

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-029 Glycopyrroniumbromid

Stand: April 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Glycopyrroniumbromid

[zur symptomatischen Behandlung der schweren Sialorrhö bei Kindern ab 3 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine zugelassenen Arzneimittel.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Funktionelle Dysphagietherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2017-B-029 (Glycopyrroniumbromid)

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10.04.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	3
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	5
Systematische Reviews.....	9
Leitlinien	15
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	20
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Literatur:.....	23

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Sialorrhö durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.03.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 353 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Symptomatische Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen.

Abkürzungen:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CP	Cerebral palsy (Zerebralparese)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

Cochrane Reviews

<p>Walshe M et al., 2012 [4].</p> <p>Interventions for drooling in children with cerebral palsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>(1) To evaluate the effectiveness and safety of interventions aimed at reducing or eliminating drooling in children with cerebral palsy.</p> <p>(2) To provide the best available evidence to inform clinical practice.</p> <p>(3) To assist with future research planning.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: children/adolescents aged 0 to 18 years with a clinical diagnosis of any type of CP and all severities of drooling Intervention/Komparator: any intervention which aimed to reduce or eliminate drooling</p> <p>We made the following comparisons.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intervention versus no intervention 2. Intervention versus placebo 3. Intervention versus other intervention. <p>Endpunkte:</p> <p><i>Primary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reduction of volume of saliva produced 2. Reduction of frequency and severity of drooling 3. Client and/or carer satisfaction with intervention <p><i>Secondary outcomes</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adverse effects including increase in drooling, dysphagia, compromised medical health, compromised dental health, negative social consequences, negative psychological consequences, hospitalisation, death 2. Change in quality of life, self esteem and self-concept 3. Proxy measures of reduction in unwanted symptoms other than drooling (e.g. reduction in skin chafing, candida albicans, odour) 4. Non-compliance with intervention <p>We considered three time frames: (1) immediate change, (2) medium term change (three to 18 months) and (3) long term change (18 months +).</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): from inception to December 2010 in following data bases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); Medline via Ovid ; EMBASE; CINAHL; ERIC; Psych INFO; Web of Science; Web of Knowledge; AMED; SCOPUS; Dissertation Abstracts and Clinical trials web site und zusätzliche Handsuche.</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (5 RCTs und 1 CCT) von 9 Studien berücksichtigt, n=198

Es wurden RCTs und CCTs berücksichtigt. CCTs waren Studien folgender Definition: We defined CCTs as all trials that involved at least one test treatment aimed at improving or eliminating drooling and one control treatment; or no treatment with a non-randomised but bias free method of assigning patients to the test treatment.

Qualitätsbewertung der Studien: selection bias, performance bias, attrition bias, detection bias and reporting bias. A Risk of Bias table was completed for each study

3. Ergebnisdarstellung

Risk of Bias Bewertung:

The quality level of all the body of evidence across all interventions was rated as 'Low'.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alrefai 2009	?	?	?	-	-	?
Camp-Bruno 1989	?	?	?	-	-	-
Jongerius 2004a	?	?	-	?	-	-
Lin 2008	?	?	?	?	?	?
Mier 2000	?	?	?	-	-	?
Reid 2008	+	+	-	-	-	+

Heterogenität: There was not sufficient homogeneity in terms of participants, interventions, and outcome measures used to perform a meta analysis.

Therapie:

The included studies involved two interventions; BoNT-A and pharmaceutical interventions. (benztropine and glycopyrrolate).

Effect of Botulinum Toxin A

- Reid 2008: n=31 children with CP, BoNT-A vs. no intervention
- Alrefai 2009: n=34 children, BoNT-A vs. placebo
- Lin 2008: n=13 children with CP, BoNT-A vs. placebo
- Jongerius 2004a: n=45 children with CP, Botox® (Allergan) with scopolamine patches

Wirksamkeitsendpunkte:

It is clear that botulinum toxin does have some effect on the amount of saliva produced and on the frequency and severity of drooling. Not all children may respond to a single dose injection (Alrefai 2009; Reid 2008). All studies showed some statistically significant change for treatment groups up to 1month post injection. There is insufficient evidence to form any further conclusions.

Safety:

The adverse effects to BoNT-A reported were transient increase in drooling (Alrefai 2009), transient flu like symptoms (Jongerius 2004a), chest infection (Reid 2008) swallowing difficulties (Jongerius 2004a; Reid 2008) speech difficulties, an increase in more viscous saliva, and the onset of seizure activity (Reid 2008). Overall, 18% of the children in Alrefai 2009, 13% in Jongerius 2004a, and 29% in the study reported by Reid 2008 developed side effects. It is unclear whether all adverse effects reported were directly related to the intervention. It is unknown if the children who developed adverse effects in the Reid 2008 study included children with CP

Pharmaceutical Interventions

- Camp-Bruno 1989: n=7; benztropine vs. placebo
- Mier 2000: n=39 ,glycopyrrolate vs. placebo

Wirksamkeitsendpunkte:

Salvary flow: Camp-Bruno 1989: statistisch sign. Vorteil für Benztropin ($p < .001$) gegenüber Placebo

frequency and severity of drooling: Camp-Bruno 1989 found a statistically significant difference between both placebo and intervention in the frequency and severity of drooling immediately after intervention ($p = 0.001$).

Mier 2000 using an adaptation of Thomas-Stonell and Greenberg Scale also found a statistically significant difference between the placebo and intervention immediately after intervention ($p < 0.001$).

It is unknown how long the effects of these medications lasted in terms of reducing the quantity of saliva produced and reducing the frequency and severity of drooling.

Safety:

Mier 2000 found that 69% (25/36) children reported adverse effects while taking glycopyrrolate. The adverse effects of glycopyrrolate reported were behaviour changes involving hyperactivity and irritability. Medical side effects reported were constipation, diarrhoea, dry mouth, dehydration, urinary retention, urinary tract infection, headache, fever, drowsiness, dizziness, dilated pupils, blurred vision, facial flushing, rash, nasal congestion, vomiting, dehydration, thickened secretions (in child with tracheostomy), worsening of epilepsy.

The adverse effects of benztropine reported were behaviour changes such as irritability and listlessness. Medical side effects reported were insomnia, vomiting, dilated pupils, disorientation, facial flushing, 'glassy eyes', stomachache, and dry mouth. Hospitalisation or death was not reported as an adverse effect of any intervention.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There is insufficient evidence to evaluate the effectiveness and safety of interventions aimed at reducing or eliminating drooling in children with cerebral palsy or to provide the best available evidence to inform clinical practice.

It was not possible to reach a conclusion on the effectiveness and safety of either BoNT-A or the pharmaceutical interventions, benztropine and glycopyrrolate. There is insufficient evidence to inform clinical practice on interventions for drooling in children with CP.

Systematische Reviews

<p>Rodwell K et al., 2012 [2].</p> <p>Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to systematically review the efficacy and safety of botulinum toxin (BoNT) injections to the salivary glands to treat drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: children aged 0 to 18 years with drooling secondary to oromotor dysfunction and a diagnosis of CP, neurodevelopmental disability, or intellectual disability</p> <p>Intervention: botulinum toxin (BoNT) injections</p> <p>Komparator: nicht näher ausgeführt</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objective measures: drooling quotient and salivary weight, bib changes per day, and salivary flow rate • Subjective measures: Drooling Impact Scale, Drooling Frequency and Severity Scale (DFSS), and a visual analogue scale, which rely on caregiver's impressions of the quantity of drooling <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), EMBASE, and the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) was conducted (up to 1 October 2011). Data sources included published randomized controlled trials (RCTs) and prospective studies</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs, 11 prospective studies, n=315 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: PEDro scale: PEDro scores of up to 6 were regarded as having adequate internal validity Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines for prospective studies.</p> <p><i>Anmerkung zum Review: „Es werden nur Ergebnisse aus RCTs in der Synopse dargestellt.“</i></p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Qualitätsbewertung:

Four of the five RCTs scored 6 or more on the PEDro scale, correlating with good methodological quality;(Basciani et al, Alrefai et al, Lin et al., Reid et al.) the fifth RCT (Nordgarden et al) was terminated because of adverse events, so that intention-to-treat analysis was not possible. Two RCTs compared salivary gland BoNT injections and placebo (normal saline). 19,20 The other RCTs did not use a placebo and so blinding to treatment was not possible.17,21,22

Wirksamkeitsendpunkte:**Objective measures:**Salivary weight. 2 RCTs

- Basciani 2011: Compared with a control group (n=7), children who received the medium- or high-dose BoNT-B (n=20) exhibited a reduction in recorded salivary weight measured at 4 weeks post BoNT-B (medium dose: mean difference) 5.2 [95% CI -11.0 to 0.6]; high dose: mean difference) 6.9 [95% CI)12.7 to)1.1]).
- Lin 2008: did not report a significant result from BoNT-A. Children who received BoNT-A (n=6) had decreased salivary weight at 4 weeks post BoNT-A compared with a control group (n=7; mean difference- 0.8; 95%CI -1.5 to 0.0).

Bibs per day (1 RCT):

- Basciani 2011: children who were allocated to the medium- and high-dose BoNT-B subgroups used significantly fewer bibs per day at 4 weeks (mean difference -19.3 [95% CI -25.1 to -13.5]; high dose: mean difference -19.4 [95% CI -25.5 to -13.3])

Drooling quotient (2 RCTs):

- Nordgarden H, 2012: demonstrated a 22% reduction in the observed number of drooling episodes between follow-up and baseline (for BoNT-A);
- Alrefai A 2009: demonstrated a reduction of 10% (for BoNT-A)

subjective measures:Drooling Frequency and Severity Scale

- 3 RCTs in meta-analysis: BoNT vs. control after 4 weeks after intervention: children who received BoNT-A or -B (n=35) scored a mean difference of -3.4 (95% CI -3.9 to -2.9; p<0.001) (siehe Abb. unten)

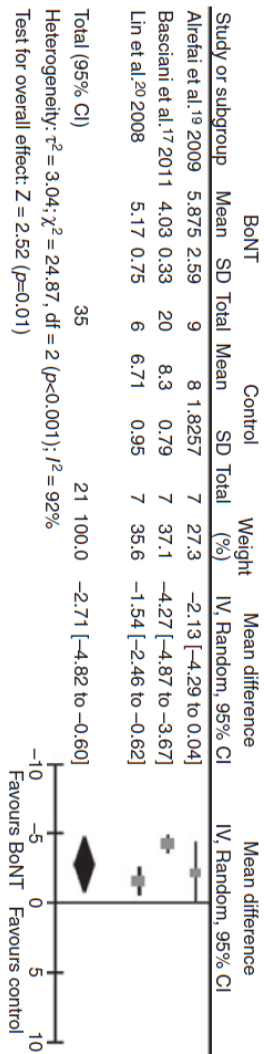


Figure 2: Meta-analysis of randomized trials of botulinum toxin to salivary gland for the treatment of drooling in cerebral palsy. Note: Basciani et al. reflects a combined score of low-, medium-, and high-dose subgroups.

Drooling Impact Scale.

- Reid et al: children who received salivary gland BoNT (n=24), compared with children in a control group (n=23), showed significant reductions in drooling (mean difference -27.5; 95% CI -35.3 to -19.6; $p < 0.001$).

Quality of life:

Nicht in RCTs gemessen

Adverse events:

The most significant reported problems were severe dysphagia, requiring hospitalization for nasogastric feeding, and pneumonia. Seven studies in total reported deterioration in feeding and swallowing with either BoNT-A or BoNT-B; this occurred mainly in

	<p>the first 2 weeks. Coughing (pooled saliva) was observed in two of 17 children in one study,²⁵ and one RCT reported a chest infection (not requiring hospitalization) in one of the 48 participants.²¹ A change in the viscosity/thickened saliva was also reported in several studies, as was xerostomia.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>BoNT is an effective, temporary treatment for sialorrhoea in children with cerebral palsy. Benefits need to be weighed against the potential for serious adverse events. More studies are needed to address the safety of BoNT and to compare BoNT with other treatment options for drooling</p>
<p>Vashishta R et al., 2013 [3].</p> <p>Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Botulinum toxin has emerged as an effective approach for the management of sialorrhoea. This study presents a critical literature review and meta-analysis to determine the impact of botulinum toxin on drooling severity in patients with sialorrhoea.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with sialorrhoea Intervention: injection of botulinum toxin into the major salivary glands Komparator: placebo Endpunkt: clinical outcome measure quantifying drooling severity at 4-week follow-up, Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE (1946 through May 2012) and Cochrane Central Register of Controlled Trials Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs (181 patients (83 placebo; 98 active))</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale: determines the quality of clinical trials based on study randomization, presence of double blinding, the description of withdrawals, and the process of randomization and blinding</p> <p><i>Hinweis zum Review: „Datenbasis ist bereits im Review von Rodwell et al 2012 (siehe oben) dargestellt.“</i></p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Datenbasis: Four studies involved children with cerebral palsy, 2 studies involved adults with Parkinson’s disease, and 1 study</p>

examined adults with ALS. One study examined adults with neuroleptic-induced sialorrhea.

Hinweis: In der Evidenzsynopse werden nur Studien für die entsprechende Patientenpopulation (Kinder und Jugendliche) dargestellt: siehe Table 1:

- Reid et al.
- Lin et al.
- Alrefai et al.
- Basciani et al.

Table 1. Summary of Studies Included in the Meta-analysis

Author (Year)	Sample Size	Mean Age, y (SD)	Patient Characteristics	Botulinum Toxin Type and Dose	Outcome Measure Analyzed	Jadad Scale Score ^a
Ondo et al (2004) ¹⁴	16	70.4 (11.4)	PD	BTX-B; 2500 U	Drooling severity and frequency score (2-9 points)	4
Reid et al (2008) ¹⁵	47	11.46 (3.33) ^b	CP, other	BTX-A; 100 U	Drooling impact scale (10-100 points)	3
Lin et al (2008) ¹⁶	13	14.2 (1.8)	CP	BTX-A; 2 U/kg	Drooling severity and frequency score (2-9 points)	2
Alrefai et al (2009) ¹⁷	16	3.75 (1.81) ^b	CP	BTX-A; 40 U ^c	Drooling severity and frequency score (2-9 points)	4
Jackson et al (2009) ¹⁸	18	65.65 (9.56) ^b	ALS	BTX-B; 2500 U	Patient assessment of drooling severity (0-100 scale)	5
Lagalla et al (2009) ¹⁹	36	71.95 (6.01) ^b	PD	BTX-B; 4000 U	Drooling severity and frequency scale (0-100 points)	4
Steinlechner et al (2010) ²⁰	8	— ^d	NIS	BTX-B; 2500 U	Drooling severity scale (1-5 points)	3
Basciani et al (2011) ²¹	27	7.83 (1.5)	CP	BTX-B; 1500 U, 3000 U, 5000 U	Drooling severity and frequency score (2-9 points)	2

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; BTX, botulinum toxin; CP, cerebral palsy; NIS, neuroleptic-induced sialorrhea; PD, Parkinson's disease; U, units; ^aJadad Scale score (0-5) determines the quality of clinical trials based on study randomization, presence of double blinding, description of withdrawals, and process of randomization and blinding.
^bCombined mean ages and standard deviations were calculated manually.
^cDosage of Dysport converted to equivalents of Botox using a ratio of 2.5:1.
^dUnable to calculate because of insufficient data reported in study.

Drooling at week 4:

Four studies examined the effects of botulinum toxin in pediatric patients: SMD of -1.84 (95% CI, -2.67 to -1.00) for children, heterogeneity (P = .05; I² = 61%)

Einzelergebnisse der Studien in der Abb. unten (Figure 3) dargestellt.

Hinweis zum Review: „Endpunkt „Drooling at week 4“ wurde mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben, was ein Grund für die Heterogenität sein könnte.“

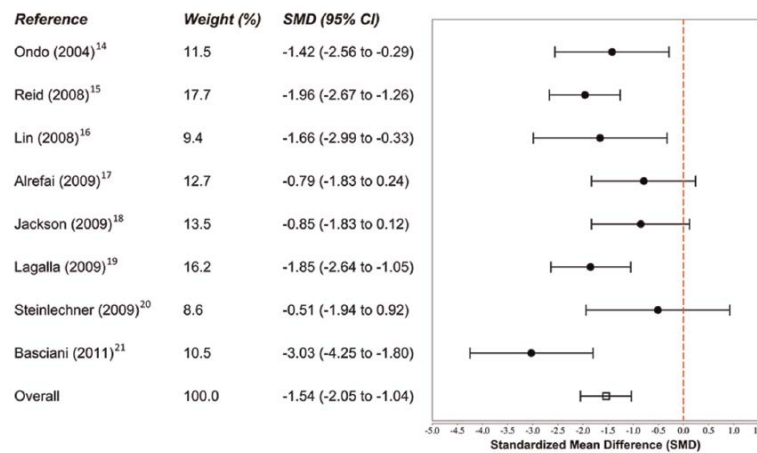


Figure 3: Forest plot of randomized, placebo-controlled trials evaluating botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. CI = confidence interval.

Adverse events:

Keine Stratifizierung nach Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen:

Reported adverse events are listed in Table 2. The most common side effects were increased saliva thickness (3.9%), dysphagia (3.3%), xerostomia or dry mouth (3.3%), and pneumonia (2.2%). There was 1 death from cardiac arrest, which the investigator and safety monitor felt was unlikely to be related to the study medication.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Botulinum toxin is a clinically effective therapy that improves drooling severity in patients with sialorrhea. Although long-term data are limited, studies to date have shown encouraging results in establishing botulinum toxin for the management of sialorrhea, with fewer adverse events than current treatment options. Future studies will need to further evaluate technique and examine dosages required to achieve optimal outcomes. Botulinum toxin should therefore be considered a safe and effective treatment for patients with sialorrhea.

Leitlinien

<p>Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2013 [1].</p> <p>Hypersalivation</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • S2k-Leitlinie. • Die Leitlinie wurde zunächst vom Erstautor nach mündlicher Absprache und informeller Konsensfindung der an der Leitlinien-Erstellung Beteiligten formuliert und dann zur weiteren Konsensfindung in einer neutral moderierten Konsensuskonferenz zwischen den am Leitlinienerstellungsprozess Beteiligten abgestimmt. • Eine Konsensuskonferenz ist notwendig, um bei gering vorhandener Evidenz Akzeptanz für eine Leitlinie zu erzeugen und die Verbreitung und Implementierung zu unterstützen. • Aufgrund des S2k-Niveaus ist die formale Benutzung von Empfehlungsgraden und Evidenzlevel nicht möglich. Eine Bewertung der jeweiligen Maßnahmen kann nur über sprachliche Mittel erfolgen. • Die Teilnehmer des Konsensusverfahrens entsprechen den Autoren der Leitlinie. • Die vorliegende Leitlinie wurde dem Ressort Leitlinien des Deutschen Berufsverbandes der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V., dem Deutschen Bundesverband für Logopädie e.V., dem Arbeitskreis Botulinumtoxin und dem Bundesverband Deutscher Nervenärzte e. V. zur Kommentierung vorgelegt und die vorgebrachten Kommentare für die Leitlinie berücksichtigt. • Gültigkeitsdauer: Gültig bis 2018 <p>LoE/GoR: wird sprachlich abgebildet.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Interessenskonflikte dokumentiert und einsehbar</p> <p><i>Kommentar zur LL: „Es handelt sich hierbei um eine S2K-Leitlinie, die nicht die methodischen Anforderungen erfüllt. Die LL wurde aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“</i></p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Therapeutische Maßnahmen</p> <p>Übungsbehandlung (Funktionelle Dysphagietherapie, FDT)</p> <p>Ist die Hypersalivation durch eine Störung der Fähigkeit des Speichelschluckens bedingt, liegt in der Regel auch eine Störung der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme vor (Dysphagie). Die frühzeitige</p>

an den pathophysiologischen Ursachen orientierte Funktionelle Dysphagietherapie (FDT)¹² berücksichtigt die gehäuft vorhandene Aspiration bei Dysphagien. Die Wirksamkeit der Funktionellen Schlucktherapie zur Verringerung des Aspirationsrisikos ist erwiesen^{13, 14}. Bei Dysphagien nach Hirnläsion ist davon auszugehen, dass durch die Therapie eine funktionelle Reorganisation des intakten motorischen Kortex stattfindet¹⁵.

Bei Kindern ist die einfachste Ursache der funktionellen Hypersalivation der ungenügende orofaziale Muskeltonus, der zum Austritt von Speichel aus dem Mund führen kann. Nach sorgfältiger interdisziplinärer Abklärung und Ausschluss organischer Störungen steht zunächst die Förderung der Wahrnehmung durch neurosensorische Stimulation im Vordergrund, um eine möglichst normale Reflexentwicklung im orofazialen Bereich zu erreichen. Ziel der weiteren Behandlung ist die Optimierung sensorischer und motorischer Fähigkeiten, des Muskeltonus mit der Kieferstellung mit der Mundöffnung, ggf. unter Einbeziehung der Myofunktionellen Therapie (MFT). Je jünger das Kind ist und je mehr die Hypersalivation ein Symptom einer gesamtkörperlichen Erkrankung ist, desto mehr fließen gesamtkörperliche Maßnahmen in die Therapie ein.

Empfehlung:

Die FDT mit ihren drei Hauptkategorien Restitution, Kompensation und Adaptation sollte grundlegender Bestandteil der Hypersalivationsbehandlung bei Erwachsenen sein. Umfang, Intensität und Auswahl der Behandlungstechniken sind im hohen Maße individuell und werden im Wesentlichen durch die Genese, das Alter und die Kooperationsfähigkeit beeinflusst.

Medikamentöse Behandlungsmaßnahmen

Die medikamentöse Therapie der Hypersalivation besteht in der Hemmung der Speichelsekretion durch anticholinerge Muscarinrezeptor-Antagonisten. Die Gabe kann systemisch, transdermal oder quasi-lokal (z.B. sublinguale Applikation von Tropfen oder Spray) erfolgen. Die Ausführungen für anticholinerge Substanzen gelten für Kinder sowie für Erwachsene, wobei die Psychopharmaka unter diesen Substanzen zumeist nur bei Erwachsenen empfohlen werden. Im internationalen Schrifttum werden zur Therapie anticholinerg wirksame Substanzen wie Atropin, Scopolamin, Ipratropium-Bromid, Glycopyrrolat, Trihexyphenidylbenzhexolhydrochlorid und Amitriptylin genannt. In Deutschland werden bislang vor allem Atropin, Scopolamin, Pirenzepin und Glycopyrrolat eingesetzt.

Empfehlung

Für den klinischen Alltag sollte sich die Indikation für die medikamentöse Therapie nach dem Verlauf und der (zu erwartenden) Dauer der Hypersalivation sowie der medizinischen Versorgungssituation im ambulanten oder stationären Umfeld richten. Unter Berücksichtigung der in Deutschland verfügbaren Substanzen und des Nebenwirkungsspektrums sollte bei akuter Hypersalivation Scopolamin in Tropfenform, transdermalem Pflaster oder zur intravenösen Gabe sowie Glycopyrrolat i. m. oder i.v. gegeben werden. Auf eine dauerhafte medikamentöse Therapie o.g. Substanzen sollte wegen des Nebenwirkungsspektrums und der möglichen langfristigen Folgen der zentral wirksamen Substanzen verzichtet werden.

Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen

Durch die intraglanduläre Injektion von Botulinumtoxin (BoNT), zumeist vom Serotyp A, in die großen Speicheldrüsen wird durch die Hemmung der cholinergen neuroglandulären Übertragung die Aktivierbarkeit der Speicheldrüsen reversibel deutlich gemindert 9, 39-45. Die Wirksamkeit von BoNT vom Serotyp B ist ebenfalls teilweise in Placebo kontrollierten Studien belegt 42- 45. Ob eine Überlegenheit zur Speicheldrüsenreduktion von BoNT vom Serotyp B gegenüber A besteht wird derzeit kontrovers diskutiert. Trotz der guten Studiendaten mit sicherer kurzfristiger Anwendung 47 scheint es jedoch eine klinisch relevante Neigung zur Antikörperbildung für den Serotyp B zu bestehen 48.

Empfehlung

Die sonographisch kontrollierte Injektion von Botulinumtoxin in die großen Speicheldrüsen kann als effektive und sichere Behandlungsform mit einer lang andauernden Speichelreduktion für ein breites Alters- und Krankheitsspektrum empfohlen werden. Aufgrund der Off-label-use-Situation sollte die Aufklärung über posttherapeutische Dysphagien, Misserfolg und ggf. wiederholte Behandlungen erfolgen, aber auch ein Regressverzicht durch den Kostenträger vor allem im ambulanten Bereich vorhanden sein.

Externe Bestrahlung der Speicheldrüsen

Der Nutzen der externen Bestrahlung ist für die Hypersalivation bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern beschrieben 56-60. Jedoch variieren die Berichte deutlich hinsichtlich der Strahlentechnik, der Feldgröße, Gesamtdosis und Fraktionierung. Selbst unter vorsichtiger Berücksichtigung der Studiendesigns scheinen die

Ansprechraten nicht streng mit der Gesamtdosis zu korrelieren, welche zwischen 7 und 44 Gray schwankt 60. Darüber hinaus gibt es Berichte über ein Wiederauftreten der Hypersalivation von 10% nach 6 Monaten 57. Eine Bestrahlung kann auch nach zuvor erfolgloser Behandlung mit Botulinumtoxin die Hypersalivation mindern bzw. postoperative Speicheldrüsenfisteln sistieren lassen 59-61, und umgekehrt kann eine postradiogene Hypersalivation durch Injektion von Botulinumtoxin reduziert werden 62. Während die grundsätzliche Wirksamkeit und lang andauernde Wirkung unbestritten sind, so sind die möglichen Strahlennebenwirkungen sowie das zu diskutierende karzinogene Potential zu berücksichtigen.

Empfehlung

Die Bestrahlung als Therapieverfahren bei Hypersalivation sollte vornehmlich bei Therapieversagen der zuvor aufgeführten Behandlungsmaßnahmen (Übungstherapie, medikamentöse Behandlung, Injektion von Botulinumtoxin, operative Maßnahmen) erwogen werden.

Quellen:

13. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S; Stroke Practice Improvement Network Investigators. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*. 2005 Sep;36(9):1972-6.
14. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 5(1):31-7.
15. Prosiegel M, Bartolome G, Biniak R, Fheodoroff K, Schlaegel W, Schröter-Morasch H, Steube D, Witte U, Saltuari U. Rehabilitation neurogener Dysphagien. In: Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 2008:908–919.
9. Ellies M, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Wilken B, Laskawi R, Hanefeld F. Successful management of drooling with botulinum toxin A in neurologically disabled children. *Neuropediatrics*. 2002 Dec;33(6):327-30.
39. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Beuche W. Botulinum toxin to reduce saliva flow: selected indications for ultrasound-guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope*. 2002 112(1):82- 6.
40. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 62(1):37-40.
41. Lim M, Mace A, Nouraei SA, Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2006 31(4):267-72.
42. Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, Piano C, Pompili M, Mascianà R, Siciliani L, Sabatelli M, Bentivoglio AR. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 26(2):313-9.
43. Wilken B, Aslami B, Backes H. Successful treatment of drooling in children with neurological disorders with botulinum toxin A or B. *Neuropediatrics*. 2008 39(4):200-4.
44. Schroeder AS, Kling T, Huss K, Borggraefe I, Koerte IK, Blaschek A, Jahn K, Heinen F, Berweck S. Botulinum toxin type A and B for the reduction of hypersalivation in children with neurological disorders: a focus on effectiveness and therapy adherence. *Neuropediatrics*. 2012 Feb;43(1):27-36.

45. Wu KP, Ke JY, Chen CY, Chen CL, Chou MY, Pei YC. Botulinum toxin type A on oral health in treating sialorrhea in children with cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Child Neurol*. 2011 (7):838-43.
46. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW. Sialorrhea/Hypersalivation. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW, Hrsg. *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Berlin Heidelberg: Springer, 2008:573-579.
47. Andersen PM, Grönberg H, Franzen L, Funegård U. External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with motor neurone disease with bulbar paresis. *J Neurol Sci*. 2001 191(1-2):111-4.
48. Borg M, Hirst F. The role of radiation therapy in the management of sialorrhea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 41(5):1113-9.
49. Neppelberg E, Haugen DF, Thorsen L, Tysnes OB. Radiotherapy reduces sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007 (12):1373-7.
50. Postma AG, Heesters M, van Laar T. Radiotherapy to the salivary glands as treatment of sialorrhea in patients with parkinsonism. *Mov Disord*. 2007 (16):2430-5.
51. Christiansen H, Wolff HA, Knauth J, Hille A, Vorwerk H, Engelke C, Rödel R, Laskawi R. Radiatio: Therapieoption bei therapierefraktärer Speichelfistel. *HNO*. 2009 57(12):1325-8.
52. Steffen A, Wollenberg B, Schönweiler R, Brüggemann N, Meyners T. Drooling nach Strahlentherapie – Botulinumtoxin als erfolgreiches Therapieverfahren. *HNO*. 2011 59(1):115-7.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Keine relevanten Quellen identifiziert.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 10.03.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Sialorrhoea] explode all trees
2	(drool or drooling):ti,ab,kw or sialorrh*:ab,kw,ti or hypersaliv*:ti,ab,kw or ptyalism:ti,ab,kw or hyperptyalism:ti,ab,kw or ptyalorrh*:ti,ab,kw or sialism*:ti,ab,kw or (saliva* next incontinen*):ti,ab,kw or (saliva* next (flow or secret*)):ti,ab,kw or salivat*:ti,ab,kw
3	MeSH descriptor: [Cerebral Palsy] explode all trees
4	(cerebral next palsy):ti
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	#5 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 10.03.2017

#	Suchfrage
1	Search sialorrhoea[MeSH Terms]
2	Search ((((((((((drool OR drooling)[Title/Abstract]) OR sialorrh*[Title/Abstract]) OR hypersaliv*[Title/Abstract]) OR ptyalism[Title/Abstract]) OR hyperptyalism[Title/Abstract]) OR ptyalorrh*[Title/Abstract]) OR sialism*[Title/Abstract]) OR "saliva* incontinen*" [Title/Abstract]) OR "saliva* (flow or secret*)" [Title/Abstract]) OR salivat*[Title/Abstract]
3	Search cerebral palsy[MeSH Terms]
4	Search cerebral palsy[Title]
5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))
7	Search "technical report"[Publication Type]
8	Search "meta analysis"[Publication Type]
9	Search systematic [sb]
10	Search #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Search #5 AND #10
12	Search #5 AND #10 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/10

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.03.2017

#	Suchfrage
1	Search sialorrhoea[MeSH Terms]
2	Search ((((((((((drool OR drooling)[Title/Abstract]) OR sialorrh*[Title/Abstract]) OR hypersaliv*[Title/Abstract]) OR ptyalism[Title/Abstract]) OR hyperptyalism[Title/Abstract]) OR ptyalorrh*[Title/Abstract]) OR sialism*[Title/Abstract]) OR "saliva* incontinen*" [Title/Abstract]) OR "saliva* (flow or secret*)" [Title/Abstract]) OR salivat*[Title/Abstract]
3	Search cerebral palsy[MeSH Terms]
4	Search cerebral palsy[Title]
5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4
6	Search (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
7	Search #5 AND #6
8	Search #5 AND #6 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2017/03/10

Literatur:

1. **Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie.** Hypersalivation [online]. Registernummer 017-075. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2013. [Zugriff: 13.03.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-075l_S2k_Hypersalivation_2013-02.pdf.
2. **Rodwell K, Edwards P, Ware RS, Boyd R.** Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(11):977-987.
3. **Vashishta R, Nguyen SA, White DR, Gillespie MB.** Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(2):191-196.
4. **Walshe M, Smith M, Pennington L.** Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2012(11):Cd008624. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008624.pub3/abstract>.