelkontakt zu Nerven oder Blutgefäßen diese keinen Schaden nehmen und man generell mit der Nadel nicht zu tief gerät (wobei die Nadellänge von 2 cm durchaus – ggf. durch leichten Druck des Nadelschaftes in das subkutane Fettgewebe – auch voll ausgenutzt werden sollte).

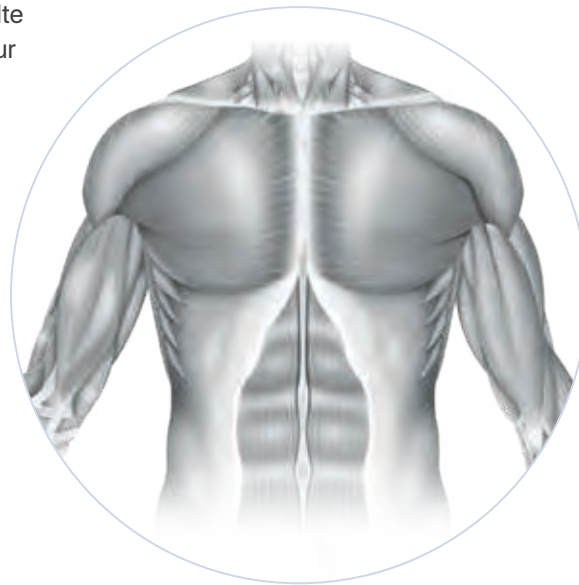
Treten beim Vorschieben der Nadel elektrisierend einschießende Schmerzen auf, darf in jedem Fall an dieser Stelle nicht injiziert werden. Vor Injektion im Bereich größerer Blutgefäße (am Oberarm bei deutlich medialer Injektion, am Unterarm generell) sollte eine kurze Aspiration zum Ausschluss einer intraarteriellen oder intravenösen Injektion erfolgen.

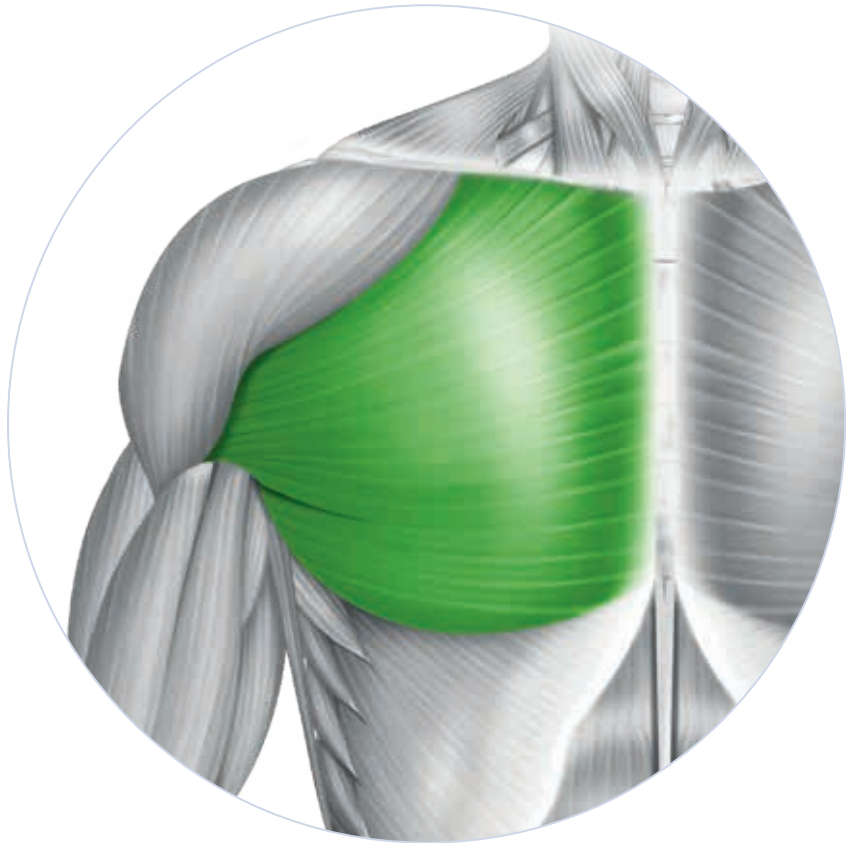
Injektion bei Patienten mit Antikoagulation

Zum Vorgehen bei Patienten mit Antikoagulation gibt es keine klaren Empfehlungen. Wie bei jeder intramuskulären Injektion, sollte Botulinumtoxin A bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Bei Patienten unter NOAK-Behandlung kann entsprechend einer „kleinen OP mit niedrigem Blutungsrisiko“ verfahren werden. Bei Patienten unter Marcumar-Behandlung sollte eine Risikoabwägung erfolgen – eine Umstellung auf subkutanes Heparin birgt immer ein gewisses thromboembolisches Risiko.^{2,3} Unter Phenprocoumon (u. a. Marcumar(R)) ist die Anwendung von intramuskulären Injektionen kontraindiziert und darf nicht durchgeführt werden.

Generell muss der Patient in jedem Fall dem höheren Blutungsrisiko schriftlich zustimmen und es sollte eine sorgfältige Blutstillung/Kompression und ggf. Nachkontrolle nach z. B. 15 Minuten erfolgen und dokumentiert werden.

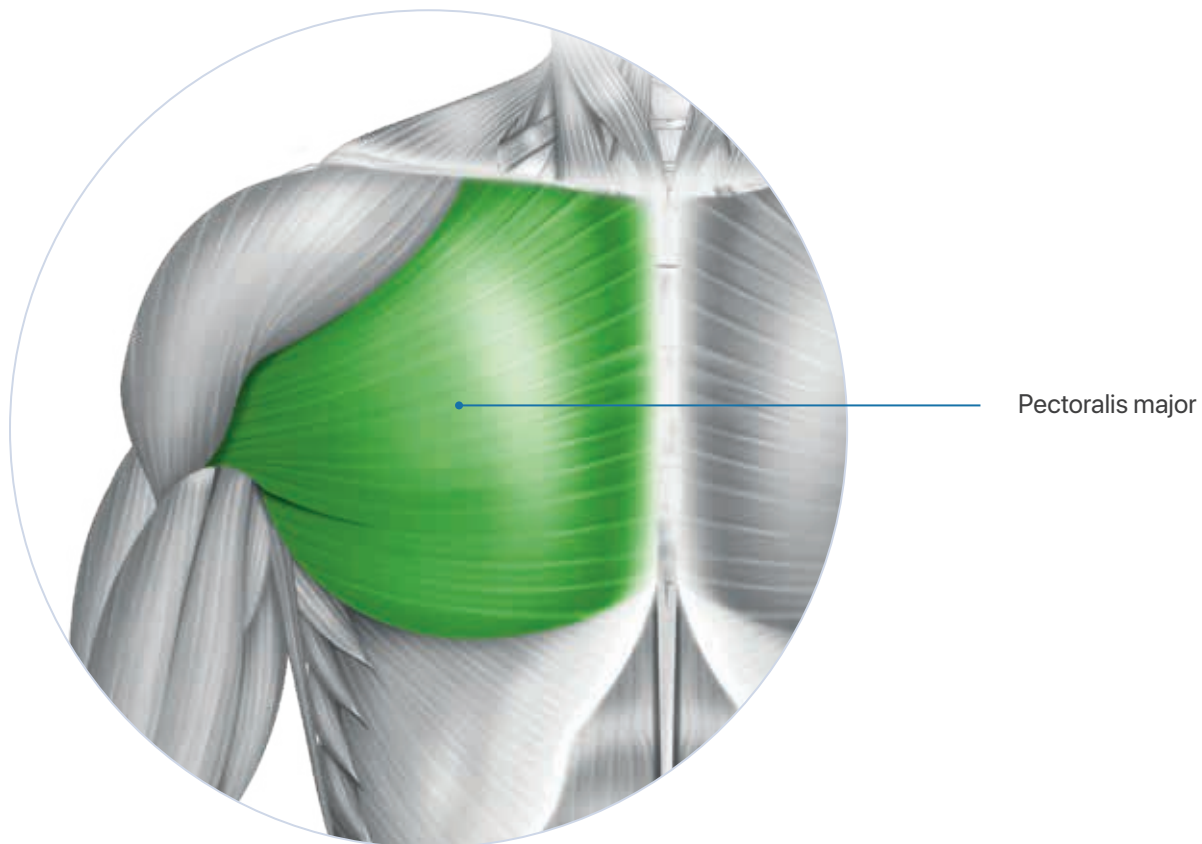




M. PECTORALIS MAJOR

Details im Innenteil





M. PECTORALIS MAJOR

Natürlich sind eine Reihe von Muskeln an der häufigen spastischen Innenrotation und Adduktion des Armes beteiligt (insbesondere auch Teres major, Subscapularis, Latissimus dorsi etc.). Der Pectoralis major ist allerdings mit Abstand am einfachsten zu erreichen und die Behandlung hat in der Regel einen bereits ausreichenden klinischen Effekt.

Anatomie:

Ursprung: Clavicula, Sternum, Rippen

Ansatz: Humerus (Pectoralis minor: Proc. coracoideus!)

Funktion: Adduktion, Innenrotation (und Anteversion) des Armes



WIR MACHEN'S SMART

Die Pars clavicularis setzt, obwohl von am weitesten oben kommend, am Humerus am weitesten distal an und hat potentiell einen großen Hebel → Injektion hier besonders effektiv.

Palpation

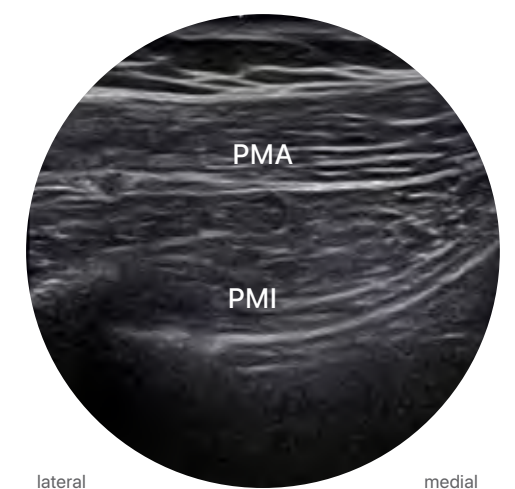
Im Bild ist der Daumen der linken Hand im Sulcus zwischen Deltoideus und Pectoralis. Zwischen diesem Daumen und den Fingern 2–4 der anderen Hand befindet sich die Pars clavicularis, darunter bis zum Daumen der rechten Hand die Pars sternocostalis/abdominalis.

Injektion

Beispielhaft werden 3 mögliche Injektionsstellen gezeigt an der ventrolateralen Brustwand (oberer/mittlerer/unterer Anteil, Pars clavicularis/sternocostalis/abdominalis). Die Injektion sollte eher tangential zur Brustwand nach außen erfolgen.

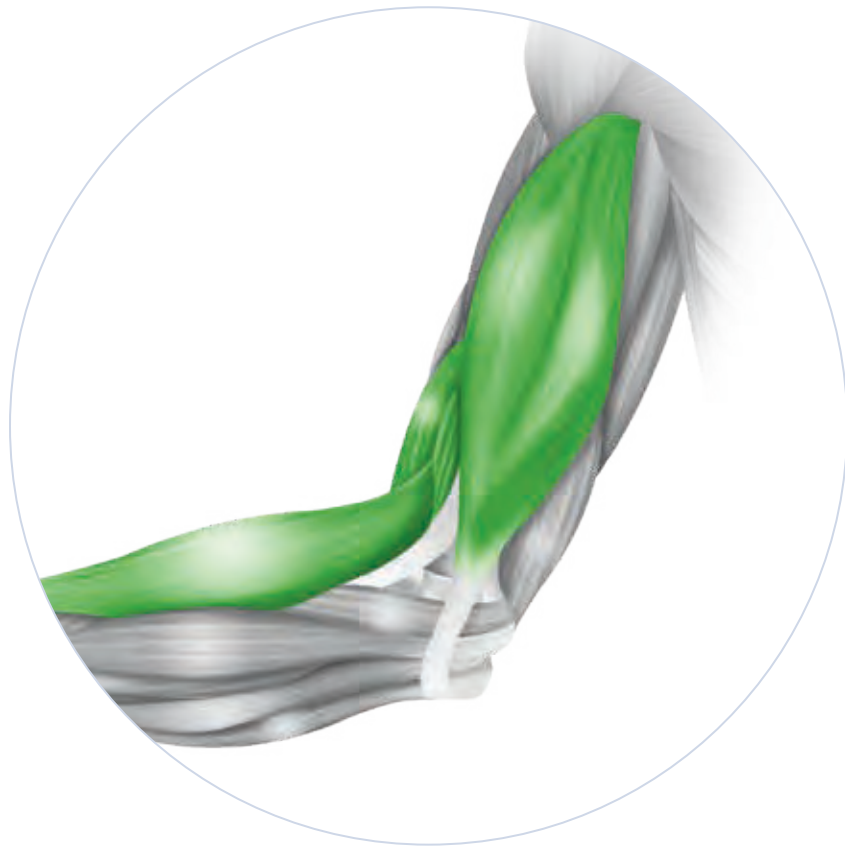
Probleme

Bei medialer und tiefer/senkrechter Injektion mit langer Nadel ist ein Pneumothorax prinzipiell möglich.



PMA Pectoralis major
PMI Pectoralis minor

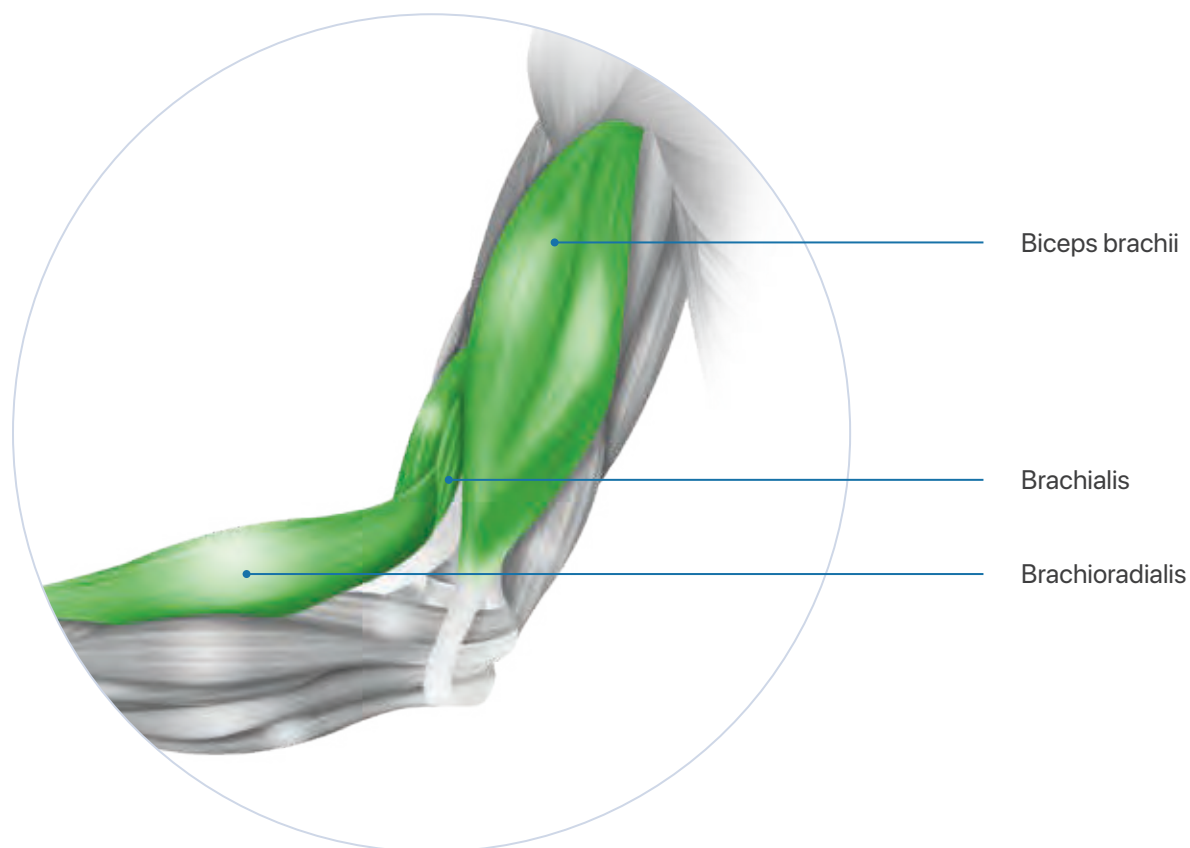
○ Mögliche Injektionsstelle
← Ausrichtung der Spritze
→ Schnittebene



M. BRACHIALIS
M. BICEPS BRACHII
M. BRACHIORADIALIS

Details im Innenteil





M. BRACHIALIS (M. BICEPS BRACHII, M. BRACHIORADIALIS)

Bei der Armbeugespastik sollte primär der Brachialis behandelt werden, da dieser am einfachsten zu erreichen ist, der Arm sich oft in Pronation befindet und somit Supinatoren (Biceps > Brachioradialis) geschont werden, sowie eher ungünstige Wirkungen auf das Schultergelenk durch Behandlung des zweigelenkigen Biceps vermieden werden.

Anatomie:

Ursprung: Humerusschaft
 Ansatz: Tub. ulnae
 Funktion: i. W. reine Armbeugung



WIR MACHEN'S SMART

Der Biceps wirkt mit seinen beiden Köpfen unterschiedlich auf den Humeruskopf:

- Das Caput breve fixiert diesen mit Ursprung am Coracoid in der Pfanne.
- Das Caput longum kann mit seiner über den Humeruskopf laufenden und am Tub. supra-glenoidale ansetzenden Ursprungssehne den Humeruskopf aus der Pfanne drücken.

Demnach sollte bei schmerzhafter Subluxation („Delle“ zwischen Akromion/Humeruskopf) das Caput breve (medial) geschont, und wenn, dann das Caput longum (lateral) behandelt werden.

Palpation

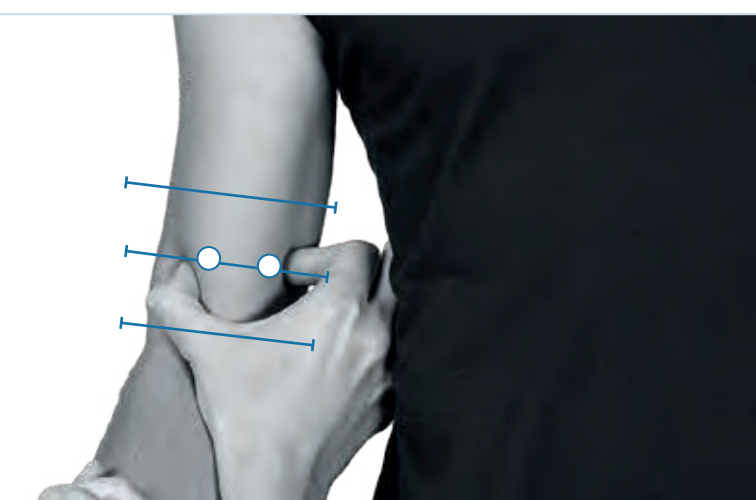
Daumen und Zeigefinger greifen den distalen Bicepsbauch, wobei der Daumen im Bild nach lateral den Brachioradialis separiert (dieser könnte ggf. 1x hier lateral des Daumens oder 1x am proximalen Unterarm injiziert werden, falls gewünscht).

Injektion

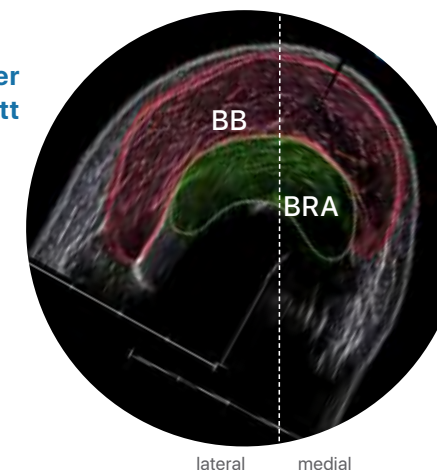
2 Injektionsstellen knapp unterhalb des eigentlichen „Bicepsbauches“; Stichrichtung auf die Mitte des Oberarms gerichtet; 1 Injektionsstelle medial in den M. brachialis in gut 2 cm Tiefe, 1 Injektionsstelle lateral in den lateralen/langen Bicepskopf in ca. 1–1,5 cm Tiefe

Ergänzende Information

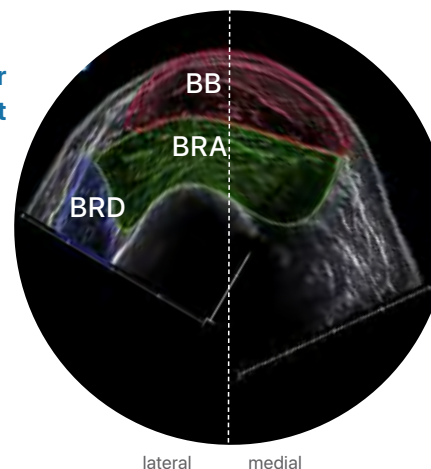
Die A. brachialis und der N. medianus liegen in der Regel weit genug medial bzw. der N. radialis weit genug lateral (und unter dem Brachioradialis).



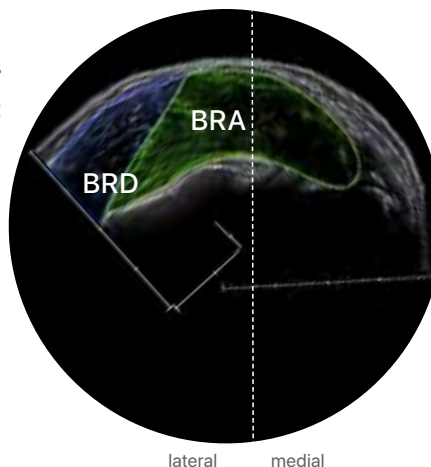
Proximaler Schnitt



Mittlerer Schnitt

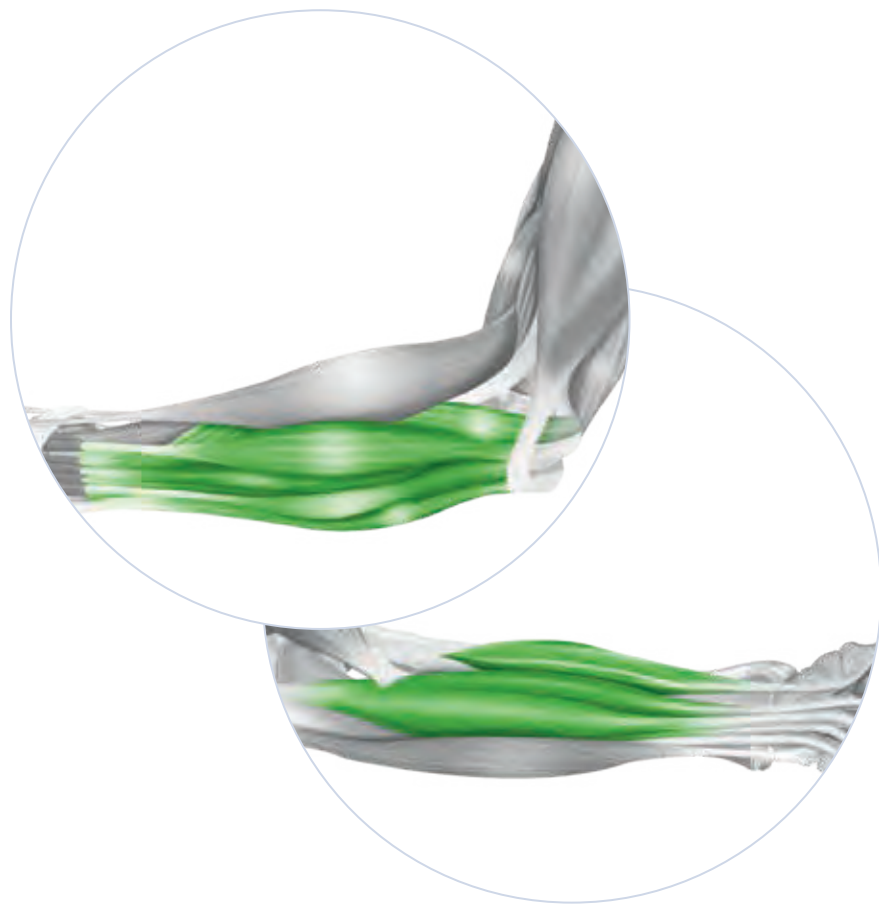


Distaler Schnitt



BB Biceps brachii
 BRA Brachialis
 BRD Brachioradialis

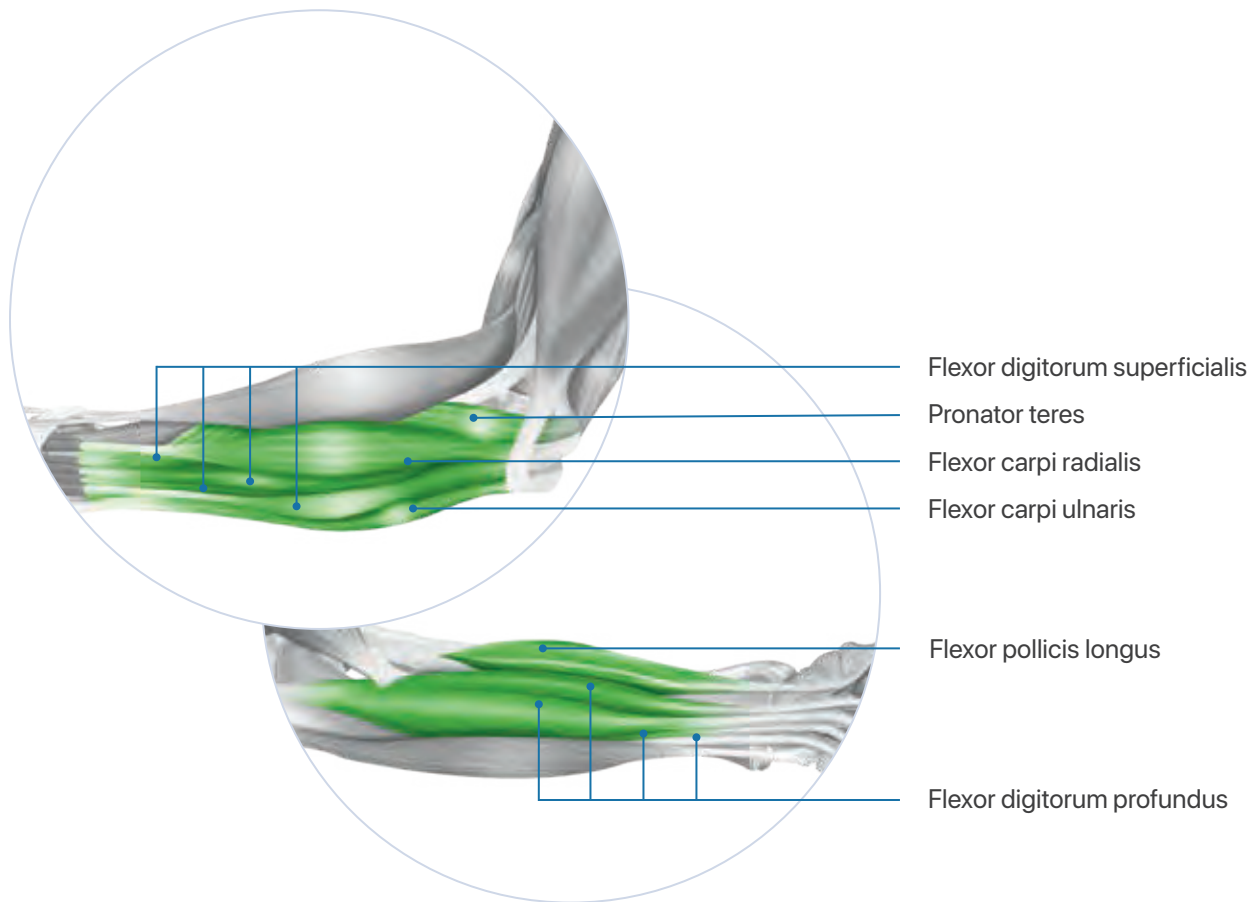
○ Injektionsstelle
 — Schnittebene



UNTERARMBEUGER

Details im Innenteil





UNTERARMBEUGER

Um die Injektion deutlich zu vereinfachen, ist eine Zusammenfassung aller langen Unterarmbeuger zu einem großen „Unterarmbeugemuskel“ nach klinischer Erfahrung und bei Patienten mit klassischer Beugespastik und passiver Zielsetzung durchaus möglich.

Anatomie:

Generell ergibt sich (von radial nach ulnar) in etwa folgende Muskelabfolge:

Oberflächlich: Pronator teres, Flexor carpi rad., Flex. dig. sup. (prox. v. a. D4/5, distal Abfolge D3,2,4), Flex. carpi uln., Flexor dig. prof. (v. a. D4/5)

Tief: Flex. pol. long., Flexor dig. prof. (D2,3,4,5), ganz distal: Pronator quadratus



WIR MACHEN'S SMART

Bei unterschiedlicher Wirkung auf die Beugespastik der Finger ist generell anzumerken, dass die kräftigsten Muskelbäuche für die Finger 2/3 eher weiter distal, für die Finger 4/5 eher weiter proximal gelegen sind, was dann ggf. bei Folgeinjektionen berücksichtigt werden kann.

Palpation

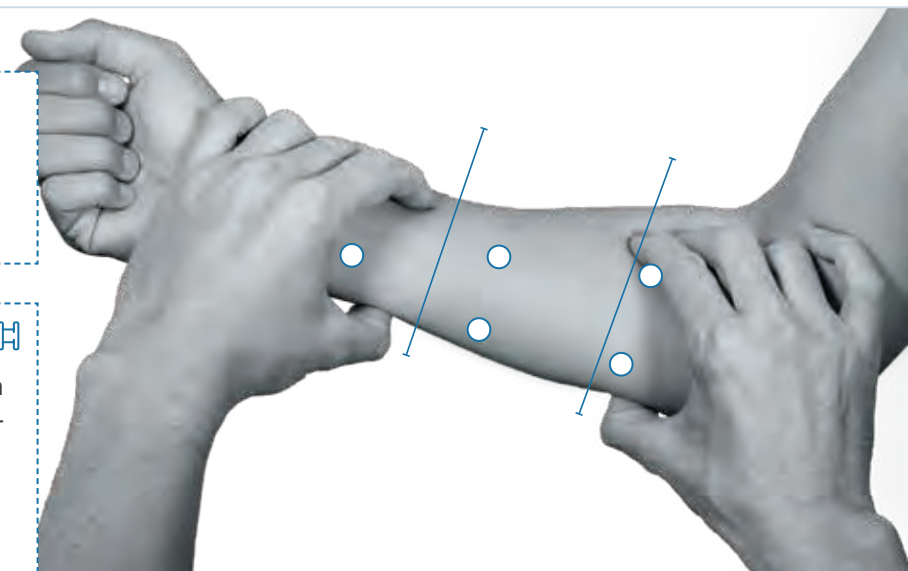
Zeigefinger auf den Radius bzw. proximal vor den Brachioradialis, Daumen auf die Ulna.

Injektion

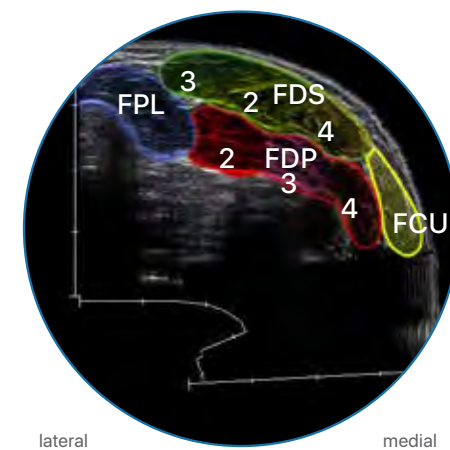
So lässt sich das gesamte Volumen des Beugekompartiments abschätzen und lokalisieren. Die Injektion erfolgt an 5 Stellen und 3 Höhen (ca. Übergang 1./2. Viertel; Mitte; Übergang 3./4. Viertel). Stichrichtung i. W. senkrecht zur Hautoberfläche.

Probleme

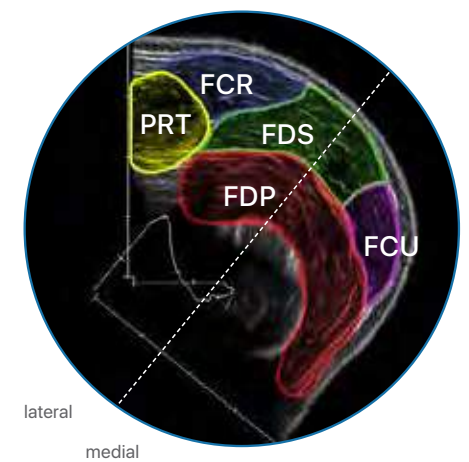
Prinzipiell sind Kontakte zu den Aa. ulnaris/radialis bzw. den Nn. medianus/ulnaris denkbar (s. hierzu jedoch allg. Kommentar oben).



Distaler Schnitt



Proximaler Schnitt



FPL Flexor pollicis longus
FDS Flexor digitorum superficialis
FDP Flexor digitorum profundus
PRT Pronator teres
FCR Flexor carpi radialis
FCU Flexor carpi ulnaris

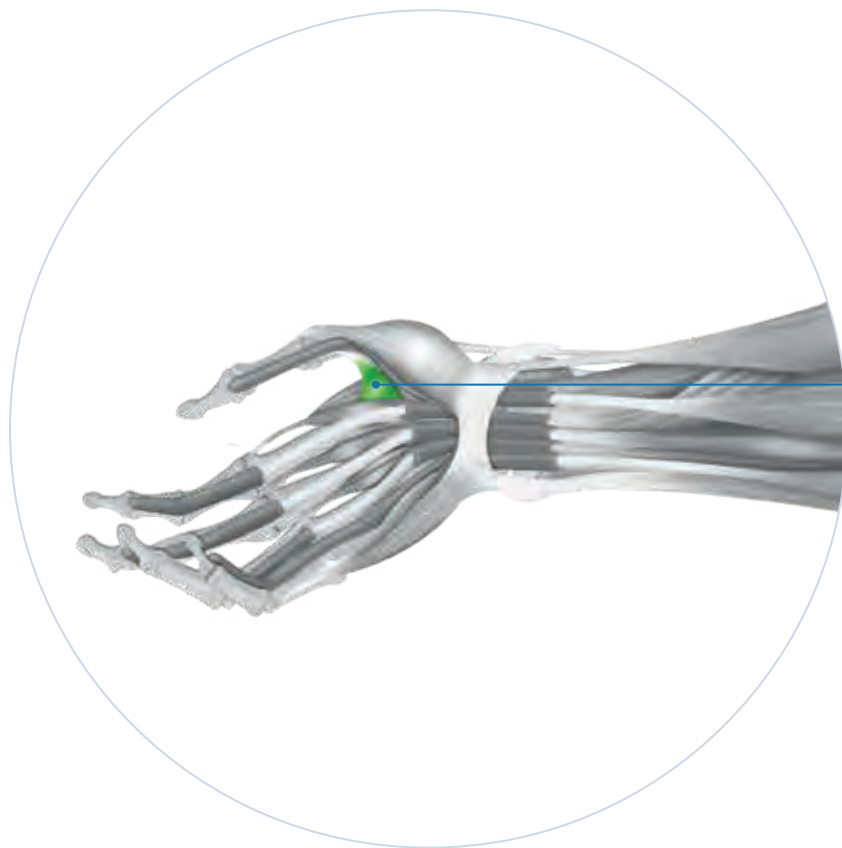
○ Injektionsstelle
— Schnittebene



THENAR
M. ADDUCTOR POLLICIS

Details im Innenteil





Adductor pollicis

THENAR (M. ADD. POL., M. FLEX. POL. BREV.)

Hauptproblem ist in der Regel die Daumenadduktion (> Flexion) sodass in der Regel eine Injektion v. a. des Adductor pollicis (sowie des benachbarten Flex. pol. brevis) ausreichend ist.

Anatomie:

Ursprung: Capitatum, MC II/III/Trapezium, Retinaculum flexorum
Ansatz: Grundphalanx Daumen
Funktion: Daumenadduktion/Beugung im Grundgelenk



WIR MACHEN'S SMART

Sollte vor allem die Daumenendgliedbeugung problematisch sein, wäre eine Injektion des Flexor pollicis longus direkt an der Knochenseite des Radius am Übergang 3./4. Viertel denkbar.

Palpation

Spatium interosseum zwischen Metacarpale des Daumens (MC1) und des Zeigefingers (MC2).

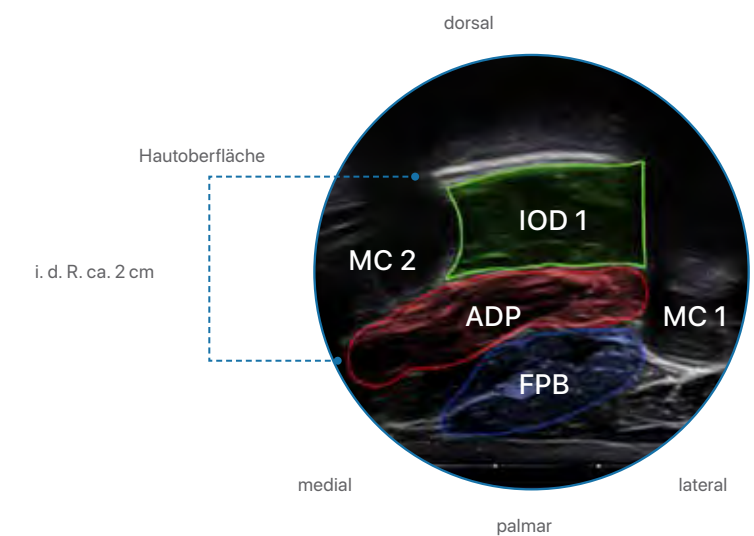
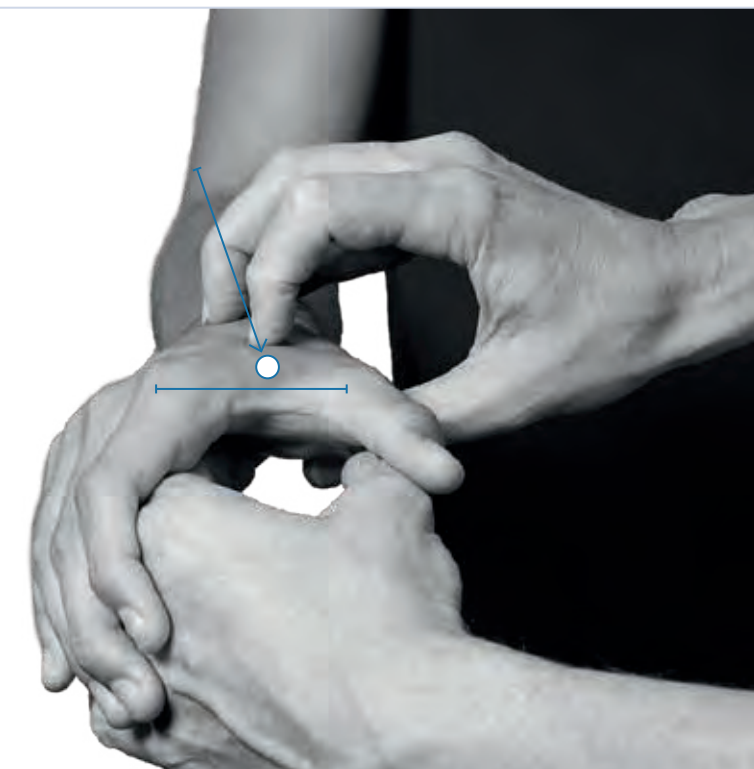
Injektion



Die Injektion erfolgt von dorsal im Spatium interosseum I (deutlich weniger schmerzhaft als von palmar) mit Stichrichtung eher Richtung Daumen/radial und nicht zu oberflächlich (sonst in den Interosseus dorsalis 1).

Probleme

Bei Injektion von dorsal ist die Injektion kaum schmerzhafter als an den anderen Injektionspunkten am Arm.

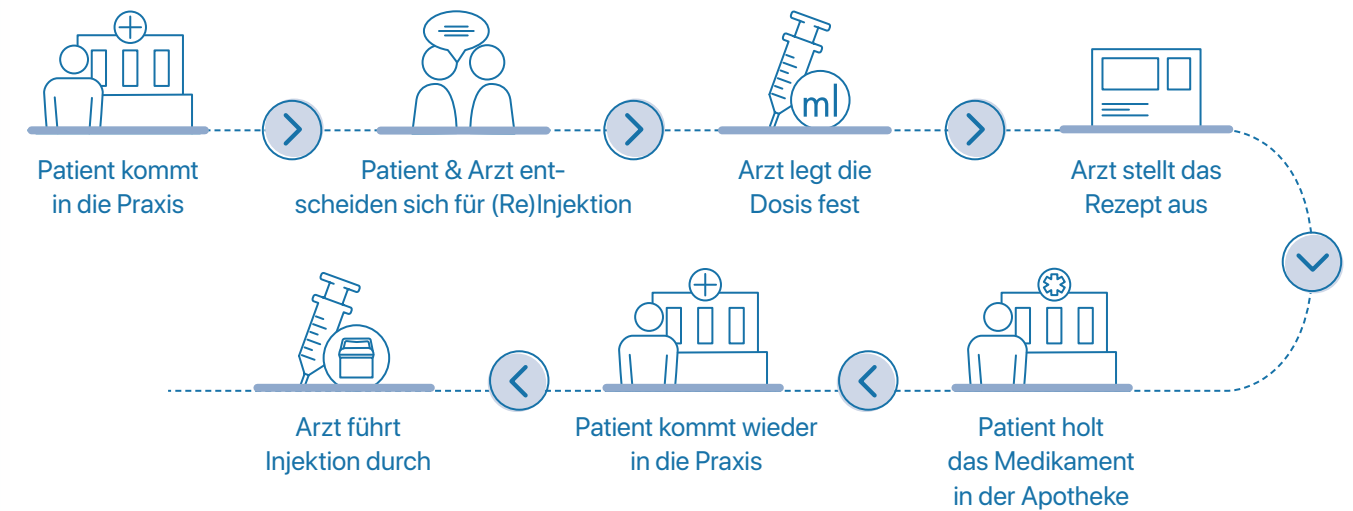


ADP Adductor pollicis
FPB Flexor pollicis brevis
IOD 1 Interosseus dorsalis 1
MC 1/2 Metacarpale des Daumens und des Zeigefingers

○ Injektionsstelle
 ← Ausrichtung der Spritze
 — Schnitt Ebene

2.7 Medikamentbereitstellung und Handling

Prinzipiell ist zu beachten, dass jeder Patient in Deutschland das Recht hat, Rezepte für Medikamente in der Apotheke seiner Wahl einzureichen. Im Praxisalltag ist der daraus resultierende folgende Ablauf jedoch nicht wirklich praktikabel.



WIR MACHEN'S SMART

Vereinfachung der Bereitstellung des Medikaments:

Bei Ausstellung des Rezeptes, kann auf dem Rezept vermerkt werden, dass das Präparat unmittelbar an die Arztpraxis ausgeliefert wird. Ein klassischer Vermerk ist „ad manu medicine“. Somit kann der Patient das Rezept im Vorfeld einlösen und es wird zum Injektionstermin direkt in Ihre Praxis geliefert.

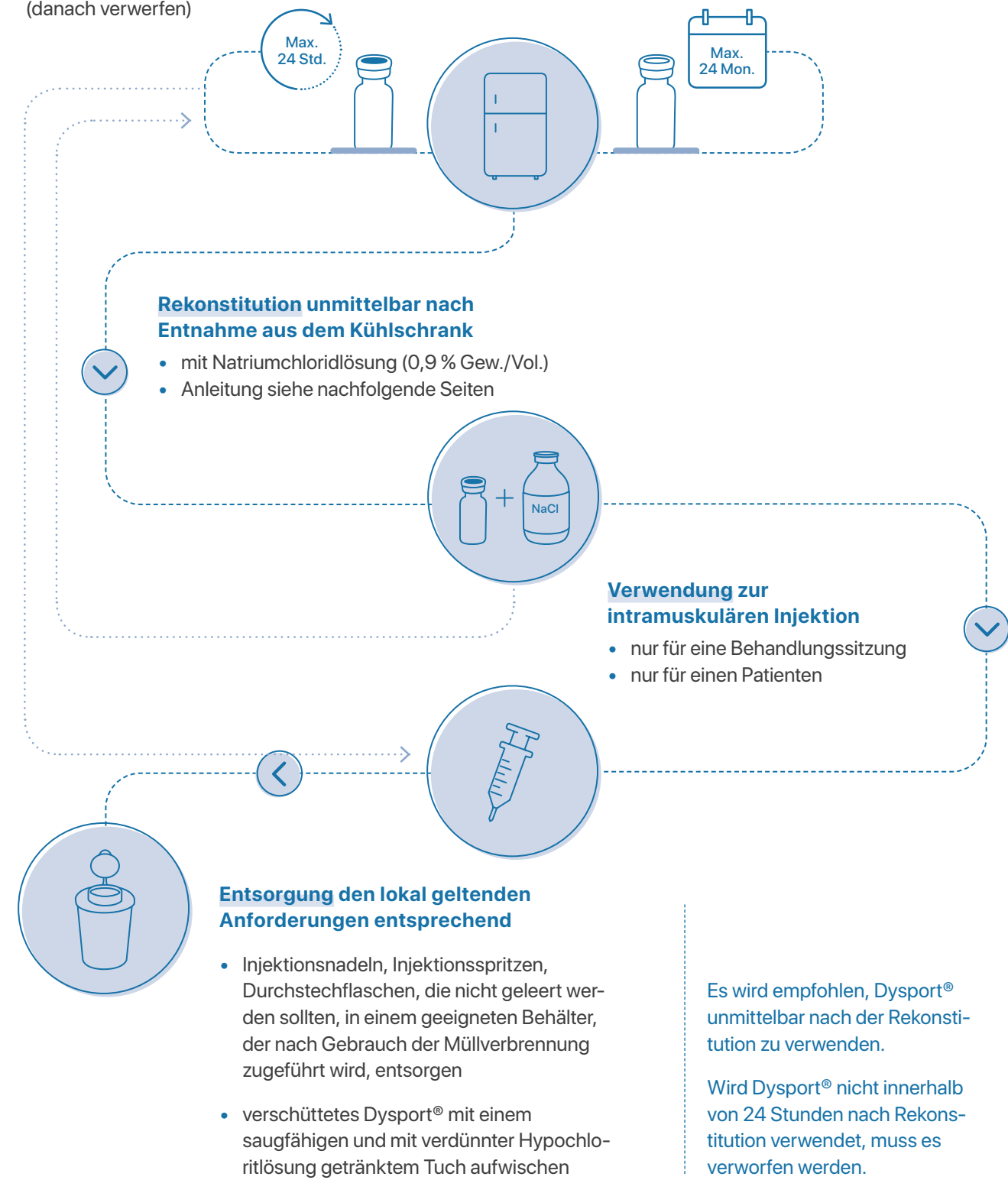
Lagerung bis Entsorgung des Medikaments¹

Lagerung der rekonstituierten Lösung im Originalbehälter

- bei 2°C – 8°C
- max. 24 Stunden (danach verworfen)

Lagerung der ungeöffneten Durchstechflasche

- bei 2°C – 8°C, nicht einfrieren
- max. 24 Monate



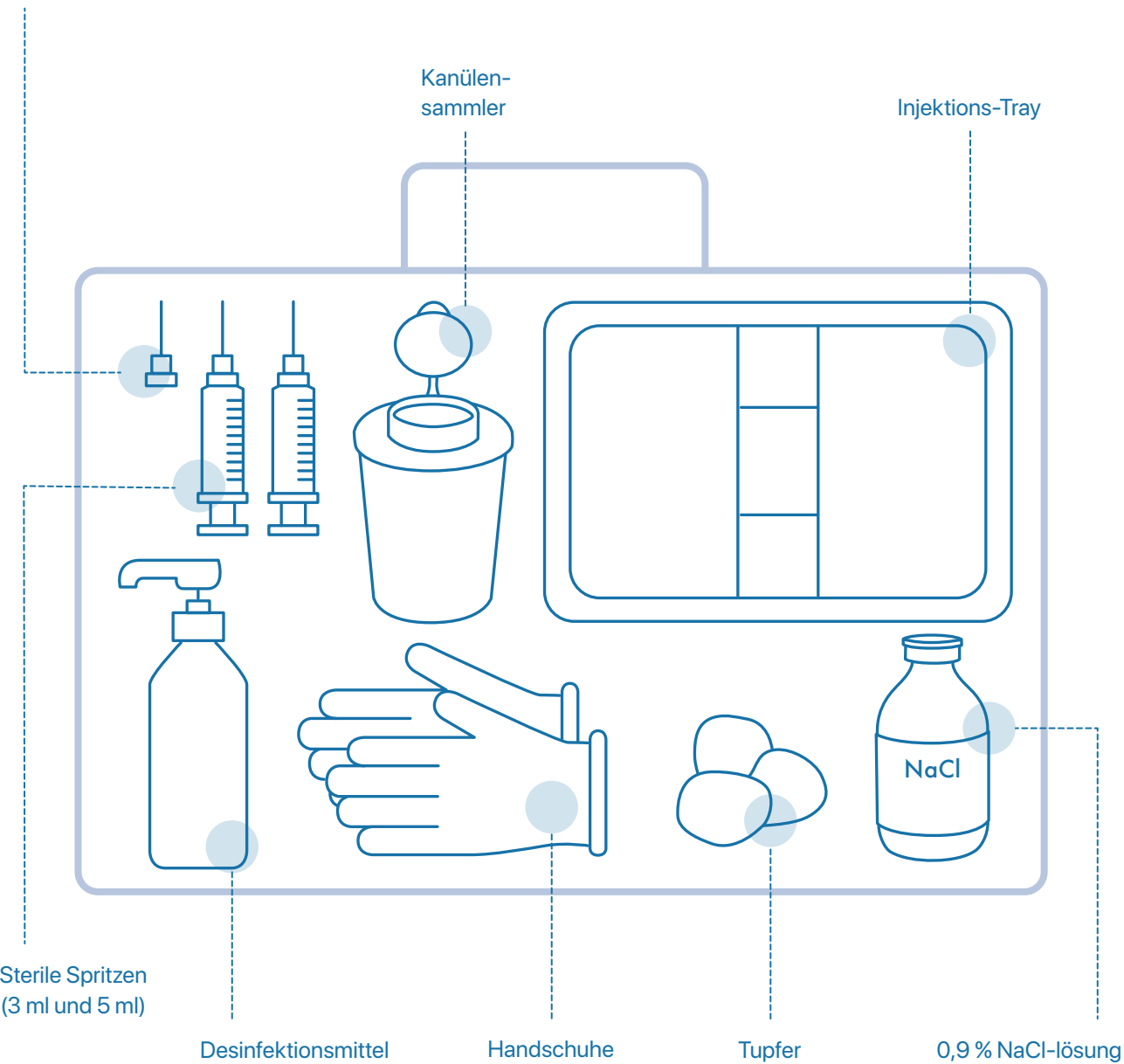
1. Dysport® Fachinformation, Stand: Dezember 2020

Hilfsmittel und Materialien

Das ist alles, was Sie für das Smart-Muskel-Konzept benötigen:

Sterile Nadeln

- 20G 4 cm zum Aufziehen (besseres Handling/ „Flow“ durch größere Kanüle)
- 27G 2 cm (ggf. 4 cm) zum Spritzen (dickere Nadeln sollten aufgrund der deutlich größeren Schmerzen bei der Injektion vermieden werden)



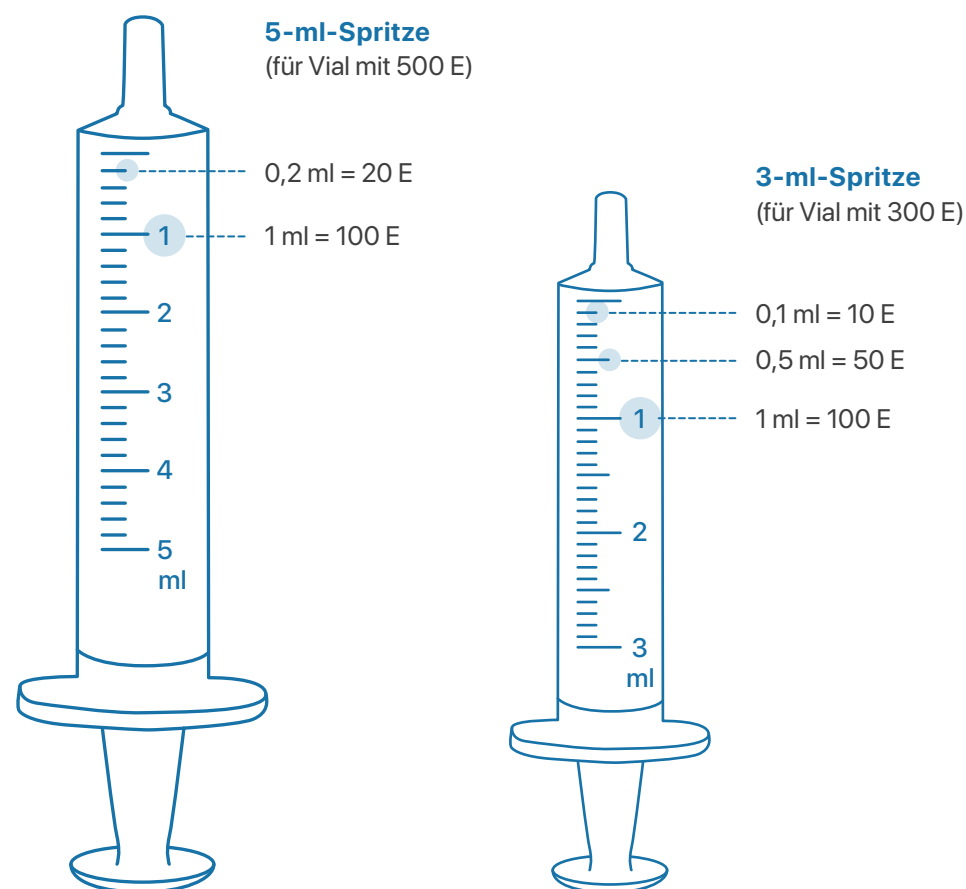
2.8 Vorbereitung der Injektion



WIR MACHEN'S SMART

Wir empfehlen folgende Verdünnung von Dysport®:

Die nachfolgende Abbildung zeigt Ihnen die entsprechenden Einheiten pro Teilstrich bei Verwendung einer 3-ml- bzw. 5-ml Spritze sowie einer Verdünnung von 100 E/1 ml Dysport® an



Vorbereitung des Patienten und der Injektion

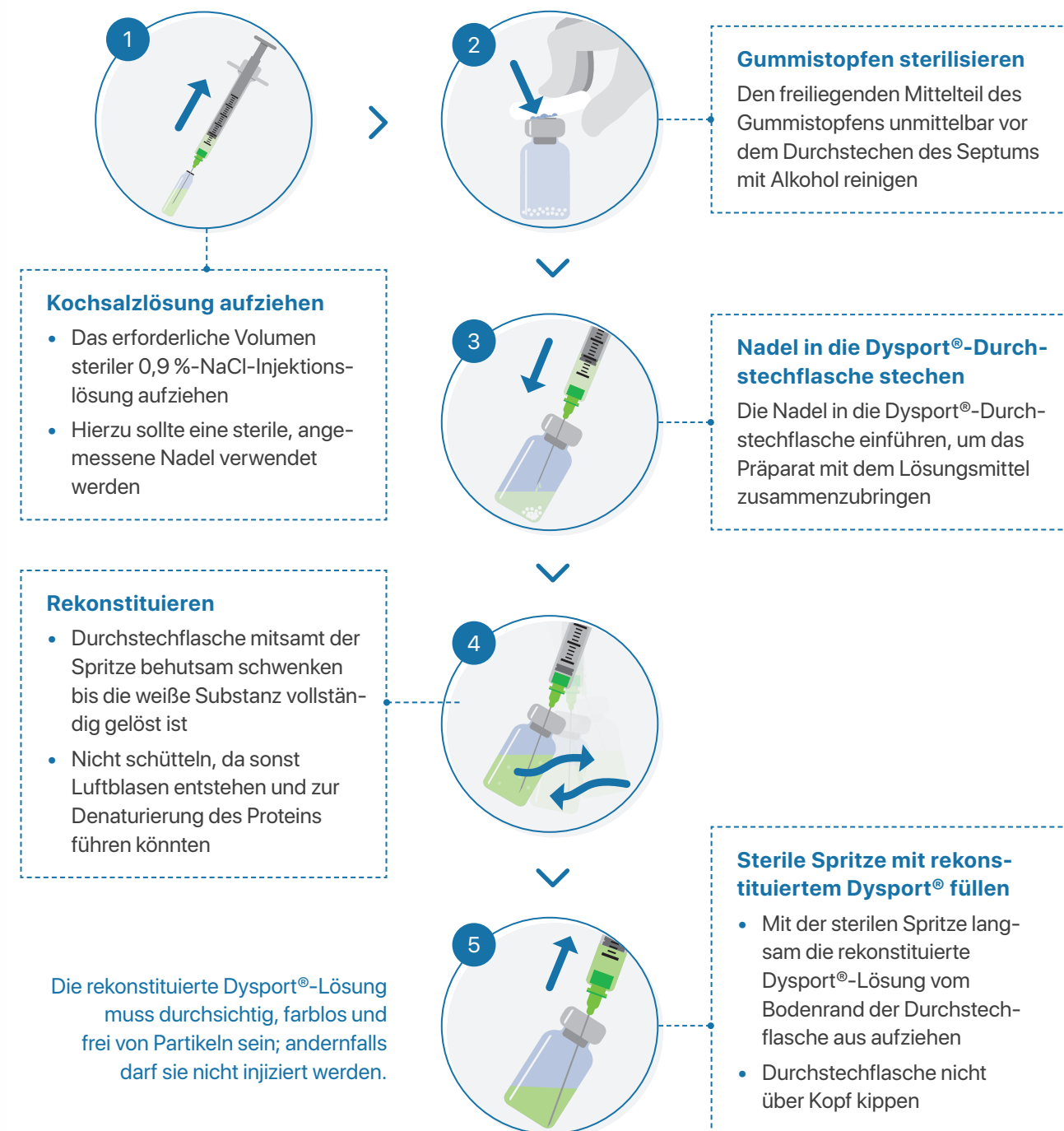
Prinzipiell sollten Sie Angehörige (falls vor Ort) mit in die Vorbereitung und Hilfestellung bei der Injektion einbeziehen. Mit einiger Übung und bei nicht höchstgradiger Fehlstellung ist das Injizieren aber prinzipiell auch ohne Hilfestellung möglich.

- Hilfsperson: Angehörige, MFA, Pflegekraft
- Entkleiden (oder kurzärmeliges Oberteil mit weitem Kragen)
- Positionierung der Hilfsperson auf der betroffenen Seite hinter dem Arm (Assistenz v. a. bei den Unterarmbeugern): Hält Handgelenk des Patienten in Schulteraußenrotation für optimalen Zugang zu den Unterarmbeugern



Grundlegende Schritte

Die präzise und sichere Zubereitung und Verabreichung von Dysport® ist durch Einhaltung der folgenden grundlegenden Schritte sicherzustellen:



WIR MACHEN'S SMART

Weil das Volumen von 5 ml nicht in die Ampulle passt, hierzu

- einen Teil des NaCl-Volumens in die Ampulle spritzen, um das Toxin aufzulösen,
- dieses Volumen dann wieder in die Spritze aufziehen und
- nochmals die Spritze leicht schwenken, um beide Anteile zu vermischen.



Checkliste für die Rekonstitution

- 1 Mit einer sterilen Spritze und Nadel und unter aseptischem Arbeiten die benötigte Menge 0,9% NaCl-Lösung aufziehen. ☐
- 2 Unmittelbar bevor Sie das Septum mit einer sterilen 20- bzw. 27-Gauge-Nadel durchstechen, den freiliegenden Mittelteil des Gummistopfens mit Alkohol reinigen. ☐
- 3 Nadel in die Dysport®-Durchstechflasche einstecken. Durch den Unterdruck wird das Lösungsmittel in die Dysport®-Durchstechflasche gesogen. Wenn kein Unterdruck zu bemerken ist, darf die Dysport®-Durchstechflasche nicht verwendet werden. ☐
- 4 Vorsichtig schwenken, um das Pulver aufzulösen. Die rekonstituierte Lösung soll durchsichtig, farblos und frei von Partikeln sein. ☐
- 5 Die für den Patienten benötigte Dosis Dysport® in eine sterile Spritze aufziehen und bei Bedarf mit zusätzlichem Lösungsmittel verdünnen, um das gewünschte Injektionsvolumen zu erreichen. ☐
- 6 Etwaige Luftblasen aus dem Spritzenzylinder entfernen. ☐
- 7 Die zur Rekonstitution verwendete Nadel abwerfen und eine neue sterile Nadel geeigneter Größe einsetzen, um die Injektion zu verabreichen. ☐
- 8 Die Injektion in den Zielmuskel muss innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution erfolgen.¹ ☐

Nach der Rekonstitution ist Dysport® nur für eine Behandlungssitzung und nur für einen Patienten zu verwenden.

1. Pickett A, Botulinum Toxin as a Clinical Product: Manufacture and Pharmacology, in Clinical Applications of Botulinum Neurotoxin, NY: Springer, 2014; 7–49

3

Organisation der BoNT-Therapie in Praxis und Pflegeheim

3.1

Vorteile und Nutzen für Ihre Praxis

Zumindest in einigen Bundesländern haben sich die Abrechnungsmöglichkeiten deutlich verbessert, sodass nunmehr eine BoNT-Therapie der Spastik in der Praxis wirtschaftlich möglich ist.¹ Darüber hinaus bestehen nach eigenen Erfahrungen folgende Vorteile:

Organisation – optimale Planbarkeit

- I. d. R. keine Terminausfälle oder Absagen
- Hohe Stabilität und Vorhersagbarkeit des individuellen Zeitbedarfs
- Keine „Überraschungen“ durch komplexe, aufwendige Fälle
- Insgesamt deutliche Stressreduktion durch optimale Planbarkeit und ruhiges Arbeiten

Therapiespektrum – erweitertes Angebot

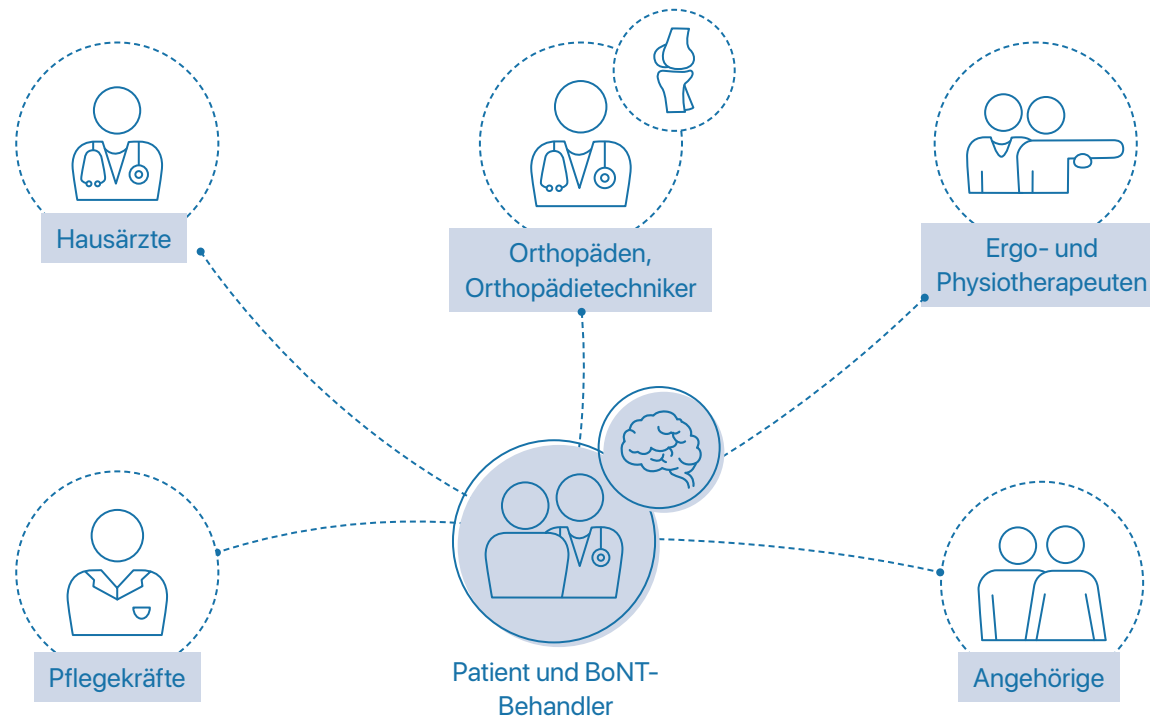
- Komplettierung des neurologischen Therapiespektrums in der Praxis
- Ggf. Alleinstellungsmerkmal in der Region (ggf. Rekrutierung neuer Patienten, falls gewünscht)
- Hohe Patientenzufriedenheit mit der Behandlung, Dankbarkeit („nicht-monetäre Entlohnung“)
- I. d. R. auch längerfristige Behandlung



1. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016; Praxisnachrichten: Pflegeheimversorgung: die neuen Leistungen im Überblick. https://www.kbv.de/html/1150_23356.php (aufgerufen am 04.11.2019)

3.2 Kooperationen und gemeinsame Ziele

Auch wenn in der Praxis die Forderung nach einer interdisziplinären Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen schwierig umzusetzen ist, ergibt sich auch hier mittel- oder längerfristig die Möglichkeit, ein entsprechendes Netzwerk aufzubauen:



Ziele und Aufgaben sind v. a.:

- Eine optimale Spastik-Behandlung insgesamt
- Ggf. Entlastung von Angehörigen/Pflegekräften
- Optimierung der BoNT-Therapie durch z. B. intensivierte Nachbehandlung (Dehnung durch Physiotherapie/Pflege/Angehörige; ggf. zusätzliche Schienenversorgung etc.)
- Ggf. Anwendung/Hinzuziehung anderer Therapieoptionen (Orthesen, Neuroorthopädie etc.)

3.3 How to get started: Checkliste

Bevor Sie mit der BoNT-Behandlung beginnen können, müssen Sie einige Dinge organisieren. Die nachfolgenden Checklisten sollen Ihnen beim Start behilflich sein.



Fachwissen

Dieser Kurs

- Ggf. Weiterführendes zu Anatomie, Spastik, BoNT ☐



Organisation

1–2 MFAs als „BoNT-Nurse“

- Ggf. Hospitationen ☐
- Medikation/Beschaffung ☐
- Anamnese/Fragebögen etc. ☐
- Rekonstitution/Assistenz ☐
- Korrekte/optimierte Abrechnung ☐

Dokumentation erstellen

- Fragebogen „Erstvorstellung“ ☐
- Fragebogen „Wiedervorstellung“ ☐
- Aufklärungsbögen ☐
- Textbausteine/Arztbrief ☐
- Injektionstabelle/Feedbackbogen ☐
- (Rationelle Implementierung im Praxissystem) ☐



Medikamente

Mit Apothekern (Vorab)Lieferung klären

- Ggf. Aufklärung/Vereinbarung mit Patienten ☐

Kühlschrank vorhanden?

- Verbrauchsmaterial bestellen ☐

Zusammenstellung der BoNT-Injektionsbox/-tasche

- Handschuhe, Desinfektion, Tupfer ☐
- Nadeln 27G (2/4cm) und 20G (mind. 4cm) ☐
- Spritzen (5 ml und 3 ml) ☐
- 0,9% NaCl-Lösung ☐
- Injektions-Tray, Kanülensammler ☐



Werbung

Ggf. Information(sveranstaltung) für

- Hausärzte
- Patienten
- Therapeuten

☐☐☐

Homepage

☐

Im Pflegeheim zusätzlich



Kooperationen

- Klären der Kooperationsform mit ggf. anderen Neurologen
- Ggf. Klärung der länderspezifischen Kooperations- und Abrechnungsmodalitäten/-möglichkeiten

☐☐

Pflegepersonal

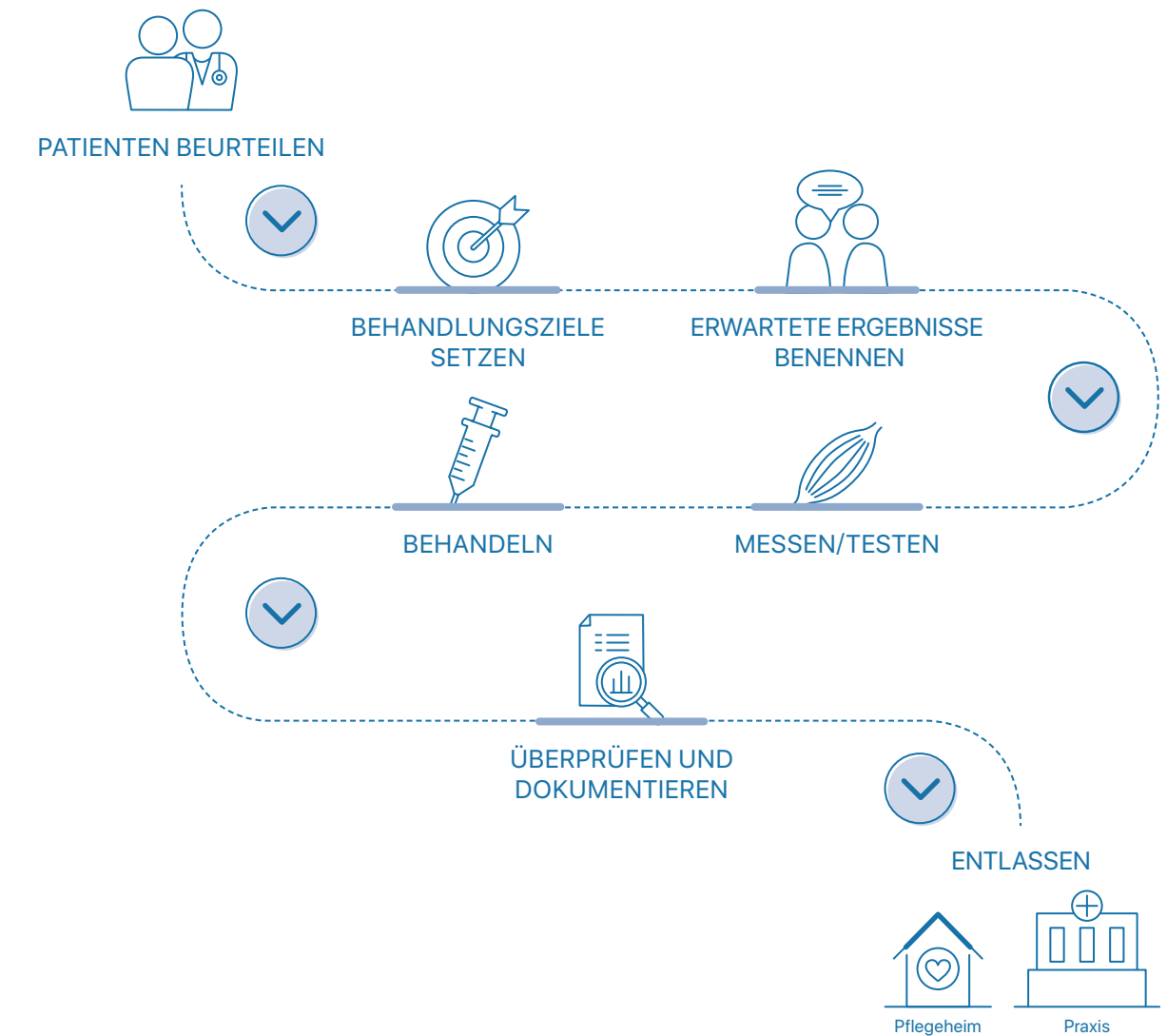
- Besprechung mit der Pflegeheimleitung
- Besprechung/Schulung des Pflegepersonals
 - Patientenidentifikation
 - Behandlung und Ablauf

☐☐☐☐

3.4 Behandlungsflow in der Praxis und im Pflegeheim

Ganz allgemein gilt folgender klinischer Pfad bei der Behandlung von Spastik-Patienten mit BoNT:

Schlüsselemente der Patientenversorgung bei Spastik



Darüber hinaus sind im Detail und konkret die nachfolgenden Workflows denkbar. Diese müssen ggf. an Ihre eigenen Bedürfnisse, Organisationsstruktur oder andere Vorgaben angepasst werden:



In der Praxis

Der Spastikpatient kommt in die Praxis. Wie geht es dann weiter?

- **Zuweisung**/Anmeldung des Patienten → Termin zum „Erstgespräch“
- Aufnahme in der Praxis (allg. Administration)
- Ausfüllen **Anamnesebogen „Erstvorstellung“** (ggf. Hilfestellung MFA; ggf. Übertragung Praxissystem MFA)
 - Anamnese, Befund und Dokumentation (inkl. Video/Bild) unter spezieller Berücksichtigung:
 - Individuelle Beschwerden/Erwartungen
 - Betroffene Region und Art der Behinderung
 - Mögliche Zielsetzung
- **Aufklärung**, Besprechung der Zielsetzung + Einverständniserklärung/ggf. Vereinbarung Apotheke
- Erstellung des **Injektionsschemas**
- Injektion direkt oder besser: **Wiedervorstellung zur Injektion**
- **Arztbrief** (= auch Feedbackbogen Physio-/Ergotherapie) direkt mitgeben
- Termin in (ggf. 3–6 Wochen = Kontrolle) 3 Monaten (= Re-Injektion) vereinbaren
- Wirkung sollte innerhalb einiger Tage einsetzen und nach ca. 2–4 Wochen das Maximum erreichen¹
- Nachlassen der Wirkung nach ca. 3 Monaten¹
- Wiedervorstellung zur **Re-Injektion**
- Ausfüllen **Anamnesebogen „Wiedervorstellung“** (inkl. Wirkung, erneute Injektion gewünscht („wie bisher“/„mehr“/„weniger“))
- MFA:
 - Ggf. Übertragen der Daten in Praxissystem/Brief
 - Kopie des letzten Briefes neu anlegen → Arzt füllt nur noch Änderungen aus
 - Ggf. Ausdruck Rezept



Im Pflegeheim

Der Patient verbleibt in der Pflegeeinrichtung. Wie ist jetzt der Ablauf?

- **Informations-Flyer** zum Smart-Muskel-Konzept in der Pflege
- Anmeldung des Patienten bei BoNT-Behandler durch das Pflegepersonal via **BoNT-Anforderungsschein (A)**
- Erster Termin im Pflegeheim → Klinische Untersuchung und **Indikationsstellung**
- **Aufklärungsbogen** (ggf. angepasst/modifiziert) an Betreuer (B)
- Zweiter Termin (ggf. mit Betreuer zur mündlichen Aufklärung), **Einverständniserklärung** und Durchführung der Injektion
- Ggf. **Berichtsbogen** für Physiotherapie (C)
- Ggf. **Arztbrief** zur Dokumentation des Behandlungserfolgs an das Pflegepersonal (D)
- Ggf. Kontrollvisite nach ca. 3–6 Wochen
- Anmeldung zur **Re-Injektion** durch das Pflegepersonal inkl. Bewertung des Therapieerfolgs/Pflegeerleichterung

SMART-Hilfestellung verfügbar

¹ Dysport® Fachinformation, Stand: Dezember 2020

3.5

Aufklärung der Patienten und Dokumentation

Folgende Dokumentvorlagen sollen Ihnen die Erstellung eigener Dokumente erleichtern und können nach Ihren eigenen Bedürfnissen modifiziert werden. Sie finden sie nachfolgend noch einmal in Originalgröße. Zukünftig werden wir sie Ihnen außerdem zum Download bereitstellen.

A

BoNT-Anforderungsschein für das Pflegepersonal

Beispiel

B

Anamnesebögen für die Erst- und Wiedervorstellung

Beispiel

C

Aufklärungsbogen für Patienten bzw. Betreuer inkl. Einverständniserklärung

Beispiel

D

Arztbrief und Feedbackbogen Therapeuten

Beispiel

Anforderungsschein für eine Botulinumtoxin-Behandlung bei Spastik

Name, Vorname

Geburtsdatum

Station/Zimmer

Betreuer

Ursache

☐ Schlaganfall

☐ Andere

Datum

Schmerzhafte Region (bei Bewegung)

☐ Gesamter Arm

☐ Schulter

☐ Ellenbogen

☐ Handgelenk

☐ Finger

Betroffene Seite

☐ Rechts

☐ Links

Weitere Erkrankungen (ggf. Arztbericht)

Pflegeprobleme

Region

☐ Schulter

☐ Ellenbogen

☐ Handgelenk

☐ Finger

Bei

☐ Waschen

☐ Anziehen

☐ Handpflege

☐ Ggf. Weiteres

Derzeitige Medikation (ggf. Medikamentenplan)

Datum

Anforderer/Ansprechpartner

Anamnesebogen

Erstvorstellung

Wann hatten Sie den Schlaganfall? _____

Leiden Sie unter folgenden Erkrankungen?

☐ Bluthochdruck ☐ Diabetes ☐ Cholesterinerhöhung ☐ Herzerkrankung/ KHK

☐ Weitere chronische Erkrankungen:

Welche Medikamente nehmen Sie ein? ☐ Siehe Plan

Welche Therapien erhalten Sie?

☐ Physiotherapie ____/Woche ☐ Ergotherapie ____/Woche ☐ Logopädie ____/Woche

☐ Sonstiges:

Welche Hilfsmittel verwenden Sie?

☐ Rollstuhl ☐ Rollator ☐ Gehstock ☐ Fußheberschiene ☐ Schiene für das Handgelenk

☐ Sonstiges:

Bitte wenden ...

Wie sieht es mit Ihren Beschwerden aus?

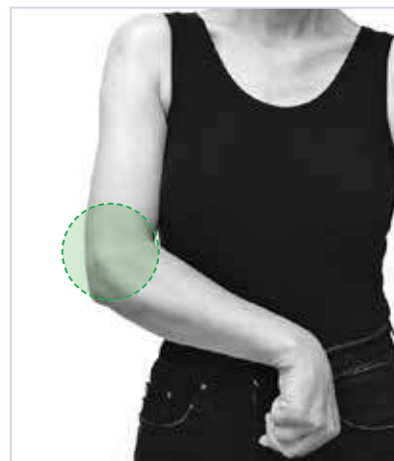
SCHULTERREGION

- 1 Schmerzen
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 2 Probleme mit dem Ankleiden (aufgrund der Spastik/Fehlstellung oder Schmerzen) in diesem Bereich
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 3 Probleme mit der Pflege/Waschen in der Achselhöhle
☐ Nein ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark



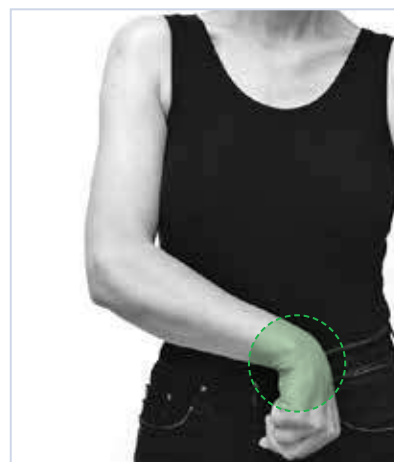
ELLENBOGENREGION

- 1 Schmerzen
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 2 Probleme mit dem Ankleiden (aufgrund der Spastik/Fehlstellung oder Schmerzen) in diesem Bereich
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 3 Probleme mit der Pflege/Waschen in der Armbeuge
☐ Nein ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark



HANDGELENK/FINGER

- 1 Schmerzen
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 2 Probleme mit dem Ankleiden (aufgrund der Spastik/Fehlstellung oder Schmerzen) in diesem Bereich
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 3 Probleme mit der Pflege/Waschen in der Handfläche, Nagelschneiden etc
☐ Nein ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark



Anamnesebogen

Wiedervorstellung

Wie beurteilen Sie die Wirkung der letzten Behandlung?
(Angaben in Schulnoten 1–6)

Insgesamt _____ Schulterregion _____ Ellenbogenregion _____ Handgelenk/Finger _____ Daumen _____

Gab es Nebenwirkungen nach der letzten Behandlung?

☐ Übermäßige Schwäche Wenn ja, wo: _____

☐ Schmerzen nach der Injektion Wenn ja, wo: _____

☐ Sonstiges: _____

Wie sollen wir weiterbehandeln?

Schulterregion ☐ Weniger ☐ Wie bisher ☐ Mehr ☐ Nicht behandelt

Ellenbogenregion ☐ Weniger ☐ Wie bisher ☐ Mehr ☐ Nicht behandelt

Handgelenk/Finger ☐ Weniger ☐ Wie bisher ☐ Mehr ☐ Nicht behandelt

Daumen ☐ Weniger ☐ Wie bisher ☐ Mehr ☐ Nicht behandelt

Sonstige Kommentare: _____

Gab es seit der letzten Behandlung ...

☐ Neue Erkrankungen: _____

☐ Änderungen der Medikation ☐ Siehe Plan ☐ Bzw.: _____

☐ Änderungen der Therapie: _____

Bitte wenden ...

Wie sieht es mit Ihren Beschwerden aus?

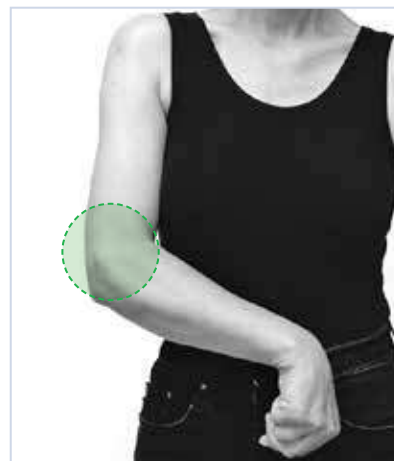
SCHULTERREGION

- 1 Schmerzen
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 2 Probleme mit dem Ankleiden (aufgrund der Spastik/Fehlstellung oder Schmerzen) in diesem Bereich
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 3 Probleme mit der Pflege/Waschen in der Achselhöhle
☐ Nein ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark



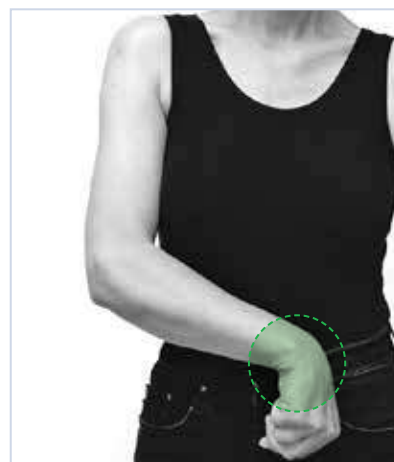
ELLENBOGENREGION

- 1 Schmerzen
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 2 Probleme mit dem Ankleiden (aufgrund der Spastik/Fehlstellung oder Schmerzen) in diesem Bereich
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 3 Probleme mit der Pflege/Waschen in der Armbeuge
☐ Nein ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark



HANDGELENK/FINGER

- 1 Schmerzen
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 2 Probleme mit dem Ankleiden (aufgrund der Spastik/Fehlstellung oder Schmerzen) in diesem Bereich
☐ Keine ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark
- 3 Probleme mit der Pflege/Waschen in der Handfläche, Nagelschneiden etc
☐ Nein ☐ Leicht ☐ Mittel ☐ Stark



Aufklärungsbogen über eine Behandlung mit Botulinumtoxin bei Spastizität

Sehr verehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie leiden unter einer unwillkürlichen Verkrampfung der Arm- oder Beinmuskulatur (z. B. nach Schlaganfall), welche als Spastik/Spastizität bezeichnet wird. Ihr Arzt hat Ihnen nach Aufklärung über alternative Behandlungsmethoden eine Therapie mit Botulinumtoxin vorgeschlagen. Botulinumtoxin ist ein von Bakterien produziertes Eiweiß, welches zu einer zeitlich begrenzten Schwächung der injizierten Muskulatur führt. Botulinumtoxin wird dabei in geringen Mengen in die betroffenen Muskeln injiziert (gespritzt). Ziel der Behandlung ist es, die Muskelspannung/Spastik zu reduzieren. Eine Besserung der Symptome kann nach 2–4 Tagen, der maximale therapeutische Effekt innerhalb von 2 Wochen erwartet werden. Die Wirkdauer kann individuell unterschiedlich sein, beträgt aber meist 3 Monate. Danach können je nach Wirkung weitere Injektionen erforderlich sein, ggf. muss die injizierte Dosis in Abhängigkeit vom vorangehenden Wirkeffekt angepasst werden. Die Therapie ist symptomatisch, d. h. die Injektion lindert lediglich die Symptome Ihrer Erkrankung.

Die Behandlung darf nicht bei bekannter Allergie gegen Bestandteile des Präparates durchgeführt werden. Botulinumtoxin darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies für zwingend erforderlich hält. Die Anwendung von Botulinumtoxin während der Stillzeit kann nicht empfohlen werden. Patienten mit Antikoagulation (z. B. Marcumar u. a.) dürfen in der Regel wegen der hohen Blutungsneigung nicht injiziert werden. Bitte wenden Sie sich bei Rückfragen an Ihren behandelnden Arzt.

Die Behandlung wird in der Regel gut und ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen. Dennoch können in seltenen Fällen folgende Nebenwirkungen auftreten: blauer Fleck oder örtliche Blutung (vor allem bei Vorbehandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten wie Aspirin®), örtliche Infektion, lokale Schwellung, Allergie, übermäßige Schwäche der injizierten Muskulatur, Gefäß-, Nervenverletzung,

Sollten Nebenwirkungen auftreten, bitten wir Sie, Ihre/n behandelnde/n Ärztin/Arzt

unter der folgenden Telefonnummer zu benachrichtigen: _____

Die genannten Nebenwirkungen bilden sich in der Regel innerhalb einiger Wochen komplett zurück. Dauerhaft anhaltende Nebenwirkungen einer Therapie mit Botulinumtoxin sind bislang nicht bekannt. Bitte beachten Sie auch die Arzneimittelinformation zu Botulinumtoxin.

Besonderes: _____

Ich habe den vorliegenden Aufklärungsbogen gelesen und alle von mir gestellten Fragen wurden von Dr.

ausführlich und ausreichend beantwortet. Ich bin mit der Behandlung mittels Botulinumtoxin-Injektionen einverstanden.

Ort/Datum

Unterschrift Patient

Unterschrift Arzt

Arztbrief inkl. Befund und Injektionstabelle (und Feedbackbogen Therapeuten)

Beispielhafte Briefvorlage zur BoNT-Behandlung der Spastizität

Anamnese [Erstvorstellung]

Pat. stellt sich bei Z. n. u. g. Insult zur Beratung hinsichtlich einer Botulinumtoxin-Therapie der spastischen Hemiparese vor (Details s. u.)

Anamnese [Folgevorstellung]

Nach letzter BoNT-Injektion subjektiv _____ Wirkung (Schulnote) ____ /6

Nachlassen der Wirkung vor ca. _____ Wochen Nebenwirkungen: _____

Befund

Bekannte spastische Hemiparese – weitere Details siehe Behandlungsprotokoll unten

Diagnose

Mediainfarkt links (a. e. kardioembolisch, i. V. Lysetherapie) (I69.3)
Spastische Hemiparese rechts (G81.1)

[Ggf. Weiteres]

Kardiovask. Risikofaktoren

- _____
- _____

Sonstige Vorerkrankungen

- _____

Aktuelle Medikation:

Sonstige Therapie

- Physiotherapie ____ /Woche
- Ergotherapie ____ /Woche
- Logopädie ____ /Woche
- Schienen/Orthesen: _____

- Schmerzen OE (mittl. VAS 0–10):
03/18: 5; 06/18: 3

- DAS: 03/18: 5; 06/18: 3

- Botulinumtoxin seit: _____

- Wirkung: 03/18: 1

- Bisherige Nebenwirkungen unter Therapie: Keine

- Weiteres: _____

[spezielle Rehageräte etc.]

Therapie

Bei erneut i. W. zufriedenstellender Wirksamkeit ohne Auftreten von relevanten Nebenwirkungen injizierte ich Botulinumtoxin Typ A (_____) teils Sonographie-/EMG-gestützt nach untenstehendem Injektionsschema.

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs sowie ggf. Re-Injektion biete ich eine WV in ca. 3–4 Monaten gerne an. Sollten sich zwischenzeitlich NW der Behandlung ergeben, vereinbare ich eine direkte Kontaktaufnahme mit unserer Praxis.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Dr. med. _____
Facharzt für Neurologie

MUSKEL	INJEKTION				BEFUND						WIRKUNG					DOSIERUNG			BEMERKUNG
	Dosis	+/-	# Inj.	Inj. Kon.	DAS 2-4	DAS 1	MAS	CATCH	pROM	aROM	Keine	Kaum	Mittel	Gut	Sehr gut	Weniger	Gleich	Mehr	
PECTORALIS																			
BRACHIALIS																			
BICEPS																			
BRACHIORAD.																			
UNTERARM- BEUGER																			
PRON. TERES																			
FLEX. CAR. RAD.																			
FLEX. CAR. ULN.																			
FLEX. DIG. SUP.																			
FLEX. DIG. PROF.																			
FLEX. POL. LONG.																			
THENAR																			
GESAMT																			

Wie beurteilen Sie den Therapieerfolg insgesamt?

Note (1–6): _____ Bemerkungen: _____

Haben Sie Vorschläge für weitere zu behandelnde Muskeln?

Nach der BoNT-Behandlung bitte ich wie immer um verstärkte Muskeldehnung durch die Therapeuten, Angehörigen und Patienten. Vielen Dank!

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dysport® 300 Einheiten/500 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 300 bzw. 500 Einheiten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem **Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus** und koexistierenden fokalen Dystonien.
- Zur symptomatischen Behandlung einer **zervikalen Dystonie** (Torticollis spasmodicus) mit Beginn im Erwachsenenalter.
- Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik der oberen Extremitäten** bei Erwachsenen.
- Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik des Fußgelenkes** bei erwachsenen Patienten nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.
- Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik der oberen Extremitäten** bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren.
- Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten** bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren.

Hinweis

Der Patient ist vor Beginn einer Therapie mit Dysport darauf hinzuweisen, dass daneben noch andere (medikamentöse, chirurgische) Behandlungsmethoden bestehen, und dass nicht alle Patienten auf die Behandlung mit Dysport ansprechen bzw. nur eine partielle Symptomlinderung eintritt. Voraussagbare Faktoren für die nicht gegebene bzw. verminderte Ansprechbarkeit sind nicht bekannt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Einheiten von Dysport sind spezifisch für das Präparat Dysport und dürfen nicht auf andere Präparate mit dem Wirkstoff *Clostridium botulinum* Toxin übertragen werden. Daher wird empfohlen, bei Langzeitbehandlung nicht zwischen unterschiedlichen *Clostridium botulinum* Toxin-Präparaten zu wechseln.

Dysport darf nur von Ärzten angewendet werden, die in der Behandlung mit *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in der jeweiligen Indikation Erfahrungen besitzen und die erforderliche Ausstattung zur Verfügung haben.

Dysport darf nach Rekonstitution nur für eine Behandlung pro Patient verwendet werden.

Erhaltene Dosis in Einheiten pro ml	Lösungsmittel* pro Durchstechflasche mit 500 Einheiten	Lösungsmittel* pro Durchstechflasche mit 300 Einheiten
500 Einheiten	1 ml	0,6 ml
200 Einheiten	2,5 ml	1,5 ml
100 Einheiten	5 ml	3 ml

* Konservierungsmittelfreie 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung

Auflösungsvorschrift

Das Herstellen der gebrauchsfertigen Dysport-Injektionslösung erfolgt direkt nach Entnahme aus dem Kühlschrank (siehe Abschnitt 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung).

Die Anweisungen zur Rekonstitution sind jeweils spezifisch für die Durchstechflaschen mit 300 Einheiten bzw. mit 500 Einheiten. Diese Volumina liefern Konzentrationen, die spezifisch für die Anwendung für jede der Indikationen sind.

Siehe oben stehende Tabelle

Hinweis:

Wenn verschiedene Wirkstärken von Dysport während einer Behandlungssitzung angewendet werden, muss darauf geachtet werden, die korrekte Menge an Lösungsmittel zur Auflösung zu verwenden. Die zuzugebende Menge isotoner Natriumchloridlösung ist für Dysport 300 Einheiten und Dysport 500 Einheiten verschieden. Jede Spritze ist entsprechend zu kennzeichnen.

Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien**Dosierung**

Die empfohlenen Dosierungen gelten für Erwachsene aller Altersgruppen einschließlich älterer Patienten.

Kinder

Sichere und wirksame Dosierungen von Dysport bei der Behandlung von Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien sind bei Kindern noch nicht ausreichend untersucht.

Bilateraler Blepharospasmus

Bei Behandlungsbeginn insgesamt 40 Einheiten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A pro Auge als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion).

Falls erforderlich, kann bei Folgeinjektionen die Dosis auf 60 oder 80 oder maximal 120 Einheiten pro Auge erhöht werden. Eine Erhöhung der Dosis kann jedoch das Risiko für lokale Nebenwirkungen, insbesondere Ptosis, erhöhen.

Die Maximaldosis darf 120 Einheiten pro Auge nicht überschreiten.

Unilateraler Blepharospasmus

Wie bei bilateralem Blepharospasmus. Die Injektion wird jedoch auf das betroffene Auge beschränkt.

Hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien

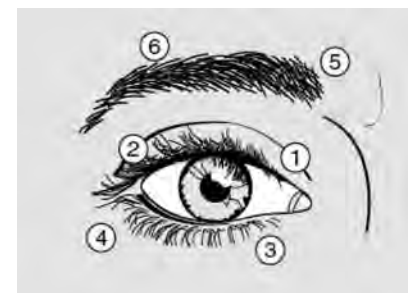
Wie bei bilateralem Blepharospasmus. Die Injektion wird jedoch auf das betroffene Auge beschränkt.

Art der Anwendung

Subkutane Injektion von 10 Einheiten medial und 10 Einheiten lateral in die Verbindung

zwischen präseptalem und orbitalem Teil sowohl des oberen (siehe nachfolgende Abbildung, Nummer 1 und 2) als auch des unteren (Nummer 3 und 4) M. orbicularis oculi.

Um das Risiko einer Ptosis zu reduzieren, sollten Injektionen in der Nähe des Levators palpebrae superioris vermieden werden, weshalb bei Injektionen in das obere Lid die Kanüle vom Zentrum weg zu richten ist.



Wenn die Anfangsdosis als nicht ausreichend bewertet wird, kann es bei Folgeinjektionen erforderlich sein, die Dosis pro Auge zu erhöhen auf:

- 60 Einheiten: Es werden jeweils 10 Einheiten medial und 20 Einheiten lateral injiziert.
- 80 Einheiten: Es werden jeweils 20 Einheiten medial und 20 Einheiten lateral injiziert.
- Maximal 120 Einheiten: Es werden jeweils 20 Einheiten medial und 40 Einheiten lateral injiziert.

Zusätzliche Injektionen können in den M. frontalis über der Augenbraue (siehe Abbildung, Nummer 5 und 6) erfolgen, wenn dort befindliche Spasmen das Sehvermögen beeinträchtigen.

Dauer der Anwendung

Eine Besserung der Symptome kann nach 2–4 Tagen, der maximale therapeutische Effekt innerhalb von 2 Wochen erwartet werden.

Die Injektionen sollten ungefähr alle 12 Wochen wiederholt werden oder wann erforderlich, um der Rückkehr der Symptome vorzubeugen, jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen.

Tritt nach Verabreichung der Höchstdosis keine Wirkung ein, so ist der Patient als Therapieversager anzusehen und die Behandlung ist zu beenden.

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)**Dosierung**

Insgesamt 500 Einheiten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in die Hals- und Nackenmuskulatur als streng intramuskuläre Injektion.

Bei wiederholten Injektionen kann es erforderlich sein, die Dosis je nach Ansprechen anzupassen, d. h. entsprechend dem klinischen Zustand um 100–250 Einheiten pro Sitzung schrittweise zu verringern bzw. zu erhöhen, wobei die Maximaldosis von 1.000 Einheiten nicht überschritten werden darf.

Eine Erhöhung der Dosis kann das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Dysphagie, erhöhen.

Die empfohlenen Dosierungen gelten nur für normalgewichtige Erwachsene, die keine Anzeichen einer verminderten Nackenmuskulatur zeigen. Bei untergewichtigen Patienten und älteren Patienten mit möglicher vermindelter Nackenmuskulatur sollte die Dosis reduziert werden.

Kinder

Sichere und wirksame Dosierungen von Dysport bei der Behandlung des Torticollis spasmodicus bei Kindern sind noch nicht ausreichend untersucht.

Art der Anwendung

Streng intramuskuläre Injektion üblicherweise in den M. sternocleidomastoideus, M. levator scapulae, M. scalenus, M. splenius capitis und/oder M. trapezius.

In den M. sternocleidomastoideus dürfen maximal 300 Einheiten injiziert werden.

Die Identifizierung der Muskeln, in die Dysport injiziert werden soll, richtet sich nach den klinischen Merkmalen (abnorme sichtbare Muskelaktivität, tastbare Verhärtungen, Lokalisierung der Muskelschmerzen) und nach der Verteilung des dystonen EMG-Musters.

Dauer der Anwendung

Eine Besserung der Symptome kann innerhalb 1 Woche erwartet werden.

Die Injektionen sollten ungefähr alle 16 Wochen oder wenn erforderlich bei Rückkehr der Symptome wiederholt werden, jedoch nicht häufiger als alle 12 Wochen.

Tritt nach Verabreichung der Höchstdosis keine Wirkung ein, so ist der Patient als Therapieversager anzusehen und die Behandlung ist zu beenden.

Fokale Spastik bei Erwachsenen

Obere Extremitäten

Dosierung

Die Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik, Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche, Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen und/oder Nebenwirkungen mit Dysport in der Anamnese. In klinischen Studien wurden Dosierungen von 500 Einheiten, 1.000 Einheiten und 1.500 Einheiten bei bestimmten Behandlungssitzungen zwischen ausgewählten Muskeln aufgeteilt, wie nachfolgend beispielhaft gezeigt. Basierend auf den Reaktionen jedes einzelnen Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in vorhergehenden Behandlungszyklen können, nach Ermessen des Arztes, Dosierungen von mehr als 1.000 Einheiten

bis zu 1.500 Einheiten verabreicht werden, wenn zusätzlich zu anderen Muskeln der oberen Extremitäten ebenfalls in die Schultermuskeln injiziert wird. Die empfohlene Gesamtdosis in die ausgewählten Schultermuskeln beträgt bis zu 500 Einheiten.

Normalerweise sollte an einer einzelnen Injektionsstelle nicht mehr als 1 ml verabreicht werden. Dosierungen von mehr als 1.500 Einheiten Dysport wurden für die Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen nicht untersucht.

Injizierte Muskeln	Empfohlene Dosis Dysport (Einheiten)
Flexor carpi radialis (FCR)	100–200
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100–200
Flexor digitorum profundus (FDP)	100–200
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100–200
Flexor pollicis longus	100–200
Adductor pollicis	25–50
Brachialis	200–400
Brachioradialis	100–200
Biceps brachii (BB)	200–400
Pronator teres	100–200
Triceps brachii (langer Kopf)	150–300
Pectoralis major	150–300
Subscapularis	150–300
Latissimus dorsi	150–300
Gesamtdosis	max. 1.500

Art der Anwendung

Bei der Behandlung einer fokalen Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen wird Dysport in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung rekonstituiert, um eine Injektionslösung mit entweder 100 Einheiten pro ml, 200 Einheiten pro ml oder 500 Einheiten pro ml zu erhalten. Dysport wird durch intramuskuläre Injektion in die oben beispielhaft beschriebenen Muskeln verabreicht.

Es können weitere Muskeln beteiligt sein, die möglicherweise auch behandelt werden müssen.

In den Musculus biceps brachii wird an zwei Stellen injiziert, in alle anderen Muskeln an einer Stelle.

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Palpation festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion

unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen zu bestimmen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dysport sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach etwa 12–16 Wochen erneut behandelt; bei einigen Patienten trat jedoch eine länger andauernde Wirkung von bis zu 20 Wochen auf. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein. Klinische Verbesserungen können etwa eine Woche nach der Behandlung mit Dysport erwartet werden.

Untere Extremitäten

Dosierung

Dosierungen von bis zu 1.500 Einheiten können in einer einzelnen Behandlungssitzung intramuskulär verabreicht werden. Die exakte Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe und Anzahl der beteiligten Muskeln sowie Schweregrad der Spastik und ebenfalls das Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche und das Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen berücksichtigen. Allerdings sollte die Gesamtdosis 1.500 Einheiten nicht überschreiten.

Normalerweise sollte an einer einzelnen Injektionsstelle nicht mehr als 1 ml verabreicht werden.

Siehe unten stehende Tabelle

Art der Anwendung

Bei der Behandlung einer fokalen Spastik der unteren Extremitäten bei Erwachsenen wird Dysport in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung rekonstituiert, um eine Injektionslösung mit entweder 100 Einheiten pro ml, 200 Einheiten pro ml oder 500 Einheiten pro ml zu erhalten. Dysport wird durch intramuskuläre Injektion in die oben beschriebenen Muskeln verabreicht.

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Palpation festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen genau zu bestimmen.

Muskel	Empfohlene Dosis Dysport (Einheiten)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
Soleus	300–550	2–4
Gastrocnemius medialer Kopf	100–450	1–3
Gastrocnemius lateraler Kopf	100–450	1–3
Tibialis posterior	100–250	1–3
Flexor digitorum longus	50–200	1–2
Flexor digitorum brevis	50–200	1–2
Flexor hallucis longus	50–200	1–2
Flexor hallucis brevis	50–100	1–2

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dysport sollte, abhängig vom Wiederauftreten der klinischen Symptome, alle 12–16 Wochen wiederholt werden, gegebenenfalls länger, je nach Notwendigkeit, allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein.

Obere und untere Extremitäten

Wenn eine Behandlung der oberen und der unteren Extremitäten während derselben Behandlungssitzung notwendig ist, sollte die Dysport-Dosis, die in die einzelnen Extremitäten injiziert wird, individuell angepasst werden, ohne die Gesamtdosis von 1.500 Einheiten zu überschreiten.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Klinische Erfahrungen haben keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten gezeigt. Im Allgemeinen sollten ältere Patienten, aufgrund einer höheren Frequenz von Begleiterkrankungen sowie weiteren medikamentösen Therapien, beobachtet werden, um die Verträglichkeit von Dysport einzuschätzen.

Fokale Spastik bei Kindern, ab 2 Jahren und älter

Fokale Spastik der oberen Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

Dosierung

Die Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik, Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche, Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen und/oder Nebenwirkungen mit Botulinumtoxin in der Anamnese.

Die maximale Gesamtdosis Dysport, die pro Behandlungssitzung verabreicht wird, darf 16 Einheiten/kg bzw. gesamt 640 Einheiten für unilaterale Injektionen nicht überschreiten, je nachdem was niedriger ist. Bei bilateralen Injektionen darf die maximale Gesamtdosis 21 Einheiten/kg bzw. insgesamt 840 Einheiten pro Behandlungssitzung nicht überschreiten, je nachdem was niedriger ist.

Die verabreichte Gesamtdosis sollte zwischen den betroffenen spastischen Muskeln der oberen Extremitäten aufgeteilt werden. An einer einzelnen Injektionsstelle sollten nicht mehr als 0,5 ml Dysport verabreicht werden.

Die empfohlenen Dosierungen finden Sie in der nachfolgenden Tabelle.

Siehe oben stehende Tabelle

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Palpation festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen zu bestimmen.

Muskel	Empfohlener Dosisbereich pro Muskel pro obere Extremität (Einheiten/kg Körpergewicht)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
Brachialis	3–6	Bis zu 2
Brachioradialis	1,5–3	1
Biceps brachii	3–6	Bis zu 2
Pronator teres	1–2	1
Pronator quadratus	0,5–1	1
Flexor carpi radialis	2–4	Bis zu 2
Flexor carpi ulnaris	1,5–3	1
Flexor digitorum profundus	1–2	1
Flexor digitorum superficialis	1,5–3	Bis zu 4
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0,5–1	1
Adductor pollicis	0,5–1	1
Gesamtdosis	Bis zu 16 Einheiten/kg bei einer oberen Extremität (maximal 21 Einheiten/kg bei bilateralen Injektionen in beide obere Extremitäten)	

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dysport sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 16 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach 16–28 Wochen erneut behandelt; bei einigen Patienten trat jedoch eine länger andauernde Wirkung von 34 Wochen oder mehr auf. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein.

Fokale Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

Dosierung

Die Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik, Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche, Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen und/oder Nebenwirkungen mit Botulinumtoxin in der Anamnese.

Die maximale Gesamtdosis Dysport, die pro Behandlungssitzung verabreicht wird, darf 15 Einheiten/kg für unilaterale oder 30 Einheiten/kg für bilaterale Injektionen in die unteren Extremitäten nicht überschreiten. Zusätzlich darf die Gesamtdosis Dysport pro Behandlungssitzung 1.000 Einheiten oder 30 Einheiten/kg nicht überschreiten, je nachdem was niedriger ist. Die verabreichte Gesamtdosis sollte zwischen den betroffenen spastischen Muskeln der unteren Ex-

tremitäten aufgeteilt werden. Wenn möglich sollte die Dosis auf mehr als eine Injektionsstelle in den einzelnen Muskeln verteilt werden. An einer einzelnen Injektionsstelle sollten nicht mehr als 0,5 ml Dysport verabreicht werden. Die empfohlenen Dosierungen finden sich in der nachfolgenden Tabelle.

Siehe unten stehende Tabelle

Art der Anwendung

Bei der Behandlung einer Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese wird Dysport in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung rekonstituiert und durch intramuskuläre Injektion wie zuvor beschrieben verabreicht.

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Palpation festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen zu bestimmen.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dysport sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach etwa 16–22 Wochen erneut behandelt; bei einigen Patienten trat jedoch eine länger andauernde Wirkung von bis zu 28 Wochen auf. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein.

Muskel	Empfohlener Dosisbereich pro Muskel pro Bein (Einheiten/kg Körpergewicht)	Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel
Gastrocnemius	5 bis 15	bis zu 4
Soleus	4 bis 6	bis zu 2
Gesamtdosis	bis zu 15 Einheiten/kg/Bein	

Fokale Spastik der oberen Extremitäten und bei dynamischer Spitzfußstellung bei Patienten mit infantiler Zerebralparese

Dosierung

Wenn eine gleichzeitige Behandlung der oberen und unteren Extremitäten bei Patienten ab 2 Jahren notwendig ist, richtet sich die Dosierung nach der jeweiligen Indikation, also Behandlung der fokalen Spastik der oberen Extremitäten bzw. der dynamischen Spitzfußstellung bei infantiler Zerebralparese.

Die injizierte Dysport-Gesamtdosis darf 30 Einheiten/kg bzw. 1.000 Einheiten pro Behandlungssitzung, nicht überschreiten je nachdem was niedriger ist.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung der oberen und unteren Extremitäten sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 12-16 Wochen nach der vorhergehenden Injektion.

Der optimale Zeitpunkt einer nachfolgenden Behandlung richtet sich nach dem individuellen Fortschritt und Ansprechen auf die Therapie.

Art der Anwendung

Bei der Behandlung einer Spastik der oberen Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese wird Dysport in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung rekonstituiert und durch intramuskuläre Injektion wie oben beschrieben verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Dysport darf nicht angewendet werden bei

- nachgewiesener Überempfindlichkeit gegen *Clostridium botulinum* Toxin Typ A oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Infektionen an der Injektionsstelle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über Nebenwirkungen, für die eine sich von der Injektionsstelle ausbreitende Toxinwirkung verantwortlich gemacht wird, wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, können möglicherweise mit einer übermäßigen Schwächung der Muskulatur reagieren. Das Risiko für das Auftreten solcher Nebenwirkungen könnte reduziert werden, indem die minimal wirksame Dosis angewendet und die empfohlene Dosis nicht überschritten wird.

Nach Behandlung mit *Clostridium botulinum* Toxin Typ A oder B wurde sehr selten von Todesfällen berichtet, die vereinzelt mit Dysphagie und/oder Aspirationspneumonie (unter anderem Dyspnoe, Lungeninsuffizienz, Atemstillstand) assoziiert waren und/oder bei Patienten mit bedeutsamer Asthenie auftraten.

Bei Patienten mit Erkrankungen wie gestörter neuromuskulärer Übertragung, Schluck- und Atemschwierigkeiten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten solcher Wirkungen. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter fachärztlicher Kontrolle erfolgen und nur dann, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt.

Bei Patienten mit bestehenden Schluck- und Atemschwierigkeiten sollte Dysport mit Vorsicht angewendet werden, weil diese sich verstärken können, falls sich die Toxinwirkung zu den betreffenden Muskeln ausbreitet. Aspiration trat in seltenen Fällen auf und ist ein Risiko, wenn Patienten behandelt werden, die eine chronische Atemstörung haben.

Bei Patienten mit subklinischem oder klinischem Befund einer merklich gestörten neuromuskulären Übertragung (z. B. Myasthenia gravis) sollte Dysport nur mit Vorsicht und unter enger Überwachung angewendet werden. Diese Patienten können mit einer erhöhten Empfindlichkeit auf Substanzen wie Dysport reagieren, was zu einer übermäßigen Schwächung der Muskulatur führen kann.

Die empfohlene Dosierung und Häufigkeit der Anwendung von Dysport darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Der Patient und pflegende Personen sind darauf hinzuweisen, dass der ärztliche Notdienst sofort zu benachrichtigen ist, wenn Schluck-, Sprech- bzw. Atemstörungen auftreten.

Dysport ist ein Arzneimittel zur Behandlung der fokalen Spastik, das für die Anwendung als Teil eines integrierten Ansatzes zur Spastik-Behandlung vorgesehen ist.

Dysport sollte bei Patienten, die eine fixe Kontraktur entwickelt haben, nicht angewendet werden.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung erwachsener und besonders älterer Patienten mit fokaler Spastik der unteren Extremitäten, die ein erhöhtes Sturz-Risiko haben könnten. In placebokontrollierten klinischen Studien, in denen Patienten aufgrund fokaler Spastik der unteren Extremitäten behandelt wurden, traten Stürze in 6,3% und 3,7% der Patienten in der Dysport- beziehungsweise der Placebo-Gruppe auf.

Wechselhaftes klinisches Ansprechen, wie es bei Folgeinjektionen mit Dysport (und allen anderen Botulinumtoxinen) auftreten kann, ist möglicherweise auf unterschiedliches Vorgehen beim Rekonstituieren, die gewählten Injektionsintervalle, die injizierten Muskeln und eine geringfügig variierende Aktivität des Toxins, bedingt durch die verwendete biologische Testmethode, zurückzuführen.

Wie bei jeder intramuskulären Injektion, sollte Dysport bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder Infektionen bzw. Entzündungen an der geplanten Injektionsstelle nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Eine Durchstechflasche Dysport darf nur bei einem einzigen Patienten, während einer einzigen Behandlung angewendet werden. Nicht verwendetes Dysport muss, wie in Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung beschrieben, entsorgt werden. Bestimmte Vorsichtsmaßnahmen müssen bei der Zubereitung und Verabreichung des Produkts beachtet werden, wie auch bei der Inaktivierung und

Entsorgung von nicht verwendeter Injektionslösung (siehe Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung).

Dysport enthält eine geringe Menge Humanalbumin. Das Risiko einer Übertragung von viralen Infektionen kann nach Verwendung von menschlichem Blut oder Blutprodukten nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Antikörperbildung gegenüber *Clostridium botulinum* Toxin ist bei mit Dysport behandelten Patienten selten beobachtet worden. Klinisch können neutralisierende Antikörper durch eine deutliche Verminderung des Therapieerfolges und/oder die Notwendigkeit stetiger Dosiserhöhungen vermutet werden. Da das Risiko der Antikörperbildung bei höheren Dosen und kurzen Dosierungsintervallen ansteigt, sollte die minimal wirksame Dosis innerhalb größtmöglicher Therapieintervalle angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Dysport sollte nur bei Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung einer Spastik, die mit infantiler Zerebralparese assoziiert ist, eingesetzt werden. Berichte nach Markteinführung über eine mögliche Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen wurden bei Kindern und Jugendlichen mit Begleiterkrankungen, hauptsächlich mit infantiler Zerebralparese, sehr selten berichtet. Im Allgemeinen lag die Dosierung, die in diesen Fällen verwendet wurde, über der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.8).

Selten wurde bei Kindern mit schwerer Zerebralparese nach einer Behandlung mit Botulinumtoxin über Todesfälle berichtet, die bisweilen mit Aspirationspneumonie im Zusammenhang stehen, darunter auch nach nicht-zugelassener (off-label) Anwendung (z. B. im Nackenbereich). Äußerste Vorsicht ist bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ausgeprägten neurologischen Schwachzuständen, Dysphagie oder einer Vorgeschichte von Aspirationspneumonie bzw. Lungenerkrankung geboten. Die Behandlung von Patienten mit schlechtem zugrundeliegendem Gesundheitszustand sollte nur erfolgen, wenn eingeschätzt wird, dass der potentielle Nutzen für den einzelnen Patienten die Risiken überwiegt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von *Clostridium botulinum* Toxin kann durch Arzneimittel, die direkt oder indirekt die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z. B. Aminoglykoside; Curare-artige, nicht depolarisierende Blocker), theoretisch verstärkt werden. Solche Arzneimittel sollten bei mit *Clostridium botulinum* Toxin behandelten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt nur wenige Daten zur Anwendung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A beim Menschen während der Schwangerschaft. Abgesehen von hohen Dosen, die mütterliche Toxizität bewirken, lassen tierexperimentelle Studien nicht auf direkte oder indirekte

schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Dysport darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Es ist nicht bekannt, ob *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A während der Stillzeit kann daher nicht empfohlen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schwächung der Muskulatur und Ermüdung oder Sehstörungen sind mögliche Risiken, die, sofern sie auftreten, vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können aufgrund einer zu tief oder falsch platzierten Injektion von Dysport, die zu einer vorübergehenden Paralyse nahe liegender Muskelgruppen führen kann, auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Im Allgemeinen unterscheiden sich die beobachteten Nebenwirkungen bei den Indikationen. Bei allen Indikationen sind die häufigsten Nebenwirkungen nach der Behandlung allgemeines Schwächegefühl (Asthenie), Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung und Schmerzen/blauer Fleck an der Injektionsstelle. Diese Nebenwirkungen verschwinden üblicherweise innerhalb von wenigen Wochen der Behandlung. Über Nebenwirkungen, für die eine sich von der Injektionsstelle ausbreitende Toxinwirkung verantwortlich gemacht wird, wurde selten berichtet. Das Risiko für das Auftreten solcher unerwünschter Wirkungen kann reduziert werden, indem die minimal mögliche wirksame Dosis angewendet und die maximale empfohlene Dosis nicht überschritten wird.

Alle Indikationen

Während klinischer Studien trat bei ungefähr 25 % der mit Dysport behandelten Patienten eine unerwünschte Wirkung auf. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die aufgrund verschiedener Indikationen, einschließlich der nachfolgend im Einzelnen aufgeführten, behandelt wurden.

Siehe Tabelle 1

Zusätzlich wurde über folgende indikations-spezifische Nebenwirkungen berichtet.

Siehe Tabelle 2 bis Tabelle 7.

Tabelle 1:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Neuralgische Schulteramyotrophie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Pruritus
	Selten	Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Schmerzen/blauer Fleck an der Injektionsstelle

Tabelle 2:

Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Gesichtsparese
	Gelegentlich	Lähmung des siebten Hirnnerven
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Ptose
	Häufig	Doppeltsehen, trockenes Auge, Tränensekretion verstärkt
	Selten	Ophthalmoplegie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Augenlidödem
	Selten	Entropium

Tabelle 3:

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Gesichtsparese
Augenerkrankungen	Häufig	Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert
	Gelegentlich	Doppeltsehen, Ptose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dysphonie, Dyspnoe
	Selten	Aspiration
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Dysphagie, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Muskelschwäche
	Häufig	Nackenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, muskuloskelettale Steifigkeit
	Gelegentlich	Muskelatrophie, Kiefererkrankung

Die Dysphagie schien dosisabhängig zu sein und trat am häufigsten nach Injektion in den M. sternocleidomastoideus auf. Weiche Nahrung kann erforderlich sein bis die Symptome abklingen.

Tabelle 4:

Fokale Spastik bei Erwachsenen

Obere Extremitäten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Dysphagie*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Schwellung usw.), Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung

* Die Häufigkeit der Dysphagie wurde aus den gepoolten Daten der unverblindeten Studien abgeleitet. Dysphagie wurde in den doppelblinden Studien zur Indikation „Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen“ nicht beobachtet.

Tabelle 5:
Fokale Spastik bei Erwachsenen
Untere Extremitäten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Dysphagie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle (Schmerz, blauer Fleck, Ausschlag, Pruritus)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Sturz

Das Sicherheitsprofil von Dysport bei einer Gesamtdosis von bis zu 1.500 Einheiten war bei der gleichzeitigen Behandlung von oberen und unteren Extremitäten ähnlich zu dem bei der separaten Behandlung der oberen oder der unteren Extremitäten.

Tabelle 6:
Fokale Spastik bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren
Obere Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelschwäche, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Grippeähnliche Erkrankung, Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle (Ekzem, Bluterguss, Schmerz, Schwellung, Ausschlag)
	Gelegentlich	Asthenie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag

Tabelle 7:
Fokale Spastik bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren
Dynamische Spitzfußstellung bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle (z.B. Schmerz, Erythem, Schwellung usw.), Gangstörung, Ermüdung
	Gelegentlich	Asthenie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Sturz

Gleichzeitige Behandlung der oberen Extremitäten und der dynamischen Spitzfußstellung bei Patienten mit infantiler Zerebralparese

Es stehen keine Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien zur Verfügung. Auf Grundlage der verfügbaren Daten treten Nebenwirkungen bei einer Dosis bis 30 Einheiten/kg bzw. 1.000 Einheiten Gesamtdosis, je nachdem was niedriger ist, nicht häufiger auf als bei alleiniger Behandlung der oberen oder unteren Extremitäten.

Erfahrungen zur Sicherheit nach Markteinführung

Das Nebenwirkungsprofil, das dem Zulassungsinhaber seit Markteinführung übermittelt wurde, spiegelt die Pharmakologie des Produkts wider und entspricht dem während klinischer Studien beobachteten.

Siehe neben stehende Tabelle

Über Nebenwirkungen, für die eine sich von der Injektionsstelle ausbreitende Toxinwirkung verantwortlich gemacht wird (übermäßige Schwächung der Muskulatur, Dysphagie, Aspirationspneumonie, die tödlich sein können), wurde sehr selten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Exzessive Dosierungen können von der Injektionsstelle entfernte und ausgeprägte neuromuskuläre Lähmungen erzeugen. Bei Überdosierungen besteht ein erhöhtes Risiko, dass das Neurotoxin in die Blutbahn gelangt und zu Komplikationen führt, wie sie nach oralen Botulinum-Intoxikationen auftreten (z. B. Dysphagie und Dysphonie). Künstliche Beatmung kann erforderlich sein, wenn exzessive Dosen die Atemmuskeln lähmen. Es werden allgemeine unterstützende Maßnahmen empfohlen.

Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient auf Symptome übermäßiger Muskelschwäche oder Muskelparalyse medizinisch überwacht werden. Eine symptomatische Behandlung sollte, falls notwendig, durchgeführt werden.

Symptome der Überdosierung treten möglicherweise nicht sofort nach Injektion auf. Bei versehentlicher Überdosierung oder oraler Aufnahme sollte die Person über mehrere Wochen auf Anzeichen und Symptome übermäßiger Muskelschwäche oder Muskelparalyse medizinisch überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere peripher wirkende Muskelrelaxanzien
ATC-Code: M03AX21

Clostridium botulinum Toxin Typ A blockiert die cholinerge Übertragung an der motorischen Endplatte durch eine Unterbindung der Freisetzung von Acetylcholin. Der Wirkungsmechanismus des Neurotoxins umfasst zunächst eine spezifische und sättigbare Bindung an die extrazellulären Rezeptoren. Durch einen pinozytoseähnlichen, energieabhängigen Prozess wird das Neurotoxin dann ins Zellinnere (Internalisation des Toxins) aufgenommen. Im Zellinnern wirkt das Neurotoxin wahrscheinlich als Enzym auf eine zelluläre Komponente ein, deren Funktion in der Regulierung der Calcium-abhängigen Exozytose von Acetylcholin besteht. Die Nervenendigungen der motorischen Endplatte sprechen auf die Nervenimpulse nicht mehr an und es erfolgt keine Sekretion des Chemotransmitters (chemische Denervierung des Muskels). Nach Eindringen des Neurotoxins ins Zellinnere erfolgt wahrscheinlich eine enzymatische Zersetzung der Strukturen der motorischen Endplatte.

Die Wiederherstellung der Impulsübertragung erfolgt über die neu gebildeten Nervenendigungen und motorischen Endplat-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Pharynxödem, Atemprobleme)
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Hypästhesie

ten, die während der Regenerationsprozesse entstehen. Der Prozess der Neubildung von Nervenendigungen beginnt ca. 8 Wochen nach Toxinverabreichung. Diese Strukturen weichen anatomisch teilweise von den bisherigen ab, sind jedoch ausreichend funktionsfähig. Nach wiederholter Verabreichung des Neurotoxins werden die neu gebildeten Nervenendigungen und motorischen Endplatten erneut lädiert. Die Langzeitfolgen dieser kumulativen Schädigung sind nicht bekannt.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass *Clostridium botulinum* Toxin Typ A die cholinerge sympathische und parasympathische Impulsübertragung blockieren kann. Die Impulsleitung entlang der Nerven wird wahrscheinlich nicht beeinflusst. Das Neurotoxin hat keinen Einfluss auf die Funktion sensibler Nervenendigungen.

In vitro-Untersuchungen zeigen, dass *Clostridium botulinum* Toxin Typ A die Freisetzung anderer Neurotransmitter als Acetylcholin hemmen kann. Unbeeinflusst bleibt lediglich die purinerge und peptiderge Impulsübertragung.

Symptomatische Behandlung der fokalen Spastik bei Erwachsenen

Obere Extremitäten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dysport für die Behandlung der Spastik der oberen Extremitäten wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. In der Studie waren 238 Patienten (159 Dysport und 79 Placebo) mit Spastik der oberen Extremitäten eingeschlossen, bei denen ein Schlaganfall oder eine traumatische Hirnverletzung mindestens 6 Monate zurücklag.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der Muskeltonus der primären Ziel-Muskelgruppe (primary targeted muscle group, PTMG) in der 4. Woche, gemessen anhand der Modifizierten Ashworth-Skala (MAS) und der erste sekundäre Endpunkt war das globale Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA) zum Ansprechen auf die Behandlung. Die Hauptergebnisse, die in der 4. und der 12. Woche erzielt wurden, sind in Tabelle 8 dargestellt.

Um die Auswirkungen der Behandlung auf die funktionellen Einschränkungen zu untersuchen, wurden Bewertungen anhand der Disability Assessment Scale (DAS) durchgeführt. Die DAS-Werte der Responder für das eigentliche Ziel der Behandlung (intention-to-treat-, ITT-Population) sind unten dargestellt:

Behandlungsgruppe	4. Woche % Responder	12. Woche % Responder
Dysport 500 Einh.	50,0 n = 80 p = 0,13	41,3 n = 76 p = 0,11
Dysport 1.000 Einh.	62,0 n = 78 p = 0,0018	55,7 n = 76 p = 0,0004
Placebo	39,2 n = 79	32,9 n = 75

* In DAS eingeschlossene Bereiche sind Hygiene, Position der Extremitäten, Ankleiden und Schmerz.

Tabelle 8:

	4. Woche			12. Woche		
	Placebo (N = 79)	Dysport (500 Einh.) (N = 80)	Dysport (1.000 Einh.) (N = 79)	Placebo (N = 79)	Dysport (500 Einh.) (N = 80)	Dysport (1.000 Einh.) (N = 79)
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus der PTMG auf der MAS	-0,3	-1,2**	-1,4**	-0,1 n = 75	-0,7** n = 76	-0,8** n = 76
LS mittleres PGA zum Ansprechen auf die Behandlung	0,7	1,4*	1,8**	0,4 n = 75	0,5 n = 76	1,0* n = 76
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus der Handgelenksbeuger auf der MAS	-0,3 n = 54	-1,4** n = 57	-1,6** n = 58	-0,3 n = 52	-0,7* n = 54	-0,9* n = 56
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus der Fingerbeuger auf der MAS	-0,3 n = 70	-0,9* n = 66	-1,2** n = 73	-0,1 n = 67	-0,4* n = 62	-0,6* n = 70
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus der Ellenbogenbeuger auf der MAS	-0,3 n = 56	-1,0* n = 61	-1,2** n = 48	-0,3 n = 53	-0,7* n = 58	-0,8* n = 46
Mittlere Änderung von der Basislinie für den Muskeltonus des Schulterstreckers auf der MAS (1)	-0,4 n = 12	-0,6 n = 7	-0,7 n = 6	0,0 n = 12	-0,9 n = 7	0,0 n = 6

* p < 0,05; ** p < 0,0001;

LS = Least Square (kleinstes Quadrat)

(1) Aufgrund der niedrigen Frequenz in der Behandlungs- und Placebo-Gruppe wurden keine statistischen Prüfungen durchgeführt.

Sowohl 500 Einheiten als auch 1.000 Einheiten resultierten in statistisch signifikanten Verbesserungen in Winkel und Grad der Spastik, bewertet anhand der Tardieu-Skala in der 4. Woche in allen Muskelgruppen (Finger, Handgelenke oder Ellenbogenbeuger), verglichen mit Placebo. Verringerungen des Grades der Spastik waren auch in der 12. Woche signifikant für alle Muskelgruppen für 1.000 Einheiten, verglichen mit Placebo.

1.000 Einheiten Dysport verbesserten in der 4. Woche statistisch den aktiven Bewegungsbereich (active range of motion, AROM) um klinisch bedeutsame Spannen in Ellenbogen (+ 18,3 Grad), Handgelenk (+ 35,2 Grad) und Finger-Muskel (+ 11,8 Grad) während es keine Verbesserung in der Placebo-Gruppe gab. 500 Einheiten Dysport zeigten einen ähnlichen Nutzen auf den aktiven Bewegungsbereich der Finger-Muskeln.

Verbesserungen hinsichtlich einer Erleichterung des Anbringens einer Schiene durch den Probanden waren nach 4 und 12 Wochen statistisch signifikant größer bei den Behandlungsgruppen mit 500 Einheiten und 1.000 Einheiten gegenüber der Placebo-Gruppe.

In einer nachfolgenden unverblindeten Erweiterungstudie wurde die erneute Behandlung anhand der klinischen Bedürfnisse nach mindestens 12 Wochen festgelegt. Dosierungen von mehr als 1.000 Einheiten bis zu 1.500 Einheiten waren zulässig, wenn ebenfalls in die Schultermuskeln injiziert wurde. Patienten mit gleichzeitig bestehender Spastik der unteren Extremitäten konnten Injektionen von 500 Einheiten Dysport in die betroffenen unteren Extremitäten

erhalten, zusätzlich zu den 1.000 Einheiten in die oberen Extremitäten, mit einer Maximaldosis von 1.500 Einheiten. Nach wiederholter Verabreichung bleibt die Wirksamkeit von Dysport über den Beobachtungszeitraum von bis zu 1 Jahr erhalten. Die Bewertung erfolgt anhand von MAS (wie durch die Responder-Raten im Bereich von 75 % bis 80 % in der unverblindeten Studie im Vergleich zu 75 % in der placebokontrollierten Studie nachgewiesen) und globalem Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA) bei Injektion in die Muskeln der oberen Extremitäten. Die Wirkung von Dysport blieb ebenfalls erhalten oder verbesserte sich bezogen auf passive Funktion (Disability Assessment Scale, DAS), Spastik (Tardieu-Skala), AROM und Erleichterung des Anbringens einer Schiene.

Untere Extremitäten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dysport für die Behandlung der Spastik der unteren Extremitäten wurde in einer pivotalen randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. In der Studie waren 385 Patienten (255 mit Dysport und 130 mit Placebo behandelte Patienten) mit Spastik der unteren Extremitäten nach einem Schlaganfall oder einer Hirnverletzung eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war der für das Sprunggelenk bewertete Wert auf der Modifizierten Ashworth-Skala (MAS).

Das Gesamtvolumen von 7,5 ml entweder Dysport 1.000 Einheiten (N = 127), Dysport 1.500 Einheiten (N = 128) oder Placebo (N = 128) wurde zwischen den Muskeln Gastrocnemius und Soleus sowie mindestens einem weiteren distalen oder proximalen Muskel der unteren Extremitäten entsprechend der klinischen Einordnung aufgeteilt.

Bei der Bewertung des Sprunggelenks bei gestrecktem Knie (alle Plantarflexoren involviert) anhand von MAS wurde eine statistisch signifikante Verbesserung für 1.500 Einheiten beobachtet. Bei der Bewertung des Sprunggelenks bei gebeugtem Knie (alle Plantarflexoren außer Gastrocnemius involviert) anhand von MAS wurde eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl für 1.000 Einheiten als auch für 1.500 Einheiten beobachtet.

Verbesserungen bei der Spastik des Sprunggelenks wurden ebenfalls bei Verwendung der Tardieu-Skala (TS) nachgewiesen, mit signifikanten Verbesserungen im Schweregrad der Spastik, die sowohl bei Dosierungen von 1.000 Einheiten als auch bei 1.500 Einheiten beobachtet wurden. Die Dysport Behandlung war bei beiden Dosierungen auch mit einer statistisch signifikanten klinischen Verbesserung, gemessen anhand des Werts für das globale Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA), verbunden.

Nach dem Abschluss dieser Studie traten 345 Patienten in eine unverblindete Erweiterungsstudie ein, in der die erneute Behandlung mit Dysport 1.000 Einheiten oder 1.500 Einheiten anhand der klinischen Bedürfnisse festgelegt wurde. Patienten mit gleichzeitig bestehender Spastik der oberen Extremitäten konnten Injektionen von 500 Einheiten Dysport in die betroffenen oberen Extremitäten erhalten, zusätzlich zu den 1.000 Einheiten in die unteren Extremitäten, mit einer Maximaldosis von 1.500 Einheiten. Verbesserungen bei den Wirksamkeits-Parametern (MAS, PGA, TS), die nach 4 Wochen doppelblinder Behandlung mit Dysport in den unteren Extremitäten erkennbar waren, verbesserten sich kontinuierlich während der erneuten Behandlungen. Verbesserungen der Geschwindigkeit beim Gehen traten nach einer einzelnen Behandlung in der doppelblinden Studie nicht auf, wurden allerdings nach erneuten Behandlungen beobachtet.

Fokale Spastik der oberen Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dysport zur Behandlung der Spastik der oberen Extremität bei Kindern wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten Studie untersucht. In dieser Studie wurden Dosen von 8 Einheiten/kg und 16 Einheiten/kg in der ausgewählten oberen Extremität mit einer Niedrigdosis-Kontrollgruppe mit 2 Einheiten/kg verglichen. In der Studie wurden insgesamt 212 Patienten (sowohl mit Botulinumtoxin vorbehandelt als auch nicht vorbehandelt) mit Spastik der oberen Extremitäten aufgrund einer Zerebralparese (MAS ≥ 2 in der PTMG) randomisiert.

Nach der Erstbehandlung konnten bis zu 3 weitere Dysport-Behandlungen mit geplanten Dosen von entweder 8 Einheiten/kg oder 16 Einheiten/kg durchgeführt werden, wobei der Prüfarzt entscheiden konnte, die Dosis zu erhöhen oder zu verringern (ohne jedoch 16 Einheiten/kg zu überschreiten).

Die Dysport-Gesamtdosis wurde intramuskulär in die betroffenen Muskeln der oberen

Extremität injiziert, welche die PTMG der Ellbogenbeuger oder Handgelenksbeuger sowie andere Muskeln der oberen Extremitäten entsprechend des Erkrankungsbilds enthielten. An einer einzelnen Injektionsstelle durften nicht mehr als 0,5 ml verabreicht werden. Jedoch war mehr als eine Injektionsstelle pro Muskel erlaubt.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die mittlere Änderung der MAS in der PTMG in Woche 6 im Vergleich zu Baseline. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren der mittlere PGA-Wert und der mittlere Wert für die Zielerreichung (Goal Attainment Scale, GAS) in Woche 6.

Siehe Tabelle 9

Anhand der Tardieu Skala wurde eine Verbesserung der Spastik der PTMG der Ellbogenbeuger und Handgelenksbeuger beobachtet.

Der Stoppwinkel (Catch, Xv3) war für den Ellbogenbeuger in der Dysport-Gruppe mit 8 Einheiten/kg und 16 Einheiten/kg in Woche 6 und Woche 16 signifikant verbessert im Vergleich zu 2 Einheiten/kg-Dosis. Der Grad der Spastik (Y) war in der Dysport-

Gruppe mit 16 Einheiten/kg in Woche 6 und Woche 16 statistisch signifikant, nicht jedoch für Dysport 8 Einheiten/kg.

Der Stoppwinkel (Catch, Xv3) für den Handgelenksbeuger und der Grad der Spastik (Y) war in der Dysport-Gruppe mit 16 Einheiten/kg in Woche 6 signifikant verbessert, nicht jedoch in Woche 16. Für die Dysport-Dosis von 8 Einheiten/kg wurde kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich zu Dysport 2 Einheiten/kg gezeigt.

Die Ergebnisse des primären und sekundären Endpunkts wurden zusätzlich durch positive Ergebnisse in der Lebensqualität (Modul zur Zerebralparese des Paediatric Quality of Life Inventory) unterstützt.

Im ersten Behandlungszyklus hatten die meisten Dysport-Patienten nach 28 Wochen eine nachfolgende Behandlungssitzung (62,3 % in der Dysport 8 Einheiten/kg-Gruppe und 61,4 % in der 16 Einheiten/kg-Gruppe). Bei mehr als 24 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen war bis Woche 34 noch keine Wiederbehandlung erforderlich.

Tabelle 9:

Änderung der MAS vs. Baseline in Woche 6 und Woche 16 in der PTMG und PGA und GAS in Woche 6 und Woche 16 – erster Behandlungszyklus (randomisierte Gruppe)

	Dysport 2 U/kg (N = 71)	Dysport 8 U/kg (N = 70)	Dysport 16 U/kg (N = 71)
PTMG MAS-Wert			
Woche 6			
LS mittlere Änderung (95 % CI)	-1,4 (-1,7, -1,2)	-1,9 (-2,1, -1,6)	-2,2 (-2,4, -2,0)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		-0,4 (-0,8, -0,1)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-Wert		0,0093	< 0,0001
Woche 16			
LS mittlere Änderung (95 % CI)	-0,9 (-1,2, -0,7)	-1,3 (-1,5, -1,0)	-1,5 (-1,7, -1,2)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		-0,3 (-0,7, 0,0)	-0,8 (-1,1, -0,5)
p-Wert		0,0573	0,0008
MAS Responder, Woche 6			
Verbesserung ≥ 1			
Anzahl Patienten (%)	56 (78,9)	61 (87,1)	66 (93,0)
Odds Ratio vs. 2 U/kg (95 % CI)		1,7 (0,7, 4,2)	4,6 (1,4, 15,4)
p-Wert		0,2801	0,0132
Verbesserung ≥ 2			
Anzahl Patienten (%)	32 (45,1)	47 (67,1)	55 (77,5)
Odds Ratio vs. 2 U/kg (95 % CI)		2,4 (1,2, 4,8)	4,3 (2,0, 9,0)
p-Wert		0,0129	0,0001
Verbesserung ≥ 3			
Anzahl Patienten (%)	14 (19,7)	25 (35,7)	35 (49,3)
Odds Ratio vs. 2 U/kg (95 % CI)		2,3 (1,1, 5,1)	4,2 (1,9, 9,0)
p-Wert		0,0326	0,0003
PGA-Wert			
Woche 6			
LS Mittelwert (95 % CI)	1,6 (1,4, 1,9)	2,0 (1,7, 2,2)	2,0 (1,7, 2,2)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		0,3 (0,0, 0,7)	0,3 (0,0, 0,7)
p-Wert		0,0445	0,0447
Woche 16			
LS Mittelwert (95 % CI)	1,6 (1,3, 1,8)	1,5 (1,3, 1,8)	1,7 (1,5, 2,0)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		-0,1 (-0,4, 0,3)	0,2 (-0,2, 0,5)
p-Wert		0,7797	0,3880

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Symptomatische Behandlung der fokalen Spastik der unteren Extremitäten bei Kindern ab 2 Jahren

Eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie (Y-55-52120-141) wurde bei Kindern mit dynamischer Spitzfußstellung (Equinovalgus-Deformität) aufgrund einer Spastik durch Zerebralparese durchgeführt. Insgesamt wurden 235 Patienten (sowohl mit Botulinumtoxin vorbehandelt als auch nicht vorbehandelt) mit einem Grad von 2 oder höher auf der Modifizierten Ashworth-Skala (MAS) eingeschlossen, um 10 Einheiten Dysport/kg/Bein, 15 Einheiten Dysport/kg/Bein oder Placebo zu erhalten. 41 % der Patienten wurden bilateral behandelt, was eine Gesamtdosis Dysport von entweder 20 Einheiten/kg oder 30 Einheiten/kg ergab. Die primäre Wirksamkeitsvariable war die mittlere Änderung von der Basislinie auf der MAS für die Plantarflexoren des oberen Sprunggelenks in der 4. Woche. Sekundäre Wirksamkeitsvariablen waren die durchschnittlichen Werte für das globale Arzturteil (Physician Global Assessment, PGA) und den Zielerreichungsgrad (Goal Attainment Scaling, GAS) in der 4. Woche. Die Patienten wurden nach der Behandlung für mindestens 12 Wochen bis zu maximal 28 Wochen nachverfolgt. Nach Abschluss dieser Studie wurde den Patienten der Eintritt in eine unverblindete Erweiterungsstudie (Y-55-52120-147) angeboten.

Siehe Tabelle 10

Bewertet anhand der Tardieu-Skala wurde eine Verbesserung der Spastik der Plantarflexoren des oberen Sprunggelenks beobachtet. Der Grad der Spastik (Y) war in beiden Dysport Behandlungsgruppen, sowohl für 10 Einheiten/kg/Bein als auch für 15 Einheiten/kg/Bein, in der 4. und der 12. Woche gegenüber Placebo statistisch signifikant verbessert. Der Stoppwinkel (Catch, Xv3) war signifikant verbessert für die Dysport-Gruppe mit 10 Einheiten/kg/Bein in der 12. Woche sowie für die Dysport-Gruppe mit 15 Einheiten/kg/Bein in der 4. und der 12. Woche.

Beide Dysport Behandlungsgruppen, 10 Einheiten/kg/Bein und 15 Einheiten/kg/Bein, zeigten eine signifikante Verbesserung gegenüber der Basislinie beim Gesamtwert auf der Ganganalyse-Skala (Observational Gait Scale, OGS) in der 4. Woche verglichen mit Placebo. Weiterhin sprach ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten auf die Behandlung (Responder) hinsichtlich des initialen Fußkontakts auf der OGS in der 4. und der 12. Woche an.

Eltern füllten das Modul zum spezifischen Befinden bei Zerebralparese aus dem Inventar zur Pädiatrischen Lebensqualität (Paediatric Quality of Life Inventory) aus. Dabei gab es eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber der Basislinie hinsichtlich der Ermüdung in der 12. Woche in den Dysport Behandlungsgruppen 10 Einheiten/kg/Bein und 15 Einheiten/kg/Bein gegenüber Placebo. In den anderen Unterskalen wurden keine weiteren statistisch signifikanten Verbesserungen beobachtet.

Nach dem Abschluss dieser Studie traten 216 Patienten in eine unverblindete Studie

Fortsetzung Tabelle 9

	Dysport 2 U/kg (N = 71)	Dysport 8 U/kg (N = 70)	Dysport 16 U/kg (N = 71)
Gesamter GAS-Wert [a] Woche 6			
LS Mittelwert (95 % CI)	51,2 (48,8, 53,6)	51,4 (48,9, 53,8)	52,3 (49,8, 54,7)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		0,2 (-3,2, 3,5)	1,1 (-2,2, 4,4)
p-Wert		0,9255	0,5150
Woche 16			
LS Mittelwert (95 % CI)	53,3 (50,6, 56,1)	52,8 (50,1, 55,6)	54,6 (51,8, 57,4)
Unterschied zu 2 U/kg (95 % CI)		-0,5 (-4,3, 3,3)	1,3 (-2,5, 5,0)
p-Wert		0,7862	0,5039

LS = least square (kleinstes Quadrat)

U = Einheiten

PTMG: primäre Zielmuskelgruppe (primary target muscle group – Ellbogenbeuger oder Handgelenksbeuger)

[a] Der GAS-Wert misst den Fortschritt in Bezug auf die Ziele, die bei Baseline aus einer Liste von zwölf Kategorien ausgewählt wurden. Die vier am häufigsten gewählten primären Ziele waren Reichweite, Greifen und Loslassen, Verwendung der Extremität als unterstützende Hand zur Stabilisierung, verstärkte Einbeziehung des betroffenen Arms in alltägliche Aktivitäten.

Tabelle 10:

MAS-Änderung von der Basislinie in der 4. und der 12. Woche, PGA und GAS in der 4. und der 12. Woche (ITT (intention-to-treat)-Population)

Parameter	Placebo (N = 77)	Dysport	
		10 Einh./kg/Bein (N = 79)	15 Einh./kg/Bein (N = 79)
LS mittlere Änderung von der Basislinie für den MAS Wert der Plantarflexoren des oberen Sprunggelenks			
4. Woche	-0,5	-0,9**	-1,0***
12. Woche	-0,5	-0,8*	-1,0***
LS durchschnittlicher Wert für PGA zum Ansprechen auf die Behandlung			
4. Woche	0,7	1,5***	1,5***
12. Woche	0,4	0,8*	1,0**
LS durchschnittlicher GAS Wert [a]			
4. Woche	46,2	51,5***	50,9**
12. Woche	45,9	52,5***	50,5*

* p ≤ 0,05; **p ≤ 0,003; ***p ≤ 0,0006 verglichen mit Placebo;

LS = least square (kleinstes Quadrat)

[a] Der GAS Wert misst den Fortschritt in Bezug auf die Ziele, die an der Basislinie aus einer Liste von zwölf Kategorien ausgewählt wurden. Die fünf am häufigsten gewählten Ziele waren ein verbessertes Gehmuster (70,2 %), verbessertes Gleichgewicht (32,3 %), verringerte Häufigkeit von Stürzen (31,1 %), verringerte Häufigkeit zu stolpern (19,6 %) und verbesserte Ausdauer (17,0 %).

(Y 55 52120-147) ein, wo sie eine erneute Behandlung basierend auf dem klinischen Bedarf erhalten konnten. Es war zulässig, sowohl in distale (Gastrocnemius, Soleus und Tibialis posterior) als auch in proximale (ischocrurale Muskeln und Hüftadduktoren) Muskeln zu injizieren, einschließlich kombinierte Injektionen. Die Wirksamkeit wurde über wiederholte Behandlungen und einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr beobachtet, bewertet anhand von MAS, PGA und GAS.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakologischen Effekte, die nach oraler und parenteraler Verabreichung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A beim Menschen beobachtet werden, zeigen,

dass das Neurotoxin aus dem Gastrointestinaltrakt und Muskelgewebe umfangreich absorbiert wird.

Die hinreichenden pharmakokinetischen Untersuchungen am Tier sind dadurch erschwert, dass das Neurotoxin eine hohe Wirkpotenz entwickelt, die anzuwendenden Dosen sehr klein sind und die Markierung des Neurotoxins zur Erzeugung einer ausreichend hohen spezifischen Aktivität sehr schwer ist.

Untersuchungen zu Dosis/Zeit/Wirkungsbeziehungen an Affen zeigten, dass die Wirkung bei niedriger Dosierung mit einer Latenz von 2 bis 3 Tagen nach Injektion auftrat. Die Wirkdauer schwankte zwischen 2 Wochen und 8 Monaten. Ähnliche Dosis/

Zeit/Wirkungsbeziehungen wurden auch am Menschen beobachtet.

Das Neurotoxin diffundiert von der Injektionsstelle in das benachbarte Gewebe. Der Umfang der Diffusion ist von den anatomischen Gegebenheiten (Aponeurosen und Faszien stellen ein mechanisches Hindernis dar), vom Injektionsvolumen und von der Dosis abhängig (je größer das Injektionsvolumen und je höher die Dosis, desto ausgeprägter und häufiger sind die unerwünschten Wirkungen, die aus der Toxinverbreitung resultieren).

Das Neurotoxin, das in die Nervenfortsätze der motorischen Nervenzellen aufgenommen wird, wird intraaxonal retrograd transportiert. Radioaktiv markiertes Material wurde im Soma der Motoneurone im Rückenmark nachgewiesen, aber ohne funktionelle Aktivität des Materials. Dagegen konnte das Neurotoxin nicht in den sensiblen Nervenfasern gefunden werden.

Autoradiographische Untersuchungen unter Anwendung des ¹²⁵I markierten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A zeigten, dass die Radioaktivität nach Verabreichung niedrigerer Dosen des Neurotoxins auf die motorischen Endplatten an bzw. in der Nähe der Injektionsstelle beschränkt ist. Höhere Dosen führten zur breiteren Verteilung des Neurotoxins mit darauf folgender Paralyse von Muskeln, die von der Injektionsstelle entfernt lagen.

Untersuchungen zum Metabolismus und zur Ausscheidung des Neurotoxins liegen nicht vor. Es wird angenommen, dass das Neurotoxin möglicherweise durch extra- und intrazelluläre Proteolyse abgebaut wird. Es wird vermutet, dass die durch Proteolyse im Zellinneren entstandenen Aminosäuren in den eigenen Aminosäuren-Pool aufgenommen werden könnten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine chronische Toxizitätsstudie, die an Ratten mit bis zu 12 Einheiten/Tier durchgeführt wurde, ergab keine Anzeichen für eine systemische Toxizität.

Studien zur Reproduktionstoxizität an trächtigen Ratten und Kaninchen, bei denen jeweils täglich *Clostridium botulinum* Toxin Typ A in Dosen bis zu 79 Einheiten/kg und 42 Einheiten/kg intramuskulär angewendet wurde, ergaben keine embryonale/fetale Toxizität. Bei höheren Dosen trat bei beiden Spezies eine schwere mütterliche Toxizität auf, die mit ausbleibender embryonaler Einnistung verbunden war. *Clostridium botulinum* Toxin Typ A zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen teratogene Eigenschaften; auch in prä- und postnatalen Studien wurden bei Ratten in der F1-Generation keine Effekte beobachtet. Die Fertilität war bei männlichen und weiblichen Tieren aufgrund eingeschränkter Paarung vermindert, was bei hohen Dosen auf die Muskelparalyse zurückzuführen ist.

In einer Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten, in der *Clostridium botulinum* Toxin Typ A vom Zeitpunkt der Entwöhnung am 21. postnatalen Tag wöchentlich über 10 Wochen injiziert wurde (kumulierte Gesamtdosen von bis zu 75,1 Einheiten/kg entsprechend der

bis zu 2,5-fachen Maximaldosis bei Kindern von 30 Einheiten/kg), was einer Altersspanne beim Menschen von 2 Jahren bis ins junge Erwachsenenalter entspricht, zeigten sich keine unerwünschten Effekte auf postnatales Wachstum (einschließlich des Skeletts), reproduktive und neurologische Entwicklung sowie keine Verhaltensänderungen.

Effekte in Tierstudien zur Reproduktions-, juvenilen und chronischen Toxizität waren überwiegend auf die mit der Wirkung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A zusammenhängenden Änderungen am injizierten Muskel begrenzt. An Kaninchenaugen wurde nach Anwendung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A keine Reizung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanalbumin und Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 Auflösungsvorschrift aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es sind keine Kompatibilitätsstudien mit anderen Arzneimitteln, außer den unter Abschnitt 4.2 Auflösungsvorschrift genannten, durchgeführt worden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Pulvers im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung: Nach Rekonstitution wurde die Haltbarkeit bei 2 °C–8 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Injektionslösung sofort angewendet werden. Wenn sie nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Lagerung verantwortlich, die nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C betragen sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Gebrauchsfertige Injektionslösung bei 2 °C–8 °C maximal 24 Stunden aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe mit Plastikabdeckung.

Dysport 300 Einheiten: Originalpackung mit 1 oder 2 Durchstechflaschen, Bündelpackung mit 6 x 1 Durchstechflasche.

Dysport 500 Einheiten: Originalpackung mit 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen, Bündelpackung mit 6 x 1 Durchstechflasche, Klinikpackung mit 6 oder 12 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2 Auflösungsvorschrift.

Beseitigung

Clostridium botulinum Toxin ist sehr empfindlich gegenüber Hitze und Chemikalien.

Verschüttetes Dysport-Pulver muss mit einem saugfähigen Tuch, das mit verdünnter Hypochlorit-Lösung (1 % freies Chlor) getränkt wurde, aufgewischt werden. Verschüttete Dysport-Injektionslösung muss mit einem trockenen, saugfähigen Tuch aufgewischt werden.

Die verunreinigten Oberflächen sollten mit einem saugfähigen Tuch, das mit verdünnter Hypochlorit-Lösung (1 % freies Chlor) getränkt wurde, gereinigt und anschließend trockengerieben werden.

Falls eine Durchstechflasche zerbrochen ist, sollten die Glasscherben vorsichtig gesammelt und das Pulver bzw. die Flüssigkeit wie oben angegeben aufgewischt werden, wobei Hautverletzungen vermieden werden müssen.

Nach Hautkontakt mit dem Produkt muss die betroffene Hautfläche mit reichlich Wasser gewaschen werden.

Nach Augenkontakt mit dem Produkt muss das betroffene Auge 15 Minuten mit viel Wasser oder steriler isotoner Natriumchloridlösung gespült werden.

Im Fall einer Verletzung des Anwenders (durch Schnitt oder Injektion) muss die betroffene Hautfläche mit reichlich Wasser gewaschen werden. Abhängig von der injizierten Dosis sollten entsprechende medizinische Maßnahmen ergriffen werden.

Empfehlungen für die Beseitigung der kontaminierten Gegenstände

Injektionsnadeln, Injektionsspritzen und Durchstechflaschen – die nicht geleert werden sollten – müssen in einen geeigneten Behälter, der nach Gebrauch der Müllverbrennung zugeführt wird, entsorgt werden. Kontaminierte Materialien (saugfähige Tücher, Handschuhe, Glasscherben) sollten in einem für spitze Gegenstände geeigneten Behälter der Müllverbrennung zugeführt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

8. ZULASSUNGSNUMMER

Dysport 300 Einheiten: 81122.00.00
Dysport 500 Einheiten: 50586.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Dysport 300 Einheiten: 03. April 2012
Dysport 500 Einheiten: 04. Juni 2002

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

Dezember 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt