



Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar

**Langzeitbeobachtung der Therapie
orofazialer Dystonien (Blepharospasmus / Meige-Syndrom)
mit Botulinumtoxin Typ A**

Christoph Dominic Huber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger
2. Prof. Dr. Bernhard Hemmer

Die Dissertation wurde am 14.11.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.12.2018 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeiner Hintergrund.....	1
1.2	Definition	1
1.2.1	Dystonie	1
1.2.2	Blepharospasmus / Meige-Syndrom	2
1.3	Epidemiologie.....	3
1.4	Ätiologie	3
1.5	Klinisches Bild	4
1.6	Therapie.....	6
1.6.1	Ziel der Behandlung	6
1.6.2	Botulinumtoxin	6
1.6.3	Oral-medikamentöse Therapie.....	10
1.6.4	Andere Therapieverfahren	10
1.7	Fragestellung / Ziel der Arbeit	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Patienten	13
2.2	Erfasste Kenngrößen	14
2.3	Zielvariablen und ihre Auswertung	17
3	Ergebnisse	22
3.1	Patientenkollektiv	22
3.1.1	Diagnoseverteilung	22
3.1.2	Verteilung der Geschlechter.....	23
3.1.3	Alter bei Erstmanifestation	24
3.1.4	Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung	24
3.1.5	Zeit zwischen Symptombeginn und Therapie	25
3.1.6	Vorbehandlung.....	26
3.1.7	Konversion zum Meige-Syndrom	27
3.2	Therapie	28
3.2.1	Therapieerfahrung	28
3.2.2	Gesamtdosis, Behandlungsabstände und subjektive Wirkdauer	30
3.2.3	Therapieabbruch.....	33

3.2.4	Nebenwirkungen	35
3.2.5	Antikörperbildung	36
3.2.6	Einfluss der Verdünnung.....	37
3.2.7	Wirkung.....	37
4	Diskussion	39
4.1	Patientenkollektiv	39
4.1.1	Übersicht	39
4.1.2	Diagnoseverteilung	40
4.1.3	Geschlechterverteilung und Erstmanifestationsalter	40
4.1.4	Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnose / Therapie	41
4.1.5	Konversion zum Meige-Syndrom	41
4.2	Therapie	42
4.2.1	Übersicht und Therapieerfahrung	42
4.2.2	Gesamtdosis und Dosisverlauf	43
4.2.3	Behandlungsabstand und Wirkdauer	45
4.2.4	Therapieabbruch	46
4.2.5	Nebenwirkungen	47
4.2.6	Antikörperbildung	48
4.2.7	Einfluss der Verdünnung.....	49
4.2.8	Gesamtwirkung	49
4.3	Methodenkritik.....	50
4.4	Fazit / Ausblick	51
5	Zusammenfassung.....	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Danksagung.....	60

Abkürzungsverzeichnis

Abo/A	AbobotulinumtoxinA
ACh	Acetylcholin
BoNT	Botulinumtoxin
BoNT/A	Botulinumtoxin Typ A
DBS	Tiefe Hirnstimulation
EDB	Extensor-digitorum-brevis
Inco/A	IncobotulinumtoxinA
kDa	Kilodalton
MRI	Klinikum rechts der Isar
MU	Mouse Units
NaCl	Natriumchlorid
Ona/A	OnabotulinumtoxinA
SD	Standardabweichung

1 Einleitung

1.1 Allgemeiner Hintergrund

Für die lokale Injektionstherapie der fokalen Dystonie im Gesicht (Blepharospasmus / Meige-Syndrom) sind derzeit drei verschiedene Botulinumtoxin-A (BoNT/A)-Präparate zugelassen: AbobotulinumtoxinA (Abo/A), OnabotulinumtoxinA (Ona/A) und IncobotulinumtoxinA (Inco/A). Alle kommen aufgrund einer guten Evidenzlage hinsichtlich Wirkung und Sicherheit im klinischen Alltag zum Einsatz (Hellman & Torres-Russotto 2015).

Die vorliegende Arbeit untersucht in diesem Zusammenhang die zwei am häufigsten und am längsten in der Neurologie eingesetzten BoNT/A-Präparate, Abo/A und Ona/A (Orsini et al. 2015).

Die Ambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar (MRI) war eines der ersten Behandlungszentren in Deutschland, an denen eine Therapie mit BoNT/A bei fokaler Dystonie durchgeführt wurde und ist bundesweit eines der größten Behandlungszentren dieser Art. Mittlerweile liegen Behandlungsdaten aus einem Zeitraum von 26 Jahren vor, deren Auswertung einen wertvollen Beitrag zu aktuellen Diskussionen und ungelösten Fragestellungen verspricht.

1.2 Definition

1.2.1 Dystonie

Unter dem Krankheitsbild der Dystonie versteht man eine Bewegungsstörung, die durch anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen charakterisiert ist (Albanese et al. 2013). Diese verursachen beim Patienten abnormale, meist

repetitive Bewegungen bzw. Haltungen, die ein typisches, drehendes Muster vorweisen und von Tremor begleitet sein können (Albanese et al. 2013).

Je nach Lokalisation und Ausbreitungsmuster der Symptomatik werden nach Albanese et al. verschiedene Dystonieformen unterschieden:

Bei der fokalen Dystonie ist nur eine Körperregion von den unwillkürlichen Bewegungen betroffen (z.B. die Augen beim Blepharospasmus oder der Hals bei der zervikalen Dystonie).

Bei der segmentalen Dystonie sind zwei oder mehr benachbarte Körperregionen beteiligt. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Meige-Syndrom (= orofaziale Dystonie).

Weitere Formen sind die multifokale Dystonie (mindestens zwei nicht-benachbarte Körperregionen betroffen), die generalisierte Dystonie (Rumpf sowie mindestens zwei Stellen betroffen) sowie die Hemidystonie (mehrere auf eine Körperseite beschränkte Regionen betroffen) (Albanese et al. 2013).

1.2.2 Blepharospasmus / Meige-Syndrom

Der (essentielle) Blepharospasmus als Unterform der fokalen Dystonie ist gekennzeichnet durch einen übermäßigen und unwillkürlichen Schluss der Augenlider, welcher typischerweise auf einer Verkrampfung des Musculus orbicularis oculi basiert (Hallett 2002). Somit kommt es zu einem unkontrollierten Blinzelzwang, der im schlimmsten Falle bis zu einer funktionellen Blindheit führt und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen kann (Reimer et al. 2005). Eine vorherrschende Überaktivität der palpebralen Anteile des Augenringmuskels führt zu einer eher tonischen Form des Blepharospasmus (Ferrazzano et al. 2015).

Wenn neben der Augenregion zusätzlich die untere Gesichtshälfte bzw. die Kiefermuskulatur von derartigen Verkrampfungen betroffen ist, so spricht man von einem Meige-Syndrom (Mauriello et al. 1996).

1.3 Epidemiologie

Die tatsächliche Prävalenz der fokalen Dystonien ist schwierig zu ermitteln, da viele Patienten aufgrund der bei zu Beginn oftmals milden Symptomatik keine entsprechende Diagnose erhalten (Castelon Konkiewitz et al. 2002).

Die Prävalenz des (essentiellen) Blepharospasmus wird auf ca. 16-133 Fälle pro 1.000.000 Einwohner geschätzt (Defazio & Livrea 2002). Die Prävalenz des Meige-Syndroms liegt bei etwa 7 pro 100.000 Einwohner (Nutt et al. 1988).

Das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Frauen sind hierbei deutlich häufiger betroffen (Jankovic & Ford 1983).

1.4 Ätiologie

Die genaue Ursache der fokalen Dystonie im Gesicht ist bisher nicht abschließend geklärt (Grandas et al. 1988).

Früher wurde die Dystonie vorwiegend als eine Erkrankung der Basalganglien betrachtet, womit beispielsweise die Beobachtung einer verminderten Dopaminbindung im Striatum beim Blepharospasmus in einzelnen Studien gut vereinbar schien (Valls-Sole & Defazio 2016).

Mittlerweile hat sich zunehmend das Konzept einer Netzwerkerkrankung durchgesetzt, in der neben den Basalganglien weitere Hirnregionen (z.B. Thalamus, Hirnstamm, Kleinhirn) involviert sind (Prudente et al. 2014). Dies wird möglicherweise durch die Beobachtung gestützt, dass auch Läsionen dieser Hirnregionen einen Blepharospasmus im Sinne einer sekundären Dystonie verursachen können (Khooshnoodi et al. 2013).

Als Grundprinzipien in der Pathophysiologie der Dystonie wurden ein Verlust der Inhibition, sensorische Dysfunktion sowie eine gestörte Plastizität identifiziert (Quartarone & Hallett 2013). In diesem Zusammenhang sind sowohl motorische Erscheinungsformen als auch nicht-motorische Manifestationen (z.B. psychiatrische Auffälligkeiten, milde kognitive oder sensorische Defizite) als Folge jener Netzwerk-Funktionsstörung möglich (Defazio et al. 2017).

In der aktuellen Literatur werden verschiedene Faktoren diskutiert, die den Ausbruch der Erkrankung begünstigen. Man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus, bei welchem neben genetischen Ursachen auch diverse Umwelteinflüsse als mögliche Risikofaktoren in Betracht gezogen werden (Defazio & Gigante 2013; Hallett 2002). So stellt beispielsweise die Sonneneinstrahlung einen Risikofaktor für die Entstehung eines Blepharospasmus bei vorhandener Prädisposition dar (Molloy et al. 2016).

Um keine fälschlichen Rückschlüsse auf eine scheinbare Genese der Erkrankung zu ziehen, wurde die Unterteilung der Dystonien in „primär“ und „sekundär“ weitgehend verlassen. Stattdessen werden sie nun anhand einer ätiologischen Achse in „vererbt“, „erworben“ und „idiopathisch“ unterteilt (Albanese et al. 2013).

Außerdem beinhaltet die neue Klassifikation eine zweite Achse, welche die klinischen Charakteristika der Dystonie (Manifestationsalter, Verteilungsmuster, zeitlicher Zusammenhang) berücksichtigt. Die Bezeichnungen „isolierte Dystonie“ (Dystonie, mit Ausnahme von Tremor, als einzig vorherrschende motorische Komponente) und „kombinierte Dystonie“ (Dystonie kombiniert mit anderen Bewegungsstörungen wie z.B. Myoklonien oder einem Parkinsonsyndrom) sind ebenfalls Teil dieser Achse (Albanese et al. 2013).

1.5 Klinisches Bild

Die Diagnosestellung der fokalen Dystonie ist nicht immer einfach: Zwischen der Erstmanifestation der Erkrankung und der endgültigen Diagnose vergehen oftmals Jahre. Nur etwa die Hälfte aller Patienten wird innerhalb des ersten Jahres nach Symptombeginn korrekt diagnostiziert (Peckham et al. 2011). Dies liegt womöglich daran, dass das klinische Erscheinungsbild dieser seltenen Erkrankung sehr variabel ist und die Symptomatik der Patienten oftmals auf andere Ursachen, z.B. psychiatrische Komponenten, zurückgeführt wird (Bihari et al. 1992).

Dem Vollbild des Blepharospasmus gehen in der Regel wechselhafte Episoden einer erhöhten Blinzelfrequenz voraus, die zwischen Sekunden und Minuten andauern können. Eine Voraussage, welche Muskelpartien letztendlich befallen werden, kann

nicht getroffen werden, weshalb nach Eintritt von ersten Symptomen sowohl eine Exazerbation als auch vereinzelt eine Remission möglich ist (Jordan et al. 1989).

Ein einseitiger Beginn ist theoretisch möglich, wobei letzten Endes beide Augen betroffen sind. Der Blepharospasmus kann charakteristischerweise durch bestimmte Triggerfaktoren wie z.B. helles (Sonnen-) Licht, Fernsehen, Stress, Müdigkeit oder Lesen ausgelöst werden (Marsden 1976).

Schlaf, Entspannung, Gehen und Sprechen können die Symptomatik lindern. Manche Patienten sind jedoch aufgrund der ausgeprägten Spasmen funktionell blind, sodass eine entsprechende Therapie nahezu unumgänglich ist (Grandas et al. 1988).

Aufgrund der für den Patienten meist psychisch stark belastenden Situation sind gewisse Komorbiditäten wie z.B. Depressionen keine Seltenheit. Somit hat der Blepharospasmus einen bedeutenden negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (Wenzel et al. 2000).

Kommt es zu einer segmentalen Ausbreitung der Symptomatik auf die untere Gesichtshälfte (Meige-Syndrom), so präsentiert sich der Patient neben den Lidkrämpfen zusätzlich mit oromandibulären Verkrampfungen, die sich z.B. in Form von (ungewollten) Kieferöffnungen / Retraktionen / Verklemmungen, Verspannungen des Platysma, perioralen Dyskinesien, Lippenspitzen, Aufweitung der Nasenlöcher oder Zungendystonie äußern. Auch die Pharynx- und Larynxmuskulatur kann betroffen sein. Zu Beginn handelt es sich oft um aktionsinduzierte Dystonien, d.h. die Verkrampfungen treten nur dann auf, wenn die entsprechenden Muskeln benutzt werden. Im weiteren Verlauf können sich die Spasmen jedoch verstärken und auch spontan auftreten (Kraft & Lang 1988).

Je nachdem woher die fokale Dystonie ihren Ursprung nimmt, variiert das Risiko für eine weitere Ausbreitung. So ist bei Patienten, die initial an einem Blepharospasmus leiden, die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Ausbreitung der Dystonie in die untere Gesichtshälfte am höchsten. Außerdem ist bei dieser Konstellation das Zeitintervall zwischen Manifestation am Primärort und dem Übergreifen auf eine sekundäre Region am kürzesten (Svetel et al. 2007).

1.6 Therapie

1.6.1 Ziel der Behandlung

Die fokale bzw. segmentale Dystonie ist ein chronisches Krankheitsbild, das äußerst selten Spontanremissionen zeigt. Die Therapie ist rein symptomatisch und stellt die Reduktion bzw. das temporäre Sistieren der Beschwerden in den Vordergrund. Auch wenn kein kurativer Therapieansatz bekannt ist, finden sich einige Therapieoptionen, von denen die regelmäßigen Injektionen mit BoNT/A die Therapie der ersten Wahl darstellen (Ababneh et al. 2014).

1.6.2 Botulinumtoxin

Der Einsatz von BoNT/A hat die Behandlung der (fokalen) Dystonie revolutioniert. Das hochpotente Neurotoxin, welches die Freisetzung von Acetylcholin (ACh) an der neuromuskulären Endplatte in einer Nervenfaser blockiert und somit die Erregungsübertragung von den Nerven auf den Muskel verhindert, sorgt bei bis zu 90 % der Patienten mit Blepharospasmus nach Injektion in die periokuläre Muskulatur zu einer suffizienten Linderung der Beschwerden (Kenney & Jankovic 2008).

Somit ist die Anwendung von BoNT/A zweifelsohne die Therapie der ersten Wahl und sämtlichen anderen Behandlungsoptionen (z.B. rein oral-medikamentösen Versuchen) überlegen (Zoons et al. 2012).

1.6.2.1 Struktur

Botulinumtoxin (BoNT) wird durch das Bakterium *Clostridium botulinum* hergestellt und besteht aus einem komplexen Proteingemisch, das sich aus neurotoxischen und verschiedenen nicht-toxischen Makromolekülen zusammensetzt. Es gilt als das giftigste bekannte Toxin für den Menschen (Hellman & Torres-Russotto 2015).

BoNT wird als inaktives Polypeptid synthetisiert, welches mit einer Größe von etwa 150 Kilodalton (kDa) aus einer schweren (100 kDa) und einer leichten (50 kDa) Kette besteht, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Seine Wirkung entfaltet sich durch eine proteolytische Spaltung in die beiden einzelnen Ketten, wobei die leichte Kette als aktive Domäne fungiert und die schwere Kette die Translokations- und Rezeptorbindungsstelle enthält (Pellizzari et al. 1999).

Es existieren 7 verschiedene Serotypen von BoNT (A, B, C, D, E, F, G), die sich in ihren Molekülstrukturen sowie pharmakokinetischen und –dynamischen Eigenschaften unterscheiden. Der Wirkmechanismus ist zwar bei allen Serotypen gleich, jedoch stehen nur die Serotypen A und B für den klinischen Gebrauch zur Verfügung (Dressler & Adib Saberi 2005).

1.6.2.2 Wirkmechanismus

Zunächst bindet das Neurotoxin über die schwere Kette (HC-Domäne) an die präsynaptische Nervenendigung, wodurch das gesamte Molekül per Endozytose aufgenommen wird. Die leichte Kette (LC), die als Zink-Endopeptidase fungiert, spaltet im Zytoplasma verschiedene Komponenten der SNARE-Proteine. Dieser Proteinkomplex ist unerlässlich für die Regulierung von Exozytoseprozessen und besteht aus Vesikel-assoziierten Membran-Proteinen (VAMP / t-SNARE / Synaptobrevin) und zwei Target-Proteinen (SNAP-25, Syntaxin) (Jankovic 2004).

Die leichte Kette von BoNT/A und BoNT/E spaltet SNAP-25, allerdings an unterschiedlichen Seiten; BoNT/B, BoNT/D und BoNT/F nutzen VAMP als Angriffspunkte, BoNT/C inaktiviert sowohl SNAP-25 als auch Syntaxin. Allen gemein ist, dass hierdurch die Fusion der synaptischen Vesikel, welche ACh enthalten, mit der Membran unterbunden wird. Alle Serotypen verhindern somit die Freisetzung des Neurotransmitters ACh in den synaptischen Spalt und sorgen für eine lokale Blockade der neuromuskulären Signalübertragung, was zu einer schlaffen Parese am entsprechenden Muskel führt (Jankovic 2004).

Diese neuromuskuläre Transmissionsentkopplung begünstigt ein kompensatorisches Neuauswachsen von Nervenendigungen, die sich zu neuen synaptischen Kontakten ausbilden und der vorübergehend gestörten Funktion entgegenwirken. Die BoNT-enthaltende Nervenendigung degeneriert jedoch nicht: Nach circa drei Monaten ist das BoNT proteolytisch aufgespalten und der spezifische SNARE-Komplex

resynthetisiert, was zu einer vollständigen Erholung der ursprünglichen Synapse beiträgt (Bentivoglio et al. 2015).

1.6.2.3 Anwendung im klinischen Alltag

Lange Zeit galt BoNT ausschließlich als ein hochpotentes Gift, das sowohl beim Menschen als auch bei Tieren das Krankheitsbild des Botulismus erzeugt. Die erste therapeutische Anwendung fand BoNT vor ungefähr 35 Jahren im Rahmen von Strabismus-Behandlungen bei Kindern. Seitdem etablierte es sich nach und nach in anderen Fachbereichen sowie bei zahlreichen Krankheitsbildern in der Neurologie, von denen die (fokale) Dystonie sicherlich eine der wichtigsten Indikationen darstellt (Dressler 2010).

Derzeit sind drei verschiedene BoNT/A-Präparate zur Behandlung einzelner Dystonieformen zugelassen: OnabotulinumtoxinA (Botox®, Firma Allergan Inc.), AbobotulinumtoxinA (Dysport®, Firma Ipsen Ltd.) und IncobotulinumtoxinA (Xeomin®, Firma Merz Pharmaceuticals). Außerdem steht ein Botulinumtoxin-B-Präparat namens RimabotulinumtoxinB (Myobloc® bzw. Neurobloc®, Firma Solstice Neurosciences Inc.) zur Verfügung. All diese Präparate sind in ihrer Zusammensetzung nicht bioäquivalent und somit einzigartig (Chen & Dashtipour 2013).

Generell erzeugen alle BoNT/A-Präparate eine passagere Schwächung der betroffenen Muskulatur und verbessern dadurch die dystone Symptomatik. Die Wirkung tritt nach ungefähr 2 Wochen ein und hält etwa 3 bis 4 Monate an. Die Therapie ist somit rein symptomatisch und muss individuell je nach Bedürfnissen des Patienten angepasst werden (Cloud & Jinnah 2010).

Die biologische Aktivität der BoNT/A-Präparate wird in Mouse Units (MU) angegeben und bezieht sich auf die mittlere Toxindosis, die bei 50 % der behandelten Versuchsmäuse den Tod herbeiführt (Frevert 2010).

Da die neurotoxische Potenz von Abo/A und Ona/A divergiert, wird jedes Präparat mit seiner eigenen Einheit angegeben, sodass die jeweiligen MU einander nicht entsprechen und sich nicht 1:1 umrechnen lassen (Albanese 2011). Die Umrechnungsfaktoren von Abo/A zu Ona/A variieren in der Literatur erheblich und reichen von 2:1 bis vereinzelt sogar 11:1 (Marchetti et al. 2005).

1.6.2.4 Nebenwirkungen und Therapieversagen

Die Behandlung mit BoNT ist grundsätzlich eine sichere und (lang)wirksame Therapie, dennoch kann es nach der Injektion zu typischen Nebenwirkungen kommen. Zu diesen gehören bei der Behandlung des Blepharospasmus Ptosis, Epiphora, Diplopie und Reizungen der Bindehaut, ebenso wie Hämatome, trockene Augen, verschwommenes Sehen und Lagophthalmus (Bentivoglio et al. 2009).

Im ungünstigsten Falle kann es zu einem BoNT-Therapieversagen kommen, wobei Arzt und/oder Patient keine (ausreichende) Wirkung feststellen können. Das Therapieversagen wird hierbei in zwei Arten unterteilt: Beim primären Therapieversagen zeigt bereits die erste Applikation keine Wirkung, wohingegen beim sekundären Therapieversagen nach anfangs erfolgreicher Wirkung ein Nachlassen bzw. ein gänzlich Unterbleiben des Effekts bei Folgeinjektionen eintritt. Weitere Einteilungen des Therapieversagens können vorgenommen werden in teilweise/vollständig, temporär/dauerhaft und subjektiv/objektiv (Dressler 2004).

Häufige Gründe für ein Wirkdefizit von BoNT sind Unterdosierung, unsachgemäße Injektionstechniken, das gleichzeitige Auftreten von Lidöffnungsapraxien bzw. Fehldiagnosen (primäres Therapieversagen) sowie die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Bestandteile des Toxins (sekundäres Therapieversagen). Letztgenanntes betrifft vor allem Patienten, die einer hohen Dosis und häufigen Injektionen ausgesetzt sind (Kenney & Jankovic 2008).

Um herauszufinden, ob es sich tatsächlich um ein sekundäres Therapieversagen handelt, kann neben einer Serumanalyse auf Antikörper gegen BoNT/A auch ein sogenannter Extensor-digitorum-brevis (EDB)-Test veranlasst werden. Der EDB-Test ist ein einfacher klinischer Antikörpertest, bei welchem eine Testdosis BoNT in den Musculus extensor digitorum brevis am Fuß verabreicht wird. Dieser dient als Kennmuskel, an welchem eine Amplitudenmessung des „compound muscle-Aktionspotentials“ (CMAP) nach Stimulation des Nervus peroneus vor und nach der Injektion erfolgt.

Ein fehlender Amplitudenabfall im Summenaktionspotential des Nervus peroneus untermauert den Verdacht auf die Anwesenheit von neutralisierenden Antikörpern gegen das Toxin (Kessler & Benecke 1997).

Insgesamt schwanken die Zahlen zum Auftreten von Antikörpern während der BoNT-Therapie bei der fokalen Dystonie zwischen 2 % und 5 % (Vogt et al. 2008) und korrelieren mit der Höhe der Einzeldosis, der Injektionsfrequenz und möglicherweise auch mit der Kumulativdosis (Vogt et al. 2008). Auch die individuelle Variabilität der Immunreaktivität kann eine Rolle spielen (Snir et al. 2003).

Im Allgemeinen ist die Immunogenität aller BoNT/A-Präparate gering: Ein Therapieversagen beruht häufig auf anderen Faktoren (siehe oben) und nicht auf der Anwesenheit neutralisierender Antikörper (Naumann et al. 2013).

1.6.3 Oral-medikamentöse Therapie

Neben der BoNT/A-Therapie gibt es noch weitere Therapieverfahren, die jedoch in ihrer Wirksamkeit der Behandlung mit BoNT/A unterlegen sind. Als orale Medikamente mit potentielltem Nutzen kommen Benzodiazepine (z.B. Clonazepam) und Anticholinergika (Trihexphenidyl) zum Einsatz. Außerdem finden bei schweren Formen des Meige-Syndroms und bei generalisierten Dystonien Pharmaka wie GABA-B-Rezeptor-Agonisten (Baclofen) sowie vereinzelt auch indirekte (Tetrabenazin) und direkte Dopaminantagonisten (Clozapin) Anwendung im klinischen Alltag, deren Wirkweise auch in Kombination miteinander eine Verbesserung der Symptomatik herbeiführen kann. Allen gemein ist jedoch das potentielle Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen (z.B. kognitiven Beeinträchtigungen, Verhaltensstörungen oder Somnolenz) sowie akuten (anticholinergen) Nebenwirkungen (z.B. Mundtrockenheit oder Müdigkeit), die somit den limitierenden Faktor in deren Anwendung darstellen. Zudem ist die Wirksamkeit der verfügbaren Präparate, vor allem im Vergleich zur BoNT/A-Therapie, ziemlich gering (Hellman & Torres-Russotto 2015; Marsden 1976).

1.6.4 Andere Therapieverfahren

Obwohl die BoNT/A-Therapie bei der fokalen Dystonie im Gesicht mit einer hohen Ansprechrate einhergeht, zeigt sich etwa bei 4 % der Patienten keine ausreichende und zufriedenstellende Wirkung. In diesem Falle kann durch eine sogenannte

Frontalis-Suspensions-Operation die Stirnmuskulatur durch subkutane Fäden mit dem Oberlid verbunden werden, sodass der Patient durch Stirnrunzeln bzw. Anheben der Augenbrauen eine effektive Lidöffnung erzeugen kann. Vor allem Patienten, die zusätzlich an einer Lidöffnungsinhibition (verzögerte Lidöffnung) leiden, aber auch Patienten mit anderen Blepharospasmus-Formen profitieren gelegentlich von diesem minimal-invasiven Eingriff. Dennoch kann in der Regel anschließend auf eine postoperative Therapie mit BoNT/A nicht verzichtet werden (Wabbels & Roggenkamper 2007).

Eine weitere Therapieoption ist die irreversible Oberlid-Myektomie, die ebenfalls bei therapierefraktärem Blepharospasmus durchgeführt werden kann. Auch dies führt bei einem Teil der Patienten zu einer Linderung der Symptome und dementsprechend zu einer subjektiven Verbesserung der Lebensqualität, wobei angesichts der Irreversibilität des Eingriffs eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung notwendig ist (Georgescu et al. 2008).

Zuletzt kann insbesondere bei Patienten, die an einem schweren Meige-Syndrom leiden, nach Ausschöpfung aller konservativen Verfahren eine tiefe Hirnstimulation (DBS) versucht werden (Pandey & Sharma 2017). Hierbei werden durch einen stereotaktischen Eingriff bilateral Elektroden vorwiegend in den Globus pallidus internus implantiert, die durch einen Impulsgeber stimuliert werden (Reese et al. 2011). Die DBS ist zwar eine meist effektive Therapie, allerdings kommt nur ein äußerst geringer Prozentsatz aller Patienten mit Meige-Syndrom für eine derartige invasive Intervention infrage (Wang et al. 2016).

1.7 Fragestellung / Ziel der Arbeit

Die Therapie mit BoNT/A hat sich als Therapie der Wahl bei der Mehrheit aller fokalen Dystonien etabliert. Alle derzeit kommerziell erhältlichen Präparate gelten als sicher und effektiv, weisen jedoch wichtige pharmakologische Unterschiede auf, die einen fundierten Umgang mit deren Einsatz und Anwendung verlangen (Truong 2012).

In der bisherigen Literatur beziehen sich Veröffentlichungen, die sich mit der BoNT/A-Therapie fokaler Dystonien im Gesicht befassen, auf meist eher kurze Behandlungszeiträume oder relativ geringe Patientenzahlen (Colosimo et al. 2012).

Zudem wurde für Ona/A im Jahre 1997 eine neue Formulierung entwickelt, da unter dem ursprünglichen Präparat ein gehäuftes Therapieversagen infolge neutralisierender Antikörper bei Patienten mit zervikaler Dystonie beobachtet worden war (Jankovic et al. 2003). Die meisten publizierten Langzeitbeobachtungen für die Behandlung der fokalen Dystonie mit Ona/A unterscheiden die beiden verschiedenen Formulierungen jedoch nicht. Folglich kann man entsprechende Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die gegenwärtige Behandlungssituation übertragen, da die alte Formulierung im klinischen Alltag keinen Einsatz mehr findet.

Die Datenlage ist somit unzureichend und wirft immer noch häufig Diskussionsstoff auf. Daher gilt es herauszufinden, ob Unterschiede hinsichtlich therapeutischer Wirksamkeit, Nebenwirkungen und eines sekundären Wirkversagens zwischen Abo/A und dem 1997 neu konzipierten Ona/A in der Langzeitbeobachtung (bis zu 26 Therapiejahre) einer großen Patientengruppe (300 Patienten) bestehen und ob folglich eines der Präparate Vorteile gegenüber dem anderen Präparat bietet.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In der Neurologischen Klinik und Poliklinik am MRI werden seit 1989 jährlich ca. 220 Patienten aufgrund einer fokalen Dystonie im Gesicht mit einem der drei zugelassenen BoNT/A- Präparate ambulant behandelt.

Zusätzlich sind Behandlungsdaten von über 300 ehemaligen Patienten vorhanden, die aktuell jedoch aus diversen Gründen (siehe unten) nicht mehr in der Ambulanz behandelt werden.

Weitere Krankheitsbilder aus dem Formenkreis der Dystonien, die eine Therapie mit BoNT/A nach sich ziehen, wie z.B. zervikale Dystonie (ca. 180 Patienten), generalisierte Dystonie, Musikerdystonie, Schreibkrampf oder Fußdystonie (ca. 40 Patienten) werden zwar ebenfalls am MRI behandelt, fanden jedoch keine Berücksichtigung bei der Rekrutierung des folgenden Gesamtpatientenguts.

In dieser monozentrischen, retro- und prospektiven Kohortenstudie wurden die Behandlungsdaten bis zum 31.12.2014 aus den Akten aller Patienten mit Blepharospasmus bzw. Meige-Syndrom, die entweder mit **Ona/A in der neuen Formulierung** (ab Chargennummer 202; neue Formulierung 1997 entwickelt, ab 2000 verwendet), **Abo/A** oder **beiden Präparaten im Wechsel** behandelt worden waren, erfasst und anschließend ausgewertet.

Daten zur Behandlung mit Ona/A in der alten Formulierung wurden in die Studie nicht miteingeschlossen. Im Falle eines durchgeführten Präparatwechsels wurden entsprechende Behandlungsdaten erst ab dem Einsatz der neuen Ona/A-Formulierung bzw. Abo/A erfasst.

Einschlusskriterien waren mindestens 3 Behandlungen in Folge mit dem gleichen BoNT/A-Präparat in der Neurologischen Klinik und Poliklinik am MRI, Volljährigkeit sowie – für den prospektiven Teil - Einwilligungsfähigkeit.

Die Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch immer aktiv in der Neurologischen Klinik und Poliklinik in Behandlung waren, wurden in einem persönlichen Gespräch auf die Studie aufmerksam gemacht und sowohl mündlich als auch schriftlich über deren Hintergrund, Ablauf und Nutzen aufgeklärt.

Jeder Patient, der in den prospektiven Teil der Studie eingeschlossen wurde, musste eine schriftliche Einwilligung zur Verwendung der pseudonymisierten Behandlungsdaten unterzeichnen, welche er jederzeit auf eigenen Wunsch zurückziehen konnte. Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt.

Alle Patienten wurden zur Behandlung in die BoNT-Ambulanz am MRI einbestellt, wobei im Idealfall nach gängiger Praxis ein Mindestintervall von etwa 12 Wochen zur Vermeidung eines sekundären Wirkverlustes durch neutralisierende Antikörper gegen Bestandteile des Toxins eingehalten werden sollte.

Die Injektionen erfolgten durch den aktuell für die BoNT-Ambulanz zuständigen Arzt. Hierbei wurde dem in der Regel liegenden Patienten nach Desinfektion des Einstichgebiets subkutan bzw. intramuskulär eine bestimmte Dosis Ona/A oder Abo/A verabreicht, die in den darauffolgenden Sitzungen je nach Wirksamkeit bzw. Nebenwirkungen beibehalten oder gegebenenfalls adjustiert wurde.

2.2 Erfasste Kenngrößen

Die Behandlungen mit Ona/A oder Abo/A wurden mit Hilfe folgenden Schemas (Abbildung 1) dokumentiert:



Neurologische Klinik und Poliklinik
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. B. Hemmer



Lokale Botulinumtoxin-Injektionen für mimische/oromandibuläre Muskulatur

Diagnose: <Patient>

Schweregradskala Blepharospasmus:

- 0: Keine Bewegungsstörung
- 1: Situativ ausgelöster vermehrter Lidschlag
- 2: Vermehrter Lidschluss ohne Spasmus
- 3: Offensichtlicher Spasmus, Auge meiste Zeit offen
- 4: Mittelschwer, Auge mehr als 30% geschlossen
- 5: Schwer, funktionell blind

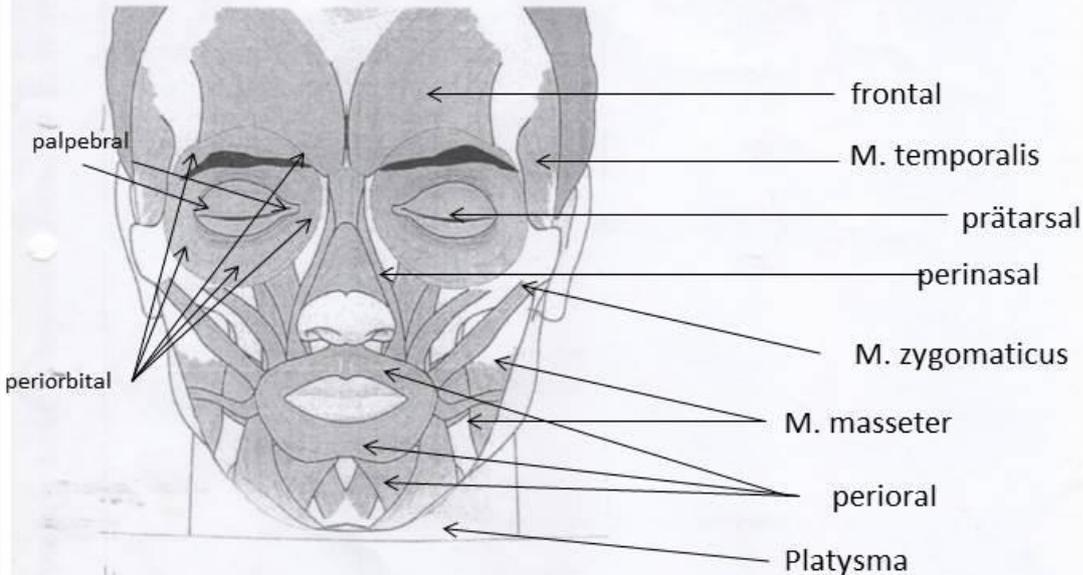
Schweregradskala oromandibuläre Dystonie:

- 0: Keine Bewegungsstörung
- 1: Gelegentlich situativ ausgelöste unwillk. Beweg.
- 2: Leicht, etwa beim Essen oder Sprechen
- 3: Mäßig, Bewegungen mehr als 50% der Zeit
- 4: Mittelschwer, praktisch ständig
- 5: Schwer, Essen und Sprechen erheblich behindert

Behandlung:

Datum:	Dysport 500E / Botox 100E / Xeomin 100 E	Erstbehandlung: JA/NEIN
Medikament:		In ml NaCl 0,9%
Charge:	Gesamtdosis:	

○ = 0,025ml ○ = 0,05ml ○ = 0,1ml ○ = 0,15ml ○ = 0,2ml



Erfolg / NW der Behandlung:

Besserung: % Wirkdauer: NW:

Sonstiges:

Abb. 1:

Schematische Übersicht der intramuskulären bzw. subkutanen Injektionsorte. Entsprechende Einstichstellen der einzelnen Muskeln je nach Beschwerdebild sind beispielhaft mit einem Pfeil gekennzeichnet und beschriftet.

Das Schema enthielt folgende Informationen:

- 1) Vor- und Nachname des Patienten
- 2) Geburtsdatum
- 3) Diagnose
- 4) Schweregradskala Blepharospasmus / Meige-Syndrom
- 5) Symptome / aktuelle Beschwerden
- 6) Behandlungsdatum
- 7) Eventuelle Erstbehandlung
- 8) Name des verwendeten Medikaments / Charge
- 9) Verdünnung
- 10) Dosis in einzelne Muskeln / Gesamtdosis
- 11) Erfolg der Behandlung
- 12) Wirkdauer
- 13) Nebenwirkungen
- 14) Sonstiges
- 15) Geschlecht

Aus der Patientenakte wurden zudem folgende Daten ergänzt:

- 16) Erstmanifestation
- 17) Erstdiagnose
- 18) Vorherige Präparate / gegebenenfalls geschätzte kumulative Gesamtdosis
- 19) Antikörper-Nachweis / EDB-Test

Die Injektionsschemata und Patientenakten wurden als Grundlage für die Datenerfassung und Dokumentation von sowohl früheren als auch aktuellen Behandlungssitzungen genutzt.

Der subjektive Behandlungserfolg (Besserung, Wirkdauer, Nebenwirkungen, Sonstiges) wurde anamnestisch erfragt und der aktuelle Beschwerdegrad der Erkrankung objektiv mithilfe einer Schweregradskala durch den behandelnden Arzt festgehalten.

Das in die jeweiligen Muskeln injizierte Volumen bzw. die Gesamtdosis des BoNT/A-Präparates (in ml) wurde entsprechend der gewählten Verdünnung mit isotoner

Natriumchlorid (NaCl)-Lösung in MU umgerechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit der verabreichten Mengen herzustellen.

Im Falle von Ona/A wurden Verdünnungen mit 100 MU à 4 ml Natriumchlorid-Lösung und ab dem Jahre 2009 mit 100 MU à 2 ml NaCl-Lösung verwendet.

Die Verdünnung von Abo/A war mit 500 MU à 2,5 ml NaCl-Lösung seit der Einführung der Therapie mit diesem Präparat konstant geblieben.

Nachdem die oben genannten Behandlungsdaten (1-19) codiert und mit konsequenter Verschlüsselung in Passwort-geschützte Excel-Tabellen eingetragen worden waren, wurde retrospektiv eine Datenbank erstellt, die bei jedem erneuten Besuch des Patienten bis zur Beendigung der Studie aktualisiert wurde.

2.3 Zielvariablen und ihre Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels der Statistiksoftware „R“ (R Core Team 2017) durchgeführt.

Als Zielgrößen wurden hierbei folgende Punkte definiert:

- **Diagnoseverteilung**
- Basisdaten wie **Alters- und Geschlechtsverteilung**
- **Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose**
 - Diese Daten bezogen sich auf das Gesamtkollektiv. Im Falle einer Diagnosstellung vor der Erstvorstellung am MRI wurde der auswärtige Erstdiagnosezeitpunkt verwendet.
- **Dauer zwischen Erstmanifestation und erster für die Auswertung erfasster Behandlung**
 - Dieser Zeitraum wurde gewählt, da das Datum der ersten Behandlung bei vielen auswärtig vorbehandelten Patienten nicht bekannt war. Für die Auswertung dieses Zeitintervalls wurden daher nur die Daten derjenigen Patienten herangezogen, die mit Ona/A in seiner neuen Formulierung oder Abo/A am MRI erstbehandelt wurden (therapienaive Patienten). Die auswärtig und intern vorbehandelten Patienten hierzu wurden nicht berücksichtigt.

- **Vorbehandlung**

- Hierbei wurde für sämtliche Patienten erfasst, ob sie zuvor auswärtig oder am MRI mindestens einmal mit Ona/A (alte bzw. neue Formulierung), Abo/A, Inco/A oder einem unbekanntem Präparat vorbehandelt worden waren. Da detaillierte Behandlungsdaten wie z.B. zu Dauer und Dosis dieser Vorbehandlungen meist nur unvollständig vorlagen, wurden diese für die weitere Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei einigen Patienten, die primär die Diagnose „Blepharospasmus“ erhielten, kam es im weiteren Krankheitsverlauf dauerhaft zu neuen Symptomen jenseits der Lidverkrampfungen, sodass deren Krankheitsbild ab einem gewissen Zeitpunkt als „Meige-Syndrom“ eingeordnet wurde.

Die Kriterien, die für eine derartige **Konversion** erfüllt werden mussten, wurden wie folgt definiert:

- Bei der Erstbehandlung durfte lediglich ein Blepharospasmus vorliegen.
- Neben den Lidkrämpfen durfte an zusätzlichen Symptomen nur eine Lidinhibition vorliegen.
- Es musste mindestens eine periorale Dyskinesie und/oder eine Kieferdystonie hinzukommen.

Die Auswertung der Behandlungsdaten diente zudem zur Dokumentation der **Therapie** mit Ona/A oder Abo/A und beinhaltete hierbei:

- den **Dosisverlauf über die Zeit**
- die **Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Injektionssitzungen**
- die **mittlere Wirkdauer**

Um die Therapieänderung *im Zeitverlauf* genauer zu untersuchen, wurden zusätzlich zu den angegebenen Mittelwerten über alle durchgeführten Behandlungen zusammenfassende Statistiken je Behandlungsjahr berechnet, sodass über jeden Patienten in allen Behandlungsjahren eine Aussage getroffen werden konnte. Hierbei wurden die mittlere Dosis, der mittlere Behandlungsabstand sowie die mittlere Wirkdauer analysiert und verglichen.

Unterschiede zwischen Abo/A und Ona/A in Bezug auf Wirkdauer und Behandlungsabstand wurden jeweils separat mit Hilfe von Mixed-Effects-Modellen analysiert. Unabhängige Variable war dabei jeweils das Präparat. Es wurden t-Tests für die Signifikanz der Koeffizienten angefertigt. Hierfür wurde das Paket „nlme“ verwendet (Pinheiro et al. 2017).

Auf statistische Tests zur Entwicklung von Wirkdauer und Injektionsintervallen *im Zeitverlauf* wurde aufgrund der Abhängigkeiten der einzelnen Behandlungen untereinander sowie der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume der einzelnen Präparate verzichtet.

Ein **Abbruch der Therapie** kann als Indiz für eine mögliche Unzufriedenheit mit der Behandlung seitens des Patienten dienen. Daher wurde untersucht, nach welcher Behandlungszeit und aus welchen Gründen ein Patient, der mindestens 3 Mal in der Neurologischen Ambulanz am MRI mit Abo/A oder Ona/A behandelt worden war, nicht mehr zur Weiterbehandlung erschien.

Hierzu wurden alle nach 1929 geborenen Patienten, die nicht mehr in Behandlung waren, telefonisch kontaktiert, um die entsprechenden Gründe des Behandlungsabbruchs zu erfragen. Die Altersgrenze wurde pragmatisch unter Berücksichtigung der altersbedingt erschwerten Erreichbarkeit festgelegt.

Die Fragen zielten auf folgende Aspekte ab:

- Aktuelles Beschwerdebild
- Weiterbehandlung in anderer Klinik
- Präparatwechsel / andere Therapieverfahren
- Durchgeführte Antikörperuntersuchungen
- Entscheidender Grund für den Therapieabbruch

Falls ein offensichtlicher Hinweis für den Grund des Therapieabbruchs in der jeweiligen Patientenakte auffindbar war, konnte auf das Telefonat verzichtet werden.

Es wurden folgende Zielvariablen im Hinblick auf die Abbruchgründe definiert:

Ein *nicht-therapieassoziiertes* Abbruch wurde bei den Patienten konstatiert, die ihre Behandlung aus folgenden Gründen nicht mehr in der Ambulanz fortsetzten:

- hohes Alter
- Therapeutenwechsel
- spontane Besserung
- andere Erkrankungen
- Auslassversuche bei sinkendem Leidensdruck

Dem gegenüber wurden diejenigen Patienten gesondert betrachtet, die ihre Therapie aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder Unwirksamkeit/Unzufriedenheit endgültig abgebrochen haben (*therapieassoziierter* Abbruch).

Folglich dienten die *therapieassozierten* Gründe als indirekter Parameter für den von Patientenseite empfundenen Behandlungserfolg und für das Auftreten eines primären bzw. sekundären Wirkversagens. Daher war ein Vergleich der Häufigkeit des *therapieassozierten* Abbruchs von besonderem Interesse.

Die *therapieassozierten* Abbrüche über die Zeit wurden hierzu durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Unterschiede in der Häufigkeit eines *therapieassozierten* Abbruchs zwischen den Präparaten wurden mittels des im Package „survival“ zur Verfügung gestellten Log-Rank-Tests beurteilt (Therneau 2015).

Um den **Sicherheitsaspekt** der Behandlung genauer zu analysieren, wurden unerwünschte Wirkungen der Behandlung erfragt. Dabei wurde einerseits der Anteil der Patienten erfasst, bei denen eine unerwünschte Wirkung mindestens einmal auftrat. Zusätzlich wurde der Anteil der Behandlungen mit einer unerwünschten Wirkung bezogen auf die Gesamtzahl der Behandlungen aufgezeigt.

Als schwerwiegende Nebenwirkungen wurden alle unerwünschten Effekte definiert, die entweder irreversibel waren oder zu einem Krankenhausaufenthalt bzw. zum Tod des Patienten führten. Alle übrigen Nebenwirkungen definierten wir als leichtgradig.

Ein statistischer Vergleich der Präparate hinsichtlich der Nebenwirkungsrate wurde angesichts der Komplexität der Verhältnisse mit Abhängigkeit der einzelnen Behandlungen untereinander und der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume nicht durchgeführt.

Außerdem wurde eruiert, ob direkte und indirekte Hinweise auf ein **sekundäres Therapieversagen** vorlagen. Dies erfolgte mittels Durchführung eines EDB-Tests und/oder einer Serumanalyse auf Antikörper gegen BoNT/A.

Zusätzlich wurde überprüft, ob eine **Änderung der Verdünnung** der neuen Ona/A-Formulierung von 4 ml NaCl-Lösung auf 2 ml NaCl-Lösung zu einer relevanten Dosisänderung des eingesetzten Präparats führte.

Hierfür wurde der Mittelwert der drei Dosen vor Änderung der Verdünnung sowie der Mittelwert der drei Dosen nach Änderung der Verdünnung berechnet. Dies wurde mit einem Wilcoxon-Rangsummen-Test beurteilt.

Ebenso wurde untersucht, ob Unterschiede hinsichtlich qualitativer Wirkung und Auftreten von Nebenwirkungen unter Verwendung der verschiedenen Verdünnungen bestanden.

Der **subjektive Therapieerfolg** wurde anhand der anamnestisch dokumentierten Patientenzufriedenheit erfasst und in die Kategorien „gut“ oder „schlecht“ eingeordnet. Eine genauere Differenzierung war über einen derartig langen Beobachtungszeitraum aufgrund fehlender Konsistenz und Genauigkeit der Daten nicht möglich.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste im Gesamten 300 Patienten mit Blepharospasmus oder Meige-Syndrom, die sich zwischen dem 01.01.1989 und dem 31.12.2014 in der Ambulanz der Neurologischen Klinik und Poliklinik am MRI vorgestellt hatten und mindestens dreimal mit Abo/A oder mit Ona/A in seiner neuen Formulierung behandelt wurden.

3.1.1 Diagnoseverteilung

Von den insgesamt 300 eingeschlossenen Patienten wurde bei 184 Patienten (61,3 %) ein Blepharospasmus diagnostiziert. Hiervon wurden 150 Patienten mit Abo/A und 34 Patienten mit Ona/A behandelt (siehe Abbildungen 2 und 3).

Die übrigen 116 Patienten (38,7 %) litten zusätzlich an orofazialen Verkrampfungen und erhielten somit die Diagnose eines Meige-Syndroms. Von diesen erhielten 95 Patienten Abo/A und 21 Patienten Ona/A (siehe Abbildungen 2 und 3).

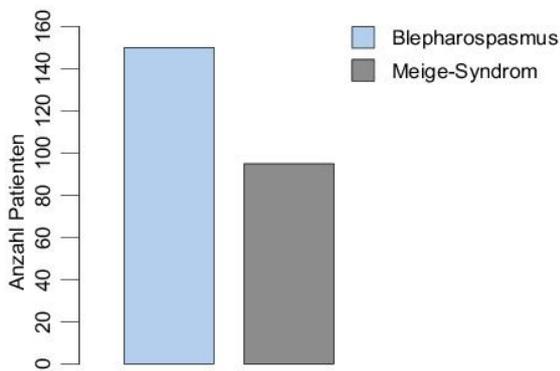


Abb. 2: Diagnoseverteilung Abo/A

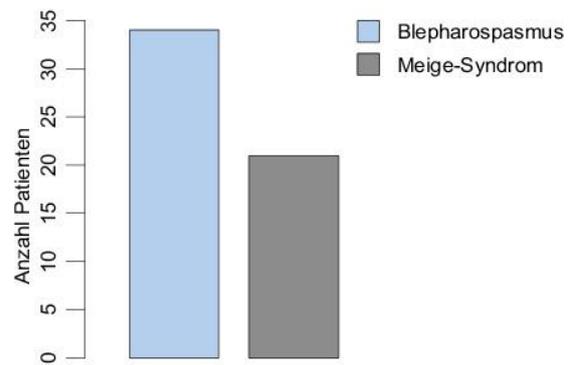


Abb. 3: Diagnoseverteilung Ona/A

3.1.2 Verteilung der Geschlechter

Die folgenden beiden Diagramme (Abbildung 4 und Abbildung 5) veranschaulichen die Geschlechterverteilung der jeweiligen Patientengruppen:

Von den insgesamt 245 Abo/A-Patienten waren 169 weiblich (69 %) und 76 männlich (31 %).

Das Geschlechterverhältnis der insgesamt 55 Ona/A-Patienten lag bei 45 weiblichen Patientinnen (81,8 %) zu 10 männlichen Patienten (18,2 %).

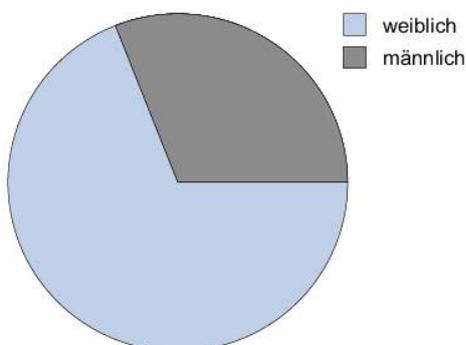


Abb. 4: Geschlechterverteilung Abo/A (n=245)

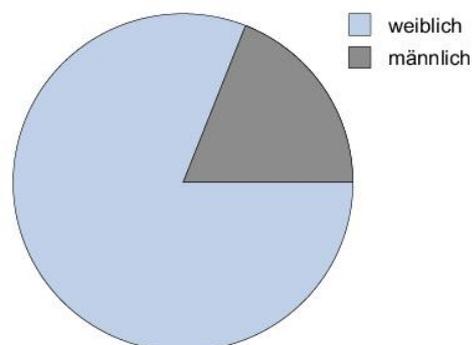


Abb. 5: Geschlechterverteilung Ona/A (n=55)

3.1.3 Alter bei Erstmanifestation

Die Patienten, welche mit Abo/A behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Symptomen zwischen 33 und 83 Jahre alt (siehe Abbildung 6). Hierbei lag das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn bei 59,4 Jahren (Standardabweichung (SD): 9,5 Jahre).

Die Altersspanne der Ona/A-Patienten bewegte sich zum Zeitpunkt der Erstmanifestation zwischen 34 und 72 Jahren (siehe Abbildung 7). Das durchschnittliche Alter lag hier bei 57,4 Jahren (SD: 9,6 Jahre).

Der Großteil (70,6 % bei Abo/A bzw. 76,4 % bei Ona/A) beider Patientengruppen erkrankte zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.

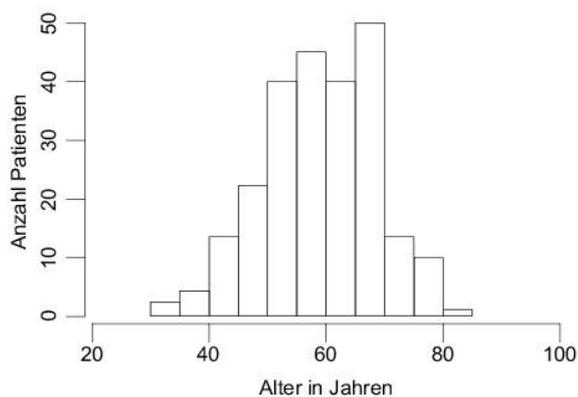


Abb. 6: Altersverteilung bei Erstmanifestation Abo/A

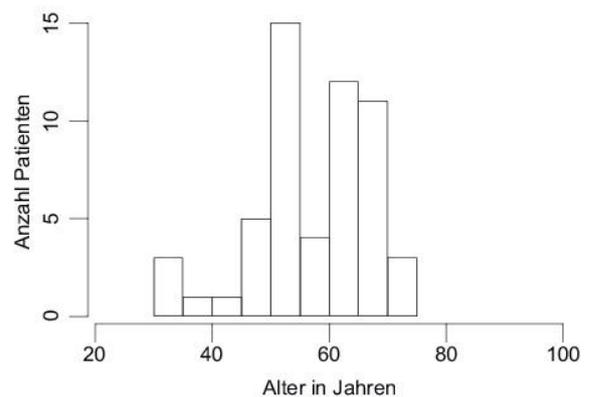


Abb. 7: Altersverteilung bei Erstmanifestation Ona/A

3.1.4 Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung

Im Mittel vergingen 2,9 Jahre (SD: 4,7 Jahre) nach Auftreten erstmaliger Symptome, bis die Abo/A-Patienten (auswärts oder am MRI) eine entsprechende Diagnose erhielten. Bei der Mehrheit der Patienten wurde die Erkrankung in den ersten 5 Jahren korrekt diagnostiziert. Bei einem Patienten kam es zu einer Diagnoseverzögerung von 30 Jahren (siehe Abbildung 8).

Bei den Ona/A-Patienten lag die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung im Durchschnitt bei 2,8 Jahren (SD: 3,4 Jahre). Auch hier konnte die Diagnose bei einem Großteil der Patienten in den ersten 5 Jahren nach der initialen Symptomatik gestellt werden. Das maximale Zeitfenster zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose lag bei 16 Jahren (siehe Abbildung 9).

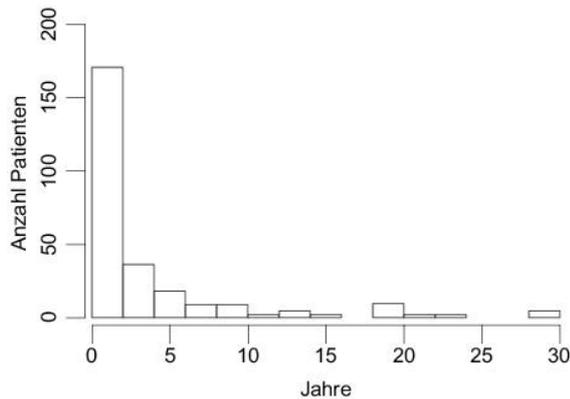


Abb. 8: Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose
Abo/A

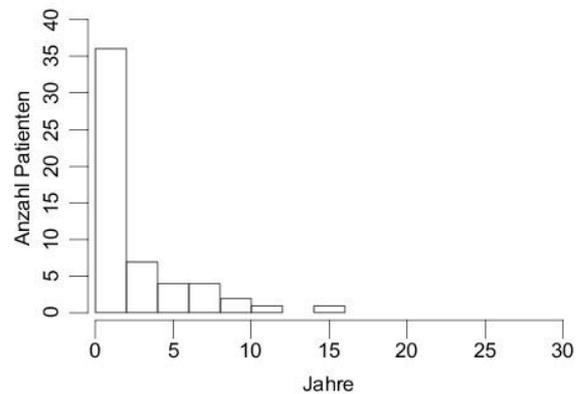


Abb. 9: Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose
Ona/A

3.1.5 Zeit zwischen Symptombeginn und Therapie

Das Zeitintervall zwischen der Erstmanifestation und der ersten für die Datenauswertung erfassten Ambulanzbehandlung am MRI betrug bei den therapienaiven Abo/A-Patienten durchschnittlich 3,5 Jahre (SD: 5,3 Jahre).

Der Mittelwert der Zeit zwischen Symptombeginn und erfasstem Therapiebeginn bei den therapienaiven Ona/A-Patienten lag bei 3,3 Jahren (SD: 3,7 Jahre).

Bei beiden Präparaten erstreckte sich die Therapieverzögerung meistens über einen Maximalzeitraum von 5 Jahren (83 % der Patienten bei Abo/A, 76 % der Patienten bei Ona/A), wobei bei einem Großteil der Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre eine Therapie mit BoNT/A eingeleitet wurde (siehe Abbildungen 10 und 11).

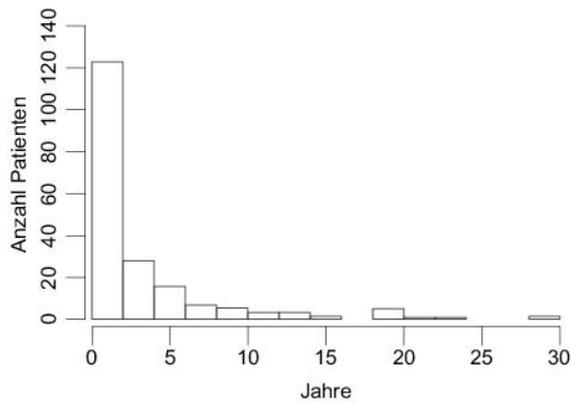


Abb. 10: Zeit zwischen Symptombeginn und erfasstem Therapiebeginn Abo/A (therapienaive Patienten)

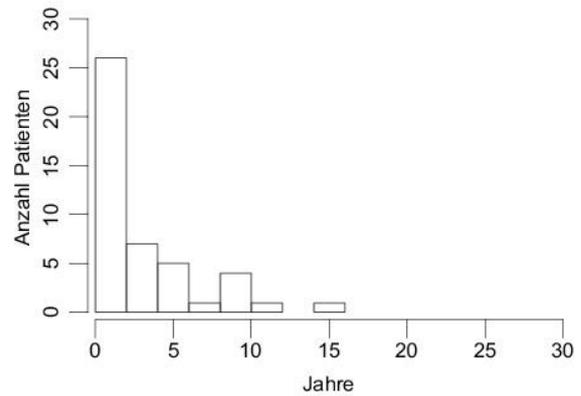


Abb. 11: Zeit zwischen Symptombeginn und erfasstem Therapiebeginn Ona/A (therapienaive Patienten)

3.1.6 Vorbehandlung

Von 245 Abo/A-Patienten erhielten 194 Patienten (79 %) keine Vortherapie und kamen somit zur Erstbehandlung ans MRI. Die übrigen Patienten waren bereits zuvor auswärtig oder am MRI mit einem entsprechenden BoNT/A-Präparat vorbehandelt worden (siehe Abbildung 12).

Dem gegenüber waren 40 von 55 Ona/A-Patienten (73 %) therapienaiv und hatten zuvor keine andere BoNT/A-Therapie erhalten (siehe Abbildung 13).

Alle Patienten wurden unabhängig von der Vorbehandlung in die weitere Auswertung miteinbezogen.

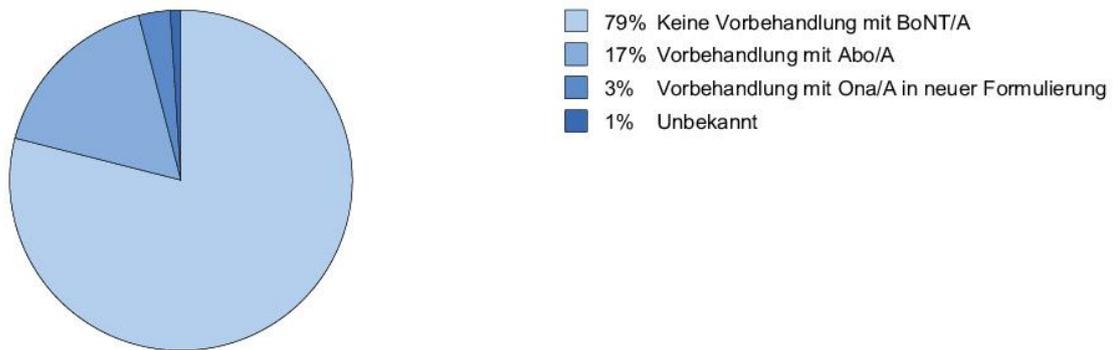


Abb. 12: Vorbehandlung der Abo/A -Patienten mit BoNT/A (n=245)

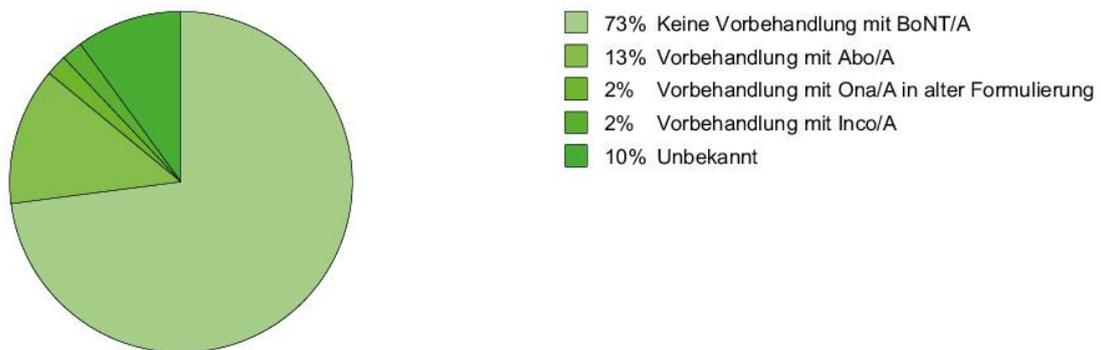


Abb. 13: Vorbehandlung der Ona/A-Patienten mit BoNT/A (n=55)

3.1.7 Konversion zum Meige-Syndrom

Von den 245 Abo/A-Patienten litten am Ende des Auswertungszeitraums insgesamt 38,8 % an einem Meige-Syndrom.

Bei 9 % aller Abo/A-Patienten erfolgte eine Konversion von einem reinen Blepharospasmus zu einem Meige-Syndrom.

Umgerechnet entsprach dies 21 % aller als Meige-Syndrom klassifizierten Patienten, die mit Abo/A behandelt wurden.

Der Zeitpunkt der Konversion erfolgte nach durchschnittlich 7 Jahren (SD: 5,5 Jahre) bzw. nach 21,3 Behandlungszyklen (SD: 19,2 Behandlungszyklen).

Der Anteil der Ona/A-Patienten, die an einem Meige-Syndrom erkrankt waren, lag insgesamt bei 38,2 %.

Es kamen bei 8 von 55 Patienten (14,6 %) zusätzliche Symptome hinzu, welche zu einer Diagnoseausweitung auf ein Meige-Syndrom führten.

Dies entsprach 38,1 % aller am Ende mit Ona/A behandelten Meige-Syndrom-Patienten.

Das Zeitfenster lag hier im Mittel bei 4,8 Jahren (SD: 3,6 Jahre) bzw. nach 13,1 Behandlungszyklen (SD: 11,7 Behandlungszyklen).

3.2 Therapie

3.2.1 Therapieerfahrung

Insgesamt wurden in der Neurologischen Klinik und Poliklinik am MRI im betrachteten Zeitabschnitt 7368 Behandlungszyklen bei 245 Patienten mit Blepharospasmus bzw. orofazialer Dystonie mit dem BoNT/A-Präparat Abo/A durchgeführt. Für Ona/A ergab sich bei 55 Patienten eine Summe von 1228 Behandlungszyklen.

Wenn man die Anzahl an begonnenen Jahren summiert, in denen sich jeder einzelne Patient in Behandlung befand und diese miteinander addiert, so errechnet sich eine Gesamtzahl von 2559 Behandlungsjahren für Abo/A und 362 Behandlungsjahren für Ona/A.

Die Dauer des Follow-Ups erstreckte sich bei Abo/A über einen Zeitraum von bis zu maximal 26 Jahren (siehe Abbildung 14). Bei Ona/A betrug die maximale Follow-Up-Dauer 14 Jahre (siehe Abbildung 15).

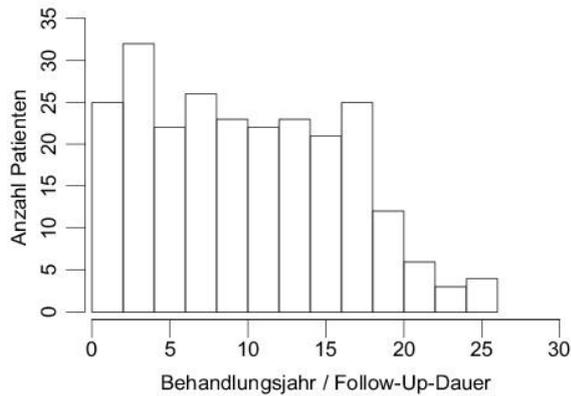


Abb. 14: Dauer des Follow-Ups der Abo/A-Patienten



Abb. 15: Dauer des Follow-Ups der Ona/A-Patienten

Die Anzahl der im jeweiligen Kalenderjahr in der Ambulanz behandelten Abo/A-Patienten stieg seit dem erstmaligen Einsatz im Jahre 1989 mit anfangs 20 Patienten (42 Behandlungen/Jahr) kontinuierlich an und erreichte im Jahre 2002 mit 157 Patienten (436 Behandlungen/Jahr) ihren Gipfel. Danach kam es zu einem leichten Abfall der Patientenzahl bis zum Jahre 2009 auf 99 Patienten (322 Behandlungen/Jahr). Dieser Wert blieb dann nach einem erneuten Anstieg weitgehend konstant, sodass Ende 2014 noch 92 Patienten (275 Behandlungen/Jahr) mit Abo/A therapiert wurden (siehe Abbildung 16).

Nach der Einführung und Erstanwendung der neuen Ona/A-Formulierung im Jahre 2000 waren zunächst 2 Patienten mit diesem Präparat in Behandlung (2 Behandlungen/Jahr). Daraufhin stieg die Anzahl an Patienten nahezu linear an und erreichte im Jahre 2013 mit 37 Patienten (128 Behandlungen/Jahr) ihren Höchstwert. Am Ende des Jahres 2014 waren noch 30 Patienten (93 Behandlungen/Jahr) am MRI in ambulanter Behandlung (siehe Abbildung 16).

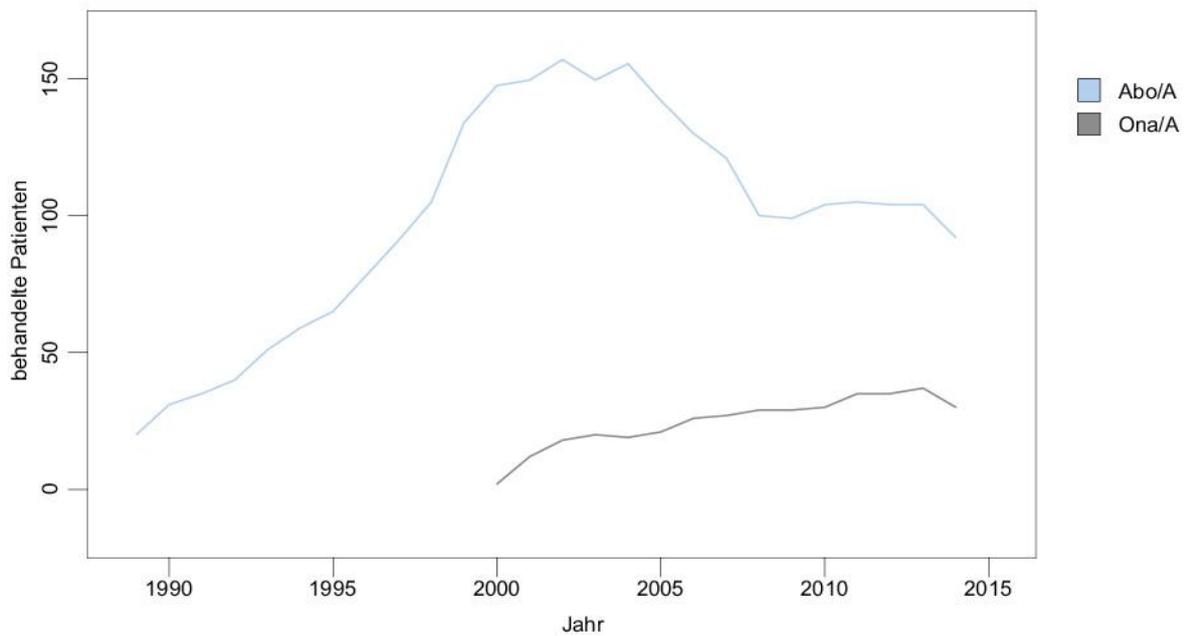


Abb. 16: Anzahl der im jeweiligen Kalenderjahr behandelten Patienten

3.2.2 Gesamtdosis, Behandlungsabstände und subjektive Wirkdauer

Die diagnoseunabhängige Gesamtdosis, die einem Patienten durchschnittlich pro Behandlungszyklus in insgesamt 7368 Sitzungen injiziert wurde, betrug bei Abo/A 196,3 MU (SD: 69,3 MU).

Bei 1228 aller durchgeführten Behandlungen mit Ona/A lag der Mittelwert der verabreichten Dosis pro Sitzung bei 37,7 MU (SD: 17,3 MU).

Betrachtet man die einzelnen Subgruppen, so fand sich für Abo/A-Patienten mit der Diagnose eines Blepharospasmus in 3988 Sitzungen ein Mittelwert von 176,4 MU (SD: 55,8 MU). Die mittlere Dosis der Ona/A-Patienten betrug 33,4 MU (SD: 14,3 MU) bei insgesamt 717 Sitzungen.

Für Patienten mit Meige-Syndrom ergab sich im Abo/A-Kollektiv bei 3380 Behandlungen ein Mittelwert von 219,8 MU (SD: 76 MU). Für Ona/A belief sich der entsprechende Mittelwert bei 511 Sitzungen auf 43,7 MU (SD: 19,4 MU).

Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Therapiezyklen war bei den beiden Präparaten ebenfalls unterschiedlich:

Die mit Abo/A behandelten Patienten erhielten ihre Injektionen durchschnittlich in einem Intervall von 125,3 Tagen (SD: 95,3 Tage). Gleichzeitig gaben die Patienten eine subjektive Wirkdauer von 12 Wochen (SD: 5,5 Wochen) an.

Im Gegensatz dazu lag zwischen den jeweiligen Behandlungen mit Ona/A eine Zeitspanne von 103,8 Tagen (SD: 66 Tage). Der in diesem Falle von Patienten angegebene therapeutische Effekt dauerte durchschnittlich 9,7 Wochen (SD: 3 Wochen) an.

Die Behandlungsintervalle sowie die subjektive Wirkdauer waren für Abo/A und Ona/A signifikant unterschiedlich (jeweils $p < 0,001$).

3.2.2.1 Therapieänderung im Zeitverlauf

Betrachtet man neben den im vorherigen Abschnitt angegebenen Mittelwerten über alle durchgeführten Behandlungen zusätzlich die erfolgten Behandlungen pro Patient pro Behandlungsjahr im Zeitverlauf, so ließen sich im Hinblick auf die mittlere Dosis für beide Präparate weitgehend konstante Zahlenwerte ermitteln:

Die Abo/A-Dosis lag über 26 Behandlungsjahre lang durchschnittlich knapp unter 200 MU und zeigte keine größeren Schwankungen (siehe Abbildung 17).

Bei Ona/A schwankte die mittlere Dosis über 14 Jahre lang fast durchgehend zwischen 20 MU und 40 MU pro Patient je Behandlungsjahr (siehe Abbildung 18).

Bei beiden Präparaten zeigte sich ein anfänglich leichter Dosisanstieg innerhalb der ersten 3 Behandlungsjahre, dem eine fortwährend stabile mittlere Dosis pro Behandlungsjahr folgte.

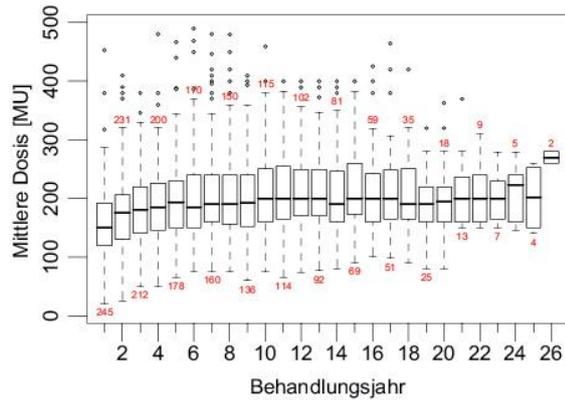


Abb. 17: Mittlere Dosis Abo/A pro Patient
je Behandlungsjahr (Patientenanzahl rot dargestellt)

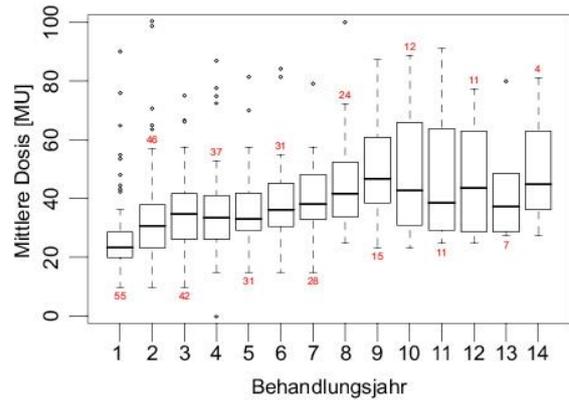


Abb. 18: Mittlere Dosis Ona/A pro Patient
je Behandlungsjahr (Patientenanzahl rot dargestellt)

Die mittlere Wirkdauer je Behandlungsjahr blieb sowohl bei Abo/A (siehe Abbildung 19) als auch bei Ona/A (siehe Abbildung 20) im Zeitverlauf weitgehend konstant und unterlag keinen wesentlichen Schwankungen.

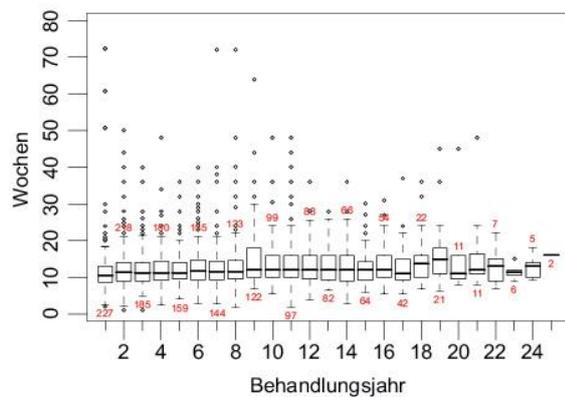


Abb. 19: Mittlere Wirkdauer Abo/A pro Patient
je Behandlungsjahr (Patientenanzahl rot dargestellt)

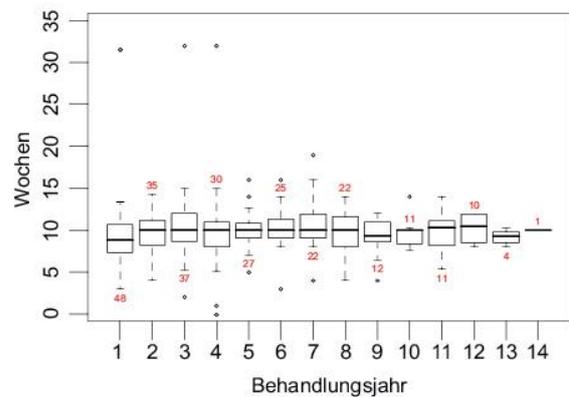


Abb. 20: Mittlere Wirkdauer Ona/A pro Patient
je Behandlungsjahr (Patientenanzahl rot dargestellt)

Ebenso konstant verhielten sich die Zahlenwerte bezogen auf den mittleren Behandlungsabstand je Behandlungsjahr im Zeitverlauf (siehe Abbildung 21 und 22). Bei keinem der beiden Präparate ließ sich eine Zu- bzw. Abnahme der individuellen Behandlungsfrequenz erkennen. Somit sind auch die Injektionsintervalle über die Jahre konstant geblieben.

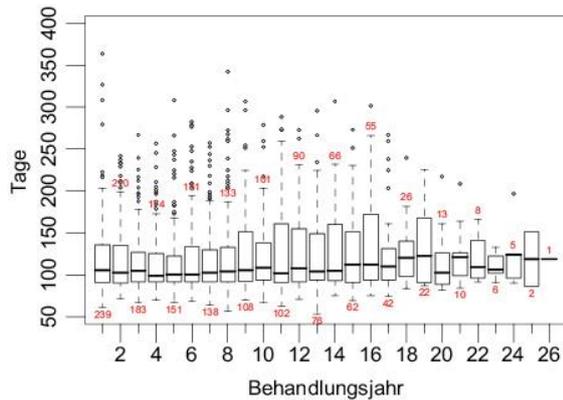


Abb. 21: Mittlerer Behandlungsabstand Abo/A
je Behandlungsjahr (Patientenzahl rot dargestellt)

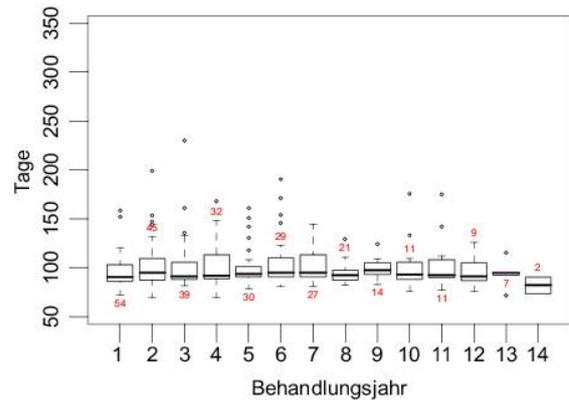


Abb. 22: Mittlerer Behandlungsabstand Ona/A
je Behandlungsjahr (Patientenzahl rot dargestellt)

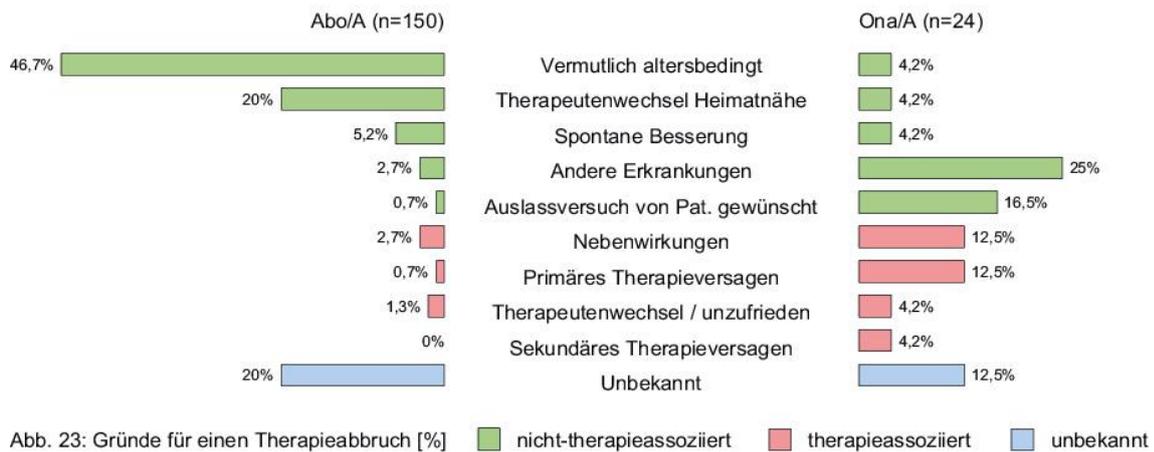
3.2.3 Therapieabbruch

Von den 245 Abo/A-Patienten, die zwischen 1989 bis 2014 am MRI in Behandlung waren, befanden sich 95 Patienten (38,8 %) zum Zeitpunkt der Datenauswertung weiterhin in Behandlung. Im Laufe der Jahre haben 150 Patienten (61,2 %) die Therapie abgebrochen.

Die beiden häufigsten Gründe hierfür waren altersbedingt (46,7 %) sowie ein Therapeutenwechsel heimatnah (20 %). Einen Überblick über weitere Abbruchgründe liefert Abbildung 23: Diese beinhalteten eine spontane Besserung der Symptomatik, das Vorrücken einer anderen Erkrankung in den Vordergrund, Nebenwirkungen, selbstgewünschte Auslassversuche, primäres Therapieversagen sowie subjektive Unzufriedenheit mit der Behandlung und ein daraus resultierender Wechsel des Behandlungsortes. Bei 20 % der Patienten konnte kein eindeutiger Abbruchgrund eruiert werden.

Von den 55 Ona/A-Patienten, die zwischen 2000 und 2014 am MRI ambulant behandelt wurden, befanden sich 31 Patienten (56,4 %) zum Endzeitpunkt der Studiauswertung noch immer in Behandlung. Während dieser Zeitspanne brachen insgesamt 24 Patienten (43,6 %) die Therapie ab. Unter diesen Abbrechern litten 25 % zum Auswertungszeitpunkt unter einer anderen dominierenden Erkrankung und brachen deswegen die Therapie ab. 16,5 % der Patienten wünschten einen Auslassversuch. Bei jeweils 12,5 % der Patienten waren ein primäres Therapieversagen oder Nebenwirkungen der limitierende Faktor bezüglich einer

weiteren Behandlung. Bei jeweils 4,2 % der Patienten standen entweder eine spontane Besserung, ein Therapeutenwechsel in Heimatnähe oder aufgrund von Unzufriedenheit, ein sekundäres Therapieversagen oder eine altersbedingte Therapiebeendigung im Vordergrund. In 12,5 % der Fälle blieb der Grund für den Therapieabbruch unbekannt (siehe Abbildung 23).



Von den 245 Abo/A-Patienten, die zwischen 1989 bis 2014 am MRI in Behandlung waren, brachen definitionsgemäß 7 Patienten die Behandlung aus therapieassoziierten Gründen ab.

Von den 55 Ona/A-Patienten, die zwischen 2000 und 2014 am MRI ambulant behandelt wurden, beendeten 8 Patienten die Therapie aus therapieassoziierten Gründen.

Laut Log-Rank-Test zeigte sich hier, dass mit Abo/A behandelte Patienten signifikant häufiger in Therapie verblieben ($p = 2e-04$).

Diese Situation wurde veranschaulicht durch entsprechende Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 24:

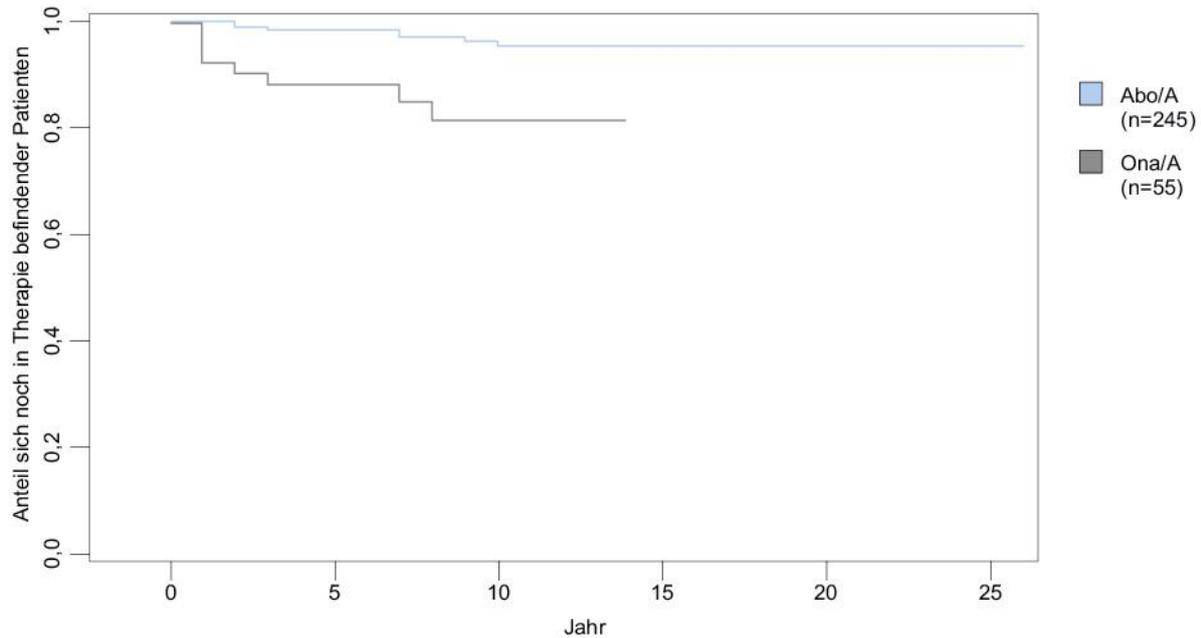


Abb. 24: Abbruch der Behandlung aus therapieassoziierten Gründen im Zeitverlauf

3.2.4 Nebenwirkungen

Unter allen Abo/A-Patienten kam es bei 86,5 % mindestens einmal zum Auftreten von Nebenwirkungen, wobei Ptosis und Sicca-Symptomatik bzw. Epiphora sowie sonstige Nebenwirkungen am häufigsten genannt wurden. Darunter fielen u.a. Lidentzündungen mit eingeschränkter Lidschlussfunktion, Lagophthalmus, Hämatom an der Einstichstelle, verschwommenes Sehen, Fremdkörpergefühl im Auge und Kopfschmerzen. Bezogen auf alle durchgeführten Behandlungen mit Abo/A kam es in 18,7 % zu Nebenwirkungen (siehe Tabelle 1).

In 74,6 % der Behandlungssitzungen mit Ona/A klagten Patienten mindestens einmal über Nebenwirkungen. Auch hier wurde am häufigsten über Ptosis und Sicca-Symptomatik bzw. Epiphora berichtet, ebenso über sonstige Nebenwirkungen (siehe oben). Insgesamt kam es in 15,5 % aller Behandlungssitzungen mit Ona/A zu unerwünschten Wirkungen (siehe Tabelle 1).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei beiden Präparaten generell nicht beobachtet.

	Mindestens einmaliges Auftreten [%]	Auftreten bezogen auf alle Behandlungszyklen [%]
Abo/A (n=245)	Ptosis	53,0
	Sicca-Syndrom / Epiphora	52,2
	Doppelbilder	16,7
	Gesichtsasymmetrie	12,7
	Sonstige Nebenwirkungen	69,0
	Auftreten Nebenwirkungen generell	86,5
Ona/A (n=55)	Ptosis	34,6
	Sicca-Syndrom / Epiphora	40,0
	Doppelbilder	5,5
	Gesichtsasymmetrie	10,9
	Sonstige Nebenwirkungen	41,8
	Auftreten Nebenwirkungen generell	74,6

Tab. 1: Nebenwirkungen unter Therapie mit Abo/A bzw. Ona/A

3.2.5 Antikörperbildung

Bei den mit Abo/A behandelten Patienten wurde zu keinem Zeitpunkt ein Antikörper-Test durchgeführt. Es wurden allerdings 4 EDB-Tests bei insgesamt 3 Patienten veranlasst. Bei jedem dieser Tests bestand ein Amplitudenabfall im Sinne einer Wirksamkeit des Toxins.

Unter den mit Ona/A behandelten Patienten wurde bei einer Patientin ein Test auf Antikörper im Serum durchgeführt, der einen entsprechenden Nachweis von Antikörpern gegen das Toxin zeigte. Ein bei derselben Patientin auswärtig durchgeführter EDB-Test ergab keinen Amplitudenabfall. Diese Patientin, die sich mit der Diagnose eines Meige-Syndroms in unserer Ambulanz vorstellte, war auswärtig sowohl mit Abo/A als auch mit Inco/A vorbehandelt worden, worunter keine zufriedenstellende Wirkung erreicht werden konnte. Der Antikörper-Test wurde bei der zweiten Behandlung am MRI durchgeführt. Auch unter der daraufhin eingeleiteten Therapie mit Ona/A, welches in einer Sitzung auch im zervikalen Bereich injiziert wurde, konnte keine suffiziente Wirkung erzielt werden, sodass die Therapie nach insgesamt 3 Behandlungszyklen abgebrochen wurde.

3.2.6 Einfluss der Verdünnung

Im Jahre 2009 erfolgte eine Umstellung der Verdünnung des Ona/A von 4 ml NaCl-Lösung auf 2 ml NaCl-Lösung. Wir analysierten bei insgesamt 27 Patienten Behandlungsdaten zu jeweils 3 Behandlungsterminen vor und nach Umstellung der Verdünnung im Hinblick auf qualitative Wirkung, Nebenwirkungen und mittlere Dosis. Unterschiede bezüglich qualitativer Wirkung und möglicher Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden.

Die mittlere Dosis vor Umstellung lag bei 33 MU (SD: 10,3 MU). Nach Umstellung betrug die mittlere Dosis 36,9 MU (SD: 15,5 MU). Eine signifikante Dosisänderung war im Beobachtungszeitraum nicht nachweisbar ($p = 0,013$).

3.2.7 Wirkung

92,9 % aller mit Abo/A durchgeführten Behandlungen wurden als subjektiv gut wirksam empfunden. Unter den mit Ona/A behandelten Patienten betrug dieser Anteil 85 %.

Wie die Abbildungen 25 und 26 verdeutlichen, wurde für jeden Patienten der Anteil der bei ihm durchgeführten Behandlungen mit subjektiv positiver Wirkung berechnet. So lässt sich anhand der beiden Histogramme aufzeigen, dass dieser Anteil mehrheitlich zwischen 80 % und 100 % lag.

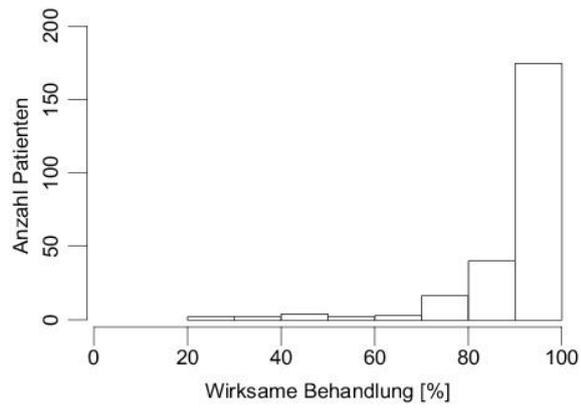


Abb. 25: Anteil der Abo/A-Behandlungen mit subjektiv gut empfundener Wirkung

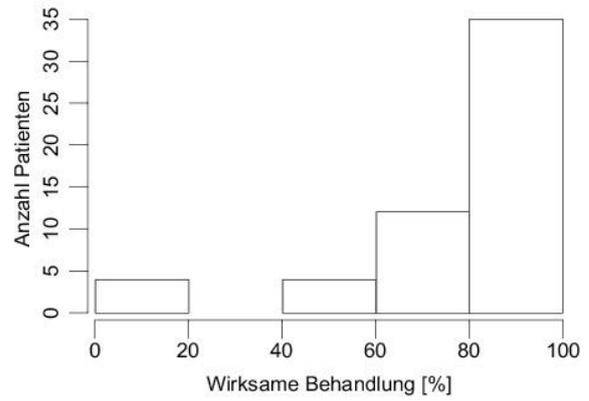


Abb. 26: Anteil der Ona/A-Behandlungen mit subjektiv gut empfundener Wirkung

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Übersicht

Unsere Studie schloss ein Kollektiv von 300 Patienten ein und umfasste einen Beobachtungszeitraum von bis zu 26 Jahren mit insgesamt 8596 Behandlungszyklen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie der fokalen Dystonie (Blepharospasmus / Meige-Syndrom) sowohl mit Abo/A als auch mit Ona/A, das erstmals isoliert in seiner neuen Formulierung betrachtet wurde, eine sichere und wirksame Therapieoption darstellt.

Die mittlere Injektionsdosis sowie die mittlere Wirkdauer waren bei beiden Präparaten weitgehend konstant. Die subjektive Wirkdauer der einzelnen Präparate war jedoch signifikant unterschiedlich (12 Wochen Abo/A vs. 9,7 Wochen Ona/A). Die Therapie mit Ona/A wurde von Patientenseite, obwohl bei beiden Präparaten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet werden konnten, signifikant häufiger abgebrochen als die Therapie mit Abo/A. Ein sekundärer Wirkverlust aufgrund von Antikörperbildung spielte bei beiden Präparaten eine untergeordnete Rolle.

Generell sind die beiden BoNT/A Präparate Ona/A und Abo/A aufgrund ihrer unterschiedlichen neurotoxischen Potenz und des nicht exakt bekannten Verhältnisses der Äquivalenzdosis in vivo nicht direkt untereinander austauschbar. Am Mausmodell konnte anhand eines durch BoNT/A induzierten Paresegrades gezeigt werden, dass die zweifache Abo/A-Dosis benötigt wird um einen identischen Effekt mit entsprechender Ona/A-Dosis zu induzieren (Kutschenko et al. 2016). Eine in der Literatur als gängig beschriebene Konversionsrate von 4:1 (Abo/A: Ona/A) kann somit maximal als guter Indikator verstanden werden, jedoch keinesfalls als genaue Maßzahl (Bentivoglio et al. 2012). Eine niedrigere Konversionsrate könnte, je

nach spezifischen Eigenschaften des einzelnen Patienten, ebenfalls angemessen sein (Ravenni et al. 2013).

Im klinischen Alltag gelten zwar alle eingesetzten BoNT/A-Präparate als ähnlich effektiv, jedoch findet man in der Literatur teilweise unterschiedliche Empfehlungsgrade bezüglich der Anwendung von Ona/A und Abo/A bei fokaler Dystonie bzw. Blepharospasmus (Simpson et al. 2016).

Diese Tatsachen machen eine sorgfältige Prüfung dieser Präparate innerhalb eines großen Patientenkollektivs über einen langen Zeitraum sinnvoll, um zu erkennen, ob die gezielte Auswahl eines der beiden Präparate dem Patienten gewisse Vorteile bieten kann.

4.1.2 Diagnoseverteilung

Von den 300 Patienten, die an einer fokalen Dystonie im Gesicht erkrankt waren und in der vorliegenden Studie eingeschlossen wurden, lag der Anteil der Meige-Syndrom-Diagnosen bei 38,7 %. Diese epidemiologische Kennzahl variiert in der Literatur mit Werten bis zu 50 % (Sharma et al. 1996; Bradley et al. 2003), jedoch war in unserer Studie, wie auch bei den meisten anderen Veröffentlichungen, die Anzahl an Meige-Syndrom-Patienten im Vergleich zu den Blepharospasmus-Patienten deutlich geringer (Mauriello et al. 1996; Czyz et al. 2013). Dies deutet auf die tendenziell geringere Prävalenz des Meige-Syndroms gegenüber eines reinen Blepharospasmus hin (siehe Abschnitt Epidemiologie).

4.1.3 Geschlechterverteilung und Erstmanifestationsalter

Die Verteilung der Geschlechter zeigte in unserer Studie, dass das weibliche Geschlecht mit 71,3 % des Gesamtpatientenguts deutlich häufiger betroffen war. Dieser Zahlenwert stimmt mit den bisherigen epidemiologischen Erkenntnissen in der Literatur überein (Jankovic & Orman 1984; Peckham et al. 2011).

Auch das Erstmanifestationsalter mit einem Gipfel zwischen der 5. und 7. Lebensdekade unserer Patienten spiegelt die allgemeinen Feststellungen in der Literatur wider (Grandas et al. 1988).

4.1.4 Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnose / Therapie

In einer von Huang durchgeführten Studie aus dem Jahr 2015 konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit primärem Blepharospasmus im Mittel 38,7 Monate zwischen Symptombeginn und korrekter Diagnosestellung lagen (Huang et al. 2015). Vor allem Patienten, die vor dem Jahre 1980 symptomatisch geworden sind, wiesen eine besonders lange Diagnoseverzögerung auf (Macerollo et al. 2015). Dieses Zeitintervall war in unserer Studie, die auch auswärtige Erstdiagnosen vor Behandlung in unserer Klinik berücksichtigte, mit durchschnittlich 2,8 Jahren etwas kürzer.

Als potentielle Lösungsstrategie, um jener Verzögerung entgegenzuwirken, kommen z.B. ein von Jog vorgeschlagenes Schulungsprogramm für Ärzte, die in der Primärversorgung tätig sind sowie Überweisungen in spezialisierte Zentren in Frage (Jog et al. 2011).

Die Zeit zwischen Symptombeginn und der ersten in unserer Studie erfassten Behandlung der therapienaiven Patienten mit BoNT/A dauerte mit 3,5 Jahren nochmals länger als die Diagnosestellung, was man eventuell mit einer Bedenkzeit seitens der Patienten erklären könnte. Jog berichtet in der oben genannten Studie darüber hinaus sogar von einem zusätzlichem Zeitfenster von 3,1 Monaten zwischen der Entscheidung für eine BoNT/A-Behandlung und dem tatsächlichen Behandlungsbeginn (Jog et al. 2011).

4.1.5 Konversion zum Meige-Syndrom

Ferner betrachteten wir den potentiellen Übergang von einem initial reinen Blepharospasmus zu einem Meige-Syndrom, der bei einigen Patienten im Krankheitsverlauf erfolgen kann. In unserer Studie zeigte sich, dass sich bei 21,1 %

der mit Abo/A behandelten Meige-Syndrom-Patienten die Diagnose erst sekundär während des erfassten Behandlungszeitraumes aus einem Blepharospasmus entwickelt hatte. Bei den Ona/A-Patienten lag dieser Anteil bei 38,1 %. Der Zeitpunkt der Konversion lag bei 7 Jahren für Abo/A und bei 4,8 Jahren für Ona/A nach Behandlungsbeginn.

In der Literatur findet man hierzu lediglich Studien, welche das relative Risiko eines derartigen Übergangs, unabhängig von einer angewandten BoNT/A-Therapie, erfassen: Weiss beschrieb bei einer Gruppe von insgesamt 78 Patienten mit initialem Blepharospasmus eine weitere Ausbreitung jeglicher Art bei 58 % in einem durchschnittlichen Zeitfenster von 3,5 Jahren. Hiervon ging die Ausbreitung in 78 % der Fälle vom Augenbereich in die untere Gesichtshälfte über (Weiss et al. 2006).

In einer weiteren Arbeit mit insgesamt 124 Blepharospasmus-Patienten erfuhren 58 Patienten eine Ausbreitung jeglicher Art, wobei hier in 72 % der Fälle die oromandibuläre Region betroffen war. Das Zeitfenster hierfür lag im Mittel bei 2,3 Jahren (Abbruzzese et al. 2008).

Grundsätzlich kann aufgrund des Wirkmechanismus postuliert werden, dass die Therapie mit BoNT/A den Krankheitsverlauf nicht beeinflusst.

4.2 Therapie

4.2.1 Übersicht und Therapieerfahrung

Unsere Studie stellt hinsichtlich Patientenkollektiv und therapeutischer Follow-Up-Dauer eine der größten Studien in der Literatur dar. Zusätzlich ist dies die erste Studie, die explizit den Einsatz von Ona/A in seiner neuen Formulierung mit Abo/A bei diesem Krankheitsbild gegenüberstellt.

Bisher gibt es in der Literatur zwei Studien, die in einer Langzeitbeobachtung sowohl Ona/A als auch Abo/A gegeneinander abwägen und entsprechend Unterschiede hinsichtlich Ihrer klinischen Wirksamkeit aufzeigen:

Bentivoglio beobachtete hierfür 128 Patienten (1341 Behandlungen / 1009 Ona/A / 332 Abo/A) über einen Zeitraum von 15 Jahren (Bentivoglio et al. 2009).

Kollewe verglich Ona/A, Abo/A und Inco/A bei 288 Patienten (10701 Behandlungen / 4974 Ona/A / 4397 Abo/A / 1330 Inco/A) über einen Zeitraum von bis zu 21 Jahren (Kollewe et al. 2015).

In der vorliegenden Studie wurden 8596 Behandlungen (1228 Ona/A / 7368 Abo/A) dokumentiert und ausgewertet. Die erheblich größere Anzahl an Behandlungen mit Abo/A im Vergleich zur neuen Formulierung von Ona/A beruhte auf der Tatsache, dass Abo/A aufgrund der früheren Zulassung um einige Zeit länger Anwendung in unserer Klinik fand. Die Einführung des neuen Ona/A (Jahr 2000) erklärt womöglich auch den leichten Abfall (ab 2002) der Patientenzahl, die mit Abo/A behandelt wurden, da nun ein neues Alternativpräparat zur Verfügung stand (siehe Ergebnisteil, Abb. 16). Zudem war im Jahr 2005 und den darauffolgenden Jahren ein erneuter Abfall der mit Abo/A behandelten Patienten zu verzeichnen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte ein weiteres Alternativpräparat sein (Inco/A), welches 2005 zur Behandlung der fokalen Dystonie im Gesicht zugelassen wurde.

Ansonsten findet man in der Literatur lediglich Veröffentlichungen über Langzeitbeobachtungen von einem einzigen Präparat bei vergleichsweise geringen Patientenzahlen, so z.B. 20 Jahre für Abo/A mit 9 Patienten (Streitova & Bares 2014), bis zu 20 bzw. 24 Jahre für Ona/A in alter und neuer Formulierung mit 32 Patienten (Ababneh et al. 2014) bzw. 30 Patienten (Czyz et al. 2013).

4.2.2 Gesamtdosis und Dosisverlauf

Die durchschnittlich injizierte Gesamtdosis pro Behandlungszyklus der Blepharospasmus-Patienten lag in unserer Studie für Abo/A bei 176,4 MU. Für Ona/A betrug jene verabreichte Gesamtdosis im Mittel 33,4 MU. Vergleicht man diese Zahlenwerte mit anderen Veröffentlichungen, so findet sich eine recht große Bandbreite: Bentivoglio berichtet von einem Mittelwert von 152 MU für Abo/A und 34 MU für Ona/A, Kollewe von 120 MU für Abo/A bzw. 47 MU für Ona/A (Bentivoglio et al. 2009; Kollewe et al. 2015). In einer Studie von Marchetti, in der jedoch ein Präparatwechsel vorausgesetzt wurde, wird eine mittlere Gesamtdosis von 130 MU

für Abo/A bzw. 32 MU für Ona/A genannt (Marchetti et al. 2005). Nussgens und Roggenkamper verglichen ebenfalls die mittlere Gesamtdosis beider Präparate, die sich allerdings auf lediglich 2 Behandlungen beschränkte: Für Abo/A lag dieser Wert bei 182,1 MU, für Ona/A bei 45,4 MU (Nussgens & Roggenkamper 1997). Zuletzt sei eine von Vogt erhobene Studie erwähnt, in der zur besseren Vergleichbarkeit ausschließlich Abo/A-Einheiten (1: 4-mal Ona/A) angegeben wurden und somit nicht auf einen Vergleich der einzelnen Präparate abzielte. Hier findet sich im Durchschnitt eine Gesamtdosis von 155 MU (Vogt et al. 2008).

Insbesondere für Abo/A lag unser Mittelwert damit in gewissem Maße über den entsprechenden Werten der übrigen Studien. Dies könnte im Zusammenhang mit der großen Patientenzahl und dem langen Beobachtungszeitraum stehen, da die Injektionsdosen in unserer Studie zumindest über die ersten Jahre anstiegen. Auch Bentivoglio beobachtete in ihrer Studie einen stetigen und zudem auch linearen Anstieg der mittleren Injektionsdosis im Laufe der Zeit (Bentivoglio et al. 2009).

Betrachtet man den Dosisverlauf für beide Präparate, so stellt sich dieser sowohl für Abo/A als auch für Ona/A nach einem Anstieg in der Anfangsphase weitgehend konstant dar. In Kollawes Veröffentlichung waren die verabreichten Injektionsmengen in 85 % aller Patienten stabil (Kollawe et al. 2015). Der im Vergleich zu späteren Behandlungsjahren vergleichsweise niedrige Mittelwert in den ersten Therapie Jahren basiert in der vorliegenden Studie vermutlich auf der Tatsache, dass die Therapie zunächst mit eher geringeren Injektionsmengen begonnen wurde, da die für den Patienten optimale Dosis individuell unterschiedlich war. Bis zur Anpassung an diese meist höhere Dosis konnte einige Zeit verstreichen. Die darauffolgende Plateauphase mit nur geringfügigen Dosiserhöhungen im Laufe der Zeit liefert somit einen Hinweis dafür, dass für beide BoNT/A-Präparate eine anhaltende Wirkung in der Langzeitanwendung besteht.

In späteren Behandlungsjahren nahmen die Patientenzahlen ab; dies mag die einzelnen Dosis-Abweichungen vom Mittelwert gegen Ende der Beobachtungsjahre erklären.

Aus unseren Daten ergibt sich basierend auf den jeweiligen Gesamtdosen ein Umrechnungsfaktor von 5,2:1 (Abo/A: Ona/A). Nach klinischer Datenlage scheint ein Umrechnungsfaktor von 3:1 (oder sogar geringer) für die Behandlung des Blepharospasmus angemessen zu sein (Scaglione 2016). Unser Zahlenwert ist

somit tendenziell höher als die aktuell in der Literatur vorgeschlagenen Faktoren, was auf eine wahrscheinliche Überdosierung der Abo/A-Patienten hindeuten würde.

4.2.3 Behandlungsabstand und Wirkdauer

Generell wird laut Herstellerinformationen, mit Ausnahme von Inco/A (Fachinformation Xeomin® 100 Einheiten, Dezember 2015), für die zugelassenen BoNT/A-Formulierungen bei Blepharospasmus ein Mindestinjektionsintervall von 12 Wochen empfohlen, da kürzere Intervalle die Entwicklung neutralisierender Antikörper und Nebenwirkungen fördern könnten (Fezza et al. 2016).

Der Abstand zwischen den einzelnen Behandlungen lag in unserer Studie für Abo/A durchschnittlich bei 125,3 Tagen \pm 95,3 Tage (\approx 18 Wochen).

Für Ona/A errechnete sich ein Wert von 103,8 Tagen \pm 66 Tage (\approx 15 Wochen).

Dies entspricht somit in beiden Fällen den Vorstellungen der Hersteller, obwohl sich im direkten Vergleich beider BoNT/A-Präparate ein signifikanter Unterschied des Injektionsabstands von etwa 3 Wochen zeigte.

Ein möglicher Grund für das signifikant unterschiedliche Behandlungsintervall mag mit der durchschnittlichen subjektiven Wirkdauer der zwei Medikamente in unserer Gruppe zusammenhängen:

Die seitens der Patienten empfundene Wirkdauer nach einer Behandlung lag für Abo/A im Mittel bei 12 Wochen \pm 5,5 Wochen; für Ona/A war die subjektive Wirkdauer mit 9,7 Wochen \pm 3 Wochen signifikant kürzer (vgl. 3.2.2).

Der folglich früher einsetzende Leidensdruck bei Behandlungen mit Ona/A könnte möglicherweise das Verlangen des Patienten nach einer erneuten, früheren Injektion nach sich ziehen.

Bentivoglio beschreibt in ihrer Langzeitbeobachtung ebenfalls eine längere Wirkdauer von Abo/A mit 80 Tagen im Vergleich zu Ona/A, von dessen Wirkung die Patienten lediglich 66 Tage profitierten (Bentivoglio et al. 2009). Diese Tendenz deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen von Sampaio, in der Patienten anhand einer randomisierten Einzelblind-Studie einmalig mit Abo/A oder mit Ona/A (4:1 Konversionsrate) behandelt wurden. Hierbei ergab sich eine Wirkdauer für Abo/A

von 13,3 Wochen wohingegen die Ona/A-Wirkung nach 11,2 Wochen nachließ (Sampaio et al. 1997).

Im Gegensatz dazu beschreibt Kollwe die Dauer des therapeutischen Effekts beider Präparate mit durchschnittlich 10 Wochen und damit als statistisch nicht signifikant (Kollwe et al. 2015).

Vogt gab in seiner BoNT/A–Studie eine durchschnittliche Wirkdauer beider Präparate (bei fehlender Trennung) von 14 Wochen an (Vogt et al. 2008); Nussgens beschreibt eine ähnliche Wirkung für Ona/A und Abo/A mit etwa 8 Wochen (Nussgens & Roggenkamper 1997).

In einer Doppelblindstudie, in welcher Ona/A mit Inco/A in der Anwendung bei Blepharospasmus verglichen wurde, zeigten sich für die jeweiligen Behandlungsgruppen eine Wirkdauer von je 13 Wochen (Wabbels et al. 2011).

In einer weiteren Studie konnte für Abo/A, das mit einem Placebo verglichen wurde, dosisabhängig eine Besserung der Symptomatik für 4 bis 12 Wochen aufrechterhalten werden (Truong et al. 2008).

Keine dieser Veröffentlichungen berücksichtigten in ihrer Datenerhebung die Tatsache, dass die Formulierung für Ona/A im Jahre 2000 modifiziert wurde, sodass unsere Daten hierfür die gegenwärtige Behandlungssituation am zutreffendsten widerspiegeln.

4.2.4 Therapieabbruch

Als möglichen Marker für die persönliche Zufriedenheit des Patienten mit der jeweiligen BoNT/A-Therapie an unserer Klinik untersuchten wir sowohl für Abo/A als auch für Ona/A, wie viele Patienten die Behandlung aus therapieassoziierten Gründen abbrachen. Hierbei zeigte sich, dass mit Abo/A behandelte Patienten statistisch signifikant häufiger in Therapie verblieben (siehe Abbildung 24).

Der führende Grund im Abo/A-Kollektiv für einen Therapieabbruch war das Auftreten von Nebenwirkungen.

In der Ona/A-Gruppe dominierte ein initiales Nichtansprechen auf die Therapie. Das heißt, die Patienten ließen sich mindestens dreimal behandeln, brachen dann die

Therapie ab und gaben retrospektiv an, bei keiner der Behandlung einen zufriedenstellenden Effekt bemerkt zu haben. Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Abbrechern muss dieses Ergebnis im Hinblick auf die klinische Relevanz jedoch vorsichtig gewertet werden.

Weitere therapieassoziierte Abbruchgründe waren ein klinisch nachvollziehbares, und in einem Fall auch durch BoNT/A-Antikörper bestätigtes sekundäres Therapieversagen (nur bei Ona/A) sowie ein Therapeutenwechsel aufgrund von persönlicher Unzufriedenheit seitens der Patienten. Die Antikörperbildung scheint somit insgesamt gesehen eine untergeordnete Rolle zu spielen, was die Wirksamkeit der BoNT/A-Therapie untermauert. Persönliche Unzufriedenheit seitens der Patienten kann möglicherweise mit den häufigen, rotationsbedingten Wechseln des behandelnden Arztes in der BoNT-Ambulanz zusammenhängen. Ein möglicher Lösungsansatz hierfür wäre eine gewisse Konstanz in der entsprechenden Personalbesetzung, was sich tatsächlich jedoch als unrealistisch gestaltet und dem Lehrauftrag einer Universitätsklinik entgegenliefe. Zu hohe Erwartungshaltungen der Patienten an den Therapieeffekt können ebenfalls zu Unzufriedenheit führen. Zuletzt mögen auch etwaige Fehler des Behandlers oder persönliche Differenzen eine Rolle spielen.

4.2.5 Nebenwirkungen

Grundsätzlich gilt die Therapie mit allen Präparaten, die für die fokale Dystonie im Gesicht zugelassen sind, als effektiv, sicher und gut verträglich. Die unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit den regelmäßigen BoNT/A-Injektionen stehen, sind generell geringfügig und selbstlimitierend (Ramirez-Castaneda & Jankovic 2013). Sie treten zudem relativ selten auf und bessern sich normalerweise spontan in weniger als 2 Wochen (Jankovic 2006).

Diese Feststellungen bestätigten sich auch in unserer Studie: Schwerwiegende Nebenwirkungen konnten in der Langzeitbeobachtung für keines der beiden Präparate beobachtet werden. Ptosis und Sicca-Symptomatik zählten bei uns, wie auch in anderen Veröffentlichungen, zu den häufigsten Nebenwirkungen (Bentivoglio et al. 2009; Kollwe et al. 2015; Vogt et al. 2008).

Bei den Behandlungen mit Abo/A kam es, sofern bei fehlendem statistischem Test beurteilbar, in geringem Maße häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen als mit Ona/A (18,7 % vs. 15,5 %).

Bentivoglio beobachtete ebenfalls diese Tendenz (31,6 % vs. 21,8 %). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine höhere Diffusionsfähigkeit von Abo/A sein, die auf der niedrigeren Molekülgröße der BoNT-Komplexe beruht (Bentivoglio et al. 2009).

4.2.6 Antikörperbildung

Die aktuelle Ona/A-Formulierung, die im Jahre 2000 erstmals für die zervikale Dystonie zugelassen wurde, enthält 80 % weniger Neurotoxin-Komplexproteine als das ursprüngliche Präparat und scheint daher weniger immunogen zu sein (Jankovic et al. 2003). Tatsächlich tritt dieses Phänomen in der Behandlung von Blepharospasmus / Meige-Syndrom mit BoNT/A eher selten auf: In den meisten veröffentlichten Studien konnte kein auf Antikörpern basierendes Therapieversagen beobachtet werden (Kollewe et al. 2015; Gil Polo et al. 2013). Bentivoglio beschreibt eine Anzahl von sekundären Non-Respondern in 2,3 % der Fälle (Bentivoglio et al. 2009).

In unserer Studie war lediglich bei einer Patientin, die mit Ona/A behandelt wurde, die Indikation zu einer Antikörperuntersuchung gestellt worden. Diese führte zu einem positiven Ergebnis. Ein zusätzlich durchgeführter EDB-Test zeigte analog hierzu keinen Amplitudenabfall. Die Feststellung von Antikörpern durch Laboruntersuchungen sagt jedoch nicht zwingendermaßen den klinischen Erfolg bzw. ein Therapieversagen voraus (Naumann et al. 2013).

Unter den Abo/A-Patienten war während der gesamten Zeit kein Antikörpertest erforderlich; alle durchgeführten EDB-Tests zeigten einen Amplitudenabfall.

Diese Tatsachen sprechen für die allem Anschein nach zu vernachlässigende Immunogenität beider Präparate bei einer Behandlung der fokalen Dystonie im Gesicht. Ob die Häufigkeit einer möglichen Antikörperbildung durch eine Vorbehandlung mit einem bestimmten BoNT/A-Präparat (siehe Abbildung 12 und 13) beeinflusst wird, konnte aufgrund der Seltenheit des sekundären Wirkversagens

sowie der oft nicht mehr nachvollziehbaren kumulativen Dosis der Vorbehandlung nicht beurteilt werden.

4.2.7 Einfluss der Verdünnung

Die einzige Studie, die den Einfluss der Verdünnung bezogen auf das klinische Outcome beobachtete, stammt von Bentivoglio: Hier zeigte sich, dass Ona/A bei höherer Verdünnung mit 25 U/ml für eine längere Dauer von klinischem Nutzen war als mit 50 U/ml. Ein Zusammenhang zwischen unterschiedlicher Verdünnung und Effektstärke konnte nicht hergestellt werden (Bentivoglio et al. 2009).

In unserer Studie betrachteten wir bei insgesamt 27 Patienten, jeweils 3 Behandlungen vor und nach der Umstellung der Verdünnung von 100 MU Ona/A mit 4 ml NaCl-Lösung auf 2 ml NaCl-Lösung im Jahre 2009, die mittlere Dosis (nach 1:1 Umrechnung), die qualitative Wirkung sowie die Nebenwirkungen.

Hinsichtlich qualitativer Wirkung und potentieller Nebenwirkungen ergaben sich keine Abweichungen vor bzw. nach Änderung der Verdünnung.

Unterschiede bezogen auf die mittlere Dosis waren nach Testung mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test nicht von klinischer Signifikanz, sodass die unterschiedliche Verdünnung für Ona/A in Bezug auf den Therapieerfolg mutmaßlich keine entscheidende Rolle spielt.

4.2.8 Gesamtwirkung

Nach allgemeiner Auffassung weist BoNT/A bei Blepharospasmus eine Ansprechrate von über 90 % auf (Karp & Alter 2016). Dessen hohe Effektivität und gute Wirksamkeit konnte anhand von etlichen Studien veranschaulicht werden (Ababneh et al. 2014; Czyz et al. 2013; Gill & Kraft 2010), sodass die BoNT/A-Therapie bei fokaler Dystonie im Gesicht nach wie vor die absolute Erstlinientherapie ist (Scaglione 2016).

Fasst man alle durchgeführten Behandlungen zusammen, so zeigt sich auch in der vorliegenden Studie eine subjektiv gute Wirksamkeit bei über 92,3 % der Abo/A-Patienten und bei 85 % aller Ona/A-Patienten. Hieraus darf man schlussfolgern, dass die Wirkung bei beiden Präparaten auch bei einer derartig langen Behandlungszeit als subjektiv gut befunden wird und ein Nachlassen der Wirkung ohne Relevanz ist.

4.3 Methodenkritik

Die Limitationen unserer Arbeit ergeben sich aus der Tatsache, dass wir den Behandlungserfolg wie z.B. die genaue Wirkdauer eines Präparates lediglich subjektiv erfassen konnten. Hierfür waren sowohl verlässliche Angaben seitens der Patienten als auch eine korrekte Dokumentation der jeweiligen behandelnden Ärzte notwendig.

Ein weiterer limitierender Faktor war die Ungleichheit der beiden Behandlungsgruppen: So waren für bestimmte Fragestellungen wie z.B. Dosisverläufe oder Nebenwirkungen keine Signifikanztestungen möglich. Die Komplexität des Modells (abhängige und unabhängige Daten) verhinderte dies aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen und Behandlungsdauern. Ebenso konnte aufgrund der unterschiedlichen Einheiten von Abo/A und Ona/A kein direkter Vergleich der Injektionseinheiten hergestellt werden.

4.4 Fazit / Ausblick

Die vorliegende retro- und prospektive Studie an einer großen Zahl von Patienten über einen langen Beobachtungszeitraum belegt, dass Abo/A und Ona/A in seiner neuen Formulierung zur Behandlung des Blepharospasmus und Meige-Syndroms im Wesentlichen gleichwertig sind.

Das sekundäre Therapieversagen infolge Antikörperbildung gegen BoNT/A unter der Behandlung stellt eine Rarität dar. Die Auswertung der Patientenstammdaten (Alter, Geschlecht, Epidemiologie, Diagnosen) unserer Studie bestätigt die bisherigen Erkenntnisse in der Literatur. Geringfügige Unterschiede finden sich in der subjektiven Wirkdauer der einzelnen Präparate, der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen und der relativen Häufigkeit eines Therapieabbruchs, die aber insgesamt betrachtet keine Entscheidung gegen eines der beiden Präparate rechtfertigen.

Somit können für die Therapie der fokalen Dystonie im Gesicht (Blepharospasmus / Meige-Syndrom) sowohl Abo/A als auch Ona/A in seiner neuen Formulierung ebenbürtig und sicher im klinischen Alltag eingesetzt werden.

5 Zusammenfassung

Der Blepharospasmus kennzeichnet sich durch unwillkürliche Verkrampfungen der Lidmuskulatur, die im schlimmsten Falle zur funktionellen Blindheit führen und somit die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken können. Ist neben der Augenringmuskulatur zusätzlich die periorale Muskulatur durch unwillkürliche Verkrampfungen betroffen, so spricht man von einem Meige-Syndrom. Beide Krankheitsbilder zählen zum Formenkreis der fokalen Dystonien. Als Therapie der ersten Wahl stehen hierfür verschiedene injizierbare BoNT/A Präparate zur Verfügung, mit Hilfe derer die Symptomatik in der Regel effektiv behandelt werden kann.

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden deshalb die zwei BoNT/A-Präparate, AbobotulinumtoxinA (Abo/A) und OnabotulinumtoxinA (Ona/A) in seiner neuen Formulierung, hinsichtlich ihrer Wirkung und Sicherheit im klinischen Alltag verglichen.

Seit 2000 wird eines dieser Präparate, OnabotulinumtoxinA (Ona/A), in einer neuen Formulierung mit deutlich verringertem Potential zur Bildung neutralisierender Antikörper verwendet, über die man isoliert betrachtet in der Literatur bisher keine Veröffentlichungen zum Outcome in der Langzeittherapie findet.

Hierfür wurden retrospektiv Behandlungsdaten bei insgesamt 300 Patienten mit Blepharospasmus oder Meige-Syndrom über einen Zeitraum von bis zu 26 Jahren ausgewertet. Die Patienten wurden bis Dezember 2014 in der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar jeweils mindestens dreimal mit Abo/A oder Ona/A in seiner neuen Formulierung (ab Chargennummer 202) behandelt.

Von den insgesamt 300 Patienten wurden 245 Patienten mit Abo/A und 55 Patienten mit Ona/A behandelt. Die mittlere Dosis (196 MU bzw. 38 MU) stieg bei stabilen Injektionsintervallen (125 Tage bzw. 104 Tage) zu Behandlungsbeginn leicht an und erreichte etwa ab dem 3. Behandlungsjahr eine Plateauphase. Die subjektive Wirkdauer betrug 12 Wochen bzw. 9,7 Wochen. Die Therapie mit Ona/A wurde signifikant häufiger abgebrochen als die Therapie mit Abo/A. Bei lediglich einer Patientin, die aktuell mit Ona/A, zuvor aber auch mit Abo/A und Inco/A behandelt

worden war, waren bei zudem positivem EDB-Test Antikörper gegen das Toxin nachweisbar. Häufigste Nebenwirkungen waren bei beiden Präparaten Ptosis und Sicca-Symptomatik (4-5 %). Subjektiv als gut und zufriedenstellend empfundene Wirksamkeit zeigte sich in 92,3 % bzw. 85 % aller Behandlungen.

Somit konnte gezeigt werden, dass der Einsatz sowohl von Abo/A als auch von Ona/A in seiner neuen Formulierung auf lange Sicht eine sichere und nebenwirkungsarme Therapieoption darstellt. Es zeigte sich zudem, dass die Entwicklung eines sekundären Therapieversagens im Wesentlichen eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Aus der Entwicklung von Dosis und Injektionsintervallen im Laufe der Therapie ergab sich auch in der Langzeitbehandlung kein Hinweis auf ein gehäuftes Therapieversagen.

6 Literaturverzeichnis

Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR (2014) Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clinical & experimental ophthalmology* 42: 254–261.

Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, Marchese R, Martino D, Morgante F, Avanzino L, Colosimo C, Defazio G (2008) Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79: 392–396.

Albanese A (2011) Terminology for preparations of botulinum neurotoxins: what a difference a name makes. *JAMA* 305: 89–90.

Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK (2013) Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28: 863–873.

Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L (2015) Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.

Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo T, Soleti F, Lo Fermo S, Albanese A (2009) Fifteen-year experience in treating blepharospasm with Botox or Dysport: same toxin, two drugs. *Neurotoxicity research* 15: 224–231.

Bentivoglio AR, Ialongo T, Bove F, Nigris F de, Fasano A (2012) Retrospective evaluation of the dose equivalence of Botox® and Dysport® in the management of blepharospasm and hemifacial spasm: a novel paradigm for a never ending story. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 33: 261–267.

Bihari K, Pigott TA, Hill JL, Murphy DL (1992) Blepharospasm and obsessive-compulsive disorder. *The Journal of nervous and mental disease* 180: 130–132.

Bradley EA, Hodge DO, Bartley GB (2003) Benign essential blepharospasm among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1995: an epidemiologic study. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 19: 177–181.

Castelon Konkiewitz E, Trender-Gerhard I, Kamm C, Warner T, Ben-Shlomo Y, Gasser T, Conrad B, Ceballos-Baumann AO (2002) Service-based survey of dystonia in munich. *Neuroepidemiology* 21: 202–206.

Chen JJ, Dashtipour K (2013) Abo-, Inco-, Ona-, and Rima-Botulinum Toxins in Clinical Therapy: A Primer. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 33.

Cloud LJ, Jinnah HA (2010) Treatment strategies for dystonia. *Expert opinion on pharmacotherapy* 11: 5–15.

Colosimo C, Tiple D, Berardelli A (2012) Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotoxicity research* 22: 265–273.

- Czyz CN, Burns JA, Petrie TP, Watkins JR, Cahill KV, Foster JA (2013) Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. *American journal of ophthalmology* 156: 173-177.e2.
- Defazio G, Gigante AF (2013) The environmental epidemiology of primary dystonia. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)* 3.
- Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A (2017) Blepharospasm 40 years later. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*.
- Defazio G, Livrea P (2002) Epidemiology of primary blepharospasm. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 17: 7–12.
- Dressler D (2004) Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Movement Disorders* 19.
- Dressler D (2010) Botulinum toxin for treatment of dystonia. *European Journal of Neurology* 17.
- Dressler D, Adib Saberi F (2005) Botulinum toxin: mechanisms of action. *European neurology* 53: 3–9.
- Ferrazzano G, Conte A, Fabbrini G, Bologna M, Macerollo A, Defazio G, Hallett M, Berardelli A (2015) Botulinum toxin and blink rate in patients with blepharospasm and increased blinking. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86: 336–340.
- Fezza J, Burns J, Woodward J, Truong D, Hedges T, Verma A (2016) A cross-sectional structured survey of patients receiving botulinum toxin type A treatment for blepharospasm. *Journal of the neurological sciences* 367: 56–62.
- Frevert J (2010) Content of botulinum neurotoxin in Botox(R)/Vistabel(R), Dysport(R)/Azzalure(R), and Xeomin(R)/Bocouture(R). *Drugs in R&D* 10: 67–73.
- Georgescu D, Vagefi MR, McMullan TFW, McCann JD, Anderson RL (2008) Upper eyelid myectomy in blepharospasm with associated apraxia of lid opening. *American journal of ophthalmology* 145: 541–547.
- Gil Polo C, Rodriguez Sanz MF, Berrocal Izquierdo N, Castrillo Sanz A, Gutierrez Rios R, Zamora Garcia MI, Mendoza Rodriguez A, Duarte Garcia-Luis J (2013) Blepharospasm and hemifacial spasm: long-term treatment with botulinum toxin. *Neurologia (Barcelona, Spain)* 28: 131–136.
- Gill HS, Kraft SP (2010) Long-term efficacy of botulinum a toxin for blepharospasm and hemifacial spasm. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 37: 631–636.
- Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD (1988) Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 767–772.
- Hallett M (2002) Blepharospasm: recent advances. *Neurology* 59: 1306–1312.
- Hellman A, Torres-Russotto D (2015) Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Therapeutic advances in neurological disorders* 8: 82–91.
- Huang X, Wang K, Liang Z, Du R, Zhou L (2015) Clinical Analysis of Patients with Primary Blepharospasm: A Report of 100 Cases in China. *European neurology* 73: 337–341.

- Jankovic J (2004) Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75: 951–957.
- Jankovic J (2006) Treatment of dystonia. *The Lancet. Neurology* 5: 864–872.
- Jankovic J, Ford J (1983) Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Annals of neurology* 13: 402–411.
- Jankovic J, Orman J (1984) Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Annals of ophthalmology* 16: 371–376.
- Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J (2003) Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 60: 1186–1188.
- Jog M, Chouinard S, Hobson D, Grimes D, Chen R, Bhogal M, Simonyi S (2011) Causes for treatment delays in dystonia and hemifacial spasm: a Canadian survey. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 38: 704–711.
- Jordan DR, Patrinely JR, Anderson RL, Thiese SM (1989) Essential blepharospasm and related dystonias. *Survey of ophthalmology* 34: 123–132.
- Karp BI, Alter K (2016) Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm, Orofacial/Oromandibular Dystonia, and Hemifacial Spasm. *Seminars in neurology* 36: 84–91.
- Kenney C, Jankovic J (2008) Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 115: 585–591.
- Kessler KR, Benecke R (1997) The EBD test--a clinical test for the detection of antibodies to botulinum toxin type A. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12: 95–99.
- Khooshnoodi MA, Factor SA, Jinnah HA (2013) Secondary blepharospasm associated with structural lesions of the brain. *Journal of the neurological sciences* 331: 98–101.
- Kollewe K, Mohammadi B, Köhler S, Pickenbrock H, Dengler R, Dressler D (2015) Blepharospasm: long-term treatment with either Botox®, Xeomin® or Dysport®. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 122: 427–431.
- Kraft SP, Lang AE (1988) Cranial dystonia, blepharospasm and hemifacial spasm: clinical features and treatment, including the use of botulinum toxin. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 139: 837–844.
- Kutschenko A, Manig A, Reinert M, Monnich A, Liebetanz D (2016) In-vivo comparison of the neurotoxic potencies of incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, and abobotulinumtoxinA. *Neuroscience letters* 627: 216–221.
- Macerollo A, Superbo M, Gigante AF, Livrea P, Defazio G (2015) Diagnostic delay in adult-onset dystonia: data from an Italian movement disorder center. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 22: 608–610.
- Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Ruzicka E, Jech R, Slawek J, Ahmed F (2005) Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in

- the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20: 937–944.
- Marsden CD (1976) Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39: 1204–1209.
- Mauriello JA, Dhillon S, Leone T, Pakeman B, Mostafavi R, Yopez MC (1996) Treatment selections of 239 patients with blepharospasm and Meige syndrome over 11 years. *Br J Ophthalmol* 80: 1073–1076.
- Molloy A, Williams L, Kimmich O, Butler JS, Beiser I, McGovern E, O'Riordan S, Reilly RB, Walsh C, Hutchinson M (2016) Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 87: 420–424.
- Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ (2013) Immunogenicity of botulinum toxins. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 120: 275–290.
- Nussgens Z, Roggenkamper P (1997) Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 235: 197–199.
- Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ3 (1988) Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 3: 188–194.
- Orsini M, Leite MAA, Chung TM, Bocca W, Souza JA de, Souza OG de, Moreira RP, Bastos VH, Teixeira S, Oliveira AB, Moraes BdS, Matta AP, Jacinto LJ (2015) Botulinum Neurotoxin Type A in Neurology: Update. *Neurology international* 7: 5886.
- Pandey S, Sharma S (2017) Meige's syndrome: History, epidemiology, clinical features, pathogenesis and treatment. *Journal of the neurological sciences* 372: 162–170.
- Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D and R Core Team (2017) nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models . R package version 3.1-131
- Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, Richardson SP, Sanku S, Malkani R, Stacy M, Mahant P, Crawley A, Singleton A, Hallett M (2011) Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 18: 382–386.
- Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C (1999) Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 354: 259–268.
- Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA (2014) Dystonia as a network disorder. What is the role of the cerebellum? *Neuroscience* 260: 23–35.
- Quartarone A, Hallett M (2013) Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord.* 28: 958–967.
- R Core Team (2017) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>

- Ramirez-Castaneda J, Jankovic J (2013) Long-term efficacy and safety of botulinum toxin injections in dystonia. *Toxins* 5: 249–266.
- Ravenni R, Grandis D de, Mazza A (2013) Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 34: 1043–1048.
- Reese R, Gruber D, Schoenecker T, Bätzner H, Blahak C, Capelle HH, Falk D, Herzog J, Pinsker MO, Schneider GH, Schrader C, Deuschl G, Mehdorn HM, Kupsch A, Volkmann J, Krauss JK (2011) Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26: 691–698.
- Reimer J, Gilg K, Karow A, Esser J, Franke GH (2005) Health-related quality of life in blepharospasm or hemifacial spasm. *Acta neurologica Scandinavica* 111: 64–70.
- Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F, Rosas MJ, Magalhaes M, Correia AP, Bastos-Lima A, Martins R, Castro-Caldas A (1997) DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A--Dysport and Botox--assuming a ratio of 4:1. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12: 1013–1018.
- Scaglione F (2016) Conversion Ratio between Botox(R), Dysport(R), and Xeomin(R) in Clinical Practice. *Toxins* 8.
- Sharma AK, Behari M, Ahuja GK (1996) Clinical and demographic features of Meige's syndrome. *The Journal of the Association of Physicians of India* 44: 645–647.
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA (2016) Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 86: 1818–1826.
- Snir M, Weinberger D, Bourla D, Kristal-Shalit O, Dotan G, Axer-Siegel R (2003) Quantitative changes in botulinum toxin a treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm. *American journal of ophthalmology* 136: 99–105.
- Streitova H, Bares M (2014) Long-term therapy of benign essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A: retrospective assessment of the clinical and quality of life impact in patients treated for more than 15 years. *Acta neurologica Belgica* 114: 285–291.
- Svetel M, Pekmezovic T, Jovic J, Ivanovic N, Dragasevic N, Maric J, Kostic VS (2007) Spread of primary dystonia in relation to initially affected region. *Journal of neurology* 254: 879–883.
- Therneau T (2015) A Package for Survival Analysis in S. version 2.38
- Truong D (2012) Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. *Journal of the neurological sciences* 316: 9–14.
- Truong D, Comella C, Fernandez HH, Ondo WG (2008) Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential

blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism & related disorders* 14: 407–414.

Valls-Sole J, Defazio G (2016) Blepharospasm: Update on Epidemiology, Clinical Aspects, and Pathophysiology. *Frontiers in neurology* 7: 45.

Vogt T, Lüssi F, Paul A, Urban P (2008) Langzeittherapie fokaler Dystonien und des Hemispasmus facialis mit Botulinum-Toxin A. *Der Nervenarzt* 79: 912–917.

Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkamper P (2011) Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 118: 233–239.

Wabbels B, Roggenkamper P (2007) Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 245: 45–50.

Wang X, Zhang C, Wang Y, Liu C, Zhao B, Zhang J, Hu W, Shao X, Zhang K (2016) Deep Brain Stimulation for Craniocervical Dystonia (Meige Syndrome): A Report of Four Patients and a Literature-Based Analysis of Its Treatment Effects. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 19: 818–823.

Weiss EM, Hershey T, Karimi M, Racette B, Tabbal SD, Mink JW, Paniello RC, Perlmuter JS (2006) Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21: 1175–1181.

Wenzel T, Schnider P, Griengl H, Birner P, Nepp J, Auff E (2000) Psychiatric disorders in patients with blepharospasm - a reactive pattern? *Journal of psychosomatic research* 48: 589–591.

Zoons E, Dijkgraaf MGW, Dijk JM, van Schaik IN, Tijssen MA (2012) Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: a systematic review of the pharmaco-therapeutic and pharmaco-economic value. *Journal of neurology* 259: 2519–2526.

7 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich beim Anfertigen meiner Doktorarbeit unterstützt haben: Herrn Prof. Dr. B. Haslinger für die Überlassung des Themas sowie für hilfreiche Korrekturen und konstruktive Kritik.

Herrn Dr. Florian Castrop und insbesondere Frau Dr. Angela Jochim für die außerordentlich gute Betreuung und kontinuierliche Unterstützung während der gesamten Arbeit an dieser Dissertation.

Herrn Dr. Tobias Meindl für ergiebige Diskussionen und Hilfestellungen in der statistischen Auswertung.

Außerdem danke ich meinen Eltern und meinem Großvater, die jederzeit motivierend an meiner Seite standen sowie meinem guten Freund Simon.