

**Blutungsbedingte Nebenwirkungen der Therapie des  
Blepharospasmus und Hemispasmus facialis  
mit Botulinumneurotoxin  
unter antithrombotischer Medikation**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Fiona Carolin Wenninger**  
aus Pforzheim  
2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Bettina Wabbels
2. Gutachterin: PD Dr. Cornelia McCormick

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.02.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. med. Frank G. Holz

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Benigner essentieller Blepharospasmus	7
1.2	Hemispasmus facialis	7
1.3	Botulinum-Neurotoxin	8
1.4	Thrombozytenaggregationshemmer	10
1.4.1	Acetylsalicylsäure	11
1.4.2	ADP-Rezeptorantagonisten	11
1.5	Antikoagulantien	12
1.5.1	Vitamin-K-Antagonisten	12
1.5.2	Direkte orale Antikoagulanzen	13
1.6	Zielsetzung	15
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1	Patientenkollektiv	16
2.1.1	Einschlusskriterien	16
2.1.2	Ausschlusskriterien	16
2.2	Studienablauf	16
2.3	Hämatomfrequenz	18
2.3.1	Hämatomfrequenz der BoNT/A-Vorbehandlungen	18
2.3.2	Hämatomfrequenz der Studienbehandlung	19
2.4	Hämatomintensität	19
2.5	Hämatomkonsequenz	20
2.6	Hämatomrisiko	20
2.6.1	Subjektives Hämatomrisiko	20
2.6.2	Objektives Hämatomrisiko	21
2.7	Weitere Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung	21
2.8	Statistische Methoden	22
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1	Demographische und therapiebezogene Daten	23
3.1.1	ATM-Gruppe	24

3.2	Hämatomfrequenz	26
3.2.1	Hämatomfrequenz der BoNT/A-Vorbehandlungen	26
3.2.2	Hämatomfrequenz der Studienbehandlung	27
3.3	Hämatomintensität	29
3.3.1	Hämatomdauer	29
3.3.2	Hämatomgröße	30
3.3.3	Hämatomanzahl und -lokalisierung	31
3.4	Hämatomkonsequenz	32
3.4.1	Persönliche Beeinträchtigung	32
3.4.2	Lindernde Maßnahmen	33
3.5	Hämatomrisiko	33
3.5.1	Subjektives Hämatomrisiko	33
3.5.2	Objektives Hämatomrisiko	35
3.5.3	Erhöhtes subjektives und objektives Hämatomrisiko	37
3.6	Hämatomassoziierte Konditionen	37
3.7	Weitere Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung	39
3.7.1	Nebenwirkungen vergangener BoNT/A-Behandlungen	39
3.7.2	Nebenwirkungen der Studienbehandlung	39
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>43</b>
4.1	Demographische und therapiebezogene Daten	43
4.2	Hämatomfrequenz	45
4.3	Hämatomintensität und -konsequenz	54
4.4	Hämatomrisiko und hämatomassoziierte Faktoren	55
4.5	Weitere Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung	56
4.6	Fazit und Ausblick	58
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ADP-RA	Adenosindiphosphat-Rezeptorantagonisten
ASS	Acetylsalicylsäure
ATM	Antithrombotische Medikation
BEB	Benigner essentieller Blepharospasmus
BoNT	Botulinum-Neurotoxin
BoNT/A	Botulinum-Neurotoxin A
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DTI	Direkte Thrombininhibitoren
DXI	Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren
HFS	Hemispasmus facialis
HF <sub>retro</sub>	Hämatomfrequenz vergangener BoNT/A-Behandlungen
HF <sub>aktuell</sub>	Hämatomfrequenz der Studienbehandlung
HWZ	Eliminationshalbwertszeit
INR	International Normalized Ratio
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

## 1. Einleitung

Die lokale Injektion von Botulinum-Neurotoxin A (BoNT/A) ist der Goldstandard zur symptomatischen Therapie des benignen essentiellen Blepharospasmus (BEB) und Hemispasmus facialis (HFS) (Albanese et al., 2006; Kenney und Jankovic, 2008). Die Effektivität der BoNT/A-Therapie konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden, ebenso deren Sicherheit (Kemp und Reich, 2004; Kenney und Jankovic, 2008; Wabbels et al., 2022). Komplikationen der Behandlung sind demnach selten, meist mild ausgeprägt und lediglich von kurzer Dauer (Naumann und Jankovic, 2004). Dies gilt auch für subkutane Blutungen und Hämatome im Bereich der Injektionsstellen, einer Komplikation der BoNT/A-Behandlung, welche insbesondere bei Patienten unter antithrombotischer Medikation (ATM: Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer) auftritt. Nach Angabe der Hersteller von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind intramuskuläre Injektionen unter Therapie dieser Präparate „aufgrund der Gefahr massiver Blutungen“ selbst kontraindiziert (Fachinformation: Marcumar® 3 mg Tabletten, MED Pharma GmbH & Co. KG, 2018; Fachinformation: Phenpro.-ratiopharm® 3mg Tabletten, ratiopharm GmbH, 2018). Da zur Behandlung des BEB und HFS die Injektion von BoNT/A jedoch kombiniert subkutan-intramuskulär erfolgt, besteht unter den behandelnden Ärzten eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich des Umgangs mit Patienten unter VKA im Rahmen der BoNT/A-Behandlung. Dies gilt auch für andere Antithrombotika wie Acetylsalicylsäure (ASS), ADP-Rezeptorantagonisten (ADP-RA) oder direkte orale Antikoagulantien (DOAK). Um das Risiko möglicher Blutungskomplikationen zu mindern, besteht für betroffene Patienten die Möglichkeit die Einnahme des Antithrombotikums über den Zeitraum der Behandlung zu pausieren. Da das Pausieren dieser Medikamente jedoch mit einem nicht zu vernachlässigenden Risiko für thromboembolische Ereignisse einhergeht (Cools et al., 2021; García et al., 2011; Kovich und Otley, 2003; Sundström et al., 2017) und die klinische Erfahrung zudem oftmals keinen objektivierbaren Zusammenhang zwischen der Einnahme antithrombotischer Arzneimittel und dem Auftreten von Blutungskomplikationen der BoNT/A-Therapie zeigt, stößt dieses Vorgehen zunehmend auf Kritik (Jagatsinh und George, 2012; Schrader et al., 2018).

### 1.1 Benigner essentieller Blepharospasmus

Der benigne essentielle Blepharospasmus (BEB) zählt zu den fokalen Dystonien und ist gekennzeichnet durch eine gesteigerte Aktivität des M. orbicularis oculi. Während die Erkrankung initial meist durch vermehrtes Blinzeln in Erscheinung tritt, kann sie im Verlauf zu einem unwillkürlichen Schließen des betroffenen Augenlids über mehrere Minuten (Grandas et al., 1988; Jankovic und Orman, 1984; Valls-Sole und Defazio, 2016) und einer dadurch bedingten, funktionellen Blindheit Betroffener führen (Grandas et al., 1988; Jankovic et al., 1982). Oftmals gehen die spontanen Muskelkrämpfe des M. orbicularis oculi im Krankheitsverlauf auf benachbarte Muskelgruppen wie die Mund- und Halsmuskulatur über (Abbruzzese et al., 2008; Weiss et al., 2006). Neben diesen motorischen Symptomen leiden Betroffene zudem häufig unter lokalen, ophthalmologischen wie auch psychischen Erkrankungen (Conte et al., 2016; Fabbrini et al., 2010; Martino et al., 2005). Im Gegensatz zu reflektorischen und sekundären Spasmen der periokulären Muskulatur, welche durch Irritationen des Auges verursacht werden bzw. im Rahmen neurologischer Erkrankungen auftreten (Defazio et al., 2017; Grandas et al., 1988), ist die Ätiologie des BEB weitestgehend ungeklärt (Valls-Sole und Defazio, 2016). Als mögliche Ursache der Überaktivität des M. orbicularis oculi wurde jedoch bereits wiederholt eine Störungen der Basalganglien diskutiert (Aramideh et al., 1994; Berardelli et al., 1985; Jankovic et al., 1982; Tolosa et al., 1988).

In Abhängigkeit der geographischen Region variiert die Prävalenz des BEB zwischen 1,7 und 13,3 pro 100.000. Unter den Betroffenen finden sich bevorzugt Frauen (Defazio et al., 2004, 2007). Die ersten Krankheitssymptome treten meist zwischen dem fünften und siebten Lebensjahrzehnt auf (Defazio et al., 2017; Warner et al., 2000).

### 1.2 Hemispasmus facialis

Der Hemispasmus facialis (HFS) ist gekennzeichnet durch meist einseitig auftretende, unwillkürliche Kontraktionen der durch den N. facialis innervierten Gesichtsmuskulatur. Diese können als leichtes Muskelzittern, deutliche Zuckungen oder langandauernden Muskelkrämpfe einzelner Gesichtsmuskelpartien oder einer gesamten Gesichtshälfte in Erscheinung treten (Digre und Corbett, 1988; Tan und Jankovic, 1999; Wang und Jankovic, 1998; Wartenberg, 1950). Im Gegensatz zu den Muskelkrämpfen des BEB, wel-

che während des Schlafs und bei Entspannung abnehmen (Grandas et al., 1988), persistieren die Muskelkontraktionen im Rahmen des HFS auch im Schlaf (Wartenberg, 1950). Dies sowie die gleichzeitige Beeinträchtigung des Sehens und Sprechens führt oftmals zu einer hohen psychischen Belastung Betroffener (Kemp und Reich, 2004).

Die Erkrankung tritt zumeist durch Kompression des N. facialis im Bereich dessen Nervenwurzel auf (Nielsen, 1985). Ursächlich hierfür können sowohl benachbarte, arterielle Gefäße des Hirnstamms und Kleinhirns (Jannetta et al., 1977) wie auch raumfordernde Prozesse, Zysten und knöcherne Abnormitäten sein (Adler et al., 1992; Gálvez-Jiménez et al., 2001).

In Deutschland leiden nach Rosenstengel et al. (2012) etwa 8.000-9.000 Menschen an einem HFS. Dies entspricht einer Prävalenz der Erkrankung von 9,9-11,8 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2012. Betroffen sind insbesondere Frauen (Auger und Whisnant, 1990; Rosenstengel et al., 2012) und Personen jenseits des 40. Lebensjahres (Auger und Whisnant, 1990; Nilsen et al., 2004).

### 1.3 Botulinum-Neurotoxin

Neben zahlreichen oralmedikamentösen Behandlungsansätzen, welche nur selten zufriedenstellende Effekte zeigen (Albanese et al., 2006; Wang und Jankovic, 1998) sowie diversen operativen Therapieoptionen, welche häufig mit Rezidiven einhergehen (Grandas et al., 1988; Wang und Jankovic, 1998), stellt die Behandlung mit BoNT/A die einzige, derzeit verfügbare Möglichkeit zur erfolgreichen Langzeitbehandlung des BEB da (Albanese et al., 2006; Kenney und Jankovic, 2008). Zur Behandlung des HFS besteht durch operative Dekompression die Möglichkeit einer kausalen Therapie. Aufgrund der deutlich geringeren Komplikationsrate ist die Behandlung mit BoNT/A jedoch auch für diese Erkrankung zumeist Therapie der ersten Wahl (Kemp und Reich, 2004; Rosenstengel et al., 2012).

Die sieben Serotypen des Botulinum-Neurotoxins (BoNT/A bis G) werden durch Stämme der Bakterienspezies *Clostridium botulinum* gebildet und als Exotoxin von diesen freigesetzt (Simpson, 1981). Im menschlichen Organismus wirken die Neurotoxine hemmend auf die Reizübertragung der neuromuskulären Endplatte. Sie mindern somit die Stärke und Frequenz neurogener Muskelkontraktionen und führen zu einer temporären Lähmung des betroffenen Muskels (Dolly et al., 1984; Duchon, 1971; Kao et al., 1976).

Bereits 1985 erbrachte der amerikanische Augenarzt Alan Scott erste klinische Nachweise der Wirksamkeit lokaler Injektionen von BoNT/A zur Therapie des BEB (Scott et al., 1985). Kurz darauf folgten Berichte erfolgreicher Behandlungen des HFS mit BoNT/A (Elston, 1988). Die Wirksamkeit sowie die Sicherheit lokaler Injektionen von BoNT/A zur Therapie von Dystonien konnte seither durch zahlreiche Studien belegt werden (Duarte et al., 2020; Jost und Kohl, 2001; Kenney und Jankovic, 2008).

Entgegen des hohen therapeutischen Effekts treten unerwünschte Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS selten auf, sind meist mild ausgeprägt und lediglich von kurzer Dauer (Naumann und Jankovic, 2004; Wang und Jankovic, 1998). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen dabei das Auftreten einer Ptosis und Diplopie sowie die vorübergehende Schwäche benachbarter Gesichtsmuskeln (Bentivoglio et al., 2009; Grandas et al., 1988; Kemp und Reich, 2004; Wang und Jankovic, 1998).

Zur Therapie des BEB und HFS stehen in Deutschland derzeit drei verschiedene Präparate des BoNT/A zur Verfügung. Diese sind Onabotulinumtoxin (Botox<sup>®</sup>, Allergan Pharmaceuticals, Dublin, Irland), Incobotulinumtoxin (Xeomin<sup>®</sup>, Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland) und Abobotulinumtoxin (Dysport<sup>®</sup>, Ipsen Pharma, Paris, Frankreich). Die verschiedenen Präparate unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich ihrer Wirkpotenz sowie ihrer chemischen Zusammensetzung bzgl. sogenannter Hüll- und Komplexproteine (Aoki und Guyer, 2001; Brin, 1997; Dressler und Hallett, 2006).

Im Rahmen der Therapie des BEB erfolgt eine kombinierte subkutan-intramuskuläre Injektion des entsprechenden Präparats in die oberflächlich gelegenen, medialen und lateralen Anteile des M. orbicularis oculi des Ober- und Unterlids sowie weiterer betroffener periorbitaler Muskelpartien. Zur Therapie des HFS wird das Toxin im Bereich der beteiligten Muskelpartien des Augen- und Wangenbereichs injiziert (Fachinformation: BOTOX<sup>®</sup> 50/100/200 Allergan-Einheiten, Allergan Pharmaceuticals Ireland, 2020; Fachinformation: Dysport<sup>®</sup> 300 Einheiten/ 500 Einheiten, Ipsen Pharma, 2020; Fachinformation: XEOMIN<sup>®</sup> 50/100/200 Einheiten, Merz Pharmaceuticals GmbH, 2019). Das Toxin erreicht die Muskulatur somit direkt (intramuskuläre Injektion) wie auch indirekt durch Diffusion (subkutane Injektion). Die verabreichte Wirkstoffmenge wird in Units angegeben und variiert abhängig des verwendeten Präparats, des Ausmaßes der beteiligten Muskelpartien sowie der In-

tensität der Kontraktionen. Da die paralytische Wirkung des Neurotoxins lediglich temporär besteht, muss die Behandlung in regelmäßigen Zeitabständen von zumeist acht bis zwölf Wochen wiederholt werden (Kaltenmaier et al., 2019).

#### 1.4 Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer verhindern bzw. verzögern die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten und somit die Bildung eines weißen Abscheidungstrombus (s. Tab. 1). Zu dieser Gruppe antithrombotischer Medikamente zählen die Acetylsalicylsäure (ASS) sowie die Adenosindiphosphat-Rezeptorantagonisten (ADP-RA).

Einsatz finden Thrombozytenaggregationshemmer sowohl in der Therapie des akuten Koronarsyndroms wie auch in der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen (Antithrombotic Trialists' Collaboration et al., 2009; Paikin und Eikelboom, 2012).

**Tab. 1:** Einteilung der Thrombozytenaggregationshemmer nach deren Wirkmechanismus in die Wirkstoffgruppen ASS und ADP-RA sowie Übersicht über die zugehörigen Präparate hinsichtlich derer Eliminationshalbwertszeit (HWZ) und dem empfohlenen Zeitraum zum Pausieren dieser vor invasiven Eingriffen, die eine weitestgehend physiologische Hämostasekapazität voraussetzen.

Wirkstoff und -mechanismus	Applikation	HWZ	Wirkdauer	Pausieren	
<b>ASS</b>	Reduktion der Synthese von Thromboxan A <sub>2</sub> und Prostacyclin durch irreversible und unselektive Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2				
Acetylsalicylsäure	p.o.	2-30 h <sup>1</sup>	7-10 d	7-10 d	
<b>ADP-RA</b>	Abnahme ADP-vermittelter Effekte durch Antagonismus des P2Y <sub>12</sub> -Rezeptors der thrombozytären Zellmembran				
<i>irreversibel</i>	Clopidogrel	p.o.	6-8 h <sup>1</sup>	3-10 d	5 d
	Prasugrel		7 h <sup>1</sup>	5-10 d	7 d
	Ticlopidin		24-36 h <sup>1</sup>	3-4 d <sup>2</sup>	5 d
<i>reversibel</i>	Ticagrelor		7-8,5 h	3-4 d	5 d
	Cangrelor	i.v.	3 min	< 1h	wenige h

<sup>1</sup> Wirkdauer aufgrund irreversibler Hemmung der Thrombozytenfunktion abhängig von der Zeitdauer des Ersatzes betroffener Thrombozyten

<sup>2</sup> bei einer Dosis von 250 mg/Tag

#### 1.4.1 Acetylsalicylsäure

ASS führt durch unselektive und irreversible Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 zu einer Abnahme der Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub> (Roth et al., 1975; Roth und Majerus, 1975; Vane, 1971). Die durch Thromboxan A<sub>2</sub> vermittelte Fähigkeit zur Aktivierung und Aggregation weiterer Thrombozyten (Hamberg et al., 1975) bleibt dabei aufgrund des Unvermögens der Neusynthese von Cyclooxygenasen durch Thrombozyten bis zum Ersatz der betroffenen Thrombozyten verhindert (Patrono et al., 1985). Der Anteil an Thrombozyten, der täglich durch Neubildung ersetzt wird und somit maßgebend für die Wirkdauer von ASS ist, beträgt etwa 10-14 % (Cerskus et al., 1980; Roth und Majerus, 1975). Innerhalb von vier bis fünf Tagen wird demnach etwa die Hälfte des Thrombozytenbestandes ersetzt, wodurch bei gleichzeitiger Einnahmepause von ASS eine ausreichende Hämostasekapazität für die Durchführung invasiver Eingriffe besteht (Koscielny et al., 2017).

Aktuellen Empfehlungen zufolge sollen Patienten mit einem niedrigen Risiko für thromboembolische Ereignisse die Einnahme von ASS daher sieben bis zehn Tage vor einem elektiven Eingriff pausieren (Douketis et al., 2012). Bei Eingriffen, welche mit einem verhältnismäßig geringen Blutungsrisiko einhergehen wie zahnärztliche, dermatologische und diverse ophthalmologische Operationen soll eine medizinisch indizierte Medikation mit ASS jedoch nicht unterbrochen werden. Gleiches gilt für Patienten mit einem moderaten bis hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Douketis et al., 2012; Godier et al., 2018; Sporbeck et al., 2015).

#### 1.4.2 ADP-Rezeptorantagonisten

ADP-RA wirken durch Antagonismus des thrombozytenaktivierenden Adenosindiphosphats (ADP) am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Während Thienopyridine wie Ticlopidin, Clopidogrel und Prasugrel ihre thrombozytenaggregationshemmende Wirkung indirekt durch kovalente und irreversible Bindung derer Metabolite am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor entfalten, geschieht dies bei Cyclopentyltriazolopyrimidinen wie Ticagrelor und Cangrelor direkt durch reversible Konformationsänderung des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors (Savi und Herbert, 2000; Van Giezen und Humphries, 2005). Aufgrund dieser unterschiedlichen Wirkmechanismen variiert die Wirkdauer der einzelnen ADP-RA deutlich (Ferri et al., 2013; Wallentin, 2009).

In Anbetracht ihrer pharmakologischen Eigenschaften gilt die Empfehlung Clopidogrel, Ticlopidin und Ticagrelor fünf Tage vor einem invasiven Eingriff zu pausieren. Prasugrel

soll hingegen bereits sieben Tage vor solch einem Eingriff pausiert werden (Baron et al., 2013; Ferri et al., 2013; Godier et al., 2018). Hinsichtlich dermatologischer Eingriffe empfiehlt die Deutsche Dermatologische Gesellschaft eine medizinisch indizierte Gabe von ADP-RA beizubehalten (Sporbeck et al., 2015). Gleiches gilt für Eingriffe mit vergleichbar geringem Blutungsrisiko wie oberflächliche oder ophthalmologische Interventionen (Koscielny et al., 2017).

## 1.5 Antikoagulantien

Antikoagulantien verhindern bzw. verzögern die Bildung eines roten Thrombus durch aktivierte Gerinnungsfaktoren. Zu dieser Gruppe antithrombotischer Medikamente zählen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie direkte orale Antikoagulantien (DOAK) (s. Tab. 2). VKA werden insbesondere zur Therapie thromboembolischer Ereignisse des venösen Gefäßsystems wie Lungenembolien und Phlebothrombosen eingesetzt. Zudem dienen sie der Infarktprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzklappenprothesen (Hirsh et al., 2001). Seit wenigen Jahren stellen DOAK bei einer Vielzahl dieser Indikationen eine gleichwertige Alternative zur Gabe von VKA dar (Eriksson et al., 2009; Lee und Ansell, 2011; Stangier, 2008).

### 1.5.1 Vitamin-K-Antagonisten

Durch Minderung der hepatischen Synthese funktionsfähiger Gerinnungsfaktoren führen VKA wie Phenprocoumon und Warfarin zu einer Reduktion der Gerinnungsaktivität (Bell und Matschiner, 1970; Friedman et al., 1977; O'Reilly, 1976).

Das Ausmaß des antikoagulativen Einflusses von VKA kann durch Messung der Thromboplastinzeit und Bestimmung des Quick-Wertes (Quick, 1935) sowie der standardisierten Thromboplastinzeit, der s.g. International Normalized Ratio (INR) kontrolliert werden (Kirkwood, 1983). Eine physiologische Blutgerinnung entspricht dabei etwa einem Quick-Wert von 70-120 % und einem INR-Wert von 0,85-1,15. Zu therapeutischen Zwecken werden VKA in Abhängigkeit der Indikation zumeist in solchen Mengen dosiert, dass der INR-Wert bei 2,0-3,0 zu liegen kommt (Ansell et al., 2008; Holbrook et al., 2012). Um eine weitestgehend physiologische Blutgerinnung gewährleisten zu können, soll der INR-Wert im Rahmen invasiver Eingriffe jedoch unter 1,5 gesenkt werden (Ansell et al., 2004; Douketis et al., 2012).

Patienten, welche sich einem Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko unterziehen, sind angehalten die Einnahme von Warfarin vier bis fünf Tage vor diesem Eingriff zu pausieren (Ansell et al., 2004; Douketis et al., 2012; White et al., 1995). Für Phenprocoumon ergibt sich aufgrund einer längeren HWZ und Wirkdauer im Vergleich zu Warfarin (Kelly und O'Malley, 1979; Palareti und Legnani, 1996; Ufer, 2005) ein zeitlicher Abstand von mindestens sieben Tagen zu solch einem Eingriff (Knol et al., 2019; Wagner et al., 2019).

Besteht hinsichtlich des Eingriffes sowohl ein erhöhtes Blutungsrisiko wie auch ein gesteigertes Risiko für thromboembolische Ereignisse des Patienten, soll die VKA-Einnahme pausiert und der entsprechende Zeitraum zudem durch Gabe eines Heparins überbrückt werden (Douketis et al., 2012). Geht der geplante Eingriff hingegen lediglich mit einem geringen Blutungsrisiko einher, kann bei einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auf das Absetzen von VKA verzichtet werden (Ansell et al., 2004; Douketis et al., 2012).

Liegt der INR-Wert über dem therapeutischen Bereich sollen aufgrund des erhöhten Risikos für Blutungsereignisse jedoch weder ausgedehnte und mit einem hohen Blutungsrisiko assoziierte, noch gering invasive Eingriffe durchgeführt werden (Feltgen et al., 2018; Sporbeck et al., 2015). Gleiches gilt auch für intramuskuläre Injektionen, welche nach Herstellerangaben unter der Einnahme von VKA kontraindiziert sind (Fachinformation Marcumar® 3 mg Tabletten, MED Pharma GmbH & Co. KG, 2018; Fachinformation: Phenpro.-ratiopharm® 3 mg Tabletten, ratiopharm GmbH, 2018).

### 1.5.2 Direkte orale Antikoagulanzen

Die direkten Thrombin-Inhibitoren (DTI) wie Dabigatran gehören gemeinsam mit den direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (DXI) Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban zur Gruppe der DOAK.

Während DXI ihre antikoagulative Wirkung durch direkte Hemmung des aktivierten Gerinnungsfaktor X entfalten (Hu et al., 2018; Pinto et al., 2007; Roehrig et al., 2005), führen DTI durch direkte Hemmung Thrombin-vermittelter Effekte zu einer Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung (Hauel et al., 2002). Da sowohl DXI als auch DTI eine hohe Selektivität aufweisen, ist deren Effekt im Vergleich zu anderen Antikoagulantien exakter zu steuern und erfordert keine regelmäßige Kontrolle. Ein weiterer Vorteil in der Anwendung von DOAK ist deren rascher Wirkungseintritt und kurze HWZ und Wirkdauer

**Tab. 2:** Einteilung der Antikoagulantien nach deren Wirkmechanismus in die Wirkstoffgruppen VKA und DOAK sowie Übersicht über die zugehörigen Präparate hinsichtlich derer Eliminationshalbwertszeit (HWZ) und dem empfohlenen Zeitraum zum Pausieren dieser vor invasiven Eingriffen, die eine weitestgehend physiologische Hämostasekapazität voraussetzen.

Wirkstoff und -mechanismus	Applikation	HWZ	Wirkdauer	Pausieren
<b>VKA</b> Störung der $\gamma$ -Carboxylierung von Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes durch reversiblen Antagonismus der hepatischen Vitamin-K-Epoxid-Reduktase				
Phenprocoumon	p.o.	110-156 h	8-15 d <sup>1</sup>	5-8 d
Warfarin		35-45 h	3-5 d <sup>1</sup>	3-5 d
<b>DOAK</b> <i>DXI:</i> Abnahme der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin durch direkte Bindung des freien sowie Thrombus-gebundenen, aktivierten Gerinnungsfaktors X				
Apixaban	p.o.	8-15 h <sup>2</sup>	12-24 h	1-2 d
Rivaroxaban		5-9 h <sup>2</sup>		1-2 d
Edoxaban		9-11 h <sup>2</sup>		1-3 d
<i>DTI:</i> Abnahme der Umsetzung von Fibrinogen zu Fibrin und der Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VII und XIII durch direkte Hemmung von Thrombin				
Dabigatran	p.o.	12-14 h <sup>2</sup>	12-48 h <sup>3</sup>	1-2 d

<sup>1</sup> Wirkdauer sowohl abhängig von der HWZ des Präparats sowie der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X

<sup>2</sup> bei weitestgehend normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 70-80$  ml/min)

<sup>3</sup> Wirkdauer in Abhängigkeit der Nierenfunktion ggf. auch  $>48$  h

(Eriksson et al., 2009; Kubitzka et al., 2005; Plitt und Giugliano, 2014; Stangier et al., 2007). Um blutungsbedingte Komplikationen unter der Einnahme von DOAK zu vermeiden, sollen diese in Abhängigkeit des Präparates, des Eingriffs und der Komorbiditäten des Patienten mit einem ausreichenden zeitlichen Abstand vor invasiven Eingriffen pausiert werden. Nach aktuellen Empfehlungen beträgt dieser für Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran 24-48 Stunden. Edoxaban hingegen soll 24-72 Stunden vor einem invasiven Eingriff pausiert werden (Baron et al., 2013; Ryn et al., 2010; Wagner et al., 2019). Geht der Eingriff jedoch mit einem erhöhtem Risiko für blutungsbedingte Komplikationen einher oder liegt eine renale Funktionseinschränkung vor, wird empfohlen DOAK bereits zwei bis vier Tage vor solch einem Eingriff zu pausieren (Baron et al., 2013; Ferrandis et al., 2013; Ryn et al., 2010). Vor minimalinvasiven Eingriffen wie intramuskulären Injektionen oder

dermatologischen Operationen kann neueren Studien zufolge jedoch auf das Absetzen von DOAK verzichtet werden (Sofen und Neuhaus, 2019; Wagner et al., 2019).

## 1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, Häufigkeit und Schweregrad blutungsbedingter Komplikationen der Therapie des BEB und HFS mit BoNT/A unter Einnahme antithrombotischer Medikamente zu erfassen. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf der Objektivierung bisheriger, klinischer Beobachtungen hinsichtlich der Häufigkeit von Blutungskomplikationen sowie der Erfassung derer medizinischer Tragweite und deren Einfluss auf das körperliche und psychische Wohlbefinden der betroffenen Patienten.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen weiterführend dazu beitragen, die Relevanz des Pausierens antithrombotischer Medikamente differenzierter beurteilen zu können, und somit eine Grundlage für die Entwicklung von Therapieempfehlungen hinsichtlich des Umgangs mit antithrombotischen Arzneimitteln im Rahmen der BoNT/A-Therapie des BEB und HFS bieten.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten des Universitätsaugenklunikums Bonn eingeschlossen, welche an einem BEB bzw. HFS litten und sich einer regelmäßigen Therapie mit BoNT/A unterzogen. Die Einteilung der Studienteilnehmer in die Kontrollgruppe sowie die ATM-Gruppe und deren Subgruppen erfolgte hinsichtlich der Einnahme antithrombotischer Arzneimittel.

Patienten wurden der ATM-Gruppe zugeordnet, sofern sie regelmäßig antithrombotische Arzneimittel einnahmen und davon auszugehen war, dass die Patienten zur Zeit der BoNT/A-Behandlung unter der Einwirkung des betreffenden Medikaments standen. Letzteres wurde angenommen, sofern der Zeitraum zwischen letzter Einnahme des antithrombotischen Medikaments und der Behandlung mit BoNT/A den empfohlenen Zeitraum zum Pausieren des jeweiligen Präparats vor invasiven Eingriffen unterschritt (s. Tab.1 und 2). Die weitere Zuteilung der Patienten zu den Subgruppen ADP-RA, ASS, DOAK und VKA erfolgte anschließend anhand der Wirkstoffgruppe des eingenommenen Präparats bzw. der Einnahme zweier antithrombotischer Medikamente verschiedener Wirkstoffgruppen (ATM-Kombination).

Patienten, die keine antithrombotischen Medikamente einnahmen, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet.

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, welche aufgrund einer anderen Erkrankung als eines BEB bzw. HFS an der Universitätsaugenlinik Bonn mit BoNT/A behandelt wurden.

### 2.2 Studienablauf

Nach Erteilung des Ethikvotums durch die Ethikkommission der Universität Bonn (Aktenzeichen: DV72/2019) erfolgte die Akquirierung von Studienteilnehmern aus dem Patien-

tenkollektiv der Universitätsaugenklinik Bonn. Hierzu wurden zufällig ausgewählte Patientinnen und Patienten am Tag ihrer Behandlung mit BoNT/A mündlich zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Nach ausführlicher mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung über Inhalt und Ablauf der Studie sowie schriftlicher Einwilligung erfolgte die Erhebung demographischer sowie erkrankungs- und therapiebezogener Daten der Teilnehmer. Diese erstreckte sich über sieben Monate von Mai bis November 2019 und erfolgte in drei Schritten.

Zunächst erfolgte ein Studium der klinikinternen Patientenakte der Studienteilnehmer hinsichtlich:

- ▶ Geschlecht und Lebensalter
- ▶ Differenzierung der Grunderkrankung BEB bzw. HFS
- ▶ Bisherige Behandlungsdauer in Jahren und Anzahl bisheriger BoNT/A-Behandlung an der Universitätsaugenklinik Bonn
- ▶ Aktuell verwendetes BoNT/A-Präparat und aktuelle Injektionsmenge
- ▶ Art der Nebenwirkungen bisheriger BoNT/A-Behandlungen (keine Erhebung derer Häufigkeit)
- ▶ Bekannte Komorbiditäten
- ▶ Aktuelle Medikation mit Augenmerk auf antithrombotische Medikamente einschließlich Wirkstoff, Indikation der Einnahme und letztem Einnahmezeitpunkt

Die aus den Patientenakten gewonnenen Informationen wurden in einem zweiten Schritt durch eine persönliche Befragung der Patienten vervollständigt. Zudem wurden in diesem Rahmen Informationen zur Einschätzung der patientenindividuellen Blutungsneigung im Alltag sowie nach medizinischen Eingriffen erfasst und die Studienteilnehmer gezielt nach Konditionen und Komorbiditäten, die zu einer potenziellen Steigerung des Blutungsrisikos führen können, befragt.

Im Anschluss an die Befragung erfolgte die Behandlung der Studienteilnehmer mit BoNT/A nach deren aktuellem Therapieschema. Der behandelnde Arzt wurde von der Studienteilnahme der betreffenden Patienten nicht in Kenntnis gesetzt, um zu gewährleisten, dass die Injektion wie die vergangenen Behandlungen durchgeführt wurde.

Der dritte Schritt der Datenerhebung umfasste die Dokumentation von Hämatomen und weiteren Nebenwirkungen der am Tag der Befragung durchgeführten BoNT/A-Behandlung (Studienbehandlung). Hierzu wurde den Teilnehmern der Studie ein Fragebogen ausgehändigt. Die Teilnehmer hatten die Möglichkeit die beantworteten Fragebögen unmittelbar nach einem vorgegebenen Beobachtungszeitraum von 14 Tagen an die Universitätsaugenklinik Bonn zurückzusenden oder zu deren nächsten Behandlung mit BoNT/A mitzubringen.

Im Rahmen der gesamten Studie wurden die Grundsätze der Deklaration von Helsinki geachtet und befolgt.

### 2.3 Hämatomfrequenz

Zur Erfassung der Häufigkeit von Hämatomen (Hämatomfrequenz, HF) nach Behandlungen mit BoNT/A wurden zwei getrennte Zeiträume betrachtet.

#### 2.3.1 Hämatomfrequenz der BoNT/A-Vorbehandlungen

Die Hämatomfrequenz vergangener BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ ) wurde retrospektiv mithilfe der in den Patientenakten der Studienteilnehmer vermerkten Angaben zu bisherigen Nebenwirkungen der Behandlung mit BoNT/A ermittelt. Aus der absoluten Anzahl bisher aufgetretener Hämatomereignisse wurde anschließend unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der Behandlungen eines Studienteilnehmers oder einer Gruppe an Teilnehmern die  $HF_{\text{retro}}$  bestimmt (s. Abb. 1).

$HF_{\text{retro}} \text{ der BoNT/A-Vorbehandlungen}$ $= \frac{n(\text{Hämatomereignisse})}{n(\text{Vorbehandlungen})} \times 100 [\%]$	$HF_{\text{aktuell}} \text{ der Studienbehandlungen}$ $= \frac{n(\text{Hämatomereignisse})}{n(\text{Studienbehandlungen})} \times 100 [\%]$
--	---

**Abb. 1:** Bestimmung der Hämatomfrequenz nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ ) eines Studienteilnehmers bzw. der verschiedenen Teilnehmergruppen (Kontrollgruppe, ATM-Gruppe und deren Subgruppen) sowie Bestimmung der Hämatomfrequenz nach Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ ) der verschiedenen Teilnehmergruppen.

### 2.3.2 Hämatomfrequenz der Studienbehandlung

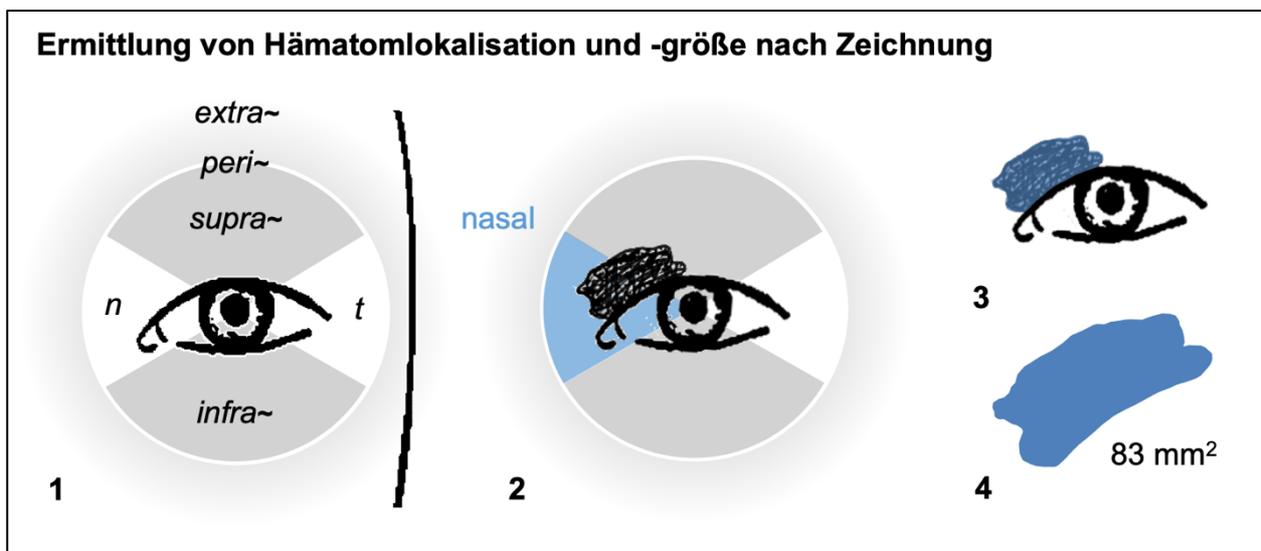
Die Häufigkeit von Hämatomen nach Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ ) wurde mithilfe der ausgehändigten Fragebögen erfasst. Die  $HF_{\text{aktuell}}$  beschreibt dabei die Summe der Hämatomereignisse nach Studienbehandlung in Relation zur Anzahl durchgeführter Studienbehandlungen der verschiedenen Teilnehmergruppen (s. Abb. 1).

### 2.4 Hämatomintensität

Die Intensität der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome (Hämatomintensität) wurde mithilfe der ausgehändigten Fragebögen erfasst. Dabei wurde die Hämatomintensität sowohl durch die angegebene Zeitdauer, über welche die Hämatome sichtbar waren, wie auch durch deren maximale Ausdehnung bestimmt.

Durch Angabe des Zeitpunkts, ab welchem die Hämatome nach Studienbehandlung sichtbar waren, sowie der Zeitdauer bis zum vollständigen Abblassen dieser wurde die Hämatomdauer in Tagen ermittelt.

Die Hämatomgröße wurde einerseits relativ anhand der Angaben zur Erscheinung (punktförmig bzw. flächig) und maximalen Größe der Hämatome im Vergleich zu vorgegebenen Referenzgrößen ermittelt. Als Referenzgrößen wurden eine 1-Eurocent-Münze (207



**Abb. 2:** Bestimmung von Lokalisation und Fläche der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome anhand der durch die Patienten in ein Schaubild eingezeichneten Hämatome. 1 und 2: Beispiel zur Bestimmung der Hämatomlokalisierung (~ = orbital, n = nasal, t = temporal). 3 und 4: Beispiel zur Bestimmung der Hämatomfläche mithilfe repräsentativer Polygone.

mm<sup>2</sup>), eine 2-Euro-Münze (520 mm<sup>2</sup>) sowie ein Gesichtsquadrant (25 % der Gesichtsfläche) gewählt. Andererseits wurde die Hämatomgröße durch Bestimmung des Flächeninhaltes der durch die Studienteilnehmer in ein Schaubild eingezeichneten Hämatome näherungsweise ermittelt (s. Abb. 2). Hierfür erfolgte die Erstellung repräsentativer Polygone unter Zuhilfenahme der Software SketchAndClac (Dobbs, Elliott M. "www.SketchAndCalc.com." SketchAndCalc. Elliott M Dobbs, 20. Feb. 2011. Web. 12.11.2019, version 4.1.8.11.).

Darüber hinaus wurde anhand der durch die Teilnehmer in das Schaubild eingezeichneten Hämatome deren Anzahl und Lokalisation ermittelt. Zur Bestimmung der Hämatomlokalisierung wurde der periorbitale Bereich in vier Areale eingeteilt (supraorbital, temporal, infratemporal und nasal). Lag ein Hämatom an der Grenze zweier Areale, wurde das Hämatom dem Areal zugeteilt, in welchem der größere Anteil des Hämatoms zu liegen kam. Hämatome, welche sich über den gesamten Augenbereich ausdehnten, wurden als periorbitale und solche, welche außerhalb des periorbitalen Bereichs lagen, als extraorbitale Hämatome erfasst (s. Abb. 2).

## 2.5 Hämatomkonsequenz

Die Folgen der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome (Hämatomkonsequenz) wurden einerseits anhand der Angaben zur persönlichen Beeinträchtigung der Studienteilnehmer auf einer visuellen Analogskala von null entsprechend „keiner Beeinträchtigung“ bis zehn entsprechend einer „sehr starken Beeinträchtigung“ ermittelt. Zudem wurden zur Erfassung der Hämatomkonsequenz Gründe für eine Beeinträchtigung des persönlichen Wohlbefindens sowie Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen oder medizinischer Maßnahmen aufgrund der Hämatome berücksichtigt.

## 2.6 Hämatomrisiko

### 2.6.1 Subjektives Hämatomrisiko

Das Risiko der Studienteilnehmer für das Auftreten eines Hämatoms (Hämatomrisiko) wurde anhand deren subjektiven Einschätzung hinsichtlich der Häufigkeit von Hämatomen im Alltag sowie nach medizinischen Eingriffen erfasst. Die Häufigkeit des Auftretens von Hämatomen nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen, Blutentnahmen sowie nach Traumata des Alltags konnte dabei durch die Studienteilnehmer auf einer vierstufigen

Skala von „immer“, „oft“, „selten“ bis „nie“ angegeben werden. Von einem subjektiv erhöhten Hämatomrisiko wurde ausgegangen, sofern die Teilnehmer die Häufigkeit von Hämatomen mindestens zweimal mit „oft“ bzw. mindestens einmal mit „oft“ und einmal mit „immer“ einschätzten.

### 2.6.2 Objektives Hämatomrisiko

Darüber hinaus erfolgte eine objektive Ermittlung des patientenindividuellen Risikoprofils für Blutungsereignisse durch Berechnung des HAS-BLED-Scores. Dieser wird im klinischen Alltag zur Einschätzung des Blutungsrisikos von Patienten, welche aufgrund eines Vorhofflimmerns mit VKA therapiert werden, verwendet (Pisters et al., 2010). Zur Ermittlung des HAS-BLED-Scores wurden die Patienten nach dem Vorliegen folgender risikoassoziierter Konditionen befragt:

- ▶ Arterielle Hypertonie (1 Punkt)
- ▶ Funktionsstörung der Nieren *oder* der Leber (je 1 Punkt)
- ▶ Transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall in Anamnese (1 Punkt)
- ▶ Schwerwiegende Blutung in Anamnese oder bekannte Blutungsneigung (1 Punkt)
- ▶ Labile INR-Werte unter Therapie mit VKA (1 Punkt)
- ▶ Lebensalter von  $\geq 65$  Jahren (1 Punkt)
- ▶ Alkoholabusus *oder* Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern bzw. nicht-steroidaler Antiphlogistika (je 1 Punkt)

Von einem erhöhten Risiko für Blutungsereignisse wurde beim Erreichen eines Punktwertes von  $\geq$  drei von maximal neun Punkten ausgegangen.

### 2.7 Weitere Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung

Neben blutungsbedingten Komplikationen der Behandlung eines BEB und HFS mit BoNT/A wurden im Rahmen dieser Studie auch andere Nebenwirkung der Therapie erfasst. Hierzu erfolgte ein Studium der klinikinternen Patientenakten der Studienteilnehmer hinsichtlich Angaben zu Nebenwirkungen bereits vergangener BoNT/A-Behandlungen. Zudem wurden die Studienteilnehmer mit Hilfe des ausgehändigten Fragebogens nicht-blutungsbedingten Nebenwirkungen der Studienbehandlung befragt.

## 2.8 Statistische Methoden

Unterschiede zentraler Tendenzen zwischen Kontroll- und ATM-Gruppe wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests analysiert. Die Analyse von Unterschieden zentraler Tendenzen zwischen den Subgruppen der ATM-Gruppe erfolgte durch Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests. Unterschiede hinsichtlich Proportionen und Häufigkeiten wurden mit Hilfe des Pearson-Chi<sup>2</sup>-Tests untersucht. Dieser Test wurde ebenfalls zur Analyse von Zusammenhängen einzelner oder mehrerer Variablen angewandt. Die Analyse möglicher hämatomassozierte Konditionen und deren Einfluss auf das Auftreten eines Hämatoms nach Studienbehandlung erfolgte durch Berechnung einer binomialen logistische Regression. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl an vergangenen BoNT/A-Behandlungen und dem Auftreten mindestens einer Nebenwirkung wurde mittels punktbiserialer Korrelation berechnet. Ein signifikanter Unterschied bzw. Zusammenhang wurde stets bei einem p-Wert von  $< 0,05$  angenommen.

Die statistische Auswertung der pseudonymisierten Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics, Version 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische und therapiebezogene Daten

Über den Zeitraum von Mai bis November 2019 wurden 140 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer betrug 65 % (n = 91). Das Alter der Studienteilnehmer lag im Mittel bei  $70 \pm 12$  [37; 91] Jahren.

Die Mehrheit der Teilnehmer (75 %, 105/140) unterzog sich der BoNT/A-Behandlung aufgrund eines BEB. Der Zeitraum, über welchen sich die Studienteilnehmer bereits in Behandlung an der Universitätsaugenklinik Bonn befanden, betrug im Median 9 [0;33] Jahre. Die Anzahl bisher erfolgter BoNT/A-Behandlungen einschließlich der Studienbehandlung variierte unter den Teilnehmern zwischen zwei und 155 Behandlungen und betrug im Median 35 Behandlungen pro Studienteilnehmer. Im Rahmen der Studienbehandlung wurden 70 % (73/105) der Teilnehmer, welche unter einem BEB litten, mit Xeomin® behandelt, wohingegen zur Behandlung eines HFS meist Botox® zum Einsatz kam (69 %, 24/35). Die Gesamtdosis des verabreichten BoNT/A-Präparats betrug für die Behandlung eines BEB im Median 35,0 [7,5;75,0] Units Botox® bzw. 30,0 [5,0;85,0] Units Xeomin®. Für die Behandlung eines HFS wurden im Median 12,5 [7,5;30,0] Units Botox® und 20,0 [7,5;65,0] Units Xeomin® verabreicht.

**Tab. 3:** Vergleich demographischer und therapiebezogener Merkmale der Teilnehmer von Kontroll- (KG) und ATM-Gruppe (ATM) sowie Angabe der zugehörigen Ergebnisse der Signifikanztestung durch den p-Wert ( $p$ ).

Gruppenmerkmal		KG	ATM	$p$
Alter (Jahre)	<i>Mittel <math>\pm</math>SD</i>	66 $\pm$ 11	74 $\pm$ 10	< 0,01
Frauen	<i>n (%)</i>	58 (71)	33 (57)	0,09
BEB	<i>n (%)</i>	60 (73)	45 (78)	0,55
Xeomin®	<i>n (%)</i>	55 (67)	29 (50)	0,04
Behandlungsanzahl	<i>Median [R]</i>	29 [2;155]	41 [2;137]	0,06
Behandlungsdauer (Jahre)	<i>Median [R]</i>	8 [0;33]	11 [0;33]	0,07
Teilnehmer	<i>n (%)</i>	82 (59)	58 (41)	0,05

Zwischen der Kontroll- und ATM-Gruppe konnte bezüglich demographischer wie auch therapiebezogener Merkmale mit Ausnahme des Lebensalters ( $p < 0,01$ ) und des verwendeten BoNT/A-Präparats ( $p = 0,04$ ) bei vergleichbarer Verteilung der Krankheitsbilder BEB und HFS kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (s. Tab. 3). So betrug das Lebensalter der Teilnehmer der Kontrollgruppe im Mittel  $66 \pm 11$  Jahre, das der ATM-Gruppe hingegen  $74 \pm 10$  Jahre. Nach Bonferroni-Korrektur erwies sich dieser Unterschied jedoch lediglich im Vergleich von Kontrollgruppe und der Subgruppe DOAK als signifikant ( $p < 0,01$ ).

### 3.1.1 ATM-Gruppe

Im Zeitraum der Datenerhebung befanden sich 41 % (58/140) der Studienteilnehmer unter antithrombotischer Medikation und wurden daher der ATM-Gruppe zugeordnet. Bei dem eingenommenen antithrombotischen Präparat handelte es sich mehrheitlich um ASS (52 %, 30/58). Rund jeder vierte Teilnehmer unter antithrombotischer Medikation gab an, ein Präparat aus der Gruppe der DOAK einzunehmen (24 %, 14/58). Deutlich seltener bestand eine regelmäßige Einnahme von VKA, ADP-RA oder einer Kombination antithrombotischer Medikamente (s. Tab. 4).

**Tab. 4:** Übersicht der anteilmäßigen Verteilung der Studienteilnehmer unter antithrombotischer Medikation auf die Subgruppen ASS, DOAK, VKA, ADP-RA und ATM-Kombination.

Subgruppen nach antithrombotischer Medikation		<i>n</i>	<i>n</i> (%)
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin protect <sup>®</sup> , ASS 100 <sup>®</sup> )	-	30 (52)
DOAK	Apixaban (Eliquis <sup>®</sup> )	4	14 (24)
	Edoxaban (Lixiana <sup>®</sup> )	6	
	Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )	3	
	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )	1	
VKA	Phenprocoumon (Marcumar <sup>®</sup> , Phenprogamma <sup>®</sup> )	-	8 (14)
ADP-RA	Clopidogrel (Plavix <sup>®</sup> )	-	4 (7)
ATM-Kombination	Acetylsalicylsäure + Edoxaban	1	2 (4)
	Clopidogrel + Phenprocoumon	1	
<b>gesamt</b>			<b>58 (100)</b>

Mehr als ein Fünftel (22 %, 13/58) der Teilnehmer der ATM-Gruppe befand sich aufgrund eines Vorhofflimmerns oder anderer Herzrhythmusstörungen unter antithrombotischer Medikation. Ebenfalls häufige Indikationen zur Einnahme von Antithrombotika stellten bestehende Stenosen oder zurückliegenden Verschlüsse nicht-kardialer Gefäße da (je 16 %, 9/58). Rund jeder sechste Studienteilnehmer (16 %, 9/58) gab zwei oder mehr Indikationen zur Einnahme von Antithrombotika an. 4 % (2/58) der Patienten konnten hierzu hingegen keine Aussage machen.

Die letzte Einnahme des Antithrombotikums erfolgte bei 43 % (25/58) der Teilnehmer noch am Morgen bzw. Vormittag vor deren Behandlung mit BoNT/A. Rund die Hälfte (48 %, 28/58) nahm ihre antithrombotische Medikation zuletzt am Tag vor deren BoNT/A-Behandlung ein. Lediglich bei einem Teilnehmer unter DOAK und vier Teilnehmern unter ASS lag die letzte Einnahme des Antithrombotikums zwei (5 %, 3/58) Tage oder mehr Tage (4 %, 2/58) zurück. Während der Studienbehandlung standen jedoch alle Teilnehmer der ATM-Gruppe unter dem Einfluss deren regelmäßig eingenommener Antithrombotika.

**Tab. 5:** Vergleich demographischer und therapiebezogener Merkmale der Teilnehmer der ATM-Gruppe abhängig des eingenommenen Antithrombotikums bzw. einer ATM-Kombination (ATM-K.) sowie Angabe der zugehörigen Ergebnisse der Signifikanztestung.

Gruppenmerkmal		ASS	DOAK	VKA	ADP-RA	ATM-K.	<i>p</i>
Alter (Jahre)	<i>Mittel</i> <i>±SD</i>	73 ±10	77 ±9	73 ±16	82 ±5	73 ±5	0,41
Frauen	<i>n</i> (%)	14 (47)	12 (59)	3 (38)	4 (100)	0 (0)	0,01
BEB	<i>n</i> (%)	22 (73)	11 (79)	7 (88)	3 (75)	2 (100)	0,85
Xeomin®	<i>n</i> (%)	16 (67)	6 (43)	4 (40)	2 (50)	1 (50)	0,98
Behandlungsanzahl	<i>Median</i> <i>[R]</i>	41 [2;107]	46 [2;120]	29 [2;107]	25 [17;77]	6 [4;8]	0,34
Behandlungsdauer (Jahre)	<i>Median</i> <i>[R]</i>	12 [0;33]	14 [0;24]	13 [2;32]	5 [4;26]	2 [2;2]	0,46
Teilnehmer	<i>n</i> (%)	30 (52)	14 (24)	8 (14)	4 (7)	2 (4)	-

Alle Studienteilnehmer, welche zum Zeitpunkt der Befragung unter dem Einfluss eines VKA standen, kontrollierten dessen Wirkung regelmäßig durch Messung des INR-Werts. Dieser betrug in der letzten Messung vor der Behandlung der betreffenden Teilnehmer mit BoNT/A, welche im Median 3 [2;21] Tage zurücklag, durchschnittlich  $2,4 \pm 0,7$  [1,0;3,3]. Zwischen den Subgruppen der ATM-Gruppe konnte bezüglich demographischer wie auch therapiebezogener Merkmale mit Ausnahme der Geschlechterverteilung ( $p = 0,01$ ) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (s. Tab. 5).

## 3.2 Hämatomfrequenz

### 3.2.1 Hämatomfrequenz der BoNT/A-Vorbehandlungen

Die Hämatomfrequenz vergangener BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ ) der Studienteilnehmer an der Universitätsaugenklinik Bonn wurde durch Studie derer klinikinternen Patientenakte ermittelt. Zwei Patientenakten (Ersatzakten) gaben lediglich unvollständig Aufschluss über Nebenwirkungen der bisherigen BoNT/A-Behandlungen. Die betreffenden Studienteilnehmer gehörten der Kontrollgruppe an und wurden in der weiteren Auswertung der  $HF_{\text{retro}}$  nicht berücksichtigt.

Sowohl unter den Teilnehmern der Kontroll- wie auch der ATM-Gruppe lag der Anteil derer, die bereits ein- oder mehrmals ein Hämatom nach Behandlung mit BoNT/A davontrugen, bei über einem Drittel (Kontrollgruppe: 39 %, 31/80; ATM-Gruppe: 38 %, 22/58). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Anteils derer, die bereits ein- oder mehrmals ein Hämatom nach Behandlung mit BoNT/A davontrugen, konnte weder im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe sowie innerhalb Letzterer in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums nachgewiesen werden.

Unter Berücksichtigung der Anzahl vergangener BoNT/A-Behandlungen lag die  $HF_{\text{retro}}$  aller Studienteilnehmer bei durchschnittlich 3 % (153/5298, [0,0;100,0]) der Behandlungen. Im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe sowie innerhalb Letzterer in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums variierte die  $HF_{\text{retro}}$  hingegen (s. Tab. 6). So lag diese unter den Teilnehmern der Kontrollgruppe nach insgesamt 2744 Behandlungen im Mittel bei 4 % (109/2744, [0,0;100,0]) während Teilnehmer unter antithrombotischer Medikation lediglich nach 2 % (44/2554, [0,0;33,3]) der vergangenen BoNT/A-Behandlungen ein Hämatom erlitten. Dieser Unterschied erwies sich statistisch jedoch als nicht signifikant.

Innerhalb der ATM-Gruppe lag die  $HF_{\text{retro}}$  unter den Teilnehmern der Subgruppe ASS nach 1231 BoNT/A-Behandlungen mit durchschnittlich 2 % (24/1231, [0,0;6,0]) tendenziell am höchsten. Die übrigen Teilnehmer unter antithrombotischer Medikation erlitten hingegen nach weniger als 1 % der bisherigen Behandlungen mit BoNT/A ein Hämatom. Am niedrigsten lag die  $HF_{\text{retro}}$  dabei unter den Teilnehmern der Subgruppe ADP-RA, welche selbst nach 140 BoNT/A-Behandlungen kein Hämatom davotrugen ( $HF_{\text{retro}}$ : 0 %). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der  $HF_{\text{retro}}$  konnte innerhalb der ATM-Gruppe abhängig des eingenommenen Antithrombotikums jedoch nicht nachgewiesen werden.

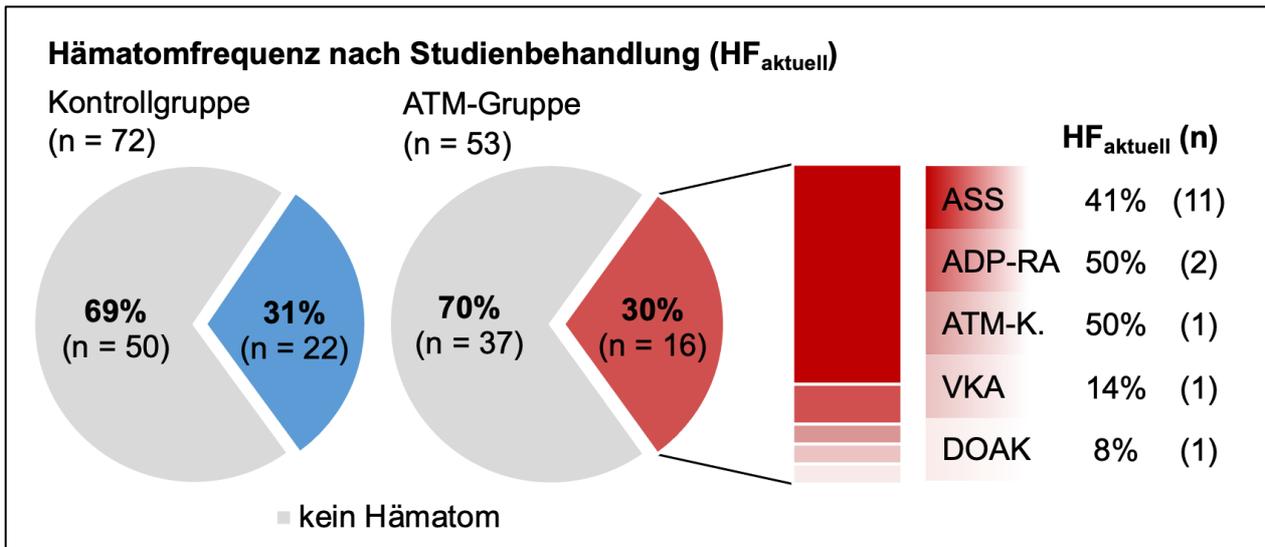
**Tab. 6:** Ermittlung der  $HF_{\text{retro}}$  unter Berücksichtigung der Anzahl vergangener BoNT/A-Behandlungen (BoNT/A) und der Anzahl hiernach aufgetretener Hämatomereignisse (Hämatome).

Gruppeneinteilung	Behandlungen		Hämatome	$HF_{\text{retro}}$	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i>	<i>n</i>	Mittel %	[R %]
<b>Kontrollgruppe</b>	80 (58) <sup>1</sup>	2744	109	4	[0,0;100]
<b>ATM-Gruppe</b>	58 (42)	2554	44	2	[0,0;33,3]
ASS	30 (52)	1231	24	2	[0,0;6,0]
DOAK	14 (24)	730	7	1	[0,0;6,0]
VKA	8 (14)	443	13	0	[0,0;14,5]
ADP-RA	4 (7)	140	0	0	[0,0;0,0]
ATM-Kombination	2 (7)	10	0	0	[0,0;0,0]
<b>gesamt</b>	138 (100) <sup>1</sup>	5298	153	3	[0,0;100,0]

<sup>1</sup> aufgrund fehlender Angaben wurden zwei Studienteilnehmer der Kontrollgruppe hinsichtlich der Ermittlung der absoluten Anzahl bisheriger Hämatomereignisse sowie der  $HF_{\text{retro}}$  nicht berücksichtigt

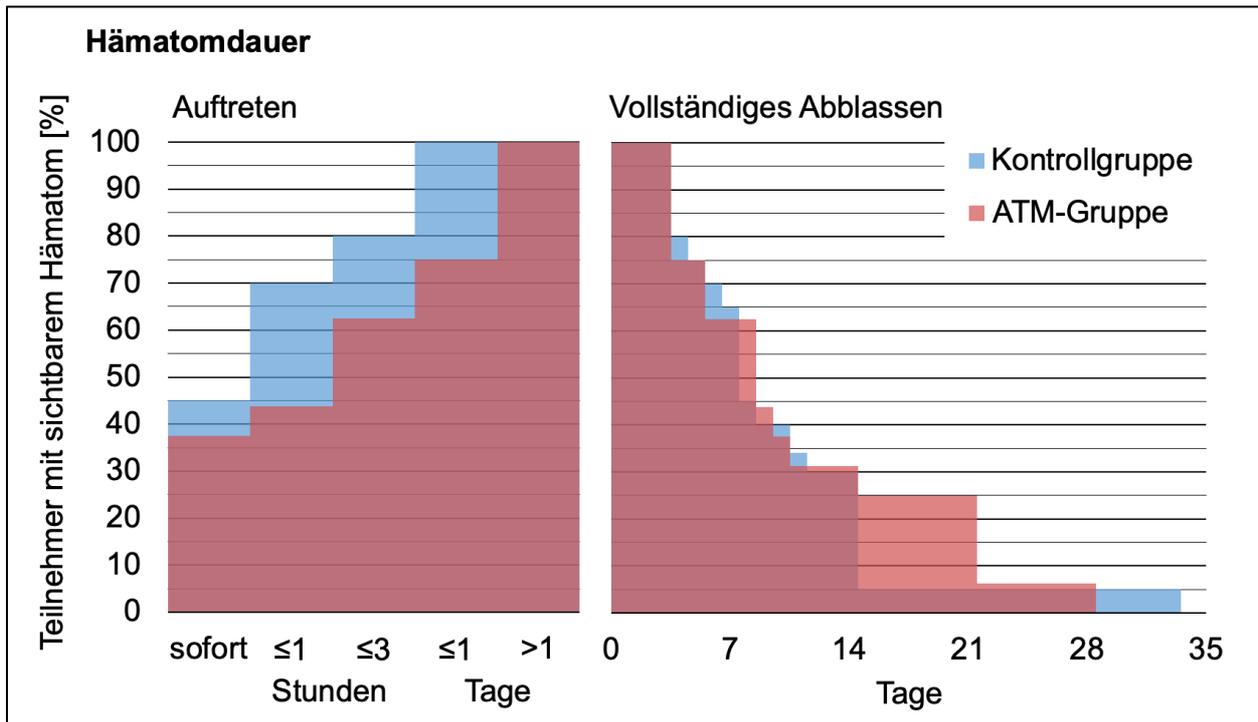
### 3.2.2 Hämatomfrequenz der Studienbehandlung

Die Rücklaufquote der bei Studienbehandlung ausgehändigten Fragebögen betrug 89 % (125/140). Unter den Studienteilnehmern, welche den Fragebogen weder zurücksendeten noch zur Folgebehandlung mitbrachten, fanden sich sowohl Teilnehmer der Kontrollgruppe (12 %, 10/82) wie auch Teilnehmer unter antithrombotischer Medikation (ASS: 10 %, 3/30; DOAK: 7 %, 1/14; VKA: 13 %, 1/8). Diese Patienten wurden bei der nachfolgenden Auswertung nicht berücksichtigt.



**Abb. 3:** Übersicht der HF<sub>aktuell</sub> unter den Teilnehmern der Kontroll- und ATM-Gruppe sowie innerhalb der ATM-Gruppe in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums bzw. ATM-Kombination (ATM-K.). Aufgrund fehlender Angaben wurden 15 Studienteilnehmer hinsichtlich der Ermittlung der HF<sub>aktuell</sub> nicht berücksichtigt.

Die mittlere Hämatomfrequenz nach Studienbehandlung (HF<sub>aktuell</sub>) betrug 30 % (38/125). Demnach erlitt rund jeder dritte Studienteilnehmer nach dessen Studienbehandlung mit BoNT/A ein Hämatom. Dies betraf die Teilnehmer der Kontroll- wie auch der ATM-Gruppe gleichermaßen (HF<sub>aktuell</sub> Kontrollgruppe: 31 %, 22/72; ATM-Gruppe: 30 %, 16/53). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antithrombotika und dem Auftreten eines Hämatoms nach Studienbehandlung konnte somit nicht nachgewiesen werden. Im Vergleich der Teilnehmer der ATM-Gruppe zeigten sich in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums jedoch Unterschiede hinsichtlich der HF<sub>aktuell</sub> (s. Abb. 3). So erlitten innerhalb der Subgruppen ADP-RA und ATM-Kombination die Hälfte aller Teilnehmer nach deren Studienbehandlung ein Hämatom (ADP-RA: 50 %, 2/4; ATM-Kombination: 50 %, 1/2). Unter den Teilnehmern, welche regelmäßig ein Präparat aus der Gruppe der DOAK einnahmen, betrug die HF<sub>aktuell</sub> hingegen lediglich 8 % (1/14). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme bestimmter antithrombotischer Arzneimittel und dem Auftreten eines Hämatoms nach Studienbehandlung ließ sich trotz des Nachweises dieser Tendenzen jedoch nicht nachweisen.



**Abb. 4:** Darstellung der Hämatomdauer durch Vergleich der Anzahl Studienteilnehmer der ATM-Gruppe (n = 20) und Kontrollgruppe (n = 16) mit sichtbarem Hämatom in Abhängigkeit der verstrichenen Zeit nach Studienbehandlung. Links: vergangene Zeitdauer bis zum Auftreten des Hämatoms. Rechts: vergangenen Zeitdauer bis zum vollständigen Abblassen des Hämatoms.

### 3.3 Hämatomintensität

#### 3.3.1 Hämatomdauer

Die Mehrheit der Teilnehmer gab an, dass das Hämatom unmittelbar nach der Behandlung (42 %, 15/36) oder noch am selben Tag aufgetreten sei (47 %, 17/36). Lediglich 11 % (4/36) der Teilnehmer, welche allesamt der ATM-Gruppe angehörten, gaben an, dass das Hämatom nach Studienbehandlung erst nach einem oder mehreren Tagen aufgetreten sei. Zwei Teilnehmer der Kontrollgruppe machten hierzu keine Angaben und wurden bei der Auswertung der Hämatomdauer nicht berücksichtigt. Im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der vergangenen Zeit bis zum Auftreten eines Hämatoms nach Studienbehandlung. Auch innerhalb der ATM-Gruppe zeigte sich bezüglich des eingenommenen antithrombotischen Präparats kein signifikanter Unterschied diesbezüglich.

Im Mittel waren die nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome über  $9,9 \pm 7,4$  [3,0;33,0] Tage sichtbar. Hierbei unterschieden sich die Angaben der Studienteilnehmer

der Kontroll- sowie der ATM-Gruppe nur geringfügig. So bestanden die Hämatome unter den Teilnehmern der ATM-Gruppe mit durchschnittlich  $10,6 \pm 7,9$  [3,0;28,0] Tagen, nur einen Tag länger als die der Kontrollgruppe ( $9,4 \pm 6,9$  [3,0;33,0]). Ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und ATM-Gruppe hinsichtlich der Hämatomdauer bestand demnach nicht. Auch in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums konnte innerhalb der ATM-Gruppe diesbezüglich kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

### 3.3.2 Hämatomgröße

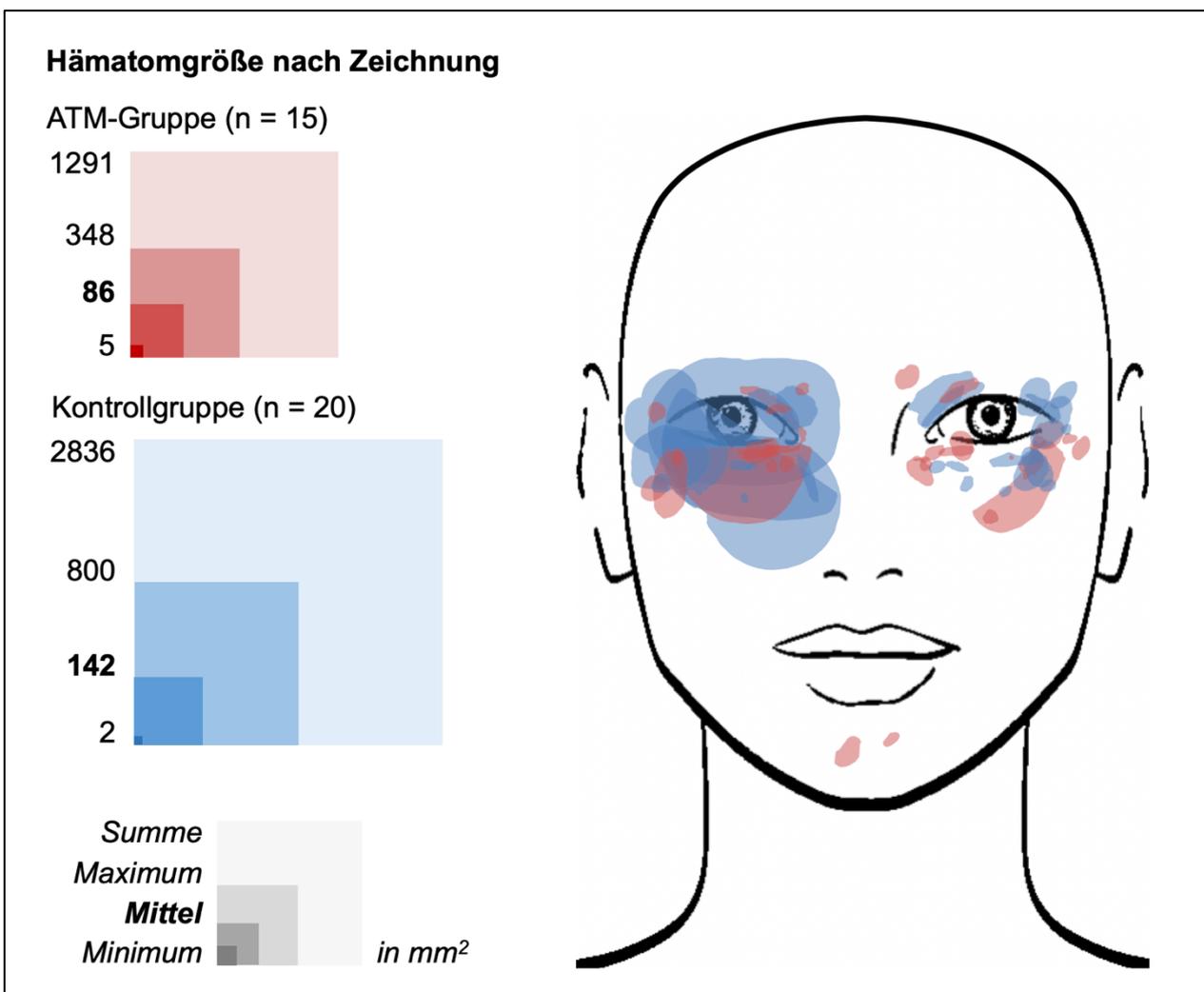
Die maximale Ausdehnung der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome wurde einerseits mit Hilfe von Referenzgrößen ermittelt. Hierbei gaben mehr als die Hälfte der Teilnehmer an, dass das nach Studienbehandlung aufgetretene Hämatom punktförmig und kleiner oder ebenso groß wie eine 1-Cent-Euromünze gewesen sei (57 %, 21/37). Die übrigen Teilnehmer berichteten von einem flächigen Hämatom. Dieses sei zumeist kleiner oder ebenso groß wie eine 2-Euromünze gewesen (24 %, 9/37). Ein Teilnehmer der Kontrollgruppe machte keine Angaben zur maximalen Ausdehnung des Hämatoms nach Referenzgrößen und wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Unter den Teilnehmern, welche Angaben diesbezüglich machten, fand sich weder im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe insgesamt sowie zwischen den Subgruppen Letzterer ein signifikanter Unterschied.

Die Hämatomgröße variierte unter den eingezeichneten Hämatomen je Studienteilnehmer zwischen zwei und  $800 \text{ mm}^2$  und betrug im Mittel  $118 \pm 203 \text{ mm}^2$ . Die Gesamtfläche der eingezeichneten Hämatome unter den Teilnehmern der Kontrollgruppe lag bei durchschnittlich  $142 \pm 249 \text{ mm}^2$  [2;800] pro Teilnehmer. Unter den Teilnehmern, welche regelmäßig Antithrombotika einnahmen, erreichte die maximale Hämatomfläche hingegen lediglich  $86 \pm 120 \text{ mm}^2$  [5;348] pro Teilnehmer. Zwei Studienteilnehmer der Kontrollgruppe und ein Teilnehmer unter DOAK zeichneten das aufgetretene Hämatom nicht in die Abbildung ein und wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Der Unterschied zwischen Kontroll- und ATM-Gruppe hinsichtlich der Hämatomgröße nach Zeichnung zeigte sich jedoch nicht signifikant. Auch in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums konnte innerhalb der ATM-Gruppe kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Hämatomgröße nach Zeichnung nachgewiesen werden.

### 3.3.3 Hämatomanzahl und -lokalisierung

Neben der maximalen Ausdehnung der Hämatome wurde anhand der in das Gesichtsschaubild eingezeichneten Hämatome auch deren Anzahl pro Teilnehmer und Lokalisation ermittelt.

Insgesamt wurden von den 35 Teilnehmern, welche nach Studienbehandlung ein Hämatom erlitten und dieses in ein Gesichtsschaubild einzeichneten, 58 einzelne Hämatome in das Schaubild eingezeichnet (s. Abb. 5). Demnach traten unter den Teilnehmern durchschnittlich  $1,6 \pm 0,8$  [1;4] Hämatome nach Studienbehandlung auf.



**Abb. 5:** Übersicht der in ein Gesichtsschaubild eingezeichneten Hämatome nach Studienbehandlung und Ermittlung der Summe sowie Mittel-, Maximal- und Minimalwert derer Gesamtfläche pro Teilnehmer im Vergleich von Kontroll- zu ATM-Gruppe.

Die Anzahl der nach Studienbehandlung unter den Studienteilnehmern der Kontroll- und ATM-Gruppe aufgetretenen Hämatome unterschied sich hierbei signifikant ( $p = 0,02$ ). So berichteten Teilnehmer der Kontrollgruppe von durchschnittlich  $1,4 \pm 0,7$  [1;3] einzelnen Hämatomen nach Studienbehandlung, während Teilnehmer der ATM-Gruppe im Mittel  $2,0 \pm 0,9$  [1;4] Hämatome davontrugen. In Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums konnte innerhalb der ATM-Gruppe jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Hämatomanzahl nach Studienbehandlung je Teilnehmer nachgewiesen werden.

Die Mehrzahl der 58 eingezeichneten Hämatome betrafen das linke Auge (55 %, 32/58) und fanden sich an diesem meist infraorbital (59 %, 19/32) oder temporal (28 %, 9/32). Hämatome, welche das rechte Auge betrafen (41 %, 24/58), lagen zumeist infraorbital (63 %, 15/24) oder nasal (17 %, 4/24). Außerhalb des periokulären Bereichs fanden sich lediglich 4 % (2/58) der eingezeichneten Hämatome.

### 3.4 Hämatomkonsequenz

#### 3.4.1 Persönliche Beeinträchtigung

Fünf Studienteilnehmer (Kontrollgruppe:  $n = 4$ ; ATM-Gruppe:  $n = 1$ ), welche nach Studienbehandlung ein Hämatom erlitten, machten keine Angaben zur persönlichen Beeinträchtigung und wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die übrigen Teilnehmer zeigten sich im Mittel nur geringfügig durch das Hämatom beeinträchtigt (VAS:  $1,4 \pm 2,2$  [0,0;7,6]). Die Mehrheit der Teilnehmer mit stattgehabtem Hämatomereignis (49 %, 16/33) fühlte sich durch dieses gänzlich nicht beeinträchtigt (VAS: 0). Lediglich 6 % (2/33) der Teilnehmer markierten auf der VAS einen Wert über 5,0 und fühlten sich demnach deutlich durch das Hämatom gestört. Der Vergleich von ATM- (VAS:  $1,4 \pm 2,3$  [0,0;7,0]) und Kontrollgruppe (VAS:  $1,4 \pm 2,2$  [0;7,6,0]) erbrachte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der persönlichen Beeinträchtigung der von einem Hämatom Betroffenen. Auch im Vergleich der Subgruppen der ATM-Gruppe konnte diesbezüglich kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Dahingegen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Hämatome und der persönlichen Beeinträchtigung durch diese ( $p < 0,01$ ). So erzielten Teilnehmer mit einer überdurchschnittlichen Gesamtgröße ( $\geq 118 \text{ mm}^2$ ,  $n = 6$ ) des Hämatomereignisses einen mittleren Wert von  $4,1 \pm 3,1$  [0,2;7,6] auf der VAS.

Ursächlich für die Beeinträchtigung durch das Hämatom waren insbesondere kosmetische Gründe (21 %, 7/33), aber auch Schmerzen bzw. ein Druckgefühl wurden als Grund für die persönliche Beeinträchtigung genannt (9 %, 3/33).

#### 3.4.2 Lindernde Maßnahmen

Um den störenden Begleiterscheinungen des Hämatomereignisses beizukommen, ergriffen 27 % (10/37) der Betroffenen weitere Maßnahmen. Ein Teilnehmer der Kontrollgruppe machte dahingehend keine Angaben und wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die häufigste Maßnahme zur Minderung der Ausbreitung des Hämatoms sowie der damit verbundenen Beschwerden war das Kühlen betroffener Areale (22 %, 8/37). Je 3 % (1/37) der Teilnehmer mit stattgehabtem Hämatomereignis nach Studienbehandlung behelfen sich durch Einnahme von Arnika oder dem Überschminken der betroffenen Areale. Die Konsultation eines Arztes war in keinem Falle erfolgt.

### 3.5 Hämatomrisiko

#### 3.5.1 Subjektives Hämatomrisiko

Das durch subjektive Einschätzung der Studienteilnehmer erfasste Hämatomrisiko für die Kontroll- und ATM-Gruppe ist vergleichend in Abbildung 6 dargestellt.

Teilnehmer beider Gruppen gaben mehrheitlich an, nach Alltagstraumata „nie“ oder lediglich „selten“ ein Hämatom davonzutragen (Kontrollgruppe: 83 %, 68/82; ATM-Gruppe: 72 %, 42/58). Etwa ein Viertel derer unter antithrombotischer Medikation erlitt in diesem Zusammenhang jedoch „oft“ ein Hämatom (26 %, 15/58), wohingegen dies lediglich 15 % (12/82) der Studienteilnehmer der Kontrollgruppe betraf. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des subjektiven Hämatomrisikos nach Alltagstraumata im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe insgesamt sowie innerhalb Letzterer in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Auch nach vergangenen Blutentnahmen bemerkte die Mehrheit der Studienteilnehmer „nie“ oder „selten“ ein Hämatom. Dies betraf die Kontroll- wie auch die ATM-Gruppe gleichermaßen (Kontrollgruppe: 83 %, 68/82; ATM-Gruppe: 79 %, 46/58). Der Teilnehmeranteil, welcher nach Blutentnahmen „immer“ ein Hämatom erlitt, zeigte sich bei Einnahme antithrombotischer Arzneimittel (9 %, 5/58) gegenüber dem der Kontrollgruppe jedoch vergleichsweise erhöht (4 %, 3/82), wenn auch nicht signifikant. Innerhalb der

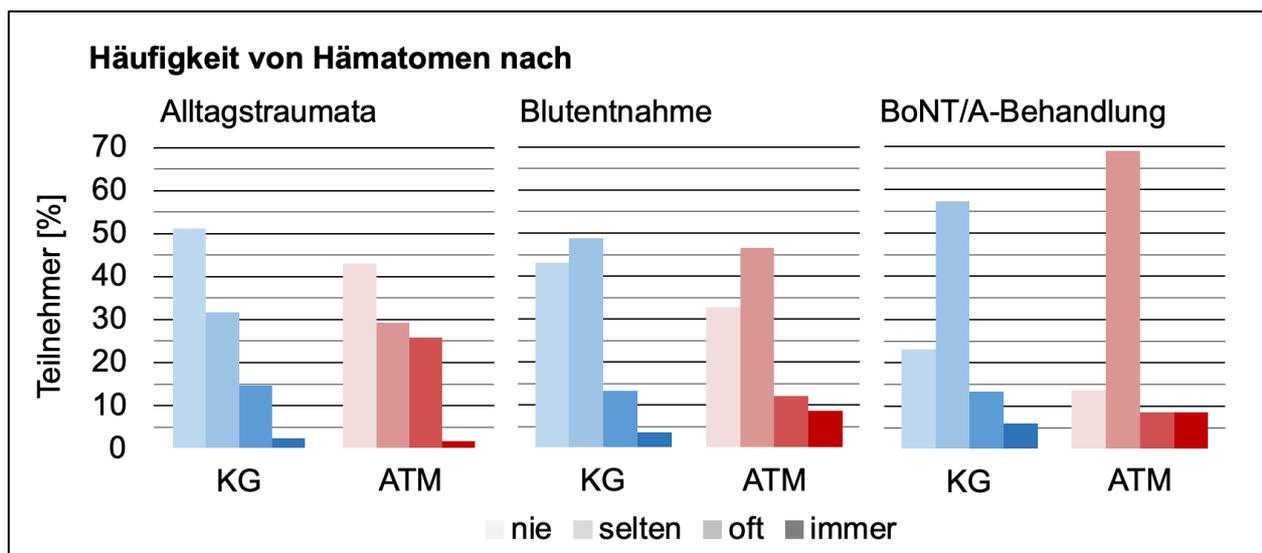
ATM-Gruppe im Vergleich der Subgruppen unterschieden sich die Angaben hinsichtlich der Neigung zu Hämatomen nach Blutentnahmen jedoch signifikant ( $p = 0,01$ ). So gaben die Teilnehmer unter einer ATM-Kombination an in diesem Zusammenhang entweder „oft“ oder „immer“ (100 %, 2/2) ein Hämatom zu erleiden, wohingegen Teilnehmer unter Einnahme von ADP-RA, ASS oder VKA die Häufigkeit von Hämatomen nach vergangenen Blutentnahmen mehrheitlich mit „nie“ oder „selten“ angaben (ADP-RA: 100 %, 4/4; ASS: 97 %, 29/30; VKA: 63 %, 5/8). Unter Einnahme von DOAK zeigte sich hinsichtlich der Hämatomneigung nach Blutentnahmen dahingegen ein eher heterogenes Bild („nie“: 36 %, 5/14; „selten“, „oft“ oder „immer“: je 21 %, 3/14).

In Zusammenschau aller bisherigen BoNT/A-Behandlungen gaben die Studienteilnehmer beider Gruppen mehrheitlich an, lediglich „selten“ ein Hämatom nach der Behandlung bemerkt zu haben (Kontrollgruppe: 57 %, 47/82; ATM-Gruppe 69 %, 40/58). Rund jeder vierte Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erlitt „nie“ ein Hämatom nach der Injektion von BoNT/A (23 %, 19/82), wohingegen dies unter antithrombotischer Medikation lediglich auf rund jeden achten Teilnehmer zutraf (14 %, 8/58). Zwischen den Teilnehmern der Kontroll- und ATM-Gruppe sowie zwischen den Subgruppen Letzterer konnte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikos für Hämatome nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen nachgewiesen werden.

Um zu prüfen, ob die Studienteilnehmer die Häufigkeit von Hämatomen nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen realistisch einschätzten, wurden deren Angaben mit der aus deren Patientenakte ermittelten Hämatomfrequenz ( $HF_{\text{retro}}$ ) im Rahmen einer Korrelationsanalyse nach Spearman verglichen. Diese erbrachte einen signifikant positiven Zusammenhang der beiden Variablen ( $p < 0,01$ ,  $K = 0,264$ ): Wurde die Häufigkeit von Hämatomen nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen eher hoch eingeschätzt, konnte anhand der Einträge in den betreffenden Patientenakten auch eine höhere Hämatomfrequenz nach Vorbehandlung ( $HF_{\text{retro}}$ ) ermittelt werden.

Anhand der Angaben zur Hämatomneigung nach Blutentnahmen, Alltagstraumata und vergangenen BoNT/A-Behandlungen, wurden diejenigen Teilnehmer mit einem erhöhten subjektiven Hämatomrisiko ermittelt. Im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe zeigte sich hinsichtlich des Anteils der betroffenen Teilnehmer kein signifikanter Unterschied. So betrug der Anteil dieser unter den Teilnehmern der Kontrollgruppe 16 % (13/82). Die ATM-

Gruppe betreffend musste hingegen bei rund jedem fünften Teilnehmer mit einem erhöhtem subjektivem Hämatomrisiko gerechnet werden (22 %, 13/58). Im Vergleich der Subgruppen der ATM-Gruppe fand sich diesbezüglich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.



**Abb. 6:** Vergleich des Anteils der Studienteilnehmer mit erhöhtem objektiven oder subjektivem Hämatomrisiko oder sowohl objektiv wie auch subjektiv erhöhtem Hämatomrisiko (beides) die Kontroll- (KG) und ATM-Gruppe (ATM) betreffend sowie innerhalb Letzterer in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums.

### 3.5.2 Objektives Hämatomrisiko

Die objektive Erfassung des Hämatomrisikos der Studienteilnehmer erfolgte durch Ermittlung des HAS-BLED-Scores. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Teilnehmern der Kontroll- und diesen der ATM-Gruppe ( $p < 0,01$ ). So lag der erzielte HAS-BLED-Score unter den Teilnehmern der ATM-Gruppe im Mittel doppelt so hoch als dieser der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe:  $1,4 \pm 1,0$  [0;4]; ATM-Gruppe:  $2,9 \pm 1,2$  [0;6]). In Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums konnte durch paarweisen Vergleich jedoch lediglich zwischen den Teilnehmern der Kontrollgruppe und diesen unter ASS, unter ADP-RA bzw. unter DOAK ein signifikanter Unterschied des HAS-BLED-Scores nachgewiesen werden ( $p < 0,01$ ). Innerhalb der ATM-Gruppe ergab sich im Vergleich der Subgruppen hingegen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des HAS-BLED-Scores.

**Tab. 7:** Vergleich des Anteils der Studienteilnehmer mit erhöhtem objektiven oder subjektivem Hämatomrisiko oder sowohl objektiv wie auch subjektiv erhöhtem Hämatomrisiko (beides) die Kontroll- und Studiengruppe betreffend sowie innerhalb Letzterer in Abhängigkeit des eingenommen Antithrombotikums.

Hämatomrisiko	objektiv		subjektiv	beides
	HAS-BLED-Score Mittel $\pm$ SD	[R]	erhöht <sup>1</sup> n (%)	erhöht <sup>2</sup> n (%)
<b>Kontrollgruppe</b>	1,4 $\pm$ 1,0	[0;4]	8 (10)	13 (16)
<b>ATM-Gruppe</b>	2,9 $\pm$ 1,2	[0;6]	36 (62)	13 (22)
ASS	3,0 $\pm$ 1,1	[1;6]	21 (70)	4 (13)
DOAK	2,6 $\pm$ 1,2	[0;5]	7 (50)	5 (36)
VKA	2,5 $\pm$ 1,7	[0;5]	3 (38)	2 (25)
ADP-RA	3,8 $\pm$ 1,0	[3;5]	3 (75)	1 (25)
ATM-Kombination	3,0 $\pm$ 0,0	[3;3]	2 (100)	1 (50)
<b>gesamt</b>	2,0 $\pm$ 1,3	[0;6]	44 (31)	26 (19)

<sup>1</sup> objektives Hämatomrisiko erhöht bei HAS-BLED-Score  $\geq$  3 Punkte

<sup>2</sup> subjektives Hämatomrisiko erhöht bei Angabe der Häufigkeit von Hämatomen nach Alltagstraumata, Blutentnahmen oder vergangenen BoNT/A-Behandlungen mit mindestens zweimal mit „oft“ bzw. mindestens einmal mit „oft“ und einmal mit „immer“

Von einem objektiv erhöhten Risiko für Blutungen und Hämatomen wurde bei einem Punktwert des HAS-BLED-Scores von  $\geq$ 3 ausgegangen. Unter den Teilnehmern der Kontrollgruppe traf dies lediglich auf 10 % (8/82) zu. Die ATM-Gruppe betreffend musste jedoch bei zwei von drei Studienteilnehmern mit einem erhöhten objektiven Blutungsrisiko gerechnet werden (62 %, 36/58). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ( $p < 0,01$ ). Unter den Subgruppen der ATM-Gruppe konnte dahingehend kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Zu den häufigsten Konditionen, welche zu einer Steigerung des Blutungs- und Hämatomrisikos beitrugen, zählten einerseits ein erhöhtes Lebensalter von  $\geq$ 65 Jahren (Kontrollgruppe: 60 %, 49/82; ATM-Gruppe: 83 %, 48/58), eine bekannte arterielle Hypertonie (Kontrollgruppe: 55 %, 45/82; ATM-Gruppe: 81 %, 47/58) und die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers (ATM-Gruppe: 62 %, 36/58)

### 3.5.3 Erhöhtes subjektives und objektives Hämatomrisiko

Ein objektiv wie auch subjektiv erhöhtes Hämatomrisiko bestand lediglich bei 6 % (9/140) der Studienteilnehmer. Die Mehrheit der betroffenen Teilnehmer gehörten hierbei der ATM-Gruppe an, in welcher für 14 % (8/58) der Teilnehmer ein subjektiv sowie objektiv erhöhtes Hämatomrisiko ermittelt wurde. In der Kontrollgruppe traf dies hingegen lediglich auf einen der Studienteilnehmer zu. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich der Subgruppen der ATM-Gruppe fand sich hinsichtlich des Anteils der Studienteilnehmer mit sowohl objektiv wie auch subjektiv erhöhtem Hämatomrisiko jedoch kein signifikanter Unterschied.

### 3.6 Hämatomassoziierte Konditionen

Da sowohl die Ermittlung der Hämatomfrequenz vergangener BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ ) wie auch der Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ ) von Kontroll- und ATM-Gruppe keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko für blutungsbedingte Komplikationen der BoNT/A-Behandlung unter antithrombotischer Medikation erbrachte, wurde unter den Studienteilnehmern nach weiteren hämatomassoziierten Konditionen gefahndet. Hierzu erfolgte ein Vergleich der Teilnehmer mit stattgehabtem Hämatomereignis nach Studienbehandlung und den Teilnehmern, welche kein Hämatom davontrugen, hinsichtlich der in Tabelle 8 genannten Merkmale mittels einer binomialen logistischen Regressionsanalyse. Das Regressionsmodell war statistisch nicht signifikant ebenso wie die einzelnen Koeffizienten der verschiedenen Merkmale. Weder für die betrachteten Merkmale gemeinsam noch für einzelne Merkmale konnte somit ein signifikanter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Hämatoms nach Studienbehandlung nachgewiesen werden.

**Tab. 8:** Ermittlung hämatomassoziierter Konditionen durch Vergleich demographischer und therapiebezogener Merkmale der Studienteilnehmer, welche nach der Studienbehandlung ein Hämatom erlitten („ja“), mit diesen, die kein Hämatom davontrugen („nein“) mittels logistischer Regression. Angabe des Regressionskoeffizienten (B), des p-Werts (p) sowie der ermittelten Odds Ratio (OR) der einzelnen Merkmale.

Hämatomereignis nach Studienbehandlung		„nein“	„ja“	B	p	OR [95 %-CI]
Teilnehmeranzahl gesamt <sup>1</sup>	<i>n</i> (%)	87 (70)	38 (30)	-	-	-
Unter antithrombotischer Medikation	<i>n</i> (%)	37 (43)	16 (42)	-0,30	0,59	0,74 [0,26;2,15]
Alter (Jahre)	<i>Mittel</i> $\pm$ SD	70 $\pm$ 11	70 $\pm$ 12	-0,03	0,19	0,97 [0,93;1,01]
Frauen	<i>n</i> (%)	55 (63)	27 (71)	-0,39	0,41	0,67 [0,26;1,72]
BEB	<i>n</i> (%)	62 (71)	32 (84)	-0,31	0,62	1,36 [0,40;4,68]
Xeomin <sup>®</sup>	<i>n</i> (%)	53 (61)	23 (61)	-0,02	0,97	0,93 [0,36;2,68]
Injektionsmenge (Units)	<i>Median</i> [R]	25,0 [5,0;73,0]	35,3 [8,8;82,5]	0,02	0,10	1,02 [1,00;1,05]
Anzahl vergangener Behandlungen	<i>Median</i> [R]	35 [1;115]	38 [2;153]	0,01	0,09	1,01 [1,00;1,03]
Subjektives Hämatomrisiko erhöht <sup>2</sup>	<i>n</i> (%)	14 (16)	9 (24)	-0,26	0,63	0,77 [0,27;2,18]
HAS-BLED-Score erhöht	<i>n</i> (%)	26 (86)	12 (32)	0,33	0,60	1,38 [0,42;4,59]
HF <sub>retro</sub> <sup>3</sup> (% der Behandlungen)	<i>Mittel</i> $\pm$ SD	3,0 % $\pm$ 0,1	3,8 % $\pm$ 0,1	1,33	0,94	3,78 [0,08;175,87]
<b>Konstante</b>		-	-	-0,134	0,94	0,87

<sup>1</sup> aufgrund fehlender Angaben wurden 15 Studienteilnehmer im gesamten Vergleich nicht berücksichtigt

<sup>2</sup> erhöhtes subjektives Risiko für Hämatome bei Angabe der Häufigkeit von Hämatomen mit mindestens zweimal „oft“ bzw. mindestens einmal „oft“ und einmal „immer“

<sup>3</sup> aufgrund fehlender Angaben wurden zwei Studienteilnehmer im Vergleich der Anzahl bisheriger Hämatomereignisse und HF<sub>retro</sub> nicht berücksichtigt

### 3.7 Weitere Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung

#### 3.7.1 Nebenwirkungen vergangener BoNT/A-Behandlungen

Neben blutungsbedingten Komplikationen der Behandlung eines BEB und HFS mit BoNT/A wurden im Rahmen dieser Studie auch andere Nebenwirkung der Therapie erfasst. Insgesamt fanden sich in 84 % (118/138) der Patientenakten der Teilnehmer Einträge zu Nebenwirkungen nach vergangenen BoNT/A-Behandlung. Eine Übersicht über die Nebenwirkungen, welche die Studienteilnehmer nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen mindestens einmal ereilten, ist in Tabelle 9 ersichtlich. Zu den häufigsten dieser Nebenwirkungen zählten das Auftreten einer Ptosis (34 %, 47/138), Augentränen (33 %, 46/139) und nicht näher bezeichnete Sehstörungen (27 %, 38/138). Zudem gab jeder vierte Teilnehmer (25 %, 34/138) an, bereits ein- oder mehrmals an Schmerzen oder einem Druckgefühl nach der Behandlung mit BoNT/A gelitten zu haben. Bei rund einem Fünftel der Studienteilnehmer (19 %, 26/138) sei bereits mindestens einmal nach Injektion von BoNT/A eine Schwellung aufgetreten. Da im Rahmen dieser Studie nicht-blutungsbedingte Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung lediglich hinsichtlich deren Art sowie der Anzahl jemals von einer dieser Nebenwirkungen betroffener Studienteilnehmer erfasst wurde, kann über die tatsächliche Frequenz der verschiedenen Nebenwirkungen keine Aussage getroffen werden.

Nach Angaben der klinikinternen Patientenakten hatten 15 % (20/138) der Studienteilnehmer noch gänzlich keine Nebenwirkung der Behandlung mit BoNT/A erfahren. Unter den Studienteilnehmer, welche unter einem HFS litten, traf dies selbst auf jeden fünften Teilnehmer zu (20 %, 7/35).

#### 3.7.2 Nebenwirkungen der Studienbehandlung

Zudem wurden die Teilnehmer im Rahmen der Studie auch nach nicht-blutungsbedingten Nebenwirkungen der Studienbehandlung befragt (s. Tab. 10). Die Mehrheit der Studienteilnehmer berichtete, keine Nebenwirkungen der Behandlung mit BoNT/A bemerkt zu haben (60 %, 74/124). Mit Ausnahme des Auftretens eines Hämatoms berichteten dies selbst 75 % (93/124) der Studienteilnehmer. Zu den häufigsten dieser nicht-blutungsbedingten Nebenwirkungen zählten Augentränen (6 %, 7/124) sowie Augenbrennen, Schmerzen und das Gefühl trockener Augen (je 4 %, 5/124).

**Tab. 9:** Übersicht über die Art und Häufigkeit der nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen unter den Studienteilnehmern ein- oder mehrmals aufgetretenen Nebenwirkungen abhängig der behandelten Grunderkrankung.

<b>Nebenwirkungen vergangener BoNT/A-Behandlungen</b>	<b>BEB</b>	<b>HFS</b>	<b>gesamt</b>
<i>n (%)</i>	103 (75) <sup>1</sup>	35 (25)	138 (100)
<b>Augen</b>			
Ptosis	35 (34)	12 (34)	47 (34)
Epiphora	34 (33)	12 (34)	46 (33)
Sehstörungen (nicht näher bezeichnet)	31 (30)	7 (20)	38 (27)
Trockenes Auge	25 (24)	11 (31)	26 (19)
Diplopie	19 (18)	3 (9)	22 (16)
Lagophthalmos	10 (10)	8 (23)	18 (13)
Photophobie	9 (9)	3 (9)	12 (9)
Fremdkörpergefühl	8 (8)	3 (9)	11 (8)
Verklebte Lider	3 (3)	-	3 (2)
<b>Periorbital/Gesicht</b>			
Hämatom	38 (37)	15 (43)	53 (38)
Schmerzen/Druckgefühl	24 (23)	10 (29)	34 (25)
Schwellung	18 (17)	9 (26)	27 (19)
Brennen	15 (14)	8 (23)	23 (17)
Missempfinden	11 (11)	4 (11)	15 (11)
Schwäche der Gesichts-/Mundmuskulatur	6 (6)	9 (26)	
Entzündung	12 (12)	2 (6)	14 (10)
Juckreiz	12 (12)	2 (6)	
Rötung	12 (12)	1 (3)	13 (9)
Steifigkeit	7 (7)	4 (11)	11 (8)
Ausschlag	3 (3)	-	3 (2)
Gesteigerter Augendruck	1 (1)	-	1 (1)
Hyposphaga	1 (1)	-	
<b>Vegetativ/Systemisch</b>			
Kopfschmerzen	16 (15)	7 (20)	23 (17)
Schwindel	9 (9)	1 (3)	10 (7)
Sialorrhoe/Rhinorrhoe	4 (4)	1 (3)	5 (4)
Trockene Mund-/Nasenschleimhäute	5 (5)	-	
Übelkeit	2 (2)	2 (6)	4 (3)
Arterielle Hypertonie	3 (3)	-	3 (2)
Haarausfall	1 (1)	2 (6)	

Müdigkeit	3 (3)	-	
Schluck-/Kaustörung	3 (3)	-	
Grippeartige Beschwerden	1 (1)	1 (3)	2 (1)
Rumpfschmerzen	2 (2)	-	
Schwerhörigkeit	1 (1)	1 (3)	
Atemnot	1 (1)	-	1 (1)
Diarrhoe	1 (1)	-	
Hitzewallungen	1 (1)	-	
Husten/Hustenreiz	1 (1)	-	
Keine Nebenwirkungen	13 (13)	7 (20)	20 (15)

<sup>1</sup> aufgrund fehlender Angaben wurden zwei Teilnehmer, welcher an eine BEB litt, in der Auswertung nicht berücksichtigt

**Tab. 10:** Übersicht über die Art und Häufigkeit der nach Studienbehandlung aufgetretenen Nebenwirkungen abhängig der behandelten Grunderkrankung.

<b>Nebenwirkungen nach Studienbehandlung</b>	<b>BEB</b>	<b>HFS</b>	<b>gesamt</b>
<i>n (%)</i>	93 (75) <sup>1</sup>	31 (25)	124 (100)
<b>Augen</b>			
Epiphora	7 (8)	-	7 (6)
Augenbrennen	4 (4)	1 (3)	5 (4)
Schmerzen	4 (4)	1 (3)	
Trockenes Auge	3 (3)	2 (6)	
Ptosis	2 (2)	-	2 (2)
Augenringe	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Diplopie	1 (1)	-	
Fremdkörpergefühl	1 (1)	-	
Hyposphaga	1 (1)	-	
Sehstörungen	1 (1)	-	
<b>Periorbital/Gesicht</b>			
Hämatom	32 (34)	6 (24)	38 (31)
Entzündung	1 (1)	1 (3)	2 (2)
Steifigkeit der Gesichts-/Mundmuskulatur	1 (1)	1 (3)	
Rötung	1 (1)	1 (3)	
Juckreiz	1 (1)	-	1 (1)
Schwellung	1 (1)	-	
<b>Systemisch/Vegetativ</b>			
Kopfschmerzen	3 (3)	-	3 (2)
Husten/Hustenreiz	1 (1)	-	1 (1)
Schwindel	1 (1)	-	
Trockene Mund-/Nasenschleimhäute	1 (1)	-	
Ausbleibende Wirkung der BoNT/A-Behandlung	1 (1)	1 (3)	2 (2)
Keine Nebenwirkungen	53 (57)	21 (68)	74 (60)

<sup>1</sup> aufgrund fehlender Angaben wurde ein Teilnehmer, welcher an einem BEB litt, in der Auswertung nicht berücksichtigt

## 4. Diskussion

Im Rahmen unserer Studie konnte weder für vergangene Behandlungen mit BoNT/A ( $HF_{\text{retro}}$ ) noch für die Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ ) ein signifikanter Unterschied der Hämatomfrequenz zwischen Patienten unter antithrombotischer Medikation sowie Patienten der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Auch in Abhängigkeit des eingenommenen antithrombotischen Präparates differierte die Hämatomfrequenz nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen bzw. der Studienbehandlung nicht signifikant. Sowohl die gesamte Teilnehmerkohorte betreffend wie auch innerhalb der Kontroll- und ATM-Gruppe lag die Hämatomfrequenz der Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ ) jedoch signifikant über der ermittelten Hämatomfrequenz vergangener BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ ).

Hinsichtlich des Schweregrades sowie der Tragweite der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome bestanden mit Ausnahme der Anzahl von Hämatomen je Patient ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Teilnehmern der Kontroll- und ATM-Gruppe wie auch zwischen den Subgruppen Letzterer.

Während für Teilnehmer der ATM-Gruppe signifikant häufiger ein erhöhtes objektives Hämatomrisiko bzw. erhöhtes objektives und subjektives Hämatomrisiko ermittelt werden konnte, unterschied sich der Anteil von einem erhöhten subjektiven Hämatomrisiko betroffener Teilnehmer beider Gruppen nicht signifikant. Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hämatomrisiko – subjektiv, objektiv oder subjektiv und objektiv – und einer erhöhten Hämatomfrequenz vergangener BoNT/A-Behandlungen oder dem Auftreten eines Hämatoms nach Studienbehandlung konnte nicht nachgewiesen werden. Gleiches galt für weitere potenziell hämatomassoziierte Konditionen wie Alter, Geschlecht oder die applizierte Injektionsmenge von BoNT/A.

### 4.1 Demographische und therapiebezogene Daten

Sowohl die Geschlechterverteilung mit einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts wie auch die Altersstruktur der Studienteilnehmer mit einem durchschnittlichen Lebensalter um das 70. Lebensjahr ist vergleichbar mit den demographischen Angaben anderer Studien zu den Erkrankungen BEB und HFS (Abbruzzese et al., 2008; Bentivoglio et al., 2009; Currà et al., 2000; Fabbrini et al., 2010; Jankovic et al., 1990; Schrader et al., 2018;

Wabbels et al., 2010). Gleiches gilt für die anteilmäßige Verteilung der beiden Krankheitsbilder mit einem Überwiegen des BEB unter den Teilnehmern unserer Studie (Albanese et al., 1992; Dutton und Buckley, 1986; Jankovic et al., 1990).

Teilnehmer, welche an einem BEB litten, wurden in unserer Studie mehrheitlich mit Xeomin® behandelt, Teilnehmer mit einem HFS hingegen mit BOTOX®. Sowohl zur Behandlung des BEB wie auch des HFS sind die beiden BoNT/A-Präparate BOTOX® und Xeomin® jedoch gleichwertige Therapeutika (Dressler, 2009; Wabbels et al., 2010). Die durchschnittliche Gesamtdosis, welche den Teilnehmern bei deren Studienbehandlung verabreicht wurde, lag sowohl hinsichtlich des behandelten Krankheitsbildes wie auch des verwendeten BoNT/A-Präparats im Rahmen des nach Fachinformation empfohlenen Dosisbereichs. Hiernach sollen innerhalb von zwölf Wochen nicht mehr als insgesamt 100,0 Units Xeomin® bzw. 100,0 Units BOTOX® verabreicht werden (Fachinformation: BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten, Allergan Pharmaceuticals Ireland, 2020; Fachinformation: XEOMIN® 50/100/200 Einheiten, Merz Pharmaceuticals GmbH, 2019).

Im Zeitraum der Studiendurchführung befanden sich 41 % der Teilnehmer unter antithrombotischer Therapie. Unter Berücksichtigung des Geschlechts nahmen 36 % der weiblichen und 51 % der männlichen Teilnehmer regelmäßig Antithrombotika ein. Im Rahmen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ ermittelten Knopf und Grams (2013) im Auftrag des Robert-Koch-Instituts für die Jahre 2008-2011 eine Prävalenz der Einnahme antithrombotischer Arzneimittel von etwa 8,5 %. Unter Frauen lag die Prävalenz diesbezüglich bei etwa 7,0 %, unter Männern hingegen bei etwa 10,0 %. Diese Prävalenzen sind jedoch nur eingeschränkt mit dem Anteil Antithrombotika einnehmender Teilnehmer unserer Studie vergleichbar, da sie durch Befragung deutscher Bürger mit einem mittleren Lebensalter zwischen 46 und 56 [18;79] Jahren ermittelt wurden (Kamtsiuris et al., 2013), antithrombotische Arzneimittel jedoch insbesondere in den darüber liegenden Altersgruppen verordnet werden (Coca und Nink, 2011). Das mittlere Lebensalter der Teilnehmer unserer Studie lag bei 70 [37;91] Jahren. Die Prävalenz der Einnahme von Antithrombotika dürfte in dieser Altersgruppe demnach höher liegen als von Knopf und Grams (2013) für die gesamte deutsche Bevölkerung angenommen.

Von den im Jahr 2016 in Deutschland verordneten Antithrombotika entfiel der größte Anteil mit 692,1 Mio. Tagesdosen (46 %) auf ASS, gefolgt von Präparaten aus der Gruppe der DOAK (333,4 Mio., 22 %) und VKA (320,3 Mio., 21 %). Clopidogrel wurde dahingegen mit

162,4 Mio. (11 %) Tagesdosen tendenziell seltener verordnet (Hein und Wille, 2017). Dies ist vergleichbar mit der anteilmäßigen Verteilung der eingenommen Antithrombotika unter den Teilnehmern unserer Studie. So gab auch hier die Mehrheit der Teilnehmer unter antithrombotischer Medikation an ASS (52 %) einzunehmen. Der kleinste Anteil unter den eingenommenen Antithrombotika der Teilnehmer entfiel hingegen auch in unserer Studie auf Clopidogrel (7 %).

#### 4.2 Hämatomfrequenz

Unabhängig der Einnahme antithrombotischer Arzneimittel wurde im Rahmen unserer Studie eine Hämatomfrequenz vergangener BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ ) von 3 % ermittelt. Diverse Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener BoNT/A-Präparate zur Behandlung des BEB und HFS kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis (s. Tab. 11). So ermittelten Bentivoglio et al. (2009) nach Behandlung des BEB mit Botox<sup>®</sup> bzw. Dysport<sup>®</sup> eine Hämatomfrequenz von 3,2 % (43/1341). Auch Jankovic und Kollegen (2011) beobachteten in deren Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von Xeomin<sup>®</sup> zur Behandlung des HFS eine vergleichbare Hämatomfrequenz von 2,8 % (3/108). Nach Fachinformation des BoNT/A-Präparats BOTOX<sup>®</sup> treten Hämatome nach Behandlung des BEB oder HFS „häufig“ auf und betreffen somit zwischen  $>1/100$  und  $<1/10$  der Behandlungen. Dies entspräche ebenfalls einer Hämatomfrequenz von  $>1\%$  bis  $<10\%$  (Fachinformation: BOTOX<sup>®</sup> 50/100/200 Allergan-Einheiten, Allergan Pharmaceuticals Ireland, 2020).

Mit 25,0 % (16/64) lag die durch Wabbels et al. (2010) ermittelte Hämatomfrequenz hingegen sichtlich höher und entspricht in Bezug auf unsere Studie vielmehr der erfassten Häufigkeit von Hämatomen nach Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ : 30 %). Diese lag sowohl die gesamte Teilnehmerkohorte betreffend als auch innerhalb der Kontroll- und ATM-Gruppe signifikant über der ermittelten Hämatomfrequenz vergangener Behandlungen ( $p < 0,01$ ).

**Tab. 11:** Übersicht der in vergangenen Studien aus der Anzahl von Patienten (Pat.), beobachteten Behandlungen (Beh.) und danach aufgetretener Hämatomereignisse (Häm.) ermittelte Hämatomfrequenz (HF) inklusive der Ergebnisse dieser Studie ( $HF_{\text{aktuell}}$  und  $HF_{\text{retro}}$ ) in absteigender Reihenfolge.

Fragestellung der Studie	Pat.	Beh.	Häm.	HF	Daten- erhebung <sup>1</sup>	Referenz
	[n]	[n]	[n]	[%]		
Hämatomfrequenz nach Studienbehandlung des BEB bzw. HFS (diese Studie)	125	125	38	30	Fragebogen ≤14 Tage gezielt	( $HF_{\text{aktuell}}$ )
Hämatomfrequenz nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen des BEB bzw. HFS (diese Studie)	138	5298	153	3	Patientenakte Folgetermin offen	( $HF_{\text{retro}}$ )
Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung des BEB mit BOTOX <sup>®</sup> versus Xeomin <sup>®</sup>	64	64	16	25,0	Interview ≥4 Wochen offen	Wabbels et al., 2010
Vergleich der Wirksamkeit präseptaler und präarsaler Injektionen von BOTOX <sup>®</sup> zur Behandlung des BEB und HFS	40	80	4	5,0	Report ≥1 Monat offen	Lolekha et al., 2017
Hämatomfrequenz der BoNT/A-Behandlung des BEB bzw. HFS unter Einnahme von Phenprocoumon versus Kontrollgruppe	28	437	19	4,4	Patientenakte - offen	Schrader et al., 2018
Klinik und Behandlungsoptionen des BEB inkl. Behandlung mit BoNT/A	151	-	≥ 5 <sup>2</sup>	≥ 3,3 <sup>3</sup>	Patientenakte - offen	Grandas et al., 1988
Wirksamkeit und Sicherheit von BOTOX <sup>®</sup> versus Dysport <sup>®</sup> bei Behandlung des BEB	-	1341	43	3,2	Patientenakte - offen	Bentivoglio et al., 2009
Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT/A-Langzeitbehandlung des BEB	234	10632	340	3,1	Patientenakte Folgetermin offen	Wabbels et al., 2022
Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung des HFS mit Xeomin <sup>®</sup> versus Placebo	108	108	3	2,8	-	Jankovic et al., 2011

Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT/A-Behandlung des BEB bzw. HFS	83	241	6	2,5	Report - offen	Jankovic et al., 1990
Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT/A-Behandlung des BEB bzw. HFS	112	212	$\geq 2^2$	$\geq 1,8^3$	Report $\geq 3-6$ Tage offen	Park et al., 1993
Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT/A-Behandlung des BEB bzw. HFS	106	1028	10	1,0	Fragebogen Folgetermin offen	Hsiung et al., 2002
Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT/A-Behandlung des BEB bzw. HFS	131	920	$\geq 7^2$	$\geq 0,8^3$	Patientenakte - offen	Cillino et al., 2010
Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT/A-Behandlung des BEB bzw. HFS	32	1421	$\geq 2^2$	$\geq 0,1^3$	Patientenakte Folgetermin offen	Ababneh et al., 2014
Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung des BEB mit BOTOX® versus Dysport® versus Xeomin®	288	10701	0	0,0	Patientenakte - offen	Kollewe et al., 2015
Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung des HFS mit BoNT/A versus Placebo	15	-	$\geq 4^2$	-	-	Jankovic & Orman, 1987
Klinik und Behandlungsoptionen des HFS inkl. Behandlung mit BoNT/A	84	-	$\geq 6^2$	-	Patientenakte Folgetermin offen	Wang & Jankovic, 1998

<sup>1</sup> Datenquelle, Zeitpunkt der Datenerhebung nach BoNT/A-Behandlung sowie angewandte Fragetechnik hinsichtlich Nebenwirkungen (offen) bzw. Hämatomen (gezielt)

<sup>2</sup> Anzahl von Studienteilnehmern mit mindestens einem stattgehabten Hämatomereignis nach Behandlung mit BoNT/A

<sup>3</sup> aufgrund fehlender Angabe zur Anzahl von Hämatomereignissen keine Ermittlung der exakten Hämatomfrequenz möglich

Die heterogenen Angaben zur Hämatomfrequenz nach BoNT/A-Behandlung innerhalb unserer Studie wie auch in der Fachliteratur (s. Tab. 11) könnten im Erinnerungsvermögen an bzw. in der patientenindividuellen Gewichtung von Hämatomereignissen begründet sein. So ist zu vermuten, dass insbesondere kleine, nur kurzzeitig sichtbare oder wenig belastende Hämatome lediglich auf gezielte und zeitnahe Nachfrage, wie bei Ermittlung der HF<sub>aktuell</sub> geschehen, erinnert werden. Im Gegensatz hierzu erfolgte die Ermittlung der HF<sub>retro</sub> in unserer Studie wie auch die Ermittlung der Hämatomfrequenz im Rahmen

zahlreicher anderer Studien zur Sicherheit der BoNT/A-Behandlung durch eine offene Befragung der Studienteilnehmer nach Nebenwirkungen vergangener BoNT/A-Behandlungen ohne Augenmerk auf blutungsbedingte Komplikationen. Zudem erfolgte die Befragung hierzu meist erst mehrere Wochen nach der betreffenden Behandlung, was die Erinnerung an ein stattgehabtes Hämatomereignis zusätzlich beeinträchtigt haben könnte. Es ist daher anzunehmen, dass sowohl bei Ermittlung der  $HF_{\text{retro}}$  unserer Studie wie auch im Rahmen vergleichbarer Studien zur Sicherheit der BoNT/A-Behandlung weniger Hämatomereignisse als tatsächlich aufgetreten registriert wurden. Zudem besteht die Möglichkeit, dass einige Patienten zwar ein Hämatom nach Behandlung mit BoNT/A erlitten, dieses jedoch als natürliche Begleiterscheinung der Injektion auffassten und daher auf die offene Nachfrage nach Nebenwirkungen nicht angaben.

Aufgrund des großen Unterschiedes von  $HF_{\text{aktuell}}$  und  $HF_{\text{retro}}$  halten wir eine rein zufällig erhöhte Hämatomfrequenz im Rahmen der Studienbehandlung begründet in einer deutlich geringeren Anzahl beobachteter Behandlungen (Studienbehandlung:  $n = 125$ ; vergangene Behandlungen:  $n = 5298$ ) für unwahrscheinlich. Da die Patienten im Rahmen der Studienbehandlungen zudem durch verschiedenen Ärzten und Ärztinnen behandelt wurden, ist auch eine behandlerbedingte gesteigerte Hämatomfrequenz im Rahmen der Studienbehandlung auszuschließen.

Im Rahmen unserer Studie konnte hinsichtlich der Häufigkeit von Hämatomen im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe weder für vergangene Behandlungen mit BoNT/A noch für die Studienbehandlung ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $HF_{\text{retro}}$ : 4 % und 2 %;  $HF_{\text{aktuell}}$ : 31 % und 30 %). Auch innerhalb der ATM-Gruppe zeigte sich in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums kein signifikanter Zusammenhang zu einem gehäuftem Auftreten von Hämatomen nach Behandlung mit BoNT/A.

Die derzeitige Datenlage zur Häufigkeit von Hämatomen nach Behandlung mit BoNT/A unter antithrombotischer Medikation ist äußerst dürftig. Eine der wenigen Studien, welche sich mit dieser Thematik befassen, ist diese von Schrader und Kollegen (2018). Hierbei wurde die Hämatomfrequenz retrospektiv anhand von Einträgen zu Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung in den Patientenakten paarweise zugeordneter Studienteilnehmer ermittelt. Unter den 64 Studienteilnehmern fanden sich sowohl Patienten, welche an ei-

nem BEB (19 %, 12/64) oder HFS (25 %, 16/64) litten wie auch Patienten, welche aufgrund einer zervikalen Dystonie (6 %, 4/64) oder schlaganfallbedingten Spastizität (50 %, 32/64) mit BoNT/A behandelt wurden. Der Studiengruppe zugeordnet wurden Patienten, die Phenprocoumon über den Zeitraum der untersuchten BoNT/A-Behandlungen ohne Unterbrechung einnahmen und deren maximal vier Tage vor Behandlung gemessener INR-Wert zwischen 2,0-3,0 lag. Patienten, die keine Antikoagulantien einnahmen, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Die paarweise Zuordnung der Teilnehmer von Studien- und Kontrollgruppe erfolgte anhand des zu behandelnden Krankheitsbildes sowie Geschlecht, Alter und Therapieschema. Über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren erfolgten insgesamt 231 bzw. 206 BoNT/A-Behandlungen der Studienteilnehmer, welche an einem BEB bzw. HFS litten. Die aus der Anzahl hiernach aufgetretener Hämatome ermittelte Hämatomfrequenz der Studien- bzw. Kontrollgruppe unterschied sich weder für die Behandlung des BEB (5,2 %, 6/116 bzw. 2,6 %, 3/115) noch für diese des HFS (3,9 %, 4/103 bzw. 2,9 %, 3/103) signifikant.

Hinsichtlich der Kontrollgruppe entsprechen diese Ergebnisse weitestgehend der im Rahmen unserer Studie ermittelten  $HF_{\text{retro}}$ , die ermittelte Häufigkeit von Hämatomen nach Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ ) liegt im Vergleich hingegen sichtlich höher. Gleiches gilt für die Häufigkeit von Hämatomen unter Teilnehmern beider Studien, welche regelmäßig Phenprocoumon einnahmen. Denn auch hier kam die in unserer Studie ermittelte Hämatomfrequenz vergangener BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ : 0 %) den Ergebnissen von Schrader und Kollegen näher als die ermittelte  $HF_{\text{aktuell}}$  von 14 %.

Im Gegensatz zur  $HF_{\text{aktuell}}$  unserer Studie wurden sowohl die Hämatomfrequenz der Studie von Schrader et al. wie auch die  $HF_{\text{retro}}$  aus einer offenen Befragung der Studienteilnehmer nach Nebenwirkungen der jeweils vorausgegangenen BoNT/A-Behandlung ermittelt. Der Vergleich der Ergebnisse belegt somit die bereits diskutierte Vermutung, dass eine offene Befragung der Patienten die reale Hämatomfrequenz deutlich unterschätzt.

Auch Jagatsinh und George (2012) befassten sich mit der Sicherheit der BoNT/A-Behandlung unter antithrombotischer Therapie. In einer prospektiven Studie fahndeten sie nach blutungsbedingten Nebenwirkungen der Behandlung von Spastiken durch Injektion verschiedener BoNT/A-Präparate (BOTOX<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup> und Xeomin<sup>®</sup>). Zu den Einschlusskriterien der Studie zählten eine bestehende Langzeittherapie mit dem VKA Warfarin ohne Änderung der Dosierung innerhalb der letzten beiden Wochen vor Behandlung sowie ein

innerhalb einer Woche vor Behandlung gemessener INR-Wert von 2,0-3,5. Nach insgesamt 103 intramuskulären Injektionen wurde bei keinem der 14 Studienteilnehmer eine blutungsbedingte Komplikation wie eine sichtbare Blutung, lokale Schwellung, Verhärtung, ein Bluterguss oder Hämatom registriert. Die zu errechnende Hämatomfrequenz läge demnach bei 0 % (0/14 bzw. 0/103) und entspräche somit der in unserer Studie ermittelten  $HF_{\text{retro}}$  der Teilnehmer unter dem VKA Phenprocoumon von 0 %. Die in unserer Studie für Teilnehmer unter Phenprocoumon ermittelte Hämatomfrequenz nach Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ ) liegt mit 14 % dahingegen über der von Jagatsinh und George ermittelten Hämatomfrequenz, wenn auch nicht signifikant.

In eine vergleichbare Studie von Lavalée und Kollegen (2017) wurden neben Patienten unter Warfarin u.a. auch Patienten unter Enoxaparin, den DOAK Dabigatran und Rivaroxaban sowie den Thrombozytenaggregationshemmern ASS und Clopidogrel eingeschlossen. Zur Vermeidung von Hämatomen erfolgten die insgesamt 328 intramuskuläre BoNT/A-Injektionen der 15 Studienteilnehmer zur Behandlung von Spastiken ultraschallgestützt. Bei der ebenfalls ultraschallgestützten, postinterventionellen Kontrolle fand sich lediglich zwei wenige Millimeter messende Hämatome: ein Hämatom unter Dabigatran (1,3 %, 1/111) betreffend den M. pronator teres und ein Hämatom unter Enoxaparin (4,3 %, 1/23) betreffend den M. tibialis posterior. Bezogen auf die Anzahl erfolgter BoNT/A-Injektionen ergab sich somit eine Hämatofrequenz von 0 % für ASS (0/78), Clopidogrel (0/15), Warfarin (0/97) und Rivaroxaban (0/4). Auch hier entspricht die ermittelte Hämatomfrequenz für Warfarin der in unserer Studie ermittelten  $HF_{\text{retro}}$  der Teilnehmer unter Phenprocoumon von 0 %, nicht jedoch der  $HF_{\text{aktuell}}$  von 14 %. Gleiches gilt für ASS ( $HF_{\text{retro}}$ : 2 %,  $HF_{\text{aktuell}}$ : 41 %) und den ADP-RA Clopidogrel ( $HF_{\text{retro}}$ : 0 %,  $HF_{\text{aktuell}}$ : 50 %) sowie DOAK ( $HF_{\text{retro}}$ : 1 %,  $HF_{\text{aktuell}}$ : 8 %). Die gruppenübergreifend geringe Hämatomfrequenz (0,6 %, 2/328) der Studie durch Lavalée et al. kann einerseits auf den Einsatz von Ultraschall zur Vermeidung von Gefäßverletzungen im Rahmen der Injektion zurückgeführt werden. Da die postinterventionelle Kontrolle durchschnittlich 10-15 Minuten nach Injektion erfolgte und akute Blutungen sonographisch nicht von dem eigentlichen Injektat zu unterscheiden sind, besteht andererseits die Möglichkeit, dass sich langsamer entwickelnde Hämatome unentdeckt blieben und die Hämatomfrequenz daher unterschätzt wurde.

Ferner sind die Studienergebnisse von Jagatsinh und George (2012) sowie von Lavallo (2017) aufgrund der Applikationsart von BoNT/A nur eingeschränkt mit unseren Studienergebnissen vergleichbar. Während zur Behandlung des BEB und HFS die Injektion oberflächlich und kombiniert subkutan-intramuskulär erfolgt, wird BoNT/A zur Behandlung von Spastiken intramuskulär in die betroffenen, teils tief liegenden Muskeln injiziert. Hinzu kommen Faktoren wie der Injektionsort und die verabreichte Wirkstoffmenge. So bergen insbesondere Injektionen im Bereich des Ober- und Unterlids wie im Rahmen der Behandlung des BEB und HFS aufgrund der zahlreichen, oberflächlichen Gefäßäste der Arteria palpebralis ein erhöhtes Risiko für Hämatome (Kaltenmaier et al., 2019).

Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse hinsichtlich VKA durch die verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften von Warfarin und Phenprocoumon limitiert. Während in Deutschland und weiten Teilen Europas insbesondere Phenprocoumon Einsatz im klinischen Alltag findet, greifen Mediziner in Ländern wie Kanada oder den USA vor allem auf Warfarin zurück. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Cumarin-Derivaten besteht in deren HWZ. Diese beträgt für Phenprocoumon 110-130 Stunden, für Warfarin hingegen lediglich 24-58 Stunden (Kelly und O'Malley, 1979; Palareti und Legnani, 1996; Ufer, 2005). Aufgrund der langsameren Wirkstoffelemination ist zu erwarten, dass die Blutgerinnung der Patienten unter Phenprocoumon im Vergleich zu diesen unter Warfarin nicht nur langandauernder, sondern über den Zeitraum der Behandlung mit BoNT/A ggf. auch stärker beeinträchtigt ist.

Aufgrund der lediglich muskulären Punktion, jedoch ausbleibenden Injektion ist auch der Vergleich mit Studien, welche die Hämatomfrequenz nach Elektromyographie unter Patienten mit ATM untersuchten, nur eingeschränkt möglich. Im Rahmen dieser Studien erfolgten elektromyographische Untersuchungen führend der paraspinalen Muskulatur, jedoch auch der Extremitäten. Die Suche nach Hämatomen erfolgte via MRT oder Ultraschall. Hierbei variierte die Hämatomfrequenz bezogen auf die Anzahl erfolgter Messungen für ASS und Clopidogrel zwischen 0 % (Gertken et al., 2011; London et al., 2012) und 1,8 % (Boon et al., 2012; Lynch et al., 2008) und für Warfarin zwischen 0 % (Gertken et al., 2011) und 1,9 % (Lynch et al., 2008). In den Kontrollgruppen lag die Hämatomfrequenz in den genannten Studien stets bei 0 %. Zusammenfassend scheint das Risiko blutungsbedingter Komplikationen infolge einer Elektromyographie unabhängig der Ein-

nahme einer ATM gering (<1 %). Ähnlich der BoNT/A-Behandlung stößt das Unterbrechen einer antithrombotischen Medikation zur Durchführung einer Elektromyographie daher ebenfalls zunehmend auf Kritik (Gertken et al., 2013).

Hinsichtlich der Häufigkeit von Hämatomen nach BoNT/A-Behandlung bzw. intramuskulären Punktionen finden sich insbesondere hinsichtlich Antithrombotika wie DOAK, ADP-RA oder ASS finden nur wenige Studien. Nach Fachinformationen der betreffenden Präparate (s. Tab. 12) treten Hämatomen bzw. Blutungen unter deren Einnahme allgemein jedoch „häufig“ ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bis sehr häufig“ ( $\geq 1/10$ ) auf. Nach medizinischen Eingriffen und Injektionen bzw. Punktionen wird die Häufigkeit blutungsbedingter Nebenwirkungen abhängig des jeweiligen Präparats hingegen mit „selten“ bis „häufig“ angegeben, entsprechend einer Häufigkeit zwischen  $\geq 1/10.000$  und  $< 1/10$ . Dies entspräche einer Hämatomfrequenz zwischen  $\geq 0,01$  % und  $< 10,0$  % und ist somit vergleichbar mit der in unserer Studie ermittelten Häufigkeit von Hämatomen nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ ) zwischen 0 % (ADP-RA) und 2 % (ASS).

Da insbesondere Teilnehmer unter DOAK, ADP-RA oder einer ATM-Kombination in unserer Studie nur in geringer Anzahl vertreten waren und die aktuelle Datenlage zu Häufigkeit von Hämatomen nach BoNT/A-Behandlung unter diesen, aber auch unter der Einnahme von VKA oder ASS dürftig ist, sind weitere Studien nötig, um den Sachverhalt abschließend zu klären. Um die Hämatomfrequenz unter Antithrombotika präziser bestimmen zu können, könnte insbesondere eine Beobachtung der Teilnehmer über mehrere Behandlungen im Sinne einer Langzeitstudie hilfreich sein.

**Tab. 12:** Übersicht der Häufigkeit von Blutungen/Hämatomen unter Einnahme verschiedener Antithrombotika nach Angabe in der jeweiligen Fachinformation wobei sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Antithrombotika		Häufigkeit von Blutungen/Hämatomen	Referenz
ASS	Acetylsalicylsäure	<b>ohne Angabe</b> <sup>1</sup> der Häufigkeit, jedoch erhöhte Neigung für Blutungen möglich	Fachinformation: ASS-AbZ 100 mg TAH Tabletten, AbZ-Pharma GmbH, 2017 Fachinformation: ASS-ratiopharm® 100 mg TAH Tabletten, ratiopharm GmbH, 2019
DOAK	Apixaban	<b>häufig</b> allgemein <sup>2</sup> <b>gelegentlich</b> nach Injektionen und medizinischen Eingriffen	Fachinformation: Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten, Pfizer Pharma GmbH, 2021
	Edoxaban	<b>häufig</b> nach Punktionen <b>selten</b> nach medizinischen Eingriffen	Fachinformation: Lixiana® 15/30/60 mg Filmtabletten, Daiichi-Sankyo Europe GmbH, 2020
	Rivaroxaban	<b>häufig</b> allgemein <sup>2</sup> sowie nach medizinischen Eingriffen	Fachinformation: Xarelto® 20 mg Filmtabletten, Bayer AG, 2021
	Dabigatran	<b>gelegentlich</b> nach invasiven Eingriffen <b>selten</b> nach Injektionen	Fachinformation: Pradaxa® 75/110/150 mg Hartkapseln, Boehringer Ingelheim International GmbH, 2020
VKA	Phenprocoumon	<b>sehr häufig</b> allgemein <sup>2</sup>	Fachinformation: Marcumar® 3 mg Tabletten, MED Pharma GmbH & Co. KG, 2018
ADP-RA	Clopidogrel	<b>häufig</b> allgemein und nach Punktionen	Fachinformation: Plavix® 75/300 mg Filmtabletten, Sanofi-Aventis GmbH, 2021

<sup>1</sup> „Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar“

<sup>2</sup> als Nebenwirkung der Systemorganklasse „Haut und Unterhautzellgewebe“ bzw. „Gefäße“

### 4.3 Hämatomintensität und -konsequenz

Hinsichtlich der Zeitdauer, über welche die nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome sichtbar waren, wie auch hinsichtlich deren maximaler Ausdehnung konnte im Rahmen unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Teilnehmern der Kontroll- und ATM-Gruppe nachgewiesen werden. Auch der Grad der persönlichen Beeinträchtigung sowie das Ausmaß der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen aufgrund der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome unterschied sich zwischen den Teilnehmern der Kontroll- und ATM-Gruppe nicht signifikant. Lediglich die Anzahl der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome lag innerhalb der ATM-Gruppe mit  $2,0 \pm 0,9$  [1;4] Hämatomen je betroffenem Teilnehmer signifikant über dieser der Kontrollgruppe ( $1,4 \pm 0,7$  [1;3];  $p = 0,02$ ).

Die Schwere blutungsbedingter Komplikationen unter antithrombotischer Therapie nach interventionellen und chirurgischen Eingriffen wie auch nach Behandlung mit BoNT/A werden im Rahmen von Studien zumeist in zwei Grade eingeteilt. Schwerwiegende („major“) Blutungskomplikationen sind beispielsweise solche, die den Tod des Patienten, dessen stationäre Aufnahme, eine chirurgische Behandlung oder eine Transfusion von Blutprodukten nach sich ziehen. Trifft dies nicht zu, handelt es sich um leichtgradige („minor“) Blutungskomplikationen (Tosetto et al., 2013). Da durch die BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS in diesem Sinne keine schwerwiegenden Blutungskomplikationen zu erwarten waren, wurde die Hämatomintensität und -konsequenz anhand der oben genannten Kriterien bestimmt. Ein Vergleich zu anderen Studien ist daher jedoch nur eingeschränkt möglich. So traten in der zuvor beschriebenen Studie von Schrader und Kollegen (2018) zwar keine schwerwiegenden, in der von Jagatsinh und George (2012) weder schwerwiegende noch leichtgradige Blutungen nach BoNT/A-Behandlung unter antithrombotischer Medikation auf. Weitere Informationen zu Größe und Dauer der Hämatome sowie der persönlichen Beeinträchtigung durch stattgehabte Hämatomereignisse wurden in den genannten Studien jedoch nicht erhoben.

Die Ergebnisse der Ermittlung von Hämatomintensität und -konsequenz legen nahe, dass es sich bei Hämatomen auch unter der Einnahme von Antithrombotika um milde, lokale und lediglich temporär bestehende Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS handelt. Zu diesem Schluss kamen auch Schrader et al. (2018) sowie Jagatsinh und George (2012). Da jedoch insbesondere Teilnehmer unter DOAK, ADP-RA oder einer

ATM-Kombination in unserer Studie nur in geringer Anzahl vertreten waren und die aktuelle Datenlage zu Schweregrad und Tragweite von Hämatomen nach BoNT/A-Behandlung unter diesen sowie anderen Antithrombotika dürftig ist, sind weitere Studien nötig, um den Sachverhalt abschließend zu klären. Im Rahmen solcher Studien sollten zudem gesundheitlich relevante blutungsbedingte Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung anhand einheitlicher Kriterien definiert werden.

Von unserer Studie erfasst, jedoch in ihrer Wirksamkeit weitestgehend unberücksichtigt, sind die von den Studienteilnehmern ergriffenen Maßnahmen zur Vorbeugung bzw. Linderung von Hämatomen nach Studienbehandlung. Genannt wurde von den Teilnehmern in diesem Zusammenhang insbesondere das Kühlen der betroffenen Areale. Dies sowie die sofortige Kompression der Injektionsstellen nach Behandlung, wird sowohl bei therapeutischer (Jang et al., 2016; Lolekha et al., 2017; Schrader et al., 2018) wie auch kosmetischer Anwendung von BoNT/A empfohlen (Wollina und Konrad, 2005). Zudem könnte auch die Verwendung dünnerer Injektionskanülen durch geringere Gewebeschädigung der Prävention von Hämatomen zuträglich sein (King, 2017; Schrader et al., 2018). Da das Ergreifen dieser Maßnahmen sowohl Häufigkeit wie auch Schweregrad blutungsbedingter Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung unter antithrombotischer Medikation mindern könnte, sollten auch diese Maßnahmen hinsichtlich deren Wirksamkeit in nachfolgenden Studien weitergehend untersucht werden.

#### 4.4 Hämatomrisiko und hämatomassoziierte Faktoren

Ein erhöhtes Hämatomrisiko wurde in unserer Studie subjektiv für 16 % und objektiv für 19 % der Studienteilnehmer ermittelt. Im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe konnte jedoch lediglich hinsichtlich des objektiven Hämatomrisikos ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p < 0,01$ ). Ein sowohl subjektiv wie auch objektiv erhöhtes Hämatomrisiko bestand bei 5 % der Studienteilnehmer, wobei innerhalb der ATM-Gruppe hiervon signifikant mehr Teilnehmer betroffen waren (10 %,  $p = 0,02$ ).

Das Risiko für blutungsbedingte Komplikationen medizinischer Eingriffe wie der Behandlung mit BoNT/A wird maßgeblich durch die patientenindividuelle Blutungsneigung sowie das Blutungsrisiko, das die Art und Durchführung des Eingriffs mit sich bringt, bestimmt.

Letztere Faktoren werden maßgeblich durch das Können des behandelnden Arztes bestimmt. Da sowohl die vergangenen BoNT/A-Behandlungen sowie die Studienbehandlungen von wechselndem ärztlichem Personal durchgeführt wurden, verliert dieser Faktor bei Betrachtung der ermittelten Hämatomfrequenzen jedoch an Gewicht. Eine rein behandlerbedingte gesteigerte Hämatomfrequenz war in unserer Studie daher nicht zu erwarten. Es ist somit davon auszugehen, dass das Risiko ein Hämatom nach Behandlung mit BoNT/A zu erleiden, insbesondere von patientenindividuellen Konditionen beeinflusst wurde. Mittels logistischer Regression konnte jedoch weder für ein erhöhtes subjektives noch für den Grad des objektiven Hämatomrisikos nach HAS-BLED-Score ein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten von Hämatomereignissen nach Studienbehandlung nachgewiesen werden. Die Informationen, welche zur Ermittlung des subjektiven und objektiven Hämatomrisikos in unserer Studie herangezogen wurden, waren demnach entweder ungeeignet oder nicht ausreichend, um Teilnehmer mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Hämatomen nach BoNT/A-Behandlung sicher ausfindig machen zu können. Auch demographische und behandlungsbezogene Informationen der Studienteilnehmer brachten in diesem Zusammenhang keinen Mehrwert.

Um das Risiko für blutungsbedingte Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung besser einschätzen und diesen gezielter vorbeugen zu können, sollte in nachfolgenden Studien nach weiteren hämatomassoziierten Konditionen gefahndet werden. Hierzu könnten in Anlehnung an Studien zu Blutungskomplikationen ophthalmologischer, dermatologischer bzw. kosmetischer Eingriffe unter anderem die Einnahme von Medikamenten mit potenziell antithrombotischer Nebenwirkung wie den nicht-steroidalen Antiphlogistika, aber auch von Arzneimitteln, die die Wirkung antithrombotischer Arzneimittel durch Interaktion verstärken oder verzögern können, zählen. Zudem könnte die Erfassung weiterer Komorbiditäten mit Einfluss auf die Pharmakologie von Antithrombotika oder das Gerinnungssystem hilfreich sein (Bunick und Aasi, 2011; King, 2017; Robbins et al., 2019; Wollina und Konrad, 2005).

#### 4.5 Weitere Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung

Nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen wurde bei 84 % der Studienteilnehmer unserer Studie mindestens einmalig das Auftreten einer Nebenwirkung in der betreffenden Pa-

tientenakte festgehalten. Neben dem Auftreten eines Hämatoms zählten zu den am häufigsten genannten Nebenwirkungen Augentränen, Ptosis, Sehstörungen sowie Schmerzen im Bereich der Injektionsstellen. Die Studienbehandlung führte bei 40 % der Teilnehmer zu einer oder mehreren Nebenwirkungen. Unter den häufigsten Nebenwirkungen fanden sich auch hierbei das Auftreten eines Hämatoms, Augentränen sowie Brennen und Schmerzen im Bereich der Injektionsstellen, aber auch das Gefühl eines trockenen Auges.

Entsprechend der Studienbehandlung lag der Anteil der mindestens einmalig von einer Nebenwirkung betroffenen Teilnehmer im Rahmen vergleichbarer Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT/A-Behandlung des BEB bzw. HFS zwischen 12 % und 41 % (Bentivoglio et al., 2009; Defazio et al., 2002; Hsiung et al., 2002; Wabbels et al., 2010). Bezogen auf die Gesamtzahl der Behandlungen lag die Rate an Nebenwirkungen zwischen 4 % und 40 % (Bentivoglio et al., 2009; Defazio et al., 2002; Hsiung et al., 2002; Roggenkämper et al., 2006). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten in diesen Studien das Auftreten eines Hämatoms, Ptosis, Sehstörungen bzw. Diplopie, Augentränen, das Gefühl eines trockenen Auges sowie eine Muskelschwäche der behandelten Gesichtsbereiche.

Im Hinblick auf vergangene BoNT/A-Behandlungen zeigt sich der Anteil der Teilnehmer unserer Studie, welche mindestens einmalig von einer Nebenwirkung betroffenen waren, im Gegensatz zu den genannten Studien wie auch zur Studienbehandlung sichtlich erhöht. Der Grund hierfür könnte in der hohen Anzahl vergangener BoNT/A-Behandlungen, welche bei Ermittlung des Anteils der mindestens einmalig von einer Nebenwirkung betroffener Teilnehmer berücksichtigt wurde, liegen. Denn eine höhere Anzahl an durchgeführten BoNT/A-Behandlungen geht, wie anhand der vorliegenden Daten mittels punktbi-serialer Korrelation zu belegen war ( $p < 0,01$ ), auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines jeden Studienteilnehmers einher, mindestens einmalig eine Nebenwirkung hiernach zu erleiden. So unterzogen sich die Teilnehmer unserer Studie im Median bereits 35 [2;155] Behandlungen mit BoNT/A. Im Rahmen der zuvor genannten Studien lag die durchschnittliche Anzahl der berücksichtigten Behandlungen hingegen lediglich zwischen einer (Roggenkämper et al., 2006; Wabbels et al., 2010) und elf Behandlungen je Teilnehmer (Bentivoglio et al., 2009).

Da im Rahmen unserer Studie die Häufigkeit nicht-blutungsbedingter Nebenwirkungen vergangener BoNT/A-Behandlungen lediglich hinsichtlich deren Art sowie der Anzahl jeweils von einer dieser Nebenwirkungen betroffener Studienteilnehmer erfasst wurde, kann über die tatsächliche Frequenz der verschiedenen Nebenwirkungen keine Aussage getroffen werden. Aufschluss hierzu bietet eine retrospektive Studie von Wabbels und Kollegen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeitbehandlung des BEB mit BoNT/A von Patienten ( $n = 234$ ) an der Universitätsaugenklinik Bonn. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten bei einem im Vergleich zu unserer Studie höheren Frauenanteil (74 %, 173/234) und einem jüngeren Patientenkollektiv ( $57,7 \pm 11,9$  Jahre) nach durchschnittlich  $34,5 \pm 22,9$  Behandlungen das Auftreten von Augentränen (7,2 %), eines Hämatoms (3,1 %), von Missempfinden (3,1 %) oder einer Ptosis (2,9 %) (Wabbels et al., 2022). Diese Ergebnisse decken sich zudem weitestgehend mit den im Rahmen unserer Studie ermittelten Häufigkeiten der verschiedenen Nebenwirkungen nach Studienbehandlung.

#### 4.6 Fazit und Ausblick

Der Entscheidung zum Pausieren oder Fortsetzen einer antithrombotischen Medikation im Rahmen medizinischer Eingriffe liegt stets ein Abwägen des Risikos blutungsbedingter Komplikationen gegenüber dem Risiko thromboembolischer Ereignisse zugrunde. Im Rahmen dieser Studie konnte hinsichtlich der Häufigkeit von Hämatomen nach BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten unter antithrombotischer Medikation und solchen, die diese Medikamente nicht einnahmen, nachgewiesen werden. Gleiches gilt für die Intensität und Konsequenz der Hämatomerignisse nach Behandlung mit BoNT/A. Vielmehr belegen die Ergebnisse dieser Studie die Aussage von Schrader et al. (2018) sowie Jagatsinh und George (2012), dass es sich bei blutungsbedingten Komplikationen der BoNT/A-Behandlung auch unter antithrombotischer Medikation um meist mild ausgeprägte und lediglich temporär bestehende Nebenwirkungen handle.

Dem gegenüber steht das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Unterbrechung der antithrombotischen Therapie. Dieses ist abhängig des eingenommenen Präparates, der Indikation für dessen Einnahme, der Dauer des Pausierens sowie begleitender, vasculärer Risikofaktoren. So erbrachte eine durch Sundström et al. (2017) durchgeführte

Kohortenstudie ein um 30 % erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Unterbrechen bzw. Absetzen einer Primär- oder Sekundärprophylaxe mit ASS. Hinsichtlich zerebrovaskulären Ereignissen ist das Risiko bei Unterbrechung einer Sekundärprophylaxe mit ASS nach García et al. (2011) um 40 % erhöht. Insbesondere bei vorbekannten zerebrovaskulären bzw. -kardialen Erkrankungen sowie nach erfolgtem Koronarstenting zeigt sich das Risiko für thromboembolische Ereignisse infolge einer Unterbrechung der Einnahme von ASS oder Clopidogrel signifikant erhöht (Bachman et al., 2004; Biondi-Zoccai et al., 2006; Charlot et al., 2012; García et al., 2011; Maulaz et al., 2005; Weimar et al., 2013). Auch die Unterbrechung einer sekundärprophylaktischen Einnahme von Antikoagulantien ist mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert. So hatten Patienten mit Vorhofflimmern, welche die Einnahme von Warfarin bzw. Rivaroxaban im Rahmen der GRAFIELD-AF-Studie unterbrachen, im Vergleich zu Patienten mit ununterbrochener Antikoagulation ein beinahe 2-fach erhöhtes Risiko ein solches Ereignis zu erleiden (Cools et al., 2021). Insbesondere hinsichtlich ischämischer Schlaganfälle und transitorisch ischämischer Attacken scheint das Risiko bei Unterbrechung einer ATM erhöht (Cools et al., 2021; Kovich und Otley, 2003). Erschwerend konnten Park und Kollegen (2018) nachweisen, dass zerebrovaskuläre Ereignisse, welche auf eine Unterbrechung der Einnahme von Antikoagulantien zurückzuführen sind, mit einem höheren Schweregrad einhergehen. Dies ist relevant, da bei der Entscheidung zum Pausieren einer antithrombotischen Therapie neben dem Risiko des Auftretens thromboembolischer Ereignisse auch deren Folgen bedacht werden müssen. Während Hämatomate nach BoNT-Behandlung lediglich eine temporäre und zumeist kosmetische Beeinträchtigung darstellen, führen myokardiale und zerebrale Infarkte (Feigin et al., 2014; Mollon und Bhattacharjee, 2017) sowie venöse Thromben und Lungenarterienembolien (Klok et al., 2010; Spencer et al., 2008) häufig zu einer schwerwiegenden und zumeist auch langfristigen Beeinträchtigung, im schlimmsten Falle sogar zum Tode Betroffener (Cools et al., 2021; Kovich und Otley, 2003). Bei Unterbrechung ihrer antithrombotischen Therapie im Rahmen der BoNT/A-Behandlung müssten sich Patienten in regelmäßigen Zeitabständen von meist acht bis zwölf Wochen dem Risiko dieser Komplikationen stellen - und dies zumeist über mehrere Tage, da zur Gewährleistung einer weitestgehend normalen Hämostase antithrombotische Arzneimittel bereits mehrere Stunden bis Tage vor der Be-

handlung pausiert werden müssen und auch das Erreichen des gewünschten Wirkspiegels nach Behandlung eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen kann. Bei Absetzten von ASS scheint das Risiko thromboembolischer Ereignisse innerhalb der ersten zwei Wochen zusätzlich durch ein mögliches Reboundphänomen erhöht (Doutremepuich et al., 2012; García et al., 2011; Lordkipanidzé et al., 2009).

Um sowohl thrombembolische als auch blutungsassoziierte Nebenwirkungen zu vermeiden, besteht prinzipiell die Möglichkeit auf andere Behandlungsoptionen des BEB und HFS auszuweichen. Während operative Behandlungsansätze jedoch ebenfalls ein Risiko für hämorrhagische Komplikationen bergen (Kemp und Reich, 2004; Rosenstengel et al., 2012), führen oralmedikamentöser Therapien nur selten zu einem zufriedenstellenden Symptomlinderung (Albanese et al., 2006; Wang und Jankovic, 1998). Bleiben Patienten nicht bzw. nur unzureichend behandelt, resultierten hieraus zumeist erhebliche Einschränkungen im privaten sowie beruflichen Umfeld. Grund hierfür ist ein temporärer Verlust des räumlichen Sehens bei einseitigem bzw. eine funktionelle Blindheit bei beidseitigen Lidschluss. Tätigkeiten wie Autofahren, Fernsehen oder Lesen sind hierdurch nicht mehr oder nur mit großer Mühe möglich. Ferner resultiert hieraus eine Beeinträchtigung sozialer Interaktionen sowie eine psychische Belastung durch Stigmatisierung Betroffener (Grandas et al., 1988; Kemp und Reich, 2004; Reimer et al., 2005; Wabbels und Yaqubi, 2021). Vor diesem Gesichtspunkt sowie aufgrund des guten Therapieeffekts und den überwiegend milden, lediglich temporären Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS scheint es nicht gerechtfertigt Patienten unter ATM diese vorzuenthalten. In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie sowie des Risikos thrombembolischer Ereignisse und dessen Folgen scheint das Pausieren einer antithrombotischen Medikation mit ASS, VKA oder DOAK im Rahmen der BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS nicht gerechtfertigt. Da jedoch insbesondere Patienten unter ADP-RA und einer ATM-Kombination in dieser Studie nur in geringer Anzahl vertreten waren, sind nachfolgende Studien nötig, um eine Empfehlung für betroffene Patienten aussprechen zu können. Im Rahmen weiterführender bzw. ergänzender Studien gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass der gewählte Zeitpunkt und die Art der Fragestellung (offen/direkt) zu deutlichen Unterschieden der erfassten Häufigkeit blutungsbedingter Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS führen kann.

Um sowohl Häufigkeit wie auch Intensität und Konsequenz blutungsbedingter Nebenwirkungen der BoNT/A-Behandlung zu mindern, sollte darüber hinaus nicht nur der Umgang mit Patienten unter antithrombotischer Therapie hinterfragt, sondern auch nach weiteren blutungsassoziierten Konditionen wie Komorbiditäten oder Begleitmedikationen gefahndet werden. Zudem sollten präventive Maßnahmen wie die Kompression und das Kühlen von Injektionsstellen oder die Verwendung dünnerer Injektionskanülen weitergehend untersucht werden. So könnten das Wissen um hämatomassoziierte Konditionen und deren Behandlung sowie das Ergreifen geeigneter präventiver Maßnahmen das Pausieren antithrombotischer Arzneimittel im Rahmen der BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS auch gänzlich obsolet machen.

## 5. Zusammenfassung

Die lokale Injektion von Botulinum-Neurotoxin A ist der Goldstandard zur Therapie des benignen essentiellen Blepharospasmus (BEB) und Hemispasmus facialis (HFS) (Albanese et al., 2006; Kenney und Jankovic, 2008). Nach Angabe der Hersteller diverser Antithrombotika wie auch verschiedener BoNT/A-Präparate ist die kombinierte subkutan-intramuskuläre Injektion von BoNT/A unter antithrombotischer Therapie „aufgrund der Gefahr massiver Blutungen“ jedoch kontraindiziert oder lediglich „mit Vorsicht“ durchzuführen kontraindiziert (Fachinformation: Marcumar® 3 mg Tabletten, MED Pharma GmbH & Co. KG, 2018; Fachinformation: XEOMIN® 50/100/200 Einheiten, Merz Pharmaceuticals GmbH, 2019). Ziel dieser Studie war es, Häufigkeit und Schweregrad blutungsbedingter Komplikationen der Therapie des BEB und HFS mit BoNT/A unter Einnahme antithrombotischer Medikamente zu erfassen, um die Relevanz des Pausierens antithrombotischer Medikamente im Rahmen der BoNT/A-Behandlung differenzierter beurteilen zu können. Hierzu erfolgte sowohl eine retrospektive Erhebung der Frequenz von Hämatomen nach vergangenen Behandlungen der Teilnehmer mit BoNT/A ( $HF_{\text{retro}}$ ) sowie die prospektive Erfassung von Häufigkeit ( $HF_{\text{aktuell}}$ ), Schweregrad und Tragweite der nach einmaliger Studienbehandlung der Teilnehmer aufgetretenen Hämatome. Zudem wurde durch subjektive Einschätzung sowie objektiv durch Berechnung des HAS-BLED-Scores das Hämatomrisiko der Teilnehmer ermittelt. Die Einteilung der 140 Studienteilnehmer (Alter:  $70 \pm 12$  [37; 91] Jahre; Frauen: 65 %; BEB: 75 %) in die Kontroll- und ATM-Gruppe erfolgte anhand derer Einnahme von antithrombotischen Arzneimitteln zum Zeitpunkt der Studienbehandlung (ATM-Gruppe: 41 %).

Im Vergleich von Kontroll- und ATM-Gruppe konnte sowohl hinsichtlich der retrospektiv ermittelten  $HF_{\text{retro}}$  (Kontrollgruppe: 4 %; ATM-Gruppe: 2 %) wie auch der  $HF_{\text{aktuell}}$  (Kontrollgruppe: 31 %; ATM-Gruppe: 30 %) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Auch in Abhängigkeit des eingenommen antithrombotischen Präparates differierte die Hämatomfrequenz nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen bzw. der Studienbehandlung nicht signifikant. Gleiches galt für den Schweregrad der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome, welche im Mittel über  $9,9 \pm 7,4$  [3,0;33,0] Tage sichtbar waren und deren durchschnittliche Fläche etwa der Hälfte einer 1-Eurocent-Münze betrug (118

$\pm 203$  [2,0;800,0] mm<sup>2</sup>). Lediglich die durchschnittliche Anzahl der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome je Teilnehmer lag innerhalb der ATM-Gruppe signifikant über dieser der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe:  $1,4 \pm 0,7$  [1;3]; ATM-Gruppe:  $2,0 \pm 0,9$  [1;4],  $p = 0,02$ ). Weder die Teilnehmer der Kontroll- (VAS:  $1,4 \pm 2,2$  [0;7,6,0]) noch die der ATM-Gruppe (VAS:  $1,4 \pm 2,3$  [0,0;7,0]) zeigten sich durch die aufgetretenen Hämatome sonderlich beeinträchtigt. Lediglich 27 % der Betroffenen ergriffen lindernde Maßnahmen wie z.B. Kühlung. Während für Teilnehmer der ATM-Gruppe signifikant häufiger ein erhöhtes objektives Hämatomrisiko (Kontrollgruppe: 7 %; ATM-Gruppe: 28 %;  $p < 0,01$ ) bzw. erhöhtes objektives und subjektives Hämatomrisiko (Kontrollgruppe: 1 %; ATM-Gruppe: 10 %;  $p = 0,02$ ) ermittelt wurde, unterschied sich der Anteil der von einem erhöhten subjektiven Hämatomrisiko betroffenen Teilnehmer beider Gruppen nicht signifikant (Kontrollgruppe: 16 %; ATM-Gruppe: 22 %).

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie scheint das Pausieren von ASS, DOAK und VKA im Rahmen der BoNT/A-Behandlung des BEB und HFS nicht gerechtfertigt. Da jedoch insbesondere Patienten unter ADP-RA oder einer ATM-Kombination in dieser Studie nur in geringer Anzahl vertreten waren, sind nachfolgende Studien nötig, um eine Empfehlung für betroffene Patienten aussprechen zu können.

## 6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Bestimmung der Hämatomfrequenz nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen ( $HF_{\text{retro}}$ ) eines Studienteilnehmers bzw. der verschiedenen Teilnehmergruppen (Kontrollgruppe, ATM-Gruppe und deren Subgruppen) sowie Bestimmung der Hämatomfrequenz nach Studienbehandlung ( $HF_{\text{aktuell}}$ ) der verschiedenen Teilnehmergruppen. 18
- Abb. 2: Bestimmung von Lokalisation und Fläche der nach Studienbehandlung aufgetretenen Hämatome anhand der durch die Patienten in ein Schaubild eingezeichneten Hämatome. 1 und 2: Beispiel zur Bestimmung der Hämatomlokalisierung (~ = orbital, n = nasal, t = temporal). 3 und 4: Beispiel zur Bestimmung der Hämatomfläche mithilfe repräsentativer Polygone. 19
- Abb. 3: Übersicht der  $HF_{\text{aktuell}}$  unter den Teilnehmern der Kontroll- und ATM-Gruppe sowie innerhalb der ATM-Gruppe in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums bzw. ATM-Kombination (ATM-K.). Aufgrund fehlender Angaben wurden 15 Studienteilnehmer hinsichtlich der Ermittlung der  $HF_{\text{aktuell}}$  nicht berücksichtigt. 28
- Abb. 4: Darstellung der Hämatomdauer durch Vergleich der Anzahl Studienteilnehmer der ATM-Gruppe ( $n = 20$ ) und Kontrollgruppe ( $n = 16$ ) mit sichtbarem Hämatom in Abhängigkeit der verstrichenen Zeit nach Studienbehandlung. Links: vergangene Zeitdauer bis zum Auftreten des Hämatoms. Rechts: vergangenen Zeitdauer bis zum vollständigen Abblassen des Hämatoms. 29
- Abb. 5: Übersicht der in ein Gesichtsschaubild eingezeichneten Hämatome nach Studienbehandlung und Ermittlung der Summe sowie Mittel-, Maximal- und Minimalwert derer Gesamtfläche pro Teilnehmer im Vergleich von Kontroll- zu ATM-Gruppe. 31
- Abb. 6: Vergleich des Anteils der Studienteilnehmer mit erhöhtem objektiven oder subjektivem Hämatomrisiko oder sowohl objektiv wie auch subjektiv erhöhtem Hämatomrisiko (beides) die Kontroll- (KG) und ATM-Gruppe (ATM) betreffend sowie innerhalb Letzterer in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums. 35

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Thrombozytenaggregationshemmer nach deren Wirkmechanismus in die Wirkstoffgruppen ASS und ADP-RA sowie Übersicht über die zugehörigen Präparate hinsichtlich derer Eliminationshalbwertszeit (HWZ) und dem empfohlenen Zeitraum zum Pausieren dieser vor invasiven Eingriffen, die eine weitestgehend physiologische Hämostasekapazität voraussetzen.	10
Tab. 2: Einteilung der Antikoagulantien nach deren Wirkmechanismus in die Wirkstoffgruppen VKA und DOAK sowie Übersicht über die zugehörigen Präparate hinsichtlich derer Eliminationshalbwertszeit (HWZ) und dem empfohlenen Zeitraum zum Pausieren dieser vor invasiven Eingriffen, die eine weitestgehend physiologische Hämostasekapazität voraussetzen.	14
Tab. 3: Vergleich demographischer und therapiebezogener Merkmale der Teilnehmer von Kontroll- (KG) und ATM-Gruppe (ATM) sowie Angabe der zugehörigen Ergebnisse der Signifikanztestung durch den p-Wert ( $p$ ).	23
Tab. 4: Übersicht der anteilmäßigen Verteilung der Studienteilnehmer unter antithrombotischer Medikation auf die Subgruppen ASS, DOAK, VKA, ADP-RA und ATM-Kombination.	24
Tab. 5: Vergleich demographischer und therapiebezogener Merkmale der Teilnehmer der ATM-Gruppe abhängig des eingenommenen Antithrombotikums bzw. einer ATM-Kombination (ATM-K.) sowie Angabe der zugehörigen Ergebnisse der Signifikanztestung.	25
Tab. 6: Ermittlung der $HF_{\text{retro}}$ unter Berücksichtigung der Anzahl vergangener BoNT/A-Behandlungen (BoNT/A) und der Anzahl hiernach aufgetretener Hämatomereignisse (Hämatome).	27
Tab. 7: Vergleich des Anteils der Studienteilnehmer mit erhöhtem objektiven oder subjektivem Hämatomrisiko oder sowohl objektiv wie auch subjektiv erhöhtem Hämatomrisiko (beides) die Kontroll- und Studiengruppe betreffend sowie innerhalb Letzterer in Abhängigkeit des eingenommenen Antithrombotikums.	36
Tab. 8: Ermittlung hämatomassoziierter Konditionen durch Vergleich demographischer und therapiebezogener Merkmale der Studienteilnehmer, welche nach der Studienbehandlung ein Hämatom erlitten („ja“), mit diesen, die kein Hämatom davontrugen („nein“) mittels logistischer Regression. Angabe des Regressionskoeffizienten ( $B$ ), des p-Werts ( $p$ ) sowie der ermittelten Odds Ratio (OR) der einzelnen Merkmale.	38
Tab. 9: Übersicht über die Art und Häufigkeit der nach vergangenen BoNT/A-Behandlungen unter den Studienteilnehmern ein- oder mehrmals aufgetretenen Nebenwirkungen abhängig der behandelten Grunderkrankung.	40
Tab. 10: Übersicht über die Art und Häufigkeit der nach Studienbehandlung aufgetretenen Nebenwirkungen abhängig der behandelten Grunderkrankung.	42
Tab. 11: Übersicht der in vergangenen Studien aus der Anzahl von Patienten (Pat.), beobachteten Behandlungen (Beh.) und danach aufgetretener Hämatomereignisse	

(Häm.) ermittelte Hämatomfrequenz (HF) inklusive der Ergebnisse dieser Studie (HF<sub>aktuell</sub> und HF<sub>retro</sub>) in absteigender Reihenfolge. 46

Tab. 12: Übersicht der Häufigkeit von Blutungen/Hämatomen unter Einnahme verschiedener Anithrombotika nach Angabe in der jeweiligen Fachinformation wobei sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). 53

## 8. Literaturverzeichnis

- Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42: 254–261
- Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, Marchese R, Martino D, Morgante F, Avanzino L, Colosimo C, Defazio G, Abbruzzese G. Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 392–396
- Adler CH, Zimmerman RA, Savino PJ, Bernardi B, Bosley TM, Sergott RC. Hemifacial spasm: Evaluation by magnetic resonance imaging and magnetic resonance tomographic angiography. *Ann Neurol* 1992; 32: 502–506
- Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoiardo M, Valls-Sole J. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433–444
- Albanese A, Colosimo C, Carretta D, Dickmann A, Bentivoglio AR, Tonali P. Botulinum Toxin as a Treatment for Blepharospasm, Spasmodic Torticollis and Hemifacial Spasm. *Eur Neurol* 1992; 32: 112–117
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest* 2008; 133: 160–198
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest* 2004; 126: 204–233
- Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: A comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001; 8: 21–29
- Aramideh M, Bour LJ, Koelman JHTM, Speelman JD, Ongerboer De Visser BW. Abnormal eye movements in blepharospasm and involuntary levator palpebrae inhibition: Clinical and pathophysiological considerations. *Brain* 1994; 117: 1457–1474
- Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial Spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. *Arch Neurol* 1990; 47: 1233–1234
- Bachman DS, Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004; 63: 1176
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860
- Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013; 368: 2113–2124
- Bell RG, Matschiner JT. Vitamin K Activity of Phylloquinone Oxide. *Arch Biochem Biophys* 1970; 141: 473–476
- Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo T, Soleti F, Lo Fermo S, Albanese A. Fifteen-Year Experience in Treating Blepharospasm with Botox or Dysport: Same Toxin, Two Drugs. *Neurotox Res* 2009; 15: 224–231
- Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985; 108: 593–608
- Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of

- discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667–2674
- Boon AJ, Gertken JT, Watson JC, Laughlin RS, Strommen JA, Mauermann ML, Sorenson EJ. Hematoma risk after needle electromyography. *Muscle and Nerve* 2012; 45: 9–12
- Brin MF. Botulinum Toxin: Chemistry, Pharmacology, Toxicity, and Immunology Pharmacology of BTX. *Muscle Nerve Suppl* 1997; 6: 146–168
- Bunick CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery Christopher. *Bone* 2011; 23: 1–7
- Cerskus AL, Ali M, Davies BJ, McDonald JWD. Possible significance of small numbers of functional platelets in a population of aspirin-treated platelets in vitro and in vivo. *Thromb Res* 1980; 18: 389–397
- Charlot M, Nielsen LH, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Olsen AMS, Hansen ML, Hansen PR, Madsen JK, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: A nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 2527–2534
- Cillino S, Raimondi G, Guépratte N, Damiani S, Cillino M, Di Pace F, Casuccio A. Long-term efficacy of botulinum toxin A for treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and spastic entropion: A multicentre study using two drug-dose escalation indexes. *Eye* 2010; 24: 600–607
- Coca V, Nink K. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U und Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungs- Report 2011 - Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer-Verlag, 2011: 943–957
- Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, Berardelli A, Fabbrini G. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat. Disord* 2016; 22: 111–114
- Cools F, Johnson D, Camm AJ, Bassand JP, Verheugt FWA, Yang S, Tsiatis A, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Kayani G, Goto S, Haas S, Misselwitz F, Turpie AGG, Fox KAA, Pieper KS, Kakkar AK. Risks associated with discontinuation of oral anticoagulation in newly diagnosed patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF Registry. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 2322–2334
- Currà A, Romaniello A, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with cranial dystonia. *Neurology* 2000; 54: 130–135
- Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Vacca L, Currà A, De Salvia R, Marchese R, Raineri R, Roselli F, Livrea P, Berardelli A. Botulinum Toxin A Treatment for Primary Hemifacial Spasm. *Arch Neurol* 2002; 59: 418–420
- Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 673–678
- Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 2007; 130: 1183–1193
- Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A. Blepharospasm 40 Years Later. *Mov Disord* 2017; 32: 498–509
- Digre K, Corbett JJ. Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism, and treatment. *Adv Neurol* 1988; 49: 151–176
- Dolly JO, Black J, Williams RS, Melling J. Acceptors for botulinum neurotoxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization. *Nature* 1984; 307: 457–460
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest* 2012; 141: 326–

350

Doutremepuich C, Aguejof O, Desplat V, X. Eizayaga F. Paradoxical Thrombotic Effects of Aspirin: Experimental Study on 1000 Animals. *Cardiovasc. Hematol. Disord Targets* 2012; 10: 103–110

Dressler D. Routine use of Xeomin® in patients previously treated with Botox®: Long term results. *Eur J Neurol* 2009; 16: 2–5

Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox® , Dysport® and Myobloc™ /NeuroBloc®. *Eur J Neurol* 2006; 13: 11–15

Duarte GS, Rodrigues FB, Castelão M, Marques RE, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: 1–37

Duchen LW. An electron microscopic study of the changes induced by botulinum toxin in the motor end-plates of slow and fast skeletal muscle fibres of the mouse. *J Neurol Sci* 1971; 14: 47–60

Dutton JJ, Buckley EG. Botulinum Toxin in the Management of Blepharospasm. *Arch Neurol* 1986; 43: 380–382

Elston JS. The Clinical Use of Botulinum Toxin. *Semin Ophthalmol* 1988; 3: 249–260

Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 1–22

Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, Biondi M, Berardelli A. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: A case-control study. *Mov Disord* 2010; 25: 459–465

Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Donnell MO, Venketasubramanian N, Barker-collo S, Lawes CMM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–254

Feltgen N, Mele B, Dietlein T, Erb C, Eckstein A, Hager A, Heiligenhaus A, Helbig H, Hoerauf H, Hoffmann E, Pauleikhoff D, Schittkowski M, Seitz B, Sucker C, Suffo S, Schaudig U, Tost F, Thurau S, Walter P, Koscielny J. Umgang mit gerinnungshemmenden Substanzen in der Ophthalmochirurgie – eine Umfrage unter Ophthalmochirurgen in Deutschland. *Der Ophthalmol* 2018; 115: 585–591

Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Llau J V., Sierra P, Torres LM. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: A question without answers. *Thromb Haemost* 2013; 110: 515–522

Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors: Insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs* 2013; 73: 1681–1709

Friedman PA, Rosenberg RD, Hauschka PV, Fitz-James A. A spectrum of partially carboxylated prothrombins in the plasmas of coumarin-treated patients. *Biochim Biophys Acta* 1977; 494: 271–276

Gálvez-Jiménez N, Hanson MR, Desai M. Unusual causes of hemifacial spasm. *Semin Neurol* 2001; 21: 75–83

García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: A UK primary care study. *Neurology* 2011; 76: 740–746

Gertken JT, Hunt CH, Montes China NI, Morris JM, Sorenson EJ, Boon AJ. Risk of hematoma following needle electromyography of the paraspinal muscles. *Muscle and*

Nerve 2011; 44: 439–440

Gertken JT, Patel AT, Boon AJ. Electromyography and anticoagulation. *PM R* 2013; 5: 3–7

Van Giezen JJJ, Humphries RG. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y<sub>12</sub> antagonists. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 195–204

Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, Lecompte T, Rosencher N, Susen S, Vincentelli A, Gruel Y, Albaladejo P, Collet J-P, Albaladejo P, Belisle S, Blais N, Bonhomme F, Borel-Derlon A, Borg JY, Bosson J-L, et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the Arch Cardiovasc Dis 2018; 111: 210–223

Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 767–772

Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1975; 72: 2994–2998

Hauel NH, Nar H, Pripke H, Ries U, Stassen JM, Wiene W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002; 45: 1757–1766

Hein L, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. in: Schwabe U Paffrath D Ludwig W und Klauber J Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2017* 2017: 353–372

Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8–21

Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 152–184

Hsiung G-YR, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine A-L, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord* 2002; 17: 1288–1293

Hu X, Xiao Y, Yu C, Zuo Y, Yang W, Wang X, Gu B, Li J. Characterization of a novel selective factor Xa inhibitor, DJT06001, which reduces thrombus formation with low risk of bleeding. *Eur J Pharmacol* 2018; 825: 85–91

Jagatsinh Y, George J. Audit of Safety of Intramuscular Botulinum Toxin Injections among Patients Receiving Warfarin Anticoagulation Therapy. *IJPMR* 2012; 23: 101–104

Jang Y, Park G-Y, Park J, Choi A, Kim SY, Boulias C, Phadke CP, Ismail F, Im S. Survey of Botulinum Toxin Injections in Anticoagulated Patients: Korean Physiatrists' Preference in Controlling Anticoagulation Profile Prior to Intramuscular Injection. *Ann Rehabil Med* 2016; 40: 279–287

Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-A randomized trial. *Mov Disord* 2011; 26: 1521–1528

Jankovic J, Havins WE, Wilkins RB. Blinking and Blepharospasm. *JAMA* 1982; 248: 3160

Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 1984; 16: 371–376

- Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616–616
- Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 633–639
- Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. *J Neurosurg* 1977; 47: 321–328
- Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: Evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol Suppl* 2001; 248: 24–27
- Kaltenmaier M, Vanselow K, Rollnik J, Maschke M, Hoch- M, Psychiatr FN. Therapie des essentiellen Blepharospasmus mit Botulinumtoxin. *Fortschritt Neurol Psychiatr* 2019; 87: 355–360
- Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R, Schaffrath Rosario A, Dahm S, Kuhnert R, Kurth BM. Die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1): Stichprobendesign, Response, Gewichtung und Repräsentativität. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 2013; 56: 620–630
- Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science* 1976; 193: 1256–1258
- Kelly JG, O'Malley K. Clinical Pharmacokinetics of Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 1–15
- Kemp LW, Reich SG. Hemifacial spasm. *Curr. Treat. Options Neurol* 2004; 6: 175–179
- Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm* 2008; 115: 585–591
- King M. The management of bruising following nonsurgical cosmetic treatment. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10: 1–4
- Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983; 49: 238–244
- Klok FA, Van Kralingen KW, Van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman M V. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010; 138: 1432–1440
- Knol S, Mallo M, Tromp Meesters R, Westerink J, van de Ree M. The effect of stopping phenprocoumon 5 days preoperatively: A retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019; 3: 85–88
- Knopf H, Grams D. Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 2013; 56: 868–877
- Kollewe K, Mohammadi B, Köhler S, Pickenbrock H, Dengler R, Dressler D. Blepharospasm: long-term treatment with either Botox®, Xeomin® or Dysport®. *J Neural Transm* 2015; 122: 427–431
- Koscielny J, von Heymann C, Zeymer U, Cremer J, Spannagl M, Labenz J, Giannitsis E, Goss F. Dual Antiplatelet Therapy in the Perioperative Period - To Continue or Discontinue Treatment? *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142: 1223–1230
- Kovich O, Otley CC. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 233–237
- Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and

- pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur. J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873–880
- LaVallee J, Royer R, Smith G. Prevalence of Bleeding Complications Following Ultrasound-Guided Botulinum Toxin Injections in Patients on Anticoagulation or Antiplatelet Therapy. *PM R* 2017; 9: 1217–1224
- Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Pharmacol* 2011; 72: 581–592
- Lolekha P, Choolam A, Kulkantrakorn K. A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. *Neurol Sci* 2017; 38: 2031–2036
- London Z, Quint DJ, Haig AJ, Yamakawa KSJ. The risk of hematoma following extensive electromyography of the lumbar paraspinal muscles. *Muscle Nerve* 2012; 46: 26–30
- Lordkipanidzé M, Diodati JG, Pharand C. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: A look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacol Ther* 2009; 123: 178–186
- Lynch SL, Boon AJ, Smith J, Harper CM, Tanaka EM. Complications of needle electromyography: Hematoma risk and correlation with anticoagulation and antiplatelet therapy. *Muscle and Nerve* 2008; 38: 1225–1230
- Martino D, Defazio G, Alessio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Tinazzi M, Fabbrini G, Marinelli L, Majorana G, Buccafusca M, Vacca L, Livrea P, Berardelli A. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: A multicenter case–control study. *Mov Disord* 2005; 20: 1564–1570
- Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 1217–1220
- Mollon L, Bhattacharjee S. Health related quality of life among myocardial infarction survivors in the United States: A propensity score matched analysis. *Health Qual. Life Outcomes* 2017; 15: 1–10
- Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 981–990
- Nielsen VK. Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: Ectopic/ephaptic excitation. *Muscle Nerve* 1985; 8: 545–555
- Nilsen B, Le K-D, Dietrichs E. Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway. *Neurology* 2004; 63: 1532–1533
- O'Reilly RA. Vitamin K and the Oral Anticoagulant Drugs. *Annu Rev Med* 1976; 27: 245–261
- Paikin JS, Eikelboom JW. Aspirin. *Circulation* 2012; 125: 439–442
- Palareti G, Legnani C. Warfarin Withdrawal. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 300–313
- Park JH, Han SW, Lee KY, Choi HY, Cheon K, Cho HJ, Jung YH, Park HJ, Nam HS, Heo JH, Lee HS, Saposnik G, Kim YD. Impact of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Withdrawal on Stroke Outcomes. *Front Neurol* 2018; 9: 1–7
- Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. Botulinum a toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J Korean Med Sci* 1993; 8: 334–340
- Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davì G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177–1184
- Pinto DJP, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, Wong PC, Rendina AR, Luettgen JM, Knabb RM, He K, Xin B, Wexler RR, Lam PYS. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-

- pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007; 50: 5339–5356
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, Andresen D, Camm AJ, Davies W, Capucci A, Le´vy S, Olsson B, Aliot E, Breithardt G, Cobbe S, Le Heuzey JY, Santini M, Vardas P, Manini M, Bramley C, u. a. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1110
- Plitt A, Giugliano RP. Edoxaban: Review of pharmacology and key phase I to III clinical trials. *J Cardiovasc. Pharmacol Ther* 2014; 19: 409–416
- Quick AJ. The Development and Use of the Prothrombin Tests. *J Biol Chem* 1935; 109: 73–74
- Reimer J, Gilg K, Karow A, Esser J, Franke GH. Health-related quality of life in blepharospasm or hemifacial spasm. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 64–70
- Robbins SL, Wang JW, Frazer JR, Greenberg M. Anticoagulation: a practical guide for strabismus surgeons. *J AAPOS* 2019; 23: 193–199
- Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe T, Pernerstorfer J, Schlemmer K-H, Reinemer P, Perzborn E. Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *J Med Chem* 2005; 48: 5900–5908
- Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113: 303–312
- Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J, Fleck S, Schroeder H. Hemifacial spasm: conservative and surgical treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 667–673
- Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975; 56: 624–632
- Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72: 3073–3076
- Ryn J van, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127
- Savi P, Herbert JM. Pharmacology of Ticlopidine and Clopidogrel. *Haematologica* 2000; 85: 73–77
- Schrader C, Ebke M, Adib Saberi F, Dressler D. Botulinum toxin therapy in patients with oral anticoagulation: is it safe? *J Neural Transm* 2018; 125: 173–176
- Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 347–350
- Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981; 33: 155–188
- Sofen B, Neuhaus I. Prevention and Treatment of Bleeding Complications in Dermatologic Surgery. In: Alam M, Hrsg. *Evidence-Based Procedural Dermatology*. Springer International Publishing 2019: 1141–1155
- Spencer FA, Gore JM, Lessard D, James D, Emery C, Goldberg RJ. Outcomes after Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Community: The Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 425–430

Sporbeck B, Bechara FG, Häfner HM, Koenen W, Kolk A, Koscielny J, Meissner M, Pokrywka A, Schirmer S, Strömer K, Löser C, Nast A. S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut. JDDG - J Ger Soc Dermatology 2015; 13: 346–357

Stangier J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate Clin Pharmacokinet 2008; 47: 285–295

Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292–303

Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, Aarskog P, Johannesen KM, Oldgren J. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events: A swedish nationwide, population-based cohort study. Circulation 2017; 136: 1183–1192

Tan EK, Jankovic J. Bilateral hemifacial spasm: a report of five cases and a literature review. Mov Disord 1999; 14: 345–349

Tolosa E, Montserrat L, Bayes A. Blink reflex studies in focal dystonias: Enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. Mov Disord 1988; 3: 61–69

Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. J Thromb Haemost 2013; 11: 142–150

Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists. Clin Pharmacokinet 2005; 44: 1227–1246

Valls-Sole J, Defazio G. Blepharospasm: Update on Epidemiology, Clinical Aspects, and Pathophysiology. Front Neurol 2016; 7: 45

Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. Nat New Biol 1971; 231: 232–235

Wabbels B, Fimmers R, Roggenkämper P. Ultra-Long-Term Therapy of Benign Essential Blepharospasm with Botulinumtoxin A - 30 Years of Experience in a Tertiary Care Center. Toxins 2022; 14: 120

Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. J Neural Transm 2010; 118: 233–239

Wabbels B, Yaqubi A. Validation of a new hemifacial spasm grading questionnaire (HFS score) assessing clinical and quality of life parameters. J Neural Transm 2021; 128: 793–802

Wagner J, Lock JF, Kastner C, Klein I, Krajcinovic K, Löb S, Germer CT, Wiegering A. Perioperative management of anticoagulant therapy. Innov Surg Sci 2019; 4: 144–151

Wallentin L. P2Y12 inhibitors: Differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. Eur Heart J 2009; 30: 1964–1977

Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve. 1998; 21: 1740–1747. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843077> (22.05.2019).

Warner T, Camfield L, Marsden CD, Nemeth AH, Hyman N, Harley D, Wissel J, Poewe W, Marttila RJ, Erjanti H, Burbaud P, Lagueny A, Kamm C, Gasser T, Franz P, Castelon-Konkiewitz E, Trender I, Ceballos-Baumann A, Nebe A, Fruedenberg B, u. a. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000; 247: 787–792

Wartenberg R. Hemifacial spasm. Trans Am Neurol Assoc 1950; 51: 276–277

Weimar C, Cotton D, Sha N, Sacco RL, Bath PMW, Weber R, Diener HC. Discontinuation

of antiplatelet study medication and risk of recurrent stroke and cardiovascular events: Results from the PRoFESS study. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 538–543

Weiss EM, Hershey T, Karimi M, Racette B, Tabbal SD, Mink JW, Paniello RC, Perlmutter JS. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Mov Disord* 2006; 21: 1175–1181

White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995; 122: 40–42

Wollina U, Konrad H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A: A focus on cosmetic procedures. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 141–150