

Behandlung der Sialorrhoe mit Botulinum Neurotoxin Typ A – Konsentierete Praxisempfehlungen für Kinder und Erwachsene

Treatment of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin Type A – Consensus Practice Recommendations for Children and Adults



Autoren

Wolfgang H. Jost¹ , Tobias Bäumer², Andrea Bevot³, Ulrich Birkmann⁴, Carsten Buhmann⁵ , Maria Grosheva⁶, Orlando Guntinas-Lichius⁷, Ute Mlynczak⁸, Sebastian Paus⁹, Christina Pflug¹⁰, Sebastian Schröder¹¹, Armin Steffen¹², Bernd Wilken¹³, Steffen Berweck¹⁴

Institute

- 1 Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Germany
- 2 Institut für Systemische Motorikforschung, CBBM; Sektion Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universität zu Lübeck/Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany
- 3 Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie, Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin, Tübingen, Germany
- 4 Schluckambulanz, GFO Kliniken Troisdorf, Troisdorf, Germany
- 5 Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 6 HNO-Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät, Köln, Deutschland Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Cologne, Medical Faculty, Cologne, Germany
- 7 Klinik für Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany
- 8 UniReha GmbH, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Uniklinik Köln, Köln, Germany
- 9 Fachabteilung Neurologie, GFO Kliniken Troisdorf, Troisdorf, Germany
- 10 Klinik und Poliklinik für Hör-, Stimm- und Sprachheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 11 Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie, iSPZ, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, München, Germany
- 12 Klinik für HNO-Heilkunde, Universität zu Lübeck/UKSH Campus Lübeck, Lübeck, Germany
- 13 Neuropädiatrie mit Sozialpädiatrischem Zentrum, Klinikum Kassel, Kassel, Germany
- 14 Fachzentrum für Pädiatrische Neurologie, Neurorehabilitation und Epileptologie, Schön Klinik, Vogtareuth, Vogtareuth, Germany

Schlüsselwörter

Botulinum Neurotoxin Typ A, IncobotulinumtoxinA, Sialorrhoe, Hypersalivation

Key words

Botulinum neurotoxin type A, IncobotulinumtoxinA, Sialorrhoe, Hypersalivation

eingereicht 02.02.2022

angenommen nach Revision 19.03.2022

Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr 2022; 90: 212–221

DOI 10.1055/a-1802-6006

ISSN 0720-4299

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Wolfgang H. Jost
Parkinson-Klinik Ortenau
Kreuzbergstr. 12-24
77709 Wolfach
Germany
Tel.: 07834971212, Fax: 07834971340
w.jost@parkinson-klinik.de

ZUSAMMENFASSUNG

Sialorrhoe, ein unkontrollierter, übermäßiger Speichelfluss aus dem Mund und in den Schlund, tritt als Begleitsymptom bei verschiedenen, v. a. neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter auf. Mit IncobotulinumtoxinA (Xeomin, IncoBoNT/A, Merz Pharmaceuticals GmbH) steht seit 2019 ein zugelassenes Medikament für die Behandlung der Sialorrhoe zur Verfügung. Indikationsstellung, mögliche Therapieziele, Praxis der Behandlung und Management in besonderen Behandlungssituationen bilden den Schwerpunkt dieser konsentierten Praxisempfehlungen, die in interdisziplinärer Zusammenarbeit erfahrener Anwender entwickelt wurden. Ziel ist, den Zugang zur

Therapie zu erleichtern und einen Beitrag zu einer qualifizierten Botulinumtoxin-Therapie zu leisten.

ABSTRACT

Sialorrhoe, uncontrolled, excessive drooling, accompanies different, mostly neurological disorders from childhood to adulthood. With incobotulinumtoxinA (Xeomin, IncoBoNT/A, Merz

Pharmaceuticals GmbH), an approved medication for the treatment of sialorrhoe has been available since 2019. Patient selection, possible therapy goals, treatment and the management of specific treatment situations build the focus of this interdisciplinary expert consensus recommendations with the intent to facilitate access to treatment and to contribute to qualified botulinum toxin therapy.

Hinweis für den Leser

Ursachen und Behandlungswege der Sialorrhoe sind komplex, so dass die Therapie nicht in einer allgemeingültigen Handlungsempfehlung, die für alle Patienten und jede Behandlungssituation gilt, zusammengefasst werden kann. Die hier präsentierten Konsensus-Empfehlungen sollen vielmehr einen Rahmen abstecken und den Leser mit der aktuellen Praxis vertraut machen. Er kann daraus eine individuelle Vorgehensweise entwickeln und muss die durchgeführte Therapie stets selbst verantworten. Die Autoren fassen in diesem Sinne wertvolle Informationen und Handlungsempfehlungen für den Leser und Anwender zusammen.

Einführung

Der Begriff Sialorrhoe beschreibt einen unkontrollierten, übermäßigen Speichelfluss aus dem Mund. Synonym verwendet wird der Begriff „Hypersalivation“, der streng genommen eine Überproduktion an Speichel (z. B. medikamentös oder durch Intoxikation ausgelöst) bezeichnet. In aller Regel handelt es sich jedoch um eine funktionelle Störung mit einer Beeinträchtigung des Abschluckens bzw. fehlender oder unzureichender Speichelflusskontrolle durch insuffiziente orofaziale Fähigkeiten, verminderte zentralnervöse Kontrolle und Koordination oder gestörte Schluckabläufe [1, 10].

Die Sialorrhoe tritt bei Erwachsenen häufig als begleitendes Symptom neurologischer Erkrankungen wie dem M. Parkinson und bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) auf. Im Kindes- und Jugendalter ist die Sialorrhoe Begleiterscheinung bei Zerebralpareesen, bei körperlichen oder geistigen Entwicklungsstörungen anderer Ursache oder bei neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. dem Rett-Syndrom. Neben neurologischen Erkrankungen sind als Ursache für die Sialorrhoe Erkrankungen aus der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde zu nennen. Hier stehen an erster Stelle Trauma- oder Tumor(therapie)-bedingte Defektstörungen im Kopf-Hals-Bereich [1, 10].

Vom Begleitsymptom zur behandlungsbedürftigen Gesundheitsstörung wird die Sialorrhoe dann, wenn sie physische oder psychosoziale Folgeerscheinungen hat. Für die durch ihre Grunderkrankung in der Regel ohnehin gesundheitsbeeinträchtigten Patienten stellt die Sialorrhoe dann ein belastendes, nicht selten stigmatisierendes und mit medizinischen Komplikationen einhergehendes Problem dar. Die Folgen reichen von ständiger Benässung von Lippen, Kinn, Händen, Kleidung, Spielzeug oder technischem Gerät über die damit einhergehende Hautmazerationen bis hin zu massiven Einschränkungen der sozialen Teilhabe (Stigmatisierung von außen und selbst gewählter Rückzug des Patienten),

oder schwerwiegenden Gesundheitsstörungen wie der Dehydratation oder der Aspirationspneumonie bei unkontrolliertem Speichelfluss in den Rachen, Pharynx und Larynx [1, 10].

Mit IncobotulinumtoxinA (IncoBoNT/A, Xeomin, Clostridium botulinum Neurotoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen, Merz Pharmaceuticals GmbH) steht erstmalig ein in Deutschland zugelassenes Medikament zur Behandlung der chronischen Sialorrhoe aufgrund neurologischer Störungen für Erwachsene seit 2019 und für Kinder und Jugendliche seit 2021 zur Verfügung. Nach der intraglandulären Injektion in die großen Speicheldrüsen hemmt IncoBoNT/A lokal und dosisabhängig die cholinerge Signalübertragung und führt zu einer verminderten Speichelproduktion. Die Injektion ist eine standardisiert ablaufende, einfache, üblicherweise ambulant durchgeführte Prozedur. Aufgrund der reversiblen Wirkung muss die Injektionsbehandlung regelmäßig im Abstand von ca. 16 Wochen wiederholt werden. Die Therapie zeichnet sich durch hohe Wirksamkeit und exzellente Verträglichkeit aus, die in den Zulassungsstudien dokumentiert wurden [2, 3, 14].

Ziel des Konsensus und Vorgehensweise bei dessen Erstellung

Die neuen Daten und die erteilte Zulassung für IncoBoNT/A waren Auslöser, um sich über den aktuellen Versorgungsstand von Patienten mit Sialorrhoe in einer interdisziplinären Expertengruppe aus den Fachrichtungen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Logopädie, Neurologie, Neuropädiatrie und Phoniatrie auszutauschen. Es wurden dabei förderliche Faktoren (z. B. die positiv beurteilten Zulassungsstudien), aber auch einige Barrieren (z. B. mangelnde Awareness für die Beeinträchtigung durch die Symptomatik und ihrer Folgen, Bekanntheitsgrad der Botulinumtoxin-Therapie) für die Anwendung von IncoBoNT/A bei Patienten mit Sialorrhoe identifiziert. Die nun in diesem Artikel vorgelegten Informationen und Handlungsempfehlungen sollen Anwender informieren und ihnen Rüstzeug für eine erfolgreiche Therapie an die Hand geben. Damit wäre ein Beitrag geleistet, dass mehr Patienten in den Vorteil dieser Therapieform kommen. Der Artikel reflektiert das Wissen und die Praxiserfahrung der Autoren und berücksichtigt dabei den aktuellen Stand der Literatur und die S2k-Leitlinie „Hypersalivation“.

Bei welchen Patienten sollte an eine Therapie mit IncobotulinumtoxinA gedacht werden?

Prinzipiell eignet sich die IncoBoNT/A-Therapie für alle Patienten mit Erkrankungen, die zu subjektiv und/oder objektiv beeinträch-

tigender Sialorrhoe führen. Hierzu zählen alle Erkrankungen, die mit dem vermindertem Abschlucken von Speichel assoziiert sind, unabhängig davon, ob eine neurologische oder nicht-neurologische Ätiologie zugrunde liegt. Eine Zulassung für den Einsatz von IncoBoNT/A besteht zwar laut Fachinformation [3] nur bei neurologischen Erkrankungen (vgl. Box 1), entscheidend für die Indikationsstellung ist aber nicht die Diagnose, sondern das Vorliegen und das Ausmaß des Symptoms Sialorrhoe und die klinischen Auswirkungen derselben (vgl. Box 2).

BOX 1: NEUROLOGISCHE URSACHEN FÜR SIALORRHOE

- Zentral: Neurodegenerative Parkinson-Syndrome, Demenz, Apraxie, Huntington-Krankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall), entzündliche ZNS-Erkrankungen (MS, Enzephalitis, Meningitis), Motoneuron-Erkrankungen (ALS), Hirntumore, Schädel-Hirn-Trauma, Intoxikation, Zerebralparese, Entwicklungsstörungen
- Peripher: Kaudale Hirnnervenstörungen, Guillain-Barré-Syndrom
- Pharmakogen: Parasympathikomimetika (z. B. Pyridostigmin), Neuroleptika (wie insbesondere Clozapin, Risperidon, Haloperidol, Aripiprazol)

Geeignete Patienten

Die Indikation kann sich einerseits aufgrund einer eingeschränkten Lebensqualität z. B. durch soziale Stigmatisierung, andererseits aufgrund klinischer Folgen wie Speichelaspiration (Pneumonie), Hautmazeration durch Speichel oder verstärkter Dehydratation ergeben. Patienten und betreuende Angehörige sollten aktiv auf eine störende Sialorrhoe angesprochen werden. Aus Scham und/oder mangelnder Kenntnis möglicher Behandlungsverfahren verbergen bzw. berichten die Betroffenen häufig nicht über den unkontrollierten Speichelfluss. Um die Schwere und Häufigkeit einzuschätzen, können im Rahmen der Anamnese einfache Fragebögen, wie z. B. die Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS) eingesetzt werden (s. a. **Anamnese und Diagnostik**).

Da die IncoBoNT/A-Therapie lokal erfolgt und lokal wirkt, eignet sich die Therapie besonders für Patienten, die durch Nebenwirkungen systemisch wirkender Anticholinergika gefährdet sind (kognitive Beeinträchtigung bei älteren Patienten, Patienten mit Halluzinationen, Intelligenzminderung bei Kindern, insbesondere kardiovaskuläre Risikopatienten).

Mit Einschränkung geeignete Patienten (besondere Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich)

Bei Patienten mit einer ausgeprägten Dysphagie (Schluckstörung), bei denen die Ernährungssituation oder die Einnahme von Medikamenten prekär ist, die nicht mit einer Ernährungssonde versorgt sind und deren Dysphagie durch die Injektionstherapie verstärkt werden könnte (z. B. aufgrund einer signifikant verminderten Speichelmenge), sollte die Indikationsstellung genau abgewogen werden und eine Schluckdiagnostik in Betracht gezogen werden (s. Abschnitt **Anamnese u. Diagnostik**). Hintergrund ist, dass eine Dysphagie als

BOX 2: GEEIGNETE PATIENTEN FÜR EINE THERAPIE MIT INCOBONT/A

- Patienten mit beeinträchtigter Lebensqualität durch Sialorrhoe
- Patienten mit körperlichen Beeinträchtigungen durch die Sialorrhoe wie z. B. Hautmazeration durch Speichel, Speichelaspiration (Pneumonie), Dehydratation
- Patienten mit chronischer Sialorrhoe aufgrund einer neurologischen Erkrankung:
 - Erwachsene
 - Kinder (einschließlich neurologischer Entwicklungsstörungen) im Alter von 2 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 12 kg.
- Patienten mit Sialorrhoe aufgrund von Kopf-Hals-Tumoren, Defektzuständen nach Operationen oder Bestrahlung im Kopf/Hals- oder oberen Gastrointestinalbereich
- Patienten mit Sialorrhoe in palliativer Behandlung
- Beatmete und/oder tracheotomierte Patienten, z. B. mit entzündlichen Schleimhautveränderungen bei Speichelsee oder Weaning-Problemen auf Grund der Sialorrhoe

Nebenwirkung zwar insgesamt selten ist [4–6], die veränderte Speichelmenge und/oder eine nicht intendierte Verschlechterung einer vorbestehenden Dysphagie durch lokale Wirkung auf die Mundboden-, Schlund-, oder Zungenmuskulatur diesen Patienten dennoch Probleme bereiten könnte. Bei schwerer Karies und Gingivitis werden vor Beginn ein Zahnarztbesuch und eine Kariesprophylaxe während der Behandlung empfohlen, da eine Reduktion des Speichels in der Mundhöhle eine Karies oder Gingivitis verstärken könnte. In Fällen von arzneimittelinduzierter Sialorrhoe (z. B. durch Clozapin) sollte vor Beginn der IncoBoNT/A-Behandlung erwogen werden, die auslösenden Arzneimittel zu reduzieren oder falls möglich abzusetzen, bzw. das Arzneimittel auszutauschen.

Bei Patienten unter antikoagulativer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (wie Phenprocoumon, Acenocumarol oder Warfarin), neuen oralen Antikoagulantien (NOAK, wie Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban) oder hochdosierter Heparin-Behandlung sollte, sofern möglich, vor Injektion eine adäquate Therapiepause der Antikoagulationen durchgeführt werden.

Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Injektion unter entsprechender Überwachung (bis ca. 30 Minuten nach Injektion) und Nachbeobachtung (Cave: Hämatombildung im Mundboden) erfolgen. Die Patienten sollten über eine mögliche Hämatombildung ggf. mit Druckschmerz aufgeklärt sein. Bei Acetylsalicylsäure ist ein Pausieren nicht erforderlich.

Nicht geeignete Patienten

Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Bestandteile von IncoBoNT/A (Albumin, Sucrose), Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, Patienten mit einem Tumor oder mit einer Infektion/Entzündung der Speicheldrüsen oder einer Infektion/Entzündung an der vorgesehenen Einstichstelle sind laut Herstellerangaben nicht für die Therapie mit IncoBoNT/A geeignet [3].

Cave: Eine Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich, einschließlich der Speicheldrüsen und/oder die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika kann die Wirkung von IncoBoNT/A verstärken. Während einer laufenden Bestrahlung wird die IncoBoNT/A Therapie daher nicht empfohlen. Aufgrund unzureichender Datenlage sollte IncoBoNT/A in Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden [3].

Anamnese und Diagnostik

Die Anamnese widmet sich bei Patienten mit bekannter Grunderkrankung den Symptomen Sialorrhoe (vgl. Abschnitt **Therapieziele**) und Schluckstörung. Es wird empfohlen, die in Box 3 aufgeführten Hinweise auf eine Dysphagie gezielt abzufragen. Ergeben sich aus der Anamnese keine Hinweise auf eine höhergradige Dysphagie, ist eine weiterführende Diagnostik meist nicht erforderlich. Liefert die Anamnese Hinweise auf eine Dysphagie, empfiehlt sich eine weitergehende klinische Diagnostik. Der Goldstandard ist die klinische Schluckuntersuchung inkl. einer sog. flexiblen endoskopischen Evaluation des Schluckaktes (FEES). Die Leitlinie „Hypersalivation“ empfiehlt eine interdisziplinäre Herangehensweise [1].

BOX 3: HINWEISE AUF EINE DYSPHAGIE

Direkte Symptome:

- Verschlucken beim Trinken und Essen oder an Speichel
- häufiges Husten/Räuspern beim oder nach der Mahlzeit/Trinken
- gurgelige Stimme/sog. „wet voice“

Indirekte Symptome:

- wiederkehrende Lungenentzündungen (Pneumonie, rezidivierende Bronchitiden, unklares Fieber)
- ungewollte Gewichtsabnahme
- Speise „geht nicht runter“
- Nahrungsreste im Mund/Rachen
- Schmerzen in der Brust beim Essen

Bedeutung der Dysphagie bei einer IncoBoNT/A -Therapie

Die Dysphagie ist die häufigste Ursache für eine Sialorrhoe. Patienten mit Schluckstörungen sind also potentielle Kandidaten für eine Therapie mit IncoBoNT/A. Die Anamnese und die Diagnostik zielen darauf ab, die Art der Schluckstörung einzugrenzen: Zeigt sich bei Patienten ein gestörtes Sekretmanagement (pathologischer pharyngealer oder laryngealer Speichel), kann die IncoBoNT/A -Therapie eine Verbesserung der Dysphagie bewirken, da weniger Speichel aspiriert wird. Bestehen jedoch Residuen von Nahrung oder Medikamenten oder ein stark eingeschränktes Schluckvermögen von Medikamenten, könnte eine Therapie mit IncoBoNT/A durch die Reduktion des pharyngealen Speichels zu einer Zunahme der Symptomatik führen. Schwere Residuen könnten zu Aspiration von Nahrung oder Bolusereignissen führen. Deshalb gilt: Ergeben Anamnese und klinische Schluckuntersuchung den Verdacht auf eine Schluckstö-

rung oder sind diese klinischen Parameter nicht aussagekräftig, sollte eine ergänzende apparative Dysphagiediagnostik erfolgen. Da die im Zusammenhang mit der IncoBoNT/A-Therapie relevanten Residuen von Nahrung in der FEES signifikant besser nachweisbar sind als in der Videofluoroskopie (VFSS), ist die FEES zu bevorzugen.

Folgender Algorithmus (► **Abb. 1**) kann bei der Indikationsstellung zu einer IncoBoNT/A-Therapie bei Sialorrhoe herangezogen werden:

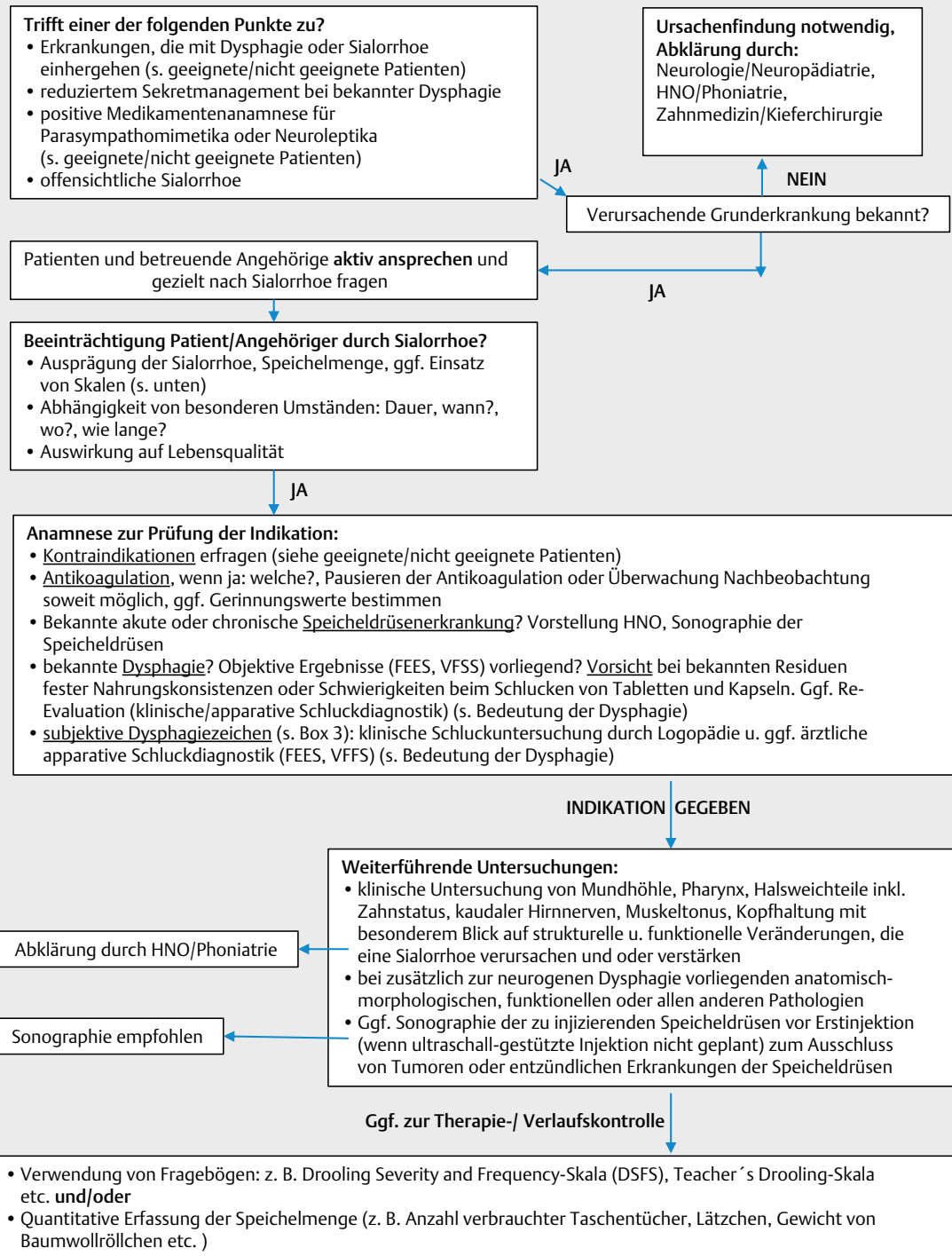
Stellenwert von IncoBoNT/A in der Therapie der Sialorrhoe

In der zuletzt 2018 aktualisierten S2k-Leitlinie „Hypersalivation“ (AWMF-Registernummer 017–075) werden die Therapieoptionen zur Behandlung der Sialorrhoe ausführlich behandelt [1]. Da die Zulassungsstudien zum Nachweis der Effektivität von IncoBoNT/A erst später erschienen sind [4–6], nimmt die Bedeutung von IncoBoNT/A in der Leitlinie noch nicht den Raum ein, der bei der nächsten Aktualisierung zu erwarten ist.

Entscheidend ist, dass derzeit (Mai 2022) nur zwei zugelassene Medikamente zur Behandlung der Sialorrhoe zur Verfügung stehen, Glycopyrrrolat (nur bei Kindern mit schwerer Sialorrhoe) und IncoBoNT/A (bei Kindern und Erwachsenen und für alle Schweregrade). Alle anderen eingesetzten Medikamente sind zur Therapie der Sialorrhoe nicht zugelassen, werden also off-label verwendet. Der medikamentösen Therapie geht, abhängig vom Befund, häufig eine Übungsbehandlung (Schluckübungen, Logopädie) voraus. Diese kann auch mit einer medikamentösen Therapie kombiniert werden. Chirurgische Maßnahmen (wie Verlegung der Speicheldrüsenausführungsgänge) oder die Radiotherapie der großen Speicheldrüsen werden in Einzelfällen Patienten angeboten, bei denen mit konservativen Maßnahmen kein ausreichender Effekt erzielt werden kann [1, 10].

BOX 4: THERAPIEOPTIONEN BEI SIALORRHOE

- Es gibt nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapieverfahren.
- Bei jeder Sialorrhoe sollte geprüft werden, ob eine Schlucktherapie oder andere Übungsverfahren sinnvoll sind. Diese können auch mit einer medikamentösen Therapie kombiniert werden.
- Zu den weiteren nicht-medikamentösen Optionen zählen, je nach Befund, kieferorthopädische und in Einzelfällen chirurgische oder radiotherapeutische Maßnahmen.
- Zugelassene medikamentöse Behandlung bei Kindern und Erwachsenen ist IncoBoNT/A (Xeomin) als lokale Therapie-maßnahme.
- Bei Kindern ab 3 Jahren steht zusätzlich als systemische Therapie Glycopyrrrolat (Sialanar) zur Verfügung.
- Es werden anticholinerge Medikamente mit systemischer Wirkung verwendet, für die keine Zulassung bei Sialorrhoe besteht. Sie können erhebliche Nebenwirkungen haben. Dennoch können z. B. Scopolamin, Atropin und Amitriptylin unter Abwägen von Nutzen und Risiko und unter entsprechender Aufklärung außerhalb der Zulassung (Off-label-use) eingesetzt werden.



► **Abb. 1** Anamnese und Diagnostik bei Sialorrhoe. FEES: flexible endoskopische Evaluation des Schluckaktes; VFSS: Video-fluoroskopische Schluckstudie.

Neben dem Zulassungsstatus entscheidet sich die Wahl der medikamentösen Behandlung im Wesentlichen anhand des Nebenwirkungsprofils. Bei der lokalen Behandlung mit IncoBoNT/A traten in den Zulassungsstudien keine systemischen Nebenwirkungen auf, auch nicht im Langzeitverlauf [4–6, 14]. Demgegenüber ist Glyco-

pyrrolat ein systemisch wirksames Anticholinergikum, dessen anticholinerge Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führen können [7, 8, 15]. Da keine Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen, wird vom Hersteller empfohlen, Glycopyrrolat mit Unterbrechungen und jeweils nur kurzfristig anzuwenden [9].

In der klinischen Praxis hat sich beim Einsatz von Anticholinergika gezeigt, dass Akkommodationsstörungen mit Sehstörungen, Obstipation, Harnverhalt, Sedierung, Verwirrung oder Erregbarkeit zu den relevantesten Nebenwirkungen gehören. Gerade bei Kindern und bestimmten Gruppen erwachsener Patienten sind diese Nebenwirkungen jedoch schwierig zu erfassen und können unerkannt gravierende Folgen haben.

Therapieziele

Die Therapieziele müssen entsprechend den sehr heterogenen klinischen Anforderungen, die vom beatmeten Patienten einer Intensivstation bis zu einem Jugendlichen reichen, der durch die Sialorrhoe stigmatisiert ist, individuell angepasst werden. Mit der Einleitung der Therapie mit IncoBoNT/A sollte ein realistisches Therapieziel mit dem Patienten und/oder Betreuer vereinbart werden. Diese orientieren sich an typischen klinischen Problemen.

BOX 5: MÖGLICHE THERAPIEZIELE BEI ANWENDUNG VON IncoBoNT/A

- Verringerung des Stigmas (sichtbarer Speichelfluss)
- Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und Angehörigen
- Erleichterung der oralen Nahrungsaufnahme
- Verbesserung der Rahmenbedingungen bei funktionellen Therapien
- Erleichterung der Pflege eines Tracheostoma
- Verringerung der Speichelaspiration zur Pneumonieprophylaxe
- Keine/weniger Benässung von Wäsche, Hilfsmitteln, Spielzeug u. a.
- Vermeidung periorale Mazerationen
- Reduktion des Pflegebedarfs, z. B. weniger Wäsche

Orientierend am klinischen Problem kann das Ziel der Behandlung idealerweise mit qualitativen und/oder quantitativen Instrumenten erfasst werden [2]. Auch eine einfache Befragung der Patienten und Angehörigen kann hierzu geeignet sein, z. B. durch das Erfragen der Zufriedenheit mit der Therapie und/oder der Anzahl der Tücher, welche pro Tag zum Auffangen des Speichels nötig waren.

Injektionsprozess von IncoBoNT/A

Die Injektion von IncoBoNT/A ist eine standardisiert ablaufende, einfache, üblicherweise ambulant durchgeführte Prozedur. Zum Vorgehen bei Kindern verweisen wir zusätzlich auf das Kapitel „Besonderheiten bei Kindern“. In folgender Checkliste (s. Box 6) sind die einzelnen Vorbereitungs- und Arbeitsschritte aufgeführt.

BOX 6: CHECKLISTE ZUR PRAKTISCHEN HERANGEBENSWEISE BEI DER IncoBoNT/A -INJEKTION

- Therapieziele definiert?
- Kontraindikationen ausgeschlossen?
- Information, Einverständniserklärung, ggf. Informationsmaterial
- Vorbereitung des Patienten:
 - Überprüfen, ob Schmerzmedikation oder Sedierung erforderlich sind (vgl. **Besonderheiten bei Kindern**)
 - Lagerung des Patienten: Idealerweise liegend
- Dosisfeststellung: für Erwachsene 100 Einheiten (E); Kinder gewichtsadaptiert 20–75 E
- Rekonstitution des IncoBoNT/A (empfohlen: 50 E Durchstechflasche mit 1–2 ml, 100 E mit 2–4 ml steriler, 0,9%-iger Kochsalzlösung) und vorbereiten der Spritzen; empfohlene Nadeldicke 27–30 G, Länge von 1,5–4 cm
- Hautdesinfektion
- Injektion in die Gll. parotidea und Gll. submandibulares an je 1–2 Injektionspunkten unter Ultraschallkontrolle beidseitig (s. ► **Tab. 1** und ► **2**, ► **Abb. 2**)
- Dokumentation
- Folgetermin vereinbaren

► **Tab. 1** Dosierung von IncoBoNT/A pro Drüse beim erwachsenen Patienten. Die Verdünnung beträgt 2 ml sterile, 0,9%-ige Kochsalzlösung/100 Einheiten [3].

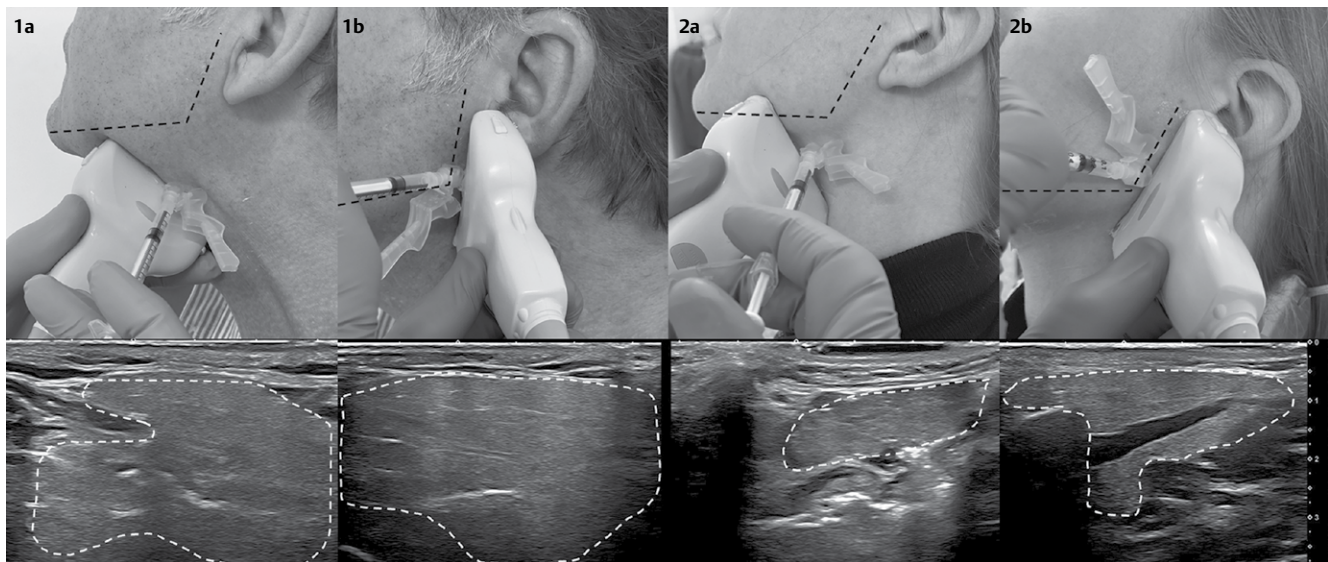
| Drüsen | Einheiten | Volumen |
|----------------------|--------------|----------------------|
| Gll. parotidea | 30 pro Seite | 0,6 ml pro Injektion |
| Gll. submandibularis | 20 pro Seite | 0,4 ml pro Injektion |

Dosierungen von IncoBoNT/A

Die Gesamtdosis von IncobotulinumtoxinA beträgt beim erwachsenen Patienten 100 Einheiten (E) verteilt auf die Gll. parotidea (Ohrspeicheldrüsen) und Gll. submandibulares (Unterkieferspeicheldrüsen) beidseits, in der Dosisverteilung wie in ► **Tab. 1** angegeben. Die Dosisverteilung richtet sich dabei nach der Größe der Drüsen und wird wie in der Zulassungsstudie angewendet [4, 5] im Verhältnis 3:2 empfohlen. Analog erfolgt die Verteilung der Gesamtdosis bei der Anwendung bei Kindern, wobei die Dosierung hier zusätzlich körperlsgewichtsadaptiert vorgenommen wird. Sie beträgt etwa 2 Einheiten/kg Körpergewicht. Die Dosierung erfolgt nach fünf Körpergewichtsklassen und ist in ► **Tab. 2** mit den empfohlenen Injektionsvolumina detailliert dargestellt. Da Kinder mit einem niedrigeren Körpergewicht als 12 kg nicht in der Zulassungsstudie eingeschlossen worden waren, kann bei diesen Kindern keine Dosisempfehlung gegeben bzw. eine Behandlung nicht empfohlen werden. Ab einem Körpergewicht von 30 kg beträgt die empfohlene Gesamtdosis 75 Einheiten. Im Vergleich zur Anwendung bei den Erwachsenen wurde in der Zulassungsstudie eine höhere Verdünnung von 4 ml/100 E verwendet [6].

► **Tab. 2** Dosierung von IncoBoNT/A pro Drüse bei Kindern. Die Verdünnung beträgt 4 ml sterile 0,9%-ige Kochsalzlösung/100 Einheiten [3].

| Körpergewicht | Gl. parotidea, jede Seite | | Gl. submandibularis, jede Seite | | Gesamtdosis, beide Drüsen, beide Seiten |
|---------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---|
| | Dosis pro Drüse | Volumen pro Injektion | Dosis pro Drüse | Volumen pro Injektion | |
| [kg] | [Einheiten] | [ml] | [Einheiten] | [ml] | [Einheiten] |
| ≥ 12 und < 15 | 6 | 0,24 | 4 | 0,16 | 20 |
| ≥ 15 und < 19 | 9 | 0,36 | 6 | 0,24 | 30 |
| ≥ 19 und < 23 | 12 | 0,48 | 8 | 0,32 | 40 |
| ≥ 23 und < 27 | 15 | 0,60 | 10 | 0,40 | 50 |
| ≥ 27 und < 30 | 18 | 0,72 | 12 | 0,48 | 60 |
| ≥ 30 | 22,5 | 0,90 | 15 | 0,60 | 75 |



► **Abb. 2** Darstellung der Ultraschall-gestützten Injektion. Proband 1 und 2, (a) Gl. submandibularis, (b) Gl. parotidea (vgl. weitere Erläuterung im Text).

Ultraschallgestützte Injektion von IncoBoNT/A

Die Injektion von IncoBoNT/A in die Speicheldrüsen sollte unter Ultraschallkontrolle erfolgen [10]. Zum einen können Größe und Lage insbesondere der Gll. submandibulares erheblich variieren [11, 12], zum anderen ist eine Injektion in die Mundbodenmuskulatur aufgrund des Risikos einer damit provozierten Schluckstörung zu vermeiden.

Bei den allermeisten Patienten sind Nadeln in einer Länge von 1,5–2 cm Länge ausreichend und können daher auch sehr dünn sein (27–30 G). Bei Bedarf können 4 cm lange Nadeln (27 G) eingesetzt werden. Nach der Darstellung der Drüse in der Mitte des Ultraschallbildes erfolgt die Injektion mittig an der Längsseite des Linearschallkopfes (off-plane) (siehe ► **Abb. 2**).

Die Sondenpositionen und die korrespondierenden Ultraschallbilder sind in ► **Abb. 2** für die Gl. submandibularis (a) und Gl. parotidea (b) bei zwei verschiedenen Probanden (1 und 2) dargestellt. Die schwarzen gestrichelten Linien markieren den unteren bzw. hinteren Rand der Mandibula. Die Ultraschallsonde (14Mhz Linearschallkopf) wird so positioniert, dass die zu injizierende Drüse mit ihrem größten Anteil in der Mitte des Bildes zur Darstellung kommt (gestrichelte helle Linie). Im Falle der Gl. parotidea kann aufgrund

der Größe der Drüse die Gesamtdosis auf einen zusätzlichen Injektionspunkt verteilt werden. Bei der Gl. submandibularis genügt in aller Regel ein Injektionspunkt.

Die Nadel wird an der Längsseite der Sonde eingeführt. Während die Gl. parotidea regelhaft direkt hinter der Mandibula (liegt oft auch auf der Mandibula) zur Darstellung kommt, gibt es eine deutliche Varianz sowohl des Abstandes der Drüse zur Mandibula als auch der Größe der Gl. submandibularis, welche exemplarisch an den Fällen dargestellt ist (vergleiche 1a und 2a).

Besonderheiten bei Kindern

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit IncoBoNT/A sind einige Aspekte bei der Vorbereitung und dem Injektionsprozess zusätzlich zu beachten. Eine Orientierung zum Vorgehen findet sich in Box 7. Eine gute Vorbereitung mit Vorinformation aller Beteiligten ist die beste Voraussetzung für einen ruhigen und reibungslosen Behandlungsablauf. Insbesondere ein Schmerz- und Sedierungsmanagement, angepasst an die individuellen Bedürfnisse des Patienten und die Möglichkeiten des Behandlers, sollten

frühzeitig vorbereitet werden. Die Gabe eines Schmerzmittels vor der Anreise und dermale Applikation eines Lokalanästhetikums kann genügen. Bei unruhigen Kindern kann zusätzlich erwogen werden, orales Midazolam zu verabreichen oder, wenn Nutzen-Risiko-Abwägung und die Möglichkeiten vor Ort es zulassen, eine Analgosedierung oder Narkose einzusetzen. Die Einverständniserklärung der Eltern sollte schriftlich vorliegen, das Schmerzmanagement abgestimmt und über mögliche Nebenwirkungen der IncoBoNT/A-Therapie, eingesetzten Analgetika und/oder Anästhetika aufgeklärt sein.

BOX 7: BESONDERHEITEN BEI KINDERN

- Ist der Patient tagesaktuell interventionsfähig (z. B. Infekt? Hautulzera? nüchtern?)
- Einverständniserklärung der Eltern schriftlich vorliegend
- Vorinformationen an beteiligtes Pflegepersonal bzw. Eltern über den Ablauf vor der Intervention, angepasst an den Ort der Intervention (Intensivstation, Ambulanz, Normalstation)
- Sicherstellung, dass alle Arbeitsschritte und Utensilien vorbereitet sind, um einen schnellen Ablauf zu gewährleisten
- Ruhige Atmosphäre schaffen (z. B. Licht dimmen, Türschild)
- Anwesenheit der Eltern solange Kinder wach sind
- Schmerz-/Sedierungsmanagement individuell angepasst an den Patient und die Möglichkeiten des Behandlers:
 - Lokalanästhesie lokal transdermal mit Salbe/Gel und Ibuprofen oral mindestens 60 Minuten vor Injektion
 - Bei Bedarf zusätzlich Midazolam oral mind. 20 Minuten vor Injektion
 - Intravenöse Analgosedierung/Anästhesie bedenken (z. B. Lachgas/Midazolam/Ketamin/Propofol oder Kombinationen)
- Time-Out und Injektion mit lokaler Desinfektion
- Postinterventionelle Überwachung vor Ort
- Nachsorgemanagement (z. B. Wiedervorstellungstermin/ Nebenwirkungen/Ansprechpartner)

Auch ängstliche, demente oder kognitiv eingeschränkte erwachsene Patienten können vom geschilderten Vorgehen bei Kindern profitieren.

Nachsorge der Patienten und Troubleshooting

Besonders zu Therapiebeginn empfiehlt sich eine kurzfristige Kontrolle der Therapieeffekte, z. B. mit Hilfe eines wöchentlichen „Droolingtagebuches“ oder eine Evaluierung anhand des Drooling Severity and Frequency-Scores (DSFS) etwa 4 bis 6 Wochen nach der Behandlung sowie der subjektiven Patientenzufriedenheit (z. B. mittels visueller Analogskala oder Global Impression of Change-Skala) und möglicher Nebenwirkungen. Hierzu können auch fernmündliche Termine vereinbart werden, um die Einschätzung der Betroffenen oder Betreuenden (z. B. Familie/Eltern sowie pflegendes und therapeutisches Umfeld) einzuholen.

Üblicherweise erfolgt die Kontrolle der Therapieeffekte, Nebenwirkungen und Patientenzufriedenheit bei der Wiedervorstellung zur Re-Intervention nach 4 Monaten. Hier ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen auch auf die Fortführung der regelmäßigen zahnärztlichen/kieferorthopädischen Kontrolle hinzuweisen.

Nicht immer kann auf eine ortsnahe IncoBoNT/A-Behandlung zurückgegriffen werden. Insbesondere beim Wechsel von stationärer zu ambulanter Behandlung benötigen Patienten und betreuende Personen Hilfestellung.

Der Arbeitskreis Botulinumtoxin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zertifiziert Fachärztinnen und Fachärzte und hat hierfür Richtlinien zum Erwerb des Qualitätsnachweises „Qualifizierte Botulinumtoxintherapie“ aufgestellt. Unter www.ak-botulinumtoxin.de/akademie/zertifizierte-mitglieder oder über Kontaktaufnahme mit dem Sekretariat kann gegebenenfalls ein alternativer Botulinumtoxin-Behandler ortsnah gefunden werden.

Troubleshooting

Die IncoBoNT/A-Therapie ist eine sichere und nebenwirkungsarme Behandlung [4–6], sofern eine Ultraschallkontrolle erfolgt und zur Vermeidung einer versehentlichen Applikation in ein Blutgefäß eine Aspiration vor der Injektion erfolgt.

Typische in der klinischen Praxis auftretende Problemstellungen können ein unzureichender Effekt sein (vor allem zu Therapiebeginn), eine mit der Wirkung einhergehende Mundtrockenheit bzw. Xerostomie, das Auftreten oder die Verschlechterung einer schon bestehenden Schluckstörung, eine Sialadenitis oder Mucositis, die (nicht-)infektiös bedingt sein kann, oder mit dem Injektionsprozess verbundene Hämatome. Je nach Problemstellung empfehlen die Autoren in Box 8 verschiedene Herangehensweisen.

Im Studienverlauf der beiden Zulassungsstudien von IncoBoNT/A bei Erwachsenen und Kindern zeigte sich im Laufe der Behandlung über vier Injektionszyklen mit Injektionsabständen von jeweils 16 Wochen eine kontinuierliche Zunahme des Wirkeffektes [5, 6]. Im Aufklärungsgespräch mit den Patienten und ggf. Eltern sollte zu Therapiebeginn auf eine ansteigende Wirkung im Behandlungsverlauf hingewiesen werden. Ebenso sollten realistische Therapieziele ausgewählt und möglichst eine objektive Erfassung dieser umgesetzt werden. Sollte auch nach mehreren Injektionszyklen keine ausreichende Wirkung erzielt werden, so kann erwogen werden, die Behandlungsdosis zu erhöhen. Tritt im Verlauf der Therapie eine Verringerung des Ansprechens auf die Behandlung auf, so sollte ein mögliches Fortschreiten der Grunderkrankung mit Verschlechterung der Sialorrhoe in Betracht gezogen werden. Ein sekundäres Therapieversagen als Folge neutralisierender Antikörper nach alleiniger Behandlung mit IncoBoNT/A wurde bisher nicht berichtet, ist aber nicht gänzlich auszuschließen [13].

Mögliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Injektion auftreten können, sind lokale Schmerzen, Entzündungen, Parästhesien, Hämatome und/oder Blutung an den Einstichstellen. Durch den Injektionsprozess verursachter Schmerz und/oder Angst können zu vasovagalen Reaktionen führen, wie z. B. vorübergehende Hypotension, Übelkeit und Synkopen [3].

Zu den Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Wirkung von IncoBoNT/A bei Erwachsenen mit Sialorrhoe auftreten können, zählen Mundtrockenheit, Dysphagie, Parästhesien, Sprechstörung, verdickter Speichel und subjektive Geschmacksstörung [3]. Bei Kindern und Jugendlichen tritt gelegentlich Dysphagie auf. Verdickter Speichel, Mundtrockenheit, Schmerzen im Mund und Karies können ebenfalls auftreten und sollten entsprechend beachtet werden [3, 6].

BOX 8: TROUBLESHOOTING

- Unzufriedenheit bei unzureichendem Effekt
 - Mehrere Injektionszyklen mit regelmäßigen Interventionsabständen abwarten (zunehmender Wirkeffekt nach Wiederholungsbehandlung)
 - Ggf. Dosis schrittweise erhöhen (titrieren)
 - Differenz zwischen subjektivem und objektivem Wirkeffekt beachten (realistische Therapieziele transparent kommuniziert? Ggf. Erwartungshaltung anpassen bzw. Patientenperspektive/Therapieziele korrigieren)
 - Fehlinjektion ausschließen (Sonographie empfohlen)
 - Progredienz der Grunderkrankung?
 - Ein sekundäres Therapieversagen als Folge neutralisierender Antikörper wurde in der Zulassungsstudie nicht beobachtet, scheidet aber als seltene Ursache nicht vollständig aus und ist möglicherweise Präparatspezifisch.
- Xerostomie/zäher Schleim (v. a. bei Patienten mit Trachealkanülen)
 - Sekretmanagement, z. B. Trinkmenge und Mundpflege (Wundcremes, Sprays mit Dexpanthenol, Lemon-Glycerin-Sticks, etc.) erhöhen
 - Inhalation, in seltenen Fällen in Kombination mit dem Einsatz einer Hustenmaschine oder Vibrations-Weste nach gesonderter Einweisung
- Auftreten und Verschlechterung einer Schluckstörung
 - Progredienz der Grunderkrankung?
 - Veränderung einer dyskinetischen Bewegungsstörung im Rahmen der kindlichen Entwicklung und des Wachstums (z. B. Pubertät)
 - Auftreten von neuen Symptomen/Erkrankungen, die eine Schluckstörung verstärken können
 - Endoskopische Schluckdiagnostik (FEES) zum Ausschluss einer Progredienz (bei bekannter Dysphagie) oder neu aufgetretenen Schluckproblemen als Folge einer Injektion oder Diffusion von IncoBoNT/A in die Muskulatur des Mundbodens oder Pharynx
 - Übertherapie bei zu gering angespeicheltem Nahrungsbolus; neben erschwelter/reduzierter Nahrungsaufnahme kann dies auch zu (einer Zunahme von) pharyngealen Residuen führen (s. **Anamnese und Diagnostik**)
 - ggf. Reduktion der Dosis
- Sialadenitis und Mucositis (infektiös/nicht-infektiös)
 - Mundpflege intensivieren (s. o.)
 - Analgesie
 - ggf. weitere antibiotische Behandlung und HNO-fachärztliche Anbindung
- Hämatom
 - Kontrolle und
 - ggf. Pausieren einer laufenden Antikoagulation (s. geeignete/nicht geeignete Patienten), ggf. in Rücksprache mit Hämostaseologen
 - präventiv durch Kompression der Injektionsstelle bei Wiederholungsinjektion

Take Home Message

Laut Studienlage und Erfahrung der Autoren können Patienten mit chronischer Sialorrhoe von der Behandlung mit IncoBoNT/A erheblich profitieren. Die vorliegenden Informationen und Handlungsempfehlungen zur praktischen Anwendung vom Kindes- bis in das Erwachsenenalter sollen Zentren und niedergelassenen Kollegen den Zugang zur Symptomatik und ihrer Behandlung erleichtern.

Interessenkonflikte

Der Inhalt dieses Konsensus-Artikels, der in interdisziplinärer Absprache und Kooperation aller Autoren entstanden ist, wurde während drei Arbeitstreffen entwickelt. Merz Pharmaceuticals hat diese Arbeitstreffen finanziell unterstützt, darüber hinaus aber keinerlei Einfluss auf Inhalt und Gestaltung des Beitrags genommen. W. Jost ist oder war als Berater und Referent für folgende Firmen tätig: Abbvie, Bial, Desitin, Ipsen, Kyowa Kirin, Merz, Stada, UCB, Zambon. T. Bäumer erhielt Referenten- und Beraterhonorare von Kinderzentrum Pelzerhaken, Abbvie/Allergan, Ipsen Pharma, Merz Pharmazeutika. Er erhielt Forschungsgelder von: Deutsche Forschungsgemeinschaft (FG 2698) und Ipsen Pharma. A. Bevoth erhielt Berater- und Referentenhonorare von Allergan/Abbvie, Merz, Novartis. U. Birkmann erhielt Beraterhonorare von Merz Pharmaceuticals. C. Buhmann erhielt Referenten- und/oder Beraterhonorare von AbbVie, Bial, Desitin, Kyowa Kirin, Merz Pharmazeutika, STADA Pharm, TAD Pharma, UCB und Zambon. M. Grosheva erhielt Referenten- und Beraterhonorare von Merz Pharmaceuticals, MSD und Bayer Vital. O. Guntinas-Lichius erhielt Referenten- und Beraterhonorare von Merz Pharmaceuticals. U. Mlynarczyk erhielt Referenten- und Beraterhonorare von Merz Pharmaceuticals. S. Paus ist oder war als Berater und Referent für folgende Firmen tätig: Abbvie, Allergan, Bayer, Bial, Ipsen, Merz, Novartis. C. Pflug erhielt Referenten- und/oder Beraterhonorare von AbbVie, Merz Pharmaceuticals und Olympus. S. Schroeder war oder ist als Berater und Referent für folgende Firmen tätig: Allergan/Abbvie, Ipsen, Merz, Proveca. A. Steffen ist Berater für Merz Pharmaceuticals, Inspire Medical und ZOLL Respicardia. Er erhielt Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung von Intersect Medical und Clinigen. B. Wilken erhielt Referentenhonorare von Abbvie/Allergan, Takeda, Novartis, Eisai. S. Berweck erhielt Referentenhonorare von Merz Pharmaceuticals, IPSEN Pharma und Pharm Allergan und Beraterhonorare von Merz Pharmaceuticals und IPSEN Pharma.

Literatur

- [1] S2k-Leitlinie „Hypersalivation“ AWMF-Registernummer 017-075 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-075.html>
- [2] Jost WH, Bäumer T, Laskawi R, Spittau B, Steffen A, Winterholler M. Therapie der Sialorrhoe mit Botulinumtoxin ein Update. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2022; 90: accepted
- [3] Fachinformation Xeomin®, November 2021, www.fachinfo.de
- [4] Jost WH, Friedman A, Michel O, Oehlwein C, Slawek J, Bogucki A, Ochudlo S, Banach M, Pagan F, Flatau-Baqué B, Csikós J, Cairney CJ, Blitzer A. SIAXI: placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhoea. *Neurology* 2019. doi:10.1212/WNL.00000000000007368

- [5] Jost WH, Friedman A, Michel O, Oehlwein C, Slawek J, Bogucki A, Ochudlo S, Banach M, Pagan F, Flatau-Baqué B, Dorsch U, Csikós J, Blitzer A. Long-term incobotulinumtoxinA treatment for chronic sialorrhea: Efficacy and safety over 64 weeks. *Parkinsonism Rel Disord* 2020. doi:10.1016/j.parkreidis.2019.11.024
- [6] Berweck S, Bonikowski M, Kim H, Althaus M, Flatau-Baqué, Mueller D, Banach MD. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology* 2021. doi:10.1212/WNL.0000000000012573
- [7] Zeller RS, Davidson J, Lee HM, Cavanaugh PF. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 25–32
- [8] Zeller RS, Lee HM, Cavanaugh PF, Davidson J. Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 15–23
- [9] Fachinformation Sialanar®, Juni 2021 www.fachinfo.de
- [10] Steffen A, Jost W, Baumer T, Beutner D, Degenkolb-Weyers S, Groß M, Grosheva M, Hakim S, Kahl KG, Laskawi R, Lencer R, Löhler J, Meyners T, Rohrbach-Volland S, Schönweiler R, Schröder SC, Schröder S, Schröter-Morasch H, Schuster M, Steinlechner S, Urban R, Guntinas-Lichius O. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126: 853–862
- [11] Loens S, Bruggemann N, Steffen A, Baumer T. Localization of Salivary Glands for Botulinum Toxin Treatment: Ultrasound Versus Landmark Guidance. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 7: 194–208.
- [12] Scott J. Age, sex and contralateral differences in the volumes of human submandibular salivary glands. *Arch Oral Biol* 1975; 20: 885–887
- [13] Carr WW, Jain N, Sublett JW. Immunogenicity of Botulinum Toxin Formulations: Potential Therapeutic Implications. *Adv Ther* 2021. doi:10.1007/s12325-021-01882-9
- [14] Jost WH, Steffen A, Berweck S. A critical review of incobotulinumtoxinA in the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients. *Expert Rev Neurother* 2021; 21: 1059–1068
- [15] Steffen A, Rohrbach-Volland S. Functional Hypersalivation in children and adults – therapy under consideration of recent guideline. *Laryngorhinootologie* 2021; 100: 402–412

Hinweis

Dieser Artikel wurde gemäß des Erratums vom 14.6.2022 geändert.

Erratum

Bei diese Beitrag wurde die Affiliation einer Koautorin fehlerhaft angegeben. Richtig lautet diese:

Maria Grosheva

HNO-Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät, Köln, Deutschland Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Cologne, Medical Faculty, Cologne, Germany.