

**Aus dem Centrum für Muskulo Skeletale Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**DISSERTATION**

**Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte und  
multizentrische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit  
einer einmaligen Injektion von Botulinumtoxin A zur  
Behandlung der chronischen Plantarfasziitis**

**zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**von**

**Alice Catherine Hölscher**

**aus Göttingen**

**Gutachter/in:**

- 1. Priv.-Doz. Dr. med. R. Placzek**
- 2. Prof. Dr. med. S. Fuchs-Winkelmann**
- 3. Prof. Dr. med. J. Jerosch**

**Datum der Promotion: 30.11.2012**

**Großen Dank an meine Eltern und meinen Freund für die  
hilfreiche Unterstützung**



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 PLANTARFASZIITIS – DAS KRANKHEITSBILD .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Ätiologie.....	2
1.1.3 Pathophysiologie.....	4
1.1.4 Symptomatik und Differentialdiagnosen .....	5
1.1.5 Diagnostik.....	8
1.1.6 Therapie .....	13
1.2 BOTULINUMTOXIN .....	15
1.2.1 Geschichtlicher Überblick und historische Entwicklung .....	15
1.2.2 Wirkung und Struktur von Botulinumtoxin A .....	17
1.2.3 Botulinumtoxin A als Schmerzmedikament .....	22
1.2.4 Verfügbare Präparate.....	23
1.2.4 Die Behandlung von Ansatzendinosen mit Botulinumtoxin A.....	25
1.3 DIE HYPOTHESE.....	26
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>28</b>
2.1 PROBANDEN .....	28
2.2 METHODIK.....	31
2.2.1 Dosisfindung .....	31
2.2.2 Die Injektion von Botulinumtoxin A oder Placebo.....	33
2.2.3 Die Randomisierungsmethodik zur Bestimmung der Placebo- oder Behandlungsgruppe (ITT).....	34
2.2.4 Die Parameter zur Messung der Effizienz und Sicherheit.....	35
2.2.5 Die Visiten 1 bis 6 (Nachuntersuchungen).....	36
2.2.6 Die Analyse und Statistik der Daten .....	42
2.2.7 Zur Festlegung der Größe des Probandenkollektivs.....	44
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>46</b>
3.1 DIE ANALYSE DER PATIENTEN UND EIGENSCHAFTEN DER ERKRANKUNG .....	46
3.1.1 Die Probandenverteilung.....	46
3.1.2 Die Demographie.....	47
3.1.3 Die körperliche Untersuchung bei Aufnahme in die Studie (Visite 1).....	49
3.1.4 Die Anamneseerhebung bei der Erstuntersuchung (Visite 1) .....	50
3.1.5 Evaluierung der Schmerzintensität zu Beginn der Studie .....	51
3.1.6 Dorsalextension und Plantarflexion.....	53
3.2 DIE EVALUATION DER EFFEKTIVITÄT VON BOTULINUMTOXIN A .....	54
3.2.1 Analyse des primären Endpunkts der Studie: die Responderrate in der 6. Woche – der Bewegungsschmerz .....	54

3.2.2	<i>Veränderungen des Gerbershagen Score im Vergleich zwischen der Ausgangsuntersuchung (D0) zur Woche 18 (Visite 6)</i>	55
3.2.3	<i>Der Maximale Schmerz (Bewegungsschmerz) in den einzelnen Visiten</i>	56
3.2.4	<i>Der Ruheschmerz (Dauerschmerz) bei jeder Visite</i>	58
3.2.5	<i>Die Schmerzgrenze gemessen mit dem Algometer bei jeder Visite</i>	61
3.2.6	<i>Die Schmerzschwelle gemessen mit dem Algometer bei jeder Visite</i>	64
3.2.7	<i>Dorsalextension und Plantarflexion - das Bewegungsmaß vor und nach der Behandlung</i>	67
3.2.8	<i>Die subjektive Bewertung der Therapie - aus Sicht des Patienten und des Untersuchers</i>	69
3.2.9	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	72
3.3	<b>DIE EVALUATION DER SICHERHEIT NACH EINMALIGER INJEKTION VON BOTULINUMTOXIN A</b>	73
3.3.1	<i>Auftreten von unerwünschten Ereignissen</i>	73
3.3.2	<i>Die Vitalparameter und die Untersuchung der Muskelkraft nach der Brunner Methode</i>	76
3.3.3	<i>Zusammenfassung der Evaluation zur BoNT-A-Behandlung</i>	77
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>78</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>86</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>88</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>93</b>
7.1	<i>FRAGEBOGEN IN VISITE 1 (WOCHE 0)</i>	93
7.2	<i>SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER VISUELLEN ANALOGSKALA</i>	103
7.3	<i>GERBERSHAGEN SCORE</i>	104
7.4	<i>FRAGEBOGEN IN VISITE 6 (WOCHE 18)</i>	108
7.5	<i>SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</i>	114
7.6	<i>LEBENSLAUF</i>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>

# **1. Einleitung**

Ein besonderes Merkmal unserer Art, dem Menschen, ist der aufrechte Gang. Das Aufrichten des Rumpfes in der Evolution verbesserte die Lebensqualität beträchtlich. Die statische Verlagerung des Gewichtes auf die untere Extremität führt jedoch zu einer Mehrbelastung der Beine und Füße. Auch als Folge dieser Mehrbelastung kann es beim modernen Menschen zu chronischen Schmerzzuständen im Bereich der Fußsohle, insbesondere im Bereich der Plantaraponeurose kommen. Hierbei handelt es sich um die kräftigste Bindegewebsstruktur im unteren Fußbereich. Sie spannt das Fußgewölbe auf. Besonders beim Gang muss diese Struktur teilweise das 2-3 fache Körpergewicht bewältigen [1]. Diese Beanspruchung kann an der Ferse, genauer am Ursprung der Plantaraponeurose, dem Kalkaneus, zu dauerhaften Schmerzen führen: das Krankheitsbild, die Plantare Fasziitis (PF), ist die Folge. Durch die hohe mechanische Belastung am Ursprung der Sehne können sich an der Plantaraponeurose Knochenausziehungen sowie Kalkablagerungen bilden. Diese, radiologisch als sogenannter Fersensporn imponierende Veränderung, korreliert nicht mit dem Vorliegen einer Plantarfasziitis. Auch wenn es sich um ein vergleichsweise harmloses Krankheitsbild handelt, ist der Leidensdruck insbesondere aufgrund der schmerzhaften Einschränkung der Mobilität beim chronisch betroffenen Patienten enorm.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, ein neues Therapieverfahren zur Behandlung der Plantarfasziitis mit Botulinumtoxin A zu untersuchen. Dazu wurden vierzig Probanden mit Plantarfasziitis unter der in einer randomisierten und placebokontrollierte Multizenterstudie erfasst.

## **1.1 Plantarfasziitis – Das Krankheitsbild**

An der Ätiologie des Schmerzes an der unteren Ferse sind zusammenfassend folgende Strukturen beteiligt: die Plantarfaszie, die medialen Kalkaneus-Nerven und die Nerven des M. abductor digiti minimi [2].

### **1.1.1 Epidemiologie**

Die Plantarfasziitis (PF) ist die häufigste Ursache für subkalkaneale Schmerzen. Bei etwa 11-15% der Patienten, die sich mit entsprechender Symptomatik an den Fersen zur Behandlung vorstellen, wird eine PF diagnostiziert. Etwa 10% der amerikanischen Bevölkerung sind einmal

in ihrem Leben von der PF betroffen [3-5]. So stellen sich in den USA etwa ein bis zwei Millionen Patienten jährlich mit den Symptomen einer PF beim Arzt vor [6, 7]. Ca. 7% der älteren Bevölkerung über 65 Jahre leiden an Schmerzen an der Ferse [6]. Die PF macht etwa 10% aller Krankheitsbilder aus, die bei Laufsportlern auftreten. Auch bei Soldaten wird die PF oft diagnostiziert [8].

Bei etwa einem Drittel der Betroffenen tritt das Krankheitsbild bilateral auf. Häufig betroffen sind jüngere Patienten, vor allem Läufer, Fußballer, Tennis- und Basketballspieler oder Sportler in der Leichtathletik. Auch Personen mit hoher beruflicher Laufbelastung, wie etwa beim Militär, sind besonders betroffen [9, 10]. Eine andere Gruppe sind Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren, die leicht übergewichtig und untrainiert sind und stehenden Berufen nachgehen [3, 8, 10, 11].

### **1.1.2 Ätiologie**

Erste frühe Beschreibungen der Plantarfasziitis sahen eine Verbindung zu Geschlechtskrankheiten wie der Gonorrhoe oder Syphilis. Erst spätere medizinische Untersuchungen assoziierten die PF mit dem rheumatischen Formkreis [12].

Die Ursache der PF ist nicht vollständig geklärt. Sie gilt als eine Folge exzessiver Beanspruchungen mit multifaktorieller Genese. Die Kombination aus intrinsischen und extrinsischen Faktoren spielt bei der Entstehung eine Rolle. Entscheidender sind jedoch die Ersteren [13]. Zu den intrinsischen Risiken zählen nach randomisierten Studien: eine schnelle Gewichtszunahme über einen kurzen Zeitraum, eine Erwerbstätigkeit, die mit langem Stehen einhergeht und anatomische Abweichungen, welche neben dem Fuß auch die gesamte untere Extremität betreffen können. Dazu gehören: pes planus, pes cavus, eine Hyperpronation des Fußes oder eine eingeschränkte Dorsalextension des Sprunggelenks bzw. eine reduzierte Plantarflexion. Ursachen können auch eine Verkürzung der Achillessehne (bei 78% der Patienten) oder plantare knorpelige Ausläufer des Kalkaneus [8, 14, 15] sein. Weiter proximal können eine übermäßige femorale Anteversion, eine laterale tibiale Torsion evtl. auch eine Längendiskrepanz der Beine als prädisponierende Faktoren gelten [11].

In einer Fall-Kontroll-Studie zur Entwicklung einer PF wurde eine eingeschränkte Dorsalflexion unter 10° als prädisponierender Faktor bestätigt [3].

Die Tatsache, dass Übergewicht ein entscheidender Risikofaktor ist, belegten Özdemir et al. in einer Untersuchung zur Relation zwischen PF und BMI (Body mass index). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied: Probanden mit PF hatten einen durchschnittlichen BMI von 28 kg/m<sup>2</sup>,



während die Kontrollgruppe einen Durchschnittsindex von 25 kg/m<sup>2</sup> aufwies [16]. Ein erhöhtes Risiko besteht definitiv für Probanden mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> [17].

Man vermutet, dass ursächliche Kollagendegenerationen von einer genetischen Komponente abhängig sind, wie etwa dem ABO Blutgruppensystem. Die detaillierten Zusammenhänge bedürfen jedoch noch genauerer Betrachtungen [13, 18].

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die PF mit einer übermäßigen Pronation des Fußes assoziiert ist, welche auf Dauer einen biomechanischen Stress auf die Faszie ausübt [11, 19]. Manche Autoren sehen die PF als Folge einer periostealen Entzündung des Kalkaneus [20].

Extrinsische Bedingungen bei Athleten können Trainingsfehler sein: sportliche Aktivität auf ungeeignetem Boden, nicht adäquates oder zu verschlissenes Schuhwerk [8, 19, 21]. Dazu gehören auch Nerven-einklemmungen am Fuß, ein zu kompakter M. triceps surae, eine Atrophie des Ballenfettgewebes und sich wiederholende Mikrotraumen. In Tierstudien konnte eine deutliche Assoziation zwischen mechanischer Überanstrengung und einer Degeneration von Sehnen gezeigt werden. Die „Überbelastung“ allein scheint jedoch im Tiermodell nicht für Schäden an Sehnen und Faszien verantwortlich zu sein. So spielen auch vaskuläre Schäden und hypoxische sowie metabolische Störungen bei der Entstehung der Degeneration eine Rolle. Im Tiermodell lässt sich der Zusammenhang zwischen einer Sehnen-Minderperfusion mit beschleunigter Degeneration und resultierender Spontanruptur der betroffenen Sehne belegen. Auch freie Radikale oder eine Hyperthermie, die bei sportlicher Belastung entstehen, können degenerative Prozesse in Gang setzen. Bei circa 85% der Fälle bleibt die Ursache jedoch ungeklärt [3, 8, 9, 11, 13, 19, 22, 23].

Im Falle anatomischer Abweichungen oder biomechanisch unphysiologischer Bewegungsmuster kann es dauerhaft zu Zerrungen an der Plantaraponeurose beziehungsweise zu wiederkehrenden Mikrotraumen kommen. Der Plantarfaszie kommt eine wesentliche, ausgleichende und stabilisierende Funktion zur Kompensation der Belastungen am Fußbogen zu. Die Insertionsstelle der Plantarfaszie ist biomechanisch am stärksten mit Spannung belastet [24]. Besonders abrupte Bewegungen, d.h. ein schnelles Aufkommen und Abheben des Fußes wie es bei Athleten der Fall ist, kann eine zu große Spannung auf die Plantaraponeurose bewirken [25]. Als wesentliche Ursache der PF wird eine kumulative Traktion beschrieben [9, 26], als deren Folge sich eine lokal begrenzte perifasziale Entzündung entwickelt [27].

Klinisch manifestiert sich die Plantarfasziitis als klassische Ansatzentendinose des proximalen Ursprungs der Plantaraponeurose am medialen Kalkaneus.

### 1.1.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie ist nicht eindeutig geklärt, dennoch ist bekannt, dass bei der Entstehung der PF ein Rückgang der Vaskularisation stattfindet und sich die Funktion der Nozizeptoren verändert. Des Weiteren konnte eine Verdickung der Plantaraponeurose speziell am proximalen Ursprung gezeigt werden [28]. Özdemir et al. haben in ihren Untersuchungen zur PF eine durchschnittliche Faszienstärke von 2.9 mm bei chronisch entzündeten Faszien gemessen. Die kontralaterale schmerzfreie Plantarfaszie hingegen wies eine durchschnittliche Stärke von 2.2 mm auf. Bei der Kontrollgruppe, die nicht von einer Plantarfasziitis betroffen war, stellten sie eine Faszienstärke von durchschnittlich 2.5 mm fest. Es besteht folglich ein signifikanter Unterschied zwischen der Faszienstärke einer von einer PF betroffenen und einer normalen Plantaraponeurose ( $p=0.009$  und  $0.0001$ ) [16]. Andere Quellen beschreiben eine gemessene Schichtdicke bei der PF von 5 mm bis zu 15 mm [8, 17]. Auch Berkowitz et al. beschäftigten sich in einer MR-Studie mit der veränderten Dicke der PF. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die maximale Schichtdicke innerhalb eines Abstands von 5 cm vom Ursprung am Kalkaneus entfernt über dem M. flexoris digitorum brevis festzustellen war [29].

Andere Untersuchungen mittels MRT zeigten zwischen der Plantarfaszie und den angrenzenden Muskeln, die mit dem Kalkaneus verbunden sind, eine subkutane perifasziale und interfasziale Ödembildung [30, 31].

Im Rahmen chirurgischer Eingriffe zur Entlastung der PF wurden Biopsien für mikroskopische Untersuchungen entnommen. Histopathologisch ließ sich dabei kein eindeutiges Bild festhalten, welches pathognomisch für eine PF ist. Dennoch zeigten sich pathologische Auffälligkeiten: in einigen Fällen waren Areale von granulomatösem Gewebe erkennbar. Es wurden zudem fibroblastische Proliferationen der Plantaraponeurose beobachtet [8, 30]. Außerdem werden verschiedene Degenerationszeichen der Kollagenfasern, wie etwa eine chondroide Metaplasie, eine verstärkte mukoide Grundstruktur, eine angiofibroblastische Hyperplasie und Matrix-Kalzifikationen beschrieben [13, 20].

Eindeutige Hinweise für eine chronische Entzündung lassen sich nicht finden, wie etwa eine vermehrte polymorphkernige Leukozyteneinlagerung, Makrophagen, Lymphozyten sowie Plasmazellen, eine Gefäßproliferation oder eine Gewebsfibrose [13, 20]. Demnach scheint eine klassische Entzündung als Ursache des Krankheitsbildes wenig wahrscheinlich. Diejenigen Autoren, die eine Entzündung als pathologische Ursache für die PF annehmen, weisen auf eine dichte, fibröse Gewebsstruktur hin [20], wobei eine photomikroskopische Darstellung einer histologisch sichtbaren Entzündung nicht gelingt. Da die degenerativen, nicht-entzündlichen

Veränderungen eher den histologischen Befunden bei chronischen Tendinosen gleichen als einem inflammativem Prozess [13, 20], muss bei der PF folglich von einer Degeneration der Plantaraponeurose ausgegangen werden. Dennoch ist ein entzündlicher Prozess als Ursache für die Plantarfasziitis letztlich nicht auszuschließen.

Besonders der faserknorpelige Übergang zum Kalkaneus ist anfällig für diese degenerative Entwicklung. Diese Prozesse kann man in ähnlicher Weise in den Anfangsstadien einer Osteoarthritis finden, welche mit degenerativen Veränderungen der Sehnenansätze einhergehen. Kommt es zur Ossifikation dieses Ansatzbereiches, kann dies zu einem radiologisch darstellbaren Fersensporn führen. Er entsteht dabei am Faszienursprung als Faserknorpel aus einer intramembranösen und chondralen Ossifikation, die im Verlauf langsam verknöchert. Diese Faserknorpelumverteilung lässt darauf schließen, dass der Fersensporn nicht unbedingt die Folge eines enormen Zugs auf die Faszie ist, aber eine Antwort auf Spannung am Faszienursprung sein kann. Es wird angenommen, dass der Sporn sich zur Verstärkung als Reaktion auf die Beanspruchung an den Fersen entwickelt. Prädisponierende Faktoren für die Entstehung des Fersensporn sind Alter und Übergewicht. Eine Korrelation zu einer Schmerzsymptomatik im Sinne der Plantarfasziitis besteht hierbei nicht [13].

Da ein dauerhafter Zug auf die Plantaraponeurose zu mikroskopisch sichtbaren, kleinen Rissen führt, werden wahrscheinlich entzündliche Heilungsprozesse initiiert. Diese Heilungsprozesse werden unterbrochen, wenn es zu wiederholten, belastungsbedingten Mikrotraumata kommt und daraus resultiert eine dauerhafte, chronische Entzündung. Bezüglich dieser Pathogenese wird die Plantarfasziitis von verschiedenen Autoren zu den Tendinosen und Insertiden gezählt [13]. Es ist unklar, ob das Ausbleiben einer akuten Entzündung die Folge der ständigen und schließlich chronischen Inflammation zu sehen ist, und ob die degenerativen Prozesse anschließend oder zeitgleich d.h. nebeneinander stattfinden [13].

#### **1.1.4 Symptomatik und Differentialdiagnosen**

Die Plantarfasziitis gilt als die häufigste Ursache des plantaren Fersenschmerzes. Die Betroffenen beschreiben typischerweise einen allmählichen Beginn der Schmerzen und keine Assoziation zu einem traumatischen Ereignis. Wie Untersuchungen belegen, ist die maximale Spannung und der größte fokale Schmerz über dem medialen Prozessus tuberkuli des Kalkaneus lokalisiert, d.h. am Ursprung der PF und etwa 1 cm distal davon. Der Schmerz kann sich longitudinal über den Fußbogen ausbreiten [8, 10, 11, 22, 27]. Es werden aber auch Schmerzen

lateral und am plantaren hinteren Teil das Kalkaneus angegeben. Manche Patienten beschrieben auch einen ausgeprägten Schmerz über dem zentralen Teil der Plantarfaszie [19]. Die PF manifestiert sich mit Abwehrspannung am medialen Kalkaneus und mit brennendem, pochenden oder stechendem Schmerzcharakter, der sich unbehandelt langsam verstärkt und sogar chronisch werden kann. Die Schmerzintensität ist variabel, der Bewegungsschmerz dominiert. Der Schmerz tritt besonders häufig bei Bewegungen unter Gewichtsbelastung auf, die in Zusammenhang mit einer erzwungenen Dorsalflexion der Zehen und einer Streckung der Aponeurose stehen. Ein Schmerzmaximum kann beim Treppensteigen und beim Zehenspitzenengang vorliegen. Oftmals korreliert eine Zunahme der Schmerzintensität mit einer Zunahme der Häufigkeit und/ oder der Intensität physischer Aktivitäten. Eine Parästhesie ist nicht typisch [2, 4, 11, 19, 26].

**Abbildung 1: Die Lokalisation des Schmerzpunktes bei Plantarfasziitis {Quelle: Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen, Band 2 Rumpf, Eingeweide, untere Extremitäten; R. Putz und R. Pabst; Urban & Fischer 2000; Seite 376; modifiziert mit rotem Punkt}[32]**



Des Weiteren werden ein morgendliches Auftreten von Schmerzen und Morgensteifigkeit bzw. Schmerzen nach langer Inaktivität („start-up pain“ oder „first-step pain“) beschrieben [33]. Die Symptomatik manifestiert sich besonders nach anfänglicher Belastung, wie z.B. nach kurzem Treppensteigen und kann sich nach 30 bis 45 Minuten Aufwärmphase reduzieren oder vollständig verschwinden. Aber auch eine Verschlechterung und Schmerzzunahme, besonders nach länger andauernder Gewichtsbelastung oder nach Ruhephasen sind möglich [2, 8, 10, 19, 28].

Besonders trainierte Läufer sind in der Lage, anfangs die Unannehmlichkeiten beim Laufen unter Fortsetzung der Belastung zu kompensieren, so dass sie ihren Lauf zu Ende führen können. Diesbezüglich wird häufig ein Nachziehen der Ferse und ein hinkendes Gangbild berichtet. Gelegentlich geben die Betroffenen an, dass bevor der Schmerz aufgetreten ist, sie ihr sportliches Training wie Joggen oder Walking intensiviert haben, neue Sportschuhe benutzt oder auf anderem Untergrund trainierten.

Im weiteren Verlauf schreitet die Schmerzsymptomatik oftmals so weit voran, dass jegliche Gewichtsbeanspruchungen am Fuß als schmerzhaft empfunden werden.

Wenn beim Laufen oder Springen akut Schmerzen auftreten, sollte ein akutes Geschehen wie eine komplette oder partielle Ruptur der Plantaraponeurose ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch zur PF wäre dabei eine akute, starke und begrenzte Schwellung zu erwarten [2, 8].

Als weitere Differentialdiagnosen sind, besonders im Falle eines beidseitigen Auftretens, systemische Erkrankungen zu bedenken: so sollten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie z.B. ein systemischer Lupus, eine ankolysierende Spondylarthritis (M. Bechterew) oder ein Reiter-Syndrom ausgeschlossen werden. Des Weiteren kann sich hinter den Beschwerden auch eine Gichtarthropathie verbergen. Erste Hinweise auf eine derartige Systemerkrankung liefern eine genaue Anamneseerhebung und eine klinische Untersuchung. Ihr Ausschluss kann häufig durch eine geeignete laborchemische Blutanalyse erfolgen. Besondere Beachtung verdient dabei ein nächtliches Schmerzauftreten [8, 11, 29].

Bei Schmerzen, die hauptsächlich hinter dem medialen Kalkaneustuberkel auftreten oder bei Kompressionserscheinungen, die von lateral nach medial auf den Kalkaneus wirken, ist differentialdiagnostisch an eine Stressfraktur, eine Periostitis oder ein plantares Nervenkompressionssyndrom zu denken. Ob dabei die Kompression des Nervens für den M. abductor digiti quinti - eng am medialen Kalkaneusrand verlaufend - einen plantaren Fersenschmerz verursacht, wird diskutiert [2].

Ein mögliches Tarsaltunnelsyndrom äußert sich als brennender Schmerz, der plantar bis in die Zehen ausstrahlt. Es ist von Kausalgien, Hypästhesien sowie motorischen und sensiblen Ausfällen begleitet. Dieser Schmerz tritt in der Ruhephase auf. Weil er beginnt, wenn man eine Bewegung abbricht, wird oft der Begriff „afterburn“ genannt [26]. Gegebenenfalls ist ein neurologischer Status des Fußes mittels Elektromyographie zu erwägen.

Bei älteren Patienten ist auch eine vaskuläre Insuffizienz in Betracht ziehen, welche zu einer brennenden Schmerzempfindung bei Bewegung führen kann [2, 8, 11].

Eine Zusammenfassung möglicher Differentialdiagnosen ist in Tabelle 1 aufgelistet.

**Tabelle 1: Differentialdiagnosen der Plantarfasziitis**

Neurologische Schädigungen	Tarsal-Tunnel-Syndrom, Neuropathien, Lumbal-spinale Störungen, Nerveneinklemmungen
Konchenläsionen	Kalkaneus Stressfraktur, Osteomyelitis, Arthritis, entzündete Athropathien, Morbus Paget
Störungen der Weichteile	Ruptur der Fascia Plantaris, Achillestendinitis, Fettgewebsatrophie, retrocalcaneale Bursitis
Andere	Tumoren, Vaskuläre Insuffizienzen, Osteomalazien, Sichelzellenkrankheit, metabolische Störungen

### 1.1.5 Diagnostik

Die Plantarfasziitis wurde erstmals 1812 von Wood beschrieben, allerdings stufte er das Krankheitsbild an der Ferse als eine Entzündung des Kalkaneustuberkels ein und vermutete einen Zusammenhang zur Tuberkulose [34]. Synonym werden in der Literatur die Bezeichnungen: Fersensporn-Syndrom, Syndrom der schmerzenden Ferse, Läuferferse, subkalkanealer Schmerz, Calcaneodynia, kalkaneale Periostitis oder auch Verstauchung des mediale Fußbogens verwendet [5, 9].

Zur Diagnosestellung kommt der Krankheitsgeschichte und der klinischen Symptomatik eine entscheidende Bedeutung zu. Hierbei stehen die Spannungsbereiche an der Ferse im Vordergrund [20, 26].

Der charakteristische Schmerz nach den ersten Schritten am Morgen („first-step pain“) weist auf eine Beteiligung der Faszie hin. Oftmals ist eine Abwehrspannung über dem medialen Tuberkel des Kalkaneus und im Verlauf des Nerven, der an der distalen Seite des M. abductor hallucis liegt, zu beobachten. Differentialdiagnosen sind auszuschließen.

Häufig werden Schmerzen an der Ferse in Ruhephasen beklagt, welche sich unter Bewegung verschlechtern. Der Schmerz fange sofort nach Gewichtbelastung an und höre dann nicht mehr

auf. Je nach Dauer der Beanspruchung erholt sich die Ferse nach etwa 15-20 Minuten wieder und der Schmerz lässt nach [8, 26]. Die entscheidenden Punkte zur Diagnosestellung sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Stellung der Diagnose nach klassischen Symptomen [35]**

Schmerz hauptsächlich morgens oder beim Stehen nach längerer Inaktivität („first-step pain“) und bei Gewichtsbelastung, Laufen und beim Springen
Druckschmerz im typischen Bereich der Insertion der PA am Kalkaneus
Ruheschmerz mit der Lokalisation am Kalkaneus mit Ausstrahlung über die Fußsohle

Anders als die Wortendung „-itis“ erwarten lässt, finden sich keine klassischen Entzündungszeichen und ebenso keine korrelierenden Laborparameter. Zu diagnostizieren ist gegebenenfalls eine Schwellung sowie Schmerz, aber keine Rötung, Überwärmung oder Funktionsausfall [20]. In der elektromyographischen Diagnostik oder Testung der Nervenleitung zeigen sich zumeist keine positiven Befunde, es sei denn, es handelt sich um ein weit fortgeschrittenes Stadium. In seltenen Fällen lassen sich anatomische Abweichungen bezüglich des M. abductor hallucis oder des M. abductor digiti minimi darstellen [26].

Unter Dorsalextension der Zehengrundgelenke D I bis V lässt sich beim Gesunden der mediale Rand der Plantarfaszie palpieren. Bei Vorliegen einer PF zeigt sich dieser Teil aufgrund der Schwellung weniger prägnant und ist somit eingeschränkt palpabel, insbesondere im Vergleich zur nicht betroffenen Seite [26]. Bei vielen Patienten zeigt sich eine eingeschränkte Dorsalextension. Neben eines Berührungsschmerzes und einer Druckempfindlichkeit bei der Palpation, lässt sich im Bereich der Ferse proximal-medial die Plantarfaszie als straffes Band tasten [2, 10]. Die Untersuchung der Konfiguration des Fußgewölbes erfolgt üblicherweise unter Gewichtsbelastung d.h. im Stehen. Begleitende Befunde wie etwa ein rigider Cavus oder eine extreme Pronation der Ferse müssen differenziert werden. Bei passivem Dehnen der Plantarfaszie durch den Untersucher oder beim Zehenstand ist eine Zunahme der Schmerzen zu erwarten [2].

Die Diagnosestellung erfolgt üblicherweise anhand des klinischen Befundes. Bildgebende Verfahren spielen nur zum Ausschluss von Differentialdiagnosen oder bei klinischen

Besonderheiten etwa zur Verlaufsbeobachtung bei Leistungssportlern oder im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen eine Rolle [2, 36].

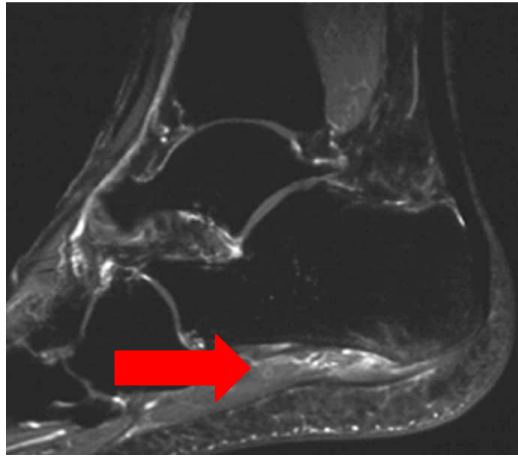
In der lateralen Röntgenaufnahme (Rückfuß seitlich) lassen sich neben einem begleitenden, nicht mit der Schmerzsymptomatik korrelierendem, knöchernen Fersensporn auch seltenere Befunde wie Stressfrakturen, Kalkaneuszysten, Nekroseareale etc. darstellen. Das konventionelle Röntgenbild zeigt bei der Plantarfasziitis aber typischerweise einen unauffälligen Befund [2].

Im Rahmen der Ultraschalldiagnostik als typische Option zur Untersuchung von Weichteilen werden positive Befunde für 60% bis 98% der Fälle beschrieben, wobei die Rate der falsch-positiven Befunde nicht evaluiert wurde [8]. Im Vergleich zur ebenfalls gut Weichteile darstellenden Magnet Resonanz Tomographie (MRT) ist die Sonographie schneller, kostengünstiger und sehr viel besser verfügbar [36, 37]. In der sonographischen Darstellung erscheint die nicht betroffene Plantaraponeurose mit homogener Echogenität und internen, linearen Verbindungen. Eine Differenzierung zur echoreichen superfaszialen Fettschicht und dem plantaren Kalkaneus ist gut möglich. Bei Vorliegen einer Plantarfasziitis zeigt sich die Echogenität akzentuierter. Auch tendinosen-typische Veränderungen wie echoarme Areale, Strukturverdickungen, eine perifasziale Flüssigkeitsansammlungen und/ oder gegebenenfalls ossifizierende Areale sind erkennbar [36, 37]. In der Farbdoppler-Ultraschalldarstellung kann als frühes Zeichen eine gesteigerte Perfusion zur Darstellung kommen [8].

Hinsichtlich der Strukturverdickung beschreiben Wearing et al. einen signifikanten Unterschied zwischen betroffener und nicht betroffener Plantarfaszie mit einer Dickenzunahme um 48 % für die betroffene Seite [37]. Gibbon et al. konnten in einer Studie zur sonographischen Darstellung bei 4% der idiopathischen Plantarfaszitiden ossäre Erosionen am Kalkaneus feststellen. Sie ordneten diese als Vorstufen für eine systemische rheumatische Erkrankung oder Spondyloarthropathie ein [38]. Sabir et al. konnten zur Diagnostik der Plantarfasziitis in einer vergleichenden Studie zwischen Sonographie und MRT festhalten, dass der Ultraschall sensitiver (55%) ist als die Darstellung im MRT. Als diagnostische Parameter für eine Plantarfasziitis galten für das Arbeitsteam, wie für viele andere Arbeitsgruppen folgende Kriterien: eine Dicke von über 4 mm mit reduzierter Echogenität, eine unscharfe Begrenzung der distalen Fasziengrenzen und /oder der antero-inferioren Kalkaneusgrenze [36].



**Abbildung 2: MRT bei Plantarfasziitis: Es zeigt sich eine deutliche Signalverstärkung im Sinne einer chronischen Entzündungsreaktion (siehe Pfeil) {Quelle: Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin, Dr. Richard Placzek, Uni-Med Science 2006, Seite 94} [39]**



Das MRT erlaubt eine gute multiplanare Visualisierung der Plantarfaszie und der begleitenden Weichteile mit sehr guter Kontrastauflösung. Als Normbefund zeigt sich die Plantaraponeurose als homogenes Signal. Bei Vorliegen einer Plantarfasziitis zeigt sich auch im MRT eine Verdickung, die in der T2-Wichtung mit einer Signalanhebung einhergeht (Abbildung 2: MRT bei Plantarfasziitis: Es zeigt sich eine deutliche Signalverstärkung im Sinne einer chronischen Entzündungsreaktion). Darüber hinaus sind Ödeme im betroffenen Areal erkennbar. Bei Gabe von Kontrastmittel (KM) zeigt das angrenzende subkutane Gewebe und die Insertion der Plantarfaszie am Kalkaneus eine deutliche KM-Anreicherung (Enhancement) [8].

Nicht selten haben chronisch betroffene Patienten schon unterschiedliche Therapieformen ausprobiert und mehrfache Arztwechsel vollzogen. Im Falle erfolgloser Therapieversuche wird gelegentlich auch therapeutischerseits der Verdacht auf eine psychosomatische Störung und/oder auf das Begehren eines sekundären Krankheitsgewinnes geäußert [26].

Eine allgemeine Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines knöchernen Fersenspornes bzw. eines kalkanealen Osteophyten und dem Krankheitsbild der Plantarfasziitis kann nicht belegt werden. Nach Ayub et al. lässt sich der Fersensporn bei 15% bis 20% der gesunden Bevölkerung nachweisen. Bei vielen Probanden mit Plantarfasziitis hingegen ist er gar nicht vorhanden [11]. Auch Cornwall et al. zitieren eine radiologische Studie bei der von 1000 Probanden 13,2% von einem Fersensporn betroffen waren, unter ihnen klagten aber nur 39% über einen Schmerzreiz an der Ferse [19]. Da es sich um einen knöchernen Fortsatz des plantaren Kalkaneus handelt, ist

zudem eine andere anatomische Schicht betroffen, als die aus der die Plantarfaszie hervorgeht [11]. Klinisch wird der Fersensporn als eine zufällige Zusatzdiagnose eingeschätzt und ein ursächlicher Zusammenhang mit der Schmerzsymptomatik nicht angenommen [18]. Andere Autoren wiederum kamen zu der Schlussfolgerung, dass ein signifikanter Unterschied zwischen dem Vorliegen eines Fersensorns und einer Plantarfasziitis bestehe ( $p < 0.001$ ). So diagnostizierten Onuba et al. bei 21 von 30 Probanden (70%) mit Plantarfasziitis einen Fersensporn. In der Kontrollgruppe, 25 Probanden ohne Schmerzsymptomatik, lag nur bei 4 von 50 Fersen (8%) ein Fersensporn vor [12].

Als symptomatisch wird dabei die vertikale d.h. gewichtstragende Ausrichtung des Fersenspornes angesehen, wohingegen die horizontale Ausrichtung als asymptomatisch gilt. Schmerzen in der waagrechten Ebene sind in den meisten Fällen als eine Folgeerscheinung im Sinne einer Faszidengeneration, d.h. als physiologischer Alterungsprozess zu interpretieren. Diesbezüglich sei eine chirurgische Abtragung nicht indiziert [2].

Ähnlich den Insertiden, d.h. den Entzündungen am Ansatzpunkt der Sehnen, findet sich mikroskopisch neben den Degenerationen auch eine perifokale Entzündungsreaktion im sogenannten Paratenon. Anatomische Untersuchungen konnten jedoch ein solches Paratenon im Bereich der Plantaraponeurose nicht belegen [13].

Bestehen die Symptome der Plantarfasziitis länger als 3-4 Monate, spricht man von einem chronischen Verlauf. In diesen Fällen ist eine exakte Prognose kaum möglich. Cole et al. postulierten, dass etwa 80 % der konservativ behandelten Probanden nach vier Jahren vollkommen schmerzfrei waren [4]. Eine Besserung sei hierbei nur langsam und allmählich eingetreten, so dass erste Anzeichen auf Genesung erst nach einem Jahr erkennbar wurden [2, 8]. De Maio et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen dem frühen Therapiebeginn und der Heilungsrate [14]. Insbesondere bei Laufsportlern, die die Symptome der Plantarfasziitis ignorierten, weitertrainierten ohne sich therapieren zu lassen, zeigten die späteren therapeutische Maßnahmen nur eine unzureichende Wirkung [2]. Ein erhöhtes Risiko für eine Persistenz der Symptome nach konservativen Behandlungen besteht vor allem bei Übergewichtigen, bei Patienten, die bilateral betroffen sind und bei spätem Therapiebeginn d.h. erst nach 6 monatlichem Bestehen der Schmerzen [7].

## 1.1.6 Therapie

### 1.1.6.1 Konventionelle Therapien

Über Jahrzehnte haben sich verschiedene Therapieformen für die Plantarfasziitis etabliert. Die Therapie ist primär konservativ. Zur nicht-operativen Behandlung werden im Wesentlichen drei Ansätze verfolgt:

- die Reduzierung des Schmerzes und der Entzündung
- die Verminderung des Stresses auf das Gewebe
- die Wiederherstellung der Muskelkraft und der Beweglichkeit der betroffenen Strukturen [19].

Neben Einschränkungen sportlicher, aber auch alltäglicher Aktivitäten werden Fehlstellungen des Fußes ausgeglichen. So kann etwa ein pes planus oder cavus eine mögliche Ursache für eine Degeneration der Plantaraponeurose darstellen. Darüber hinaus müssen bei Athleten Trainingsmethoden überprüft und verbessert werden: etwa die Bodenverhältnisse, auf denen trainiert wird, verwendetes Schuhwerk, die Geschwindigkeit und die Trainingsdauer. Alternative sportliche Aktivitäten wie Schwimmen und Fahrradfahren sind empfehlenswert [2, 11].

Die meisten konservativen Behandlungsprotokolle beinhalten als initiale Behandlungsmaßnahmen das Spektrum der physikalischen Medizin wie etwa die Kryotherapie, verschiedene Massagetechniken, Elektrotherapie, oder Ultraschallanwendungen. Weite Verbreitung hat die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) gefunden. Ogden et al. konnten in ihrer Meta-Analyse mit 840 Probanden nachweisen, dass etwa 88% der Probanden einen guten bis sehr guten Effekt in der ESWT Therapie sahen [28]. Buchbinder et al. unterstützen die ESWT Behandlung nicht [40].

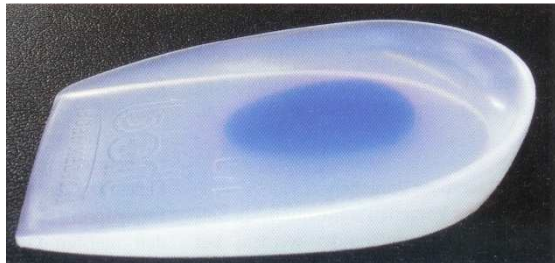
Kell postulierte eine Chiropraktik, da er die Ursache in einer Subluxation des Kalkaneus sah [41]. Akupunktur ist eine weitere Therapieoption [5].

Als medikamentöse Therapie hat sich im klinischen Gebrauch die Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) etabliert, wenngleich anhand der gegenwärtigen Studienlage die Effektivität dieser Maßnahmen nach den Kriterien der Evidenz basierten Medizin nicht belegt ist [4, 11]. Während einige Autoren eine Wirkdauer von etwa zwei bis drei Wochen beschrieben [2], berichten andere Autoren eine Verbesserung des klinischen Verlaufes nach 6 Wochen [8]. Beispielsweise konnten Wolgin et al. bei 39 (76%) von 51 Patienten mit NSAID ein gutes

Ergebnis belegen [33]. Die Arbeitsgruppe um Williams et al. hingegen sah keinen signifikanten Effekt von NSAID bei Schmerzen aufgrund der PF [42].

Zur Verminderung des Stresses auf das Gewebe kommen als weitere konservative Therapiemöglichkeiten viskoelastische Einlagen oder Fersenschalen zur Unterstützung einer gesunden Fußstellung in Frage. Sie dienen zur Unterpolsterung der Ferse mit Aussparung der schmerzenden Ursprungsstelle zur Entlastung des Ansatzes der Aponeurosis plantaris. Andere Maßnahmen zur Ruhigstellung sind Schienen zur Nacht oder für tagsüber. Auch Verbände sollen helfen, den Fuß in eine neutrale Stellung zu bringen und in einer leichten Dorsalextension zu halten. Die Ergebnisse dieser Therapien sind unterschiedlich bewertet worden [2, 8, 9, 11, 14, 43, 44].

**Abbildung 3: Silikoneinlage für den täglichen Gebrauch.**



**Abbildung 4: Nachtschiene als Behandlungsmöglichkeit der Plantarfasziitis. {Quelle: Fuß & Sprunggelenk und Sport; V. Valderrabano et al., Deutscher Ärzte-Verlag 2009, Seite 83 und 209}[45]**



Dehnübungen und Muskelkräftigung der Wadenmuskulatur und der Achillessehne werden allein oder unterstützend zu den Behandlungen der Fußfehlstellung eingesetzt. Sowohl Wolgin et al. als auch Di Giovanni et al. konnten einen guten Effekt auf die Schmerzreduktion bei Plantarfasziitis erkennen [33, 46].

**Abbildung 5: Dehnen der Plantarfaszie als unterstützende Maßnahme. {Quelle: Fuß & Sprunggelenk und Sport; V. Valderrabano et al., Deutscher Ärzte-Verlag 2009, Seite 208}[45]**



Ebenfalls verbreitet ist die Injektion von topischen Medikamenten. Hierbei wird in der Regel ein Kortikosteroid mit einem Lokalanästhetikum kombiniert. Der Effekt ist umstritten und bietet ein erhöhtes Risiko auf eine Ruptur der Plantarfaszie und Atrophie des Fersenballens [2, 4, 5, 11, 20].

### **1.1.6.2 Botulinumtoxin – Ein neuer Therapieansatz**

Ein neues Therapieverfahren der Plantar Fasciitis mit Botulinumtoxin A soll in dieser Arbeit untersucht werden.

## **1.2 Botulinumtoxin**

### **1.2.1 Geschichtlicher Überblick und historische Entwicklung**

Das Botulinumtoxin ist das Gift des Anaerobiers *Clostridium botulinum*. Es handelt sich um ein grampositives, stäbchenförmiges Bakterium und es gehört zur endosporenbildenden Familie der Clostridiaceae. Das begeißelte Bakterium *Clostridium botulinum* wurde erstmals 1895 von dem belgischen Mikrobiologen Dr. Emile Pierre van Ermengem (1851-1922), einem Schüler Robert Kochs, aus dem Stuhl von Botulismuserkrankten isoliert und als „*Bacillus botulinus*“ benannt. Er beschrieb einen 2-22 µm großen Bacillus, der schwach eigenbeweglich, streng anaerob, sporenbildend und am Ende aufgetrieben war. Die ideale Wachstumstemperatur besteht bei 20-30°C.

Schon im Mittelalter und im Römischen Reich wurde eine tödliche Krankheit beschrieben, die Symptome wie Lähmungen hervor rief. Typischerweise konnte man diese Erkrankung bei

Leuten feststellen, die zuvor Wurstwaren verzehrt hatten, woher sich der Name aus dem lateinischen „botulus“, die Wurst, ableitet [47, 48].

Als erster setzte sich Justinus Kerner (1786-1862), ein Arzt und Dichter aus Baden-Württemberg, von 1817 bis 1822 wissenschaftlich mit dem mysteriösen „Wurstgift“ auseinander. Er kam nach zahlreichen Tierstudien und Beobachtungen fälschlicherweise zu dem Entschluss, dass es sich dabei um eine Fettsäure handeln muss. Diese Fettsäure aus verdorbenem geräucherten und nicht gekochtem Fleisch führe zu Lähmungen am Körper. Er beschrieb auch, dass sich dieses Gift in alten Würsten unter anaeroben Bedingungen entwickelt und eine motorische Signalübertragung im autonomen sowie peripheren System hemmt. Es führe in kleinen Mengen zum Tode [48]. Aus heutiger Sicht war die Vermutung visionär, dass dieses Toxin sich in späterer Zeit als Pharmakon gegen Verkrampfungen und einen übermäßigen Speichel-, Tränen- und Schweißfluss nutzen lassen würde [49].

Später wurde der Erreger als „Clostridium botulinum“ bezeichnet. Man fand vor dem 1. Weltkrieg heraus, dass es sich um ein von einem Bakterium produzierten Gift und ein Neurotoxin handelte [49]. Die erste Isolation des Botulinumtoxin Typ A (BoNT A) gelang im Sommer 1920 in Kalifornien. Während und nach dem 2. Weltkrieg bestand bei vielen Nationen ein Rüstungsinteresse, das Neurotoxin als biologische Waffe einsetzen zu können. Noch heute beruhen wesentliche Erkenntnisse zur Dosisfindung auf umfangreichen Tierstudien aus Rüstungslaboren [50]. Gemessen am Molekulargewicht handelt es sich beim Botulinumtoxin um das potenteste bekannte Gift: ein Gramm an Botulinumtoxin könnte eine Million Menschen töten [48].

Erste therapeutische Anwendungen am Menschen gehen auf den Ophthalmologen Alan B. Scott zurück. Er therapierte 1973 erstmalig bei Primaten den Strabismus mit Botulinumtoxin (BTX). Bis 1980 versuchte er mit dem Kollegen Schantz zusammen die Stabilität des Neurotoxins zu verbessern und das Problem der Antikörperbildung zu beherrschen. Die Ausbreitung auf weitere neurologische Therapien war gebahnt und bis heute finden sich zahlreiche Indikationen. Die Botulinumtoxintherapie ist heute verbreitet bei dem Blepharospasmus, dem Torticollis spasmodicus, Spasmus hemifacialis, beim spastischen Spitzfuß und den fokalen Spastiken nach Schlaganfall [51]. Auch für die Behandlung der Hyperhidrose und zur Faltenbekämpfung in der ästhetischen Medizin hat sich Botulinumtoxin etabliert [49].

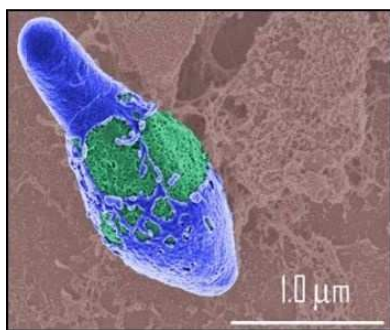
## 1.2.2 Wirkung und Struktur von Botulinumtoxin A

### 1.2.2.1 Grundlagen zum Botulinumtoxin A

Das *Clostridium botulinum* (Abbildung 3) produziert 7 immunologisch verschiedene Serotypen von Botulinumtoxin. Es handelt sich um Proteine, die sich aus einem Neurotoxin, einem Hämagglutinin und einem nicht toxischen Protein zusammensetzen [47]. Die Toxine A, B, E und F haben beim Menschen eine pathogene Wirkung, Toxin C und D nur beim Tier und das Toxin G zeigt weder bei Tieren noch bei Menschen eine gesundheitsschädliche Wirkung [49].

Die derzeit therapeutisch genutzten Toxine A und B wirken im Vesikel der cholinergen Synapse, indem sie die präsynaptische Ausschüttung von Acetylcholin verhindern. Dadurch wird die Erregungskopplung an der neuromuskulären Endplatte unterbrochen, die quergestreifte Muskulatur entspannt sich. Die vegetative glatte Muskulatur reagiert auf die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung mit Atonie. Cholinerge Drüsen zeigen eine reduzierte Sekretion.

**Abbildung 6: *Clostridium botulinum* unter dem Elektronenmikroskop {Quelle: Defending food safety; herausgegeben von Gass Weber Mullins LLC; <http://www.defendingfoodsafety.com/food-safety-law/common-food-borne-pathogens/clostridium-botulinum/>; Stand 20. November 2011}**



Beim Lebensmittelbotulismus wird das Toxin über kontaminierte Nahrungsmittel wie Gemüse, Fleisch- und Fischwaren aufgenommen. Unzureichende Konservierung führt hierbei über verbleibende bakterielle Sporen zur Toxinbildung.

Die systemische Intoxikation mit Botulinumtoxin äußert sich in dem Krankheitsbild des Botulismus: eine schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur durch die Blockade der neuromuskulären Acetylcholinfreisetzung, eine Atonie der parasymphatisch innervierten glatten Muskulatur, Funktionsstörungen von Organen sowie eine durch die sympathische Nervenblockade veränderte Schweißsekretion der Haut. Erste unspezifische Vergiftungssymptome können sich innerhalb von 12-36 Stunden nach Toxinaufnahme zeigen. Es sind Sodbrennen, geblähtes Abdomen, Obstipation, Erbrechen, Bradykardie, reduzierte

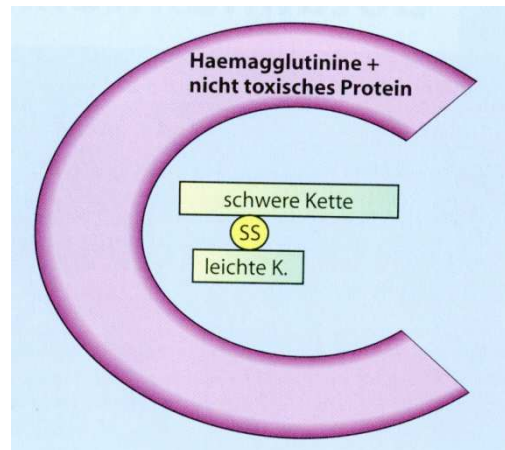
Speichelsekretion und Mundtrockenheit. An den Augen kommt es zur Reduzierung der Tränensekretion, zu geweiteten Pupillen, zur Störung der Akkomodation und Ptosis. Eventuell kann eine Ophthalmoplegie auftreten [52]. Eine begleitende Muskelschwäche breitet sich absteigend von den oberen Extremitäten über den Rumpf auf die unteren Extremitäten aus. Bedrohlich ist die Behinderung der Atmung durch Lähmung des Diaphragmas und durch Obstruktion der oberen Atemwege und der Glottis. Die Atemstörung zeichnet sich durch rasche Progredienz aus. Typisch und differentialdiagnostisch wichtig sind das Fehlen von Fieber und sensibler Beeinträchtigungen bei vigilanten Patienten. Dies lässt den Lebensmittelbotulismus von Erkrankungen wie z.B. Poliomyelitis, Myasthenia gravis oder dem Guillain-Barré-Syndrom abgrenzen.

### **1.2.2.2 Der Aufbau**

Die Botulinum-Neurotoxine (BoNTs) sind eine Gruppe von neun hochmolekularen Proteinen. Sie werden in die 7 Subtypen A, B, C<sub>1-3</sub>, D, E, F und G aufgeteilt, da ihre genetische Information an teils unterschiedlicher Lokalisation zu finden ist (A, B, E, F im Bakteriengenom; C, D in Bakteriophagen und G im Plasmid) [53]. Das Neurotoxin selbst ist eine zinkabhängige Endoprotease. BoNT-A ist, gemessen am Molekulargewicht, die giftigste bekannte Substanz überhaupt. Die LD<sub>50</sub> in Mäusen liegt bei parenteraler Applikation bei  $10 \times 10^{-12}$  g. Bei enteraler Aufnahme wird eine Abnahme der Toxizität von  $10^4$  bis  $10^5$  beobachtet. Die Ursache hierfür wird in der schlechteren oralen Bioverfügbarkeit vermutet [53]. Alle BoNTs, außer BoNT-E, werden als einkettiges Protein (single-chaintoxin; s-Toxin) von den Clostridien sezerniert und durch Lyse freigesetzt. Dieses s-Toxin ist kaum toxisch und enthält mehrere Disulfidbrücken. Die Brücken sind spezifisch für die verschiedenen Typen der BoNTs. Besondere Bedeutung hat hier die Brücke zwischen Cys(429) und Cys(453) im BoNT-A-Molekül. Nach der Sekretion wird es an dieser Stelle von unspezifischen bakteriellen oder eukaryonten Proteasen gespalten. Das entstehende Molekül besteht aus zwei Ketten (dichain-toxin). Diese Ketten sind nur noch durch eine Disulfid-Brücke und eine van-der-Waalsche Wechselwirkungen verbunden. Die beiden Ketten sind aufgrund der Position der Spaltstelle im Molekül verschieden groß. Der carboxyterminale Teil ist mit einem Molekulargewicht von ca. 100 kD die schwere Kette (heavy chain; h-chain). Der aminoternale Teil ist mit einem Molekulargewicht von ca. 50 kD die leichte Kette (light chain; l-chain) [53]. Die schwere Kette kann durch Zugabe von Trypsin oder anderen Endoproteasen in zwei gleich große, aber funktionell unterschiedliche Fragmente gespalten werden. In der natürlichen Form ist das Neurotoxin mit Hämagglutininen und weiteren Proteinen zu einem BoNT A-Proteinkomplex assoziiert [54].



**Abbildung 7: Beispielhafte standardisierte Darstellung Botulinumtoxin A {Quelle: Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin, Dr. Richard Placzek, Uni-Med Science 2006, Seite 18}[39]**



Der aminoternale Anteil wird dann als H<sub>N</sub>-, der carboxyterminale Teil als H<sub>C</sub>- Fragment bezeichnet.

Das dichain-Molekül stellt die stabile und biologisch aktive Form der BoNTs dar.

Beide Ketten haben verschiedene Funktionen. Die schwere Kette ist für die Bindung, Aufnahme und intrazelluläre Verarbeitung der Toxine verantwortlich. Die leichte Kette enthält die toxische Wirkung. Diese Art der strukturellen und funktionellen Verteilung der Wirkungsweise auf zwei Ketten, haben die BoNTs mit einer Reihe weiterer Toxine gemeinsam (z.B. Tetanus-, Diphtherie-, Cholera- und Pertussistoxin) [53].

### **1.2.2.3 Die Toxikokinetik**

Schon 1981 wurde von L.L. Simpson ein Modell für die Toxikokinetik und -dynamik von BoNT-A entwickelt. Es wurde für alle clostridialen Neurotoxine übernommen.

Es besteht aus drei Schritten:

1. der Bindung an die präsynaptische Membran
2. der Translokation durch die präsynaptische Membran (Internalisierung) und
3. der intrazellulären Verarbeitung und eigentlichen Wirkung

Die Bindung der BoNTs erfolgt an verschiedenen Zellen neuronalen Ursprungs. Sie ist temperaturunabhängig und nicht an einen intakten Energiestoffwechsel gebunden.

Seit 1993 ist die molekulare Wirkung des Botulinumtoxins geklärt: In der Internalisierungsphase wird das Toxin über Endozytose aufgenommen und gelangt zu den Endosomen. Durch

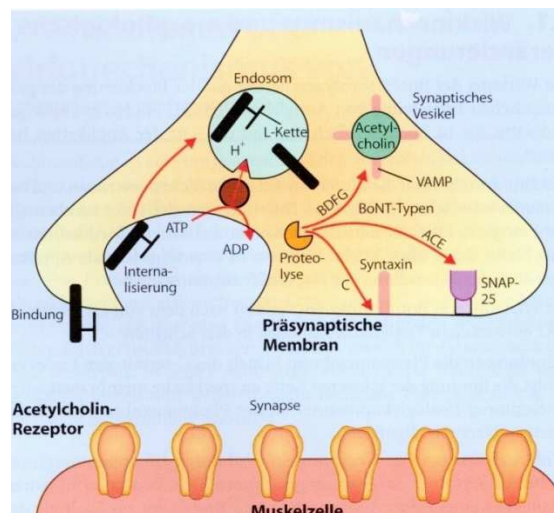
Änderung seiner Konformation bahnt es sich einen Weg zum Zytosol, wo eine Trennung der leichten und schweren Ketten durch Enzyme stattfindet. Die leichte Kette kann nun an der Axonmembran cholinergischer Nerven (somatomotorische und vegetative) toxisch wirken [47].

Die Wirkphase beginnt, wenn diese Kette eine Aminosäurebindung eines Fusionskomplexes spaltet, der für die Verschmelzung der, mit Acetylcholin gefüllten, Vesikel und der Präsynapse verantwortlich ist. Der Komplex setzt sich aus den drei Anteilen zusammen:

- VAMP (vesicle associated membrane protein),
- SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 kD)
- Syntaxin

Allein die Inaktivierung eines Proteinanteils verhindert die Fusion der Vesikel und der präsynaptischen Membran: die Acetylcholinausschüttung (Exocytose) und Signalübertragung ist blockiert. Typ A, C und E wirken mit ihren leichten Ketten an der Spaltung des SNAP-25 mit. Die Typen B, D und F und G spalten das VAMP und C das Syntaxin [47, 55].

**Abbildung 8: Botulinumtoxinwirkung in 3 Schritten: 1. Bindung an die präsynaptische Membran; 2. Internalisierung; 3. Intrazelluläre Wirkung. {Quelle: Reichel, Therapieleitfaden Spastik-Dystonien, UNI-MED 2002}**



Zu Therapiezwecken wird das BoNT-A nicht in seiner reinen Form, sondern als Toxinkomplex verwendet. Nach Injektion trennt es sich durch den neutralen pH im Gewebe und kann als Neurotoxin wirken. Eine Muskelparalyse entwickelt sich in einem Zeitraum von 3 bis 14 Tagen. Die Wirkung des Neurotoxins erreicht nach 2 Wochen ein Plateau-artiges Maximum und kann etwa bis zu drei Monaten anhalten bevor sich die neuromuskuläre Endplatte wieder regeneriert.

Bei geschädigten Nerven kann diese Effektivität deutlich länger bestehen. Am autonomen Nervensystem ist die Wirkung bis zu 12 Monaten möglich, wie etwa zur Behandlung einer Hyperhidrose.

Ein Abbau erfolgt durch intraneuronale zelleigene Proteasen. Da die Toxine nicht zytotoxisch sind, schädigen sie die neuromuskulären Endplatten nicht dauerhaft und die neuronalen Funktionen sind wiederhergestellt nach dem Abbau der Neurotoxine einerseits und dem Aufbau neuer fusionierender Proteine andererseits.

Ein Teil des Regenerationsvorganges beruht auf dem sogenannten „sprouting“, bei dem es im terminalen Axon zu einem Neuaussprossen der Endplatten und Clusterbildung der Acetylcholin-Vesikel kommt. Für Menschen bestehen derzeit keine Hinweise auf irreversible Muskelatrophien über die Wirkung von BoNT-A hinaus [47, 55]. In Einzelfällen (MRT-Untersuchung n=2, Muskelbiopsie n=1) wurden aber über das erwartete Maß hinaus andauernde Gewebeveränderungen beschrieben [56].

#### **1.2.2.4 Die Verwendung**

Die Botulinumtoxine A und B sind in der Humanmedizin zur Behandlung dystoner Bewegungsstörungen weit verbreitet. Hierzu zählen der Blepharospasmus, der Spasmus hemifacialis, das Meige-Syndrom mit oromandibulären Dystonien und Bruxismus sowie die zervikalen Dystonien wie etwa der Torticollis spasmodicus, Dystonien der Hand (z.B. Schreibkrampf), Fuß- und Rumpfdystonien.

Ein weiteres, gut etabliertes Anwendungsgebiet ist die Therapie der fokalen Spastik, etwa nach Schlaganfall oder als Folge einer infantilen Cerebralparese.

Lokale Nebenwirkungen des Botulinumtoxins sind im Wesentlichen eine zu ausgeprägte Muskelschwäche des injizierten Muskels sowie Lähmungen benachbarter Muskeln durch erweiterte Diffusion. Systemische unerwünschte Effekte können, insbesondere als Folge einer Überdosierung, weit vom Injektionsort entfernte Synapsenblockaden d.h. Ptosis, Sehstörungen, Schluckstörungen sowie Atemmuskelschwäche (Kurzatmigkeit) sein. Aber auch allgemeine Muskelschwäche, Abgeschlagenheit und/oder Müdigkeit können vorliegen.

Sowohl sämtliche Wirkungen als auch alle unerwünschten Effekte treten passager auf und sind vollständig reversibel.

Da das Neurotoxin ein Proteinkomplex ist und potentiell antigen wirken kann, muss bei wiederholten Injektionen und ausbleibender Wirkung an die Bildung neutralisierender Antikörper gegen Botulinumtoxin gedacht werden. Für die langfristige Behandlung zervikaler

Dystonien wird ein solches antikörperinduziertes Therapieversagen bei etwa 3-8 % der Fälle beschrieben. Eine Antikörperbildung bei BoNT-Therapie im Zusammenhang mit anderen Krankheitsbildern wurde selten beschrieben. Um eine Therapieresistenz von Botulinumtoxin zu vermeiden, wird ein Injektionsintervall von 3 Monaten empfohlen [47].

### **1.2.3 Botulinumtoxin A als Schmerzmedikament**

Für Botulinumtoxin A (BoNT-A) wird eine anti-inflammatorische und eine analgetische Wirkung beschrieben [51, 57-61]. Ein analgetischer Effekt scheint durch die Entspannung der reflektorisch kontrahierten Muskulatur, etwa bei Dystonien oder Spastiken denkbar. Da die Schmerzreduktion jedoch schon vor der Muskelrelaxierung eintritt und über die Entspannungsphase hinaus andauert, scheint es sich auch um die Beteiligung wesentlich komplexerer Mechanismen zu handeln [48,55]. So wird ein Schmerz reduzierender Effekt, etwa beim myofaszialen Schmerzsyndrom, durch aktuelle Studien bestätigt [51, 59]. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass das Botulinumtoxin eine Blockade der Afferenz der  $\gamma$ -Muskelspindelfaser bewirkt. Diese Blockade zieht automatisch eine Rückkoppelung mit Hemmung der  $\alpha$ -Fasern nach sich [51, 62].

Eine weitere anti-inflammatorische Wirkung zeigt die Hemmung der lokal stimulierenden Neurotransmitter wie Substanz P und Glutamat [51, 61]. Sie gelten als Neurotransmitter bei neurogenen Entzündungen. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass die leichten Ketten des BoNT-A die intrazellulären Proteine SNAP-25 und VAMP inaktivieren. Damit wird die Acetylcholinfreisetzung blockiert, aber auch andere Neuropeptide und Schmerzmediatoren wie Substanz P, Neuropeptid Y und das inflammatorische Neuropeptid CGRP werden inaktiviert. Die erhöhte Schmerzempfindlichkeit („wind-up“) und das „Schmerzgedächtnis“ werden unterbrochen. Die Schmerzsensibilisierung normalisiert sich („wind-down“) und chronische Schmerzen reduzieren sich für einige Monate [55].

Ein Erklärungsmodell beinhaltet, dass Muskelschmerz durch einen pathologisch erhöhten Muskeltonus verursacht wird. Er gilt als Stimulus für die Freisetzung von Schmerzmediatoren aus den Schmerzfasern wie A-Fasern und C-Fasern. Diese Mediatoren bewirken eine Ausschüttung vasoneuroaktiver Transmitter, wie Bradykinin und führen zu einer Vasodilatation und zu Ödemen. Die Folge sind Gefäßkompression, venöse Stauung und schließlich Ischämie [57]. Über das folgende Sauerstoffdefizit kommt es über die verminderte Kalziumfreisetzung zu einer Dauerkontraktion. Die Ischämie wird dadurch verstärkt. Dieser Teufelskreis kann durch

BoNT-A unterbrochen werden, weil eine Hemmung der Schmerzmediatoren und damit eine beobachtete Blockierung der Vasoreaktionsmediatoren erzielt werden kann [57].

Cui et al. zeigte in einer Tierstudie den nozizeptiven Effekt von Botulinumtoxin auf einen Formalin-induzierten Entzündungsschmerz. Eine Dosis, die keine muskuläre Schwächung bewirkt, konnte im Tiermodell die nozizeptive Antwort und damit den Schmerzreiz um 46% im Vergleich zum Placebo reduzieren [60]. Gute Ergebnisse zeigten die Anwendungen bei Cluster-Kopfschmerz, dem eine venöse Phlebitis zugrunde liegt und bei Migräne, welche auf eine Entzündung der Hirnhäute zurückzuführen ist [62].

Beim myofaszialen Schmerz scheint nicht nur die Hemmung der Nozizeption eine Rolle zu spielen, sondern auch die Blockade der Acetylcholinausschüttung selbst. Im Zusammenhang damit soll die Endplattenhypothese genannt sein: nach lokal repetitiven Muskeltaumen oder Faszientraumen, die durch Überbeanspruchung mit Ischämie verursacht werden, kommt es zur übermäßigen Acetylcholinfreisetzung. Die folgende Schädigung der neuromuskulären Endplatten mit dauerhafter Entladung führt zu Kontraktionsknoten des Muskels unter der Synapse. Die anliegenden Muskelfasern werden passiv mit gedehnt. Pathophysiologisch kommt es zu ständigen hochfrequenten Entladungen an der betroffenen Muskel- oder Faszienstelle. Weitere Traumen setzen einen Circulus vitiosus in Gang. Wenn eine Sensibilisierung auf spinaler Ebene hinzukommt, entwickelt sich ein chronisches Schmerzgeschehen [51].

Andrés et al. bestätigten in einer Off Label Studie mit 77 Probanden, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen der Injektion von BoNT-A und dem myofaszialen Schmerz besteht [63].

Zusammenfassend kann für Botulinumtoxin A eine Therapiemöglichkeit bei der Plantarfasziitis angenommen werden, da die Muskelspindelaktivitäten normalisiert, neurogene Entzündungen blockiert und Endplattendysfunktionen reduziert werden.

#### **1.2.4 Verfügbare Präparate**

Derzeit sind auf dem Deutschen Markt drei Präparate mit dem Wirkstoff Botulinumtoxin A verfügbar.

Das Präparat „Dysport®“ des Herstellers Ipsen Biopharm Ltd. Wrexham, das Präparat „Botox®“ des Herstellers Pharm-Allergan und das Präparat „Xeomin®“ des Herstellers Merz Pharmaceuticals.

#### **1.2.4.1 Botox®**

Es ist erhältlich als Durchstichflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Enthalten sind entweder 50, 100 oder 200 Botox®-Einheiten (MU) pro Flasche. Weitere Bestandteile sind humanes Albumin und Natriumchlorid. Die Lagerung sollte bei weniger als 4°C erfolgen [64]. Aufgelöst werden soll das Botox® mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (NaCl). Gebräuchlich sind Verdünnungen mit 0,5ml bis zu 2,5ml NaCl pro 100 Einheiten [64].

Die Zulassung für Botox® gilt zur Zeit für Krankheitsbilder wie Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus, fokale Dystonien, Spitzfußstellung bei infantiler Zerebralparese und fokale Spastiken des Handgelenkes oder der Hand bei Schlaganfallpatienten [64].

#### **1.2.4.2 Dysport®**

Es ist erhältlich als Durchstichflasche mit 2,625 mg Trockensubstanz. Dies entspricht 500 Dysport®-Einheiten (MU). Weitere Bestandteile sind Humanalbumin, Lactose und Wasser.

Die Auflösung erfolgt auch hier mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (NaCl). Die gebrauchsfertige Lösung kann bis zu 8 Stunden im Kühlschrank (2-8°C) aufbewahrt werden.

Dysport® ist zur Zeit für folgende Krankheitsbilder zugelassen: Idiopathischer Blepharospasmus, hemifaziale dystone Bewegungsstörungen, Torticollis spasmodicus mit Beginn im frühen Erwachsenenalter, symptomatische Behandlung von Armspastiken nach Schlaganfall, Behandlung von starken bis mittelstarken Falten im Bereich der Glabella bei Erwachsenen unter 65 Jahren, wenn diese eine erhebliche psychologische Belastung darstellen [64].

#### **1.2.4.3 Xeomin®**

Dieses Präparat ist ebenfalls in einer Durchstichflasche erhältlich. Eine Flasche enthält 100 Einheiten (MU) Botulinumtoxin A. Das Besondere an diesem Präparat ist, dass es keine Komplexproteine, sondern nur das reine Toxin enthält. Daher wird vom Hersteller eine geringere Antigenität beschrieben. Weitere Bestandteile sind auch hier Humanalbumin und Saccharose. Gelöst wird dieses Präparat mit 0,9% iger NaCl- Lösung. Zugelassen ist Xeomin® zur Behandlung von Blepharospasmus und zervikalen Dystonien mit überwiegend rotatorischer Komponente beim Erwachsenen. Xeomin® ist nur zur intramuskulären Injektion zugelassen.

**Abbildung 9: Botulinumtoxinpräparate auf dem Markt (von links): als BoNT Typ-A-Produkte Botox®, Dysport®, Xeomin® und das BoNT Typ-B-Produkt Myobloc® {Quelle: Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin, Dr. Richard Placzek, Uni-Med Science 2006, Seite 24}[39]**



#### **1.2.4.4 Allgemeines zu den Präparaten**

Dysport®, Botox® und Xeomin® unterscheiden sich in der Darreichungsform in dem Sinne, dass man die Mengenangaben nicht vergleichen kann.

Eine Einheit Trockensubstanz, Dysport®, Botox® oder Xeomin®, ist ein Mouse Unit (MU). Diese MU entspricht der Menge Medikament, bei der im Tierversuch eine definierte Anzahl der Mäuse verstarb [65]. Allerdings finden bei den unterschiedlichen Herstellern verschiedene Mouse-Essays Verwendung. Damit unterscheiden sich die Präparat-spezifischen Mouse Units stark hinsichtlich ihrer Effektivität. In der Literatur finden sich Hinweise auf ein Verhältnis Dysport zu Botox von 1:1 bis 5:1 [66]. Ein weiterer Faktor ist der Grad der Verdünnung [65]. Bei Xeomin® ist eine Übertragung der empfohlenen Dosierungen auf Botox bis 300 Einheiten im Verhältnis 1:1 beschrieben (beruhend auf dem Stand der Hersteller 2006). Des Weiteren ist wie bei allen Botulinumtoxin Typen bei längerer Anwendung die Bildung von Antikörpern beschrieben [67].

Seit 2001 auf dem Markt ist ein Medikament mit dem Wirkstoff Botulinumtoxin B, das Neurobloc® der Firma Elan Pharma International (Irland). Es ist zugelassen zur Behandlung zervikaler Dystonien und in der Handhabung gleich dem Botulinumtoxin A. Es ist ursprünglich zur Behandlung von Botulinumtoxin A-Non-Respondern gedacht gewesen [68].

#### **1.2.4 Die Behandlung von Ansatzdysbiosen mit Botulinumtoxin A**

Die Therapie mit Botulinumtoxin A wurde bereits für Ansatzdysbiosen anderer Lokalisation beschrieben. So wurden vielversprechende Ergebnisse, auch von kontrollierten Studien, bei der Epikondylopathia radialis humeri publiziert [24, 69-72].

Synonym zur Epikondylopathia radialis humeri wird der Begriff „Tennisarm“ verwendet. Bei der Epikondylopathia ulnaris humeri wird vom „Golfer- oder Werferarm“ gesprochen. Ursachen

für diese Ansatzentendiosen des Unterarms sind Mikrotraumata nach übermäßigem Kraftaufwand im Handgelenk. Diese führen zu einer reaktiven Entzündung der Insertion nahe dem Epikondylus und somit zu belastungsabhängigen Schmerzen [69, 73].

Morré et al. konnten in einer offenen Studie bei 9 Patienten von 14 Probanden mit chronischer Epikondylopathia radialis humeri einen Schmerzrückgang und bei vier Probanden eine komplette Schmerzfreiheit nach BoNT-A-Injektion erreichen. Der Nachuntersuchungszeitraum betrug 6-8 Monaten [69].

Auch Placzek et al. stuften nach einer offenen Studie mit 16 Probanden, welche an einem chronischen Tennisarm litten, die Therapie als vielversprechend ein [70]. In einer Studie von 2007 bestätigten sie die Behandlungserfolge durch die signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik bereits zwei Wochen nach BoNT-A-Injektion ( $p=0.003$ ) in einer doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten Multizenterstudie mit 130 Probanden. Auch nach 6 und 18 Wochen in den Follow-Up-Untersuchungen gaben die Probanden eine deutliche allgemeine Verbesserung der Symptome nach 6 und 18 Wochen an ( $p=0.001$ ) [74]. Wong et al. kommen nach ihrer randomisierten und doppelblinden Studie mit insgesamt 60 Probanden zu dem Ergebnis, dass die Behandlung des Tennisarmes mit Botulinumtoxin A eine Schmerzlinderung über einen Zeitraum von drei Monaten erzielen kann [72].

Hayton et al. kamen zu einem anderen Ergebnis: in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 40 Probanden, die eine Schmerzpersistenz von über sechs Monaten angaben und ein Versagen konservativer Therapien beklagten, wurden 50 Units Botox injiziert. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass in Bezug auf Schmerz und Lebensqualität kein Vorteil in der Botulinumtoxininjektion im Vergleich zum Placebo liegt und dass keine statistische Signifikanz bei der Verbesserung der Faustschlusskraft gegeben ist [71].

### **1.3 Die Hypothese**

Ziel dieser doppelblinden, randomisierten multizentrischen Untersuchung ist die Untersuchung der Wirksamkeit einer Botulinumtoxin A Injektion zur Behandlung der chronischen Plantarfasziitis. Die Vorstellung ist, durch Nutzung des beschriebenen analgetischen Effektes des Medikamentes eine Ausheilung des Reizzustandes vor Ort zu erzielen. Aufgrund des gleichzeitigen antiinflammatorischen Effekts durch die Hemmung der Transportmechanismen auf zellulärer Ebene können die lokal entstehenden Ödeme an den Muskulaturansätzen gehemmt werden.



Nachdem einzelne Heilversuche vorangegangen waren [30], wurde eine Studie zur Dosisfindung mit Dysport® durchgeführt [75].

Die Behandlung zeigte signifikante Verbesserungen des Schmerzempfindens und damit viel versprechende Ergebnisse. Aufgrund des kleinen Probandenkollektivs ( $n = 25$ ) und der mangelnden Kontrollgruppe war die Aussagekraft dieser Pilotstudie limitiert. Die Studie bestätigte jedoch die Effektivität und die gute Verträglichkeit einer Dosierung von 200 Einheiten Dysport® bei Probanden mit chronischer Plantarfasziitis. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Multicenter-Studie mit einem Kollektiv von 40 Probanden initiiert. Die verabreichte Dosis betrug 200 Einheiten, gelöst in 2ml NaCl 0,9%, welche in einem standardisierten Injektionsverfahren appliziert wurde. Das Follow-Up umfasste sechs Visiten über eine Länge von 18 Wochen d.h. es erfolgte eine ambulante Kontrolluntersuchung in Woche 2, 6,10, 14 und 18.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

Die Probandengruppe dieser Untersuchung besteht aus insgesamt 40 Patienten, die in einem Zeitraum von 41 Monaten (August 2005 bis Januar 2009) an fünf verschiedenen Zentren Deutschlands (multizentrisch) aufgenommen und beobachtet wurden. Nach dem Zufallsprinzip (randomisiert), wurden entweder als Placebo 2ml 0,9%ige NaCl-Lösung oder als Verum 200 Einheiten BoNT-A (Dysport®) gelöst in 2ml 0,9%ige NaCl-Lösung, injiziert. Nach Öffnen des Randomisierungsumschlages, erfolgte die Anfertigung von Placebo- oder Verum-Lösung in einem separaten Raum durch eine dritte, ansonsten unbeteiligte Person (doppelblinde Studie). Somit waren weder Proband noch injizierender und untersuchender Arzt über die injizierte Substanz informiert. 20 Patienten erhielten das Verum Dysport® und 20 Patienten erhielten die Placebolösung. Die Studie und deren Durchführung stimmen mit den Prinzipien guter klinischer Behandlung und der Deklaration von Helsinki überein. Nach Erteilung eines Leitvotums der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin, erfolgte vor Studienbeginn für die teilnehmenden Prüfzentren die Genehmigung durch die zuständigen lokalen Ethikkommissionen. Des Weiteren wurde die gesamte Durchführung der Untersuchung durch einen unabhängigen, externen Monitor überwacht.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über die jeweilige orthopädische Poliklinik der teilnehmenden Kliniken bzw. über die niedergelassenen orthopädischen Praxen. Nach umfassender Information mussten interessierte Probanden definierte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Diese Kriterien sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Unter anderem wurde vorausgesetzt, dass eine chronische Plantarfasziitis vorlag, d.h. die Diagnose seit mindestens vier Monaten bestand. Des Weiteren mussten mindestens zwei unterschiedliche, konservative Therapieversuche, wie etwa mit extrakorporaler Stoßwellentherapie (ESWT), Kortisoninjektionen, Einlagen, Röntgenreizbestrahlung, Akupunktur etc. mit unzureichendem Behandlungserfolg vorangegangen sein. Eine Bildgebung (Röntgen oder MRT) musste erfolgt sein, um Differenzialdiagnosen ausschließen zu können.

**Tabelle 3: Zusammenfassender Überblick der Ein- und Ausschlusskriterien Zusammenfassender Überblick der Ein- und Ausschlusskriterien**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Lebensalter mindestens 18 Jahre	Vorliegen einer rheumatoiden Erkrankung
Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie	Operative Vorbehandlung im betroffenen Fußbereich
Chronische Plantarfasziitis (Dauer der Erkrankung mindestens 4 Monate)	Teilnahme an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 3 Monate
Auf der Visuellen Analogskala (0-10) für größten Schmerz der letzten 48 h mindestens 4 Punkte	Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
Mindestens 2 konservative Therapieversuche ohne Erfolg	Vorbehandlung mit Botulinumtoxin A
Bei der körperlichen Untersuchung kein Hinweis für andere Erkrankungen des Bewegungsapparates	Bekannte Allergien gegen Botulinumtoxin A
Bei beidseitiger Plantarfasziitis Behandlung nur der stärkeren betroffenen Seite	Bekannte Muskelerkrankungen oder Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung
Bildgebende Diagnostik nicht älter als 6 Monate	Angeborene Koagulopathie oder Einnahme oraler Antikoagulantien vom Cumarintyp
	Schwangerschaft oder Stillzeit
	Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichenden Konzeptionsschutz
	Schwerwiegende Begleiterkrankungen insbesondere des Herzens, der Leber, der Niere oder anderer Organe sowie Systemerkrankungen
	Abusus von Alkohol, Medikamenten oder Drogen
	Einnahme von Aminoglykosidantibiotika innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlung
	Depression
	Bestehende Arbeitsunfähigkeit länger als durchgehend 3 Monate wegen PF
	Laufende Entschädigungsansprüche wegen PF
	Laufendes Rentenverfahren oder Rentenbegehren

Die Probanden wurden ausführlich über die Studienbedingungen aufgeklärt (Aufklärungsbogen/ Einwilligungserklärung siehe Anhang, Anlage 1) und ihre Einwilligung schriftlich dokumentiert. Als demographische Daten wurden erfasst: das Alter, das Geschlecht, die Körpergröße, das Körpergewicht, der Bodymass-Index und die ethnische Zugehörigkeit (siehe Anhang).

**Abbildung 10: Plantarfasziitis im MRT dargestellt. Eine Bildgebung nicht älter als 6 Monate gilt als ein Einschlusskriterium für die Studie {Quelle: Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin, Dr. Richard Placzek, Uni-Med Science 2006, Seite 94} [39]**



Da es im Verlauf der Studie vorgesehen war, die Injektion für jeden Probanden nur einmal durchzuführen, war es im Interesse des Probanden und zur Sicherheit der Medikation sehr wichtig, dass jeder einzelne Teilnehmer die Studie nach Plan beendete. Die Teilnehmer waren jedoch berechtigt, immer aus der Studie austreten zu können, auch ohne Angaben von Gründen. Der Ausschluss eines Probanden erfolgte, wenn einer der folgenden Punkte zutraf:

- Auftreten eines schwerwiegenden Krankheitsereignisses
- Bei Zurücknahme der Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie
- Schlechte Compliance des Probanden im Sinne von gleichzeitiger Anwendung anderer Therapiemethoden (z.B. Injektionen von Kortison, Stoßwellentherapie)

## **2.2 Methodik**

Der Studienaufbau umfasste drei Phasen:

1. Das Finden von geeigneten Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllten und Interesse an der Teilnahme hatten.
2. Die einmalige Injektion von Botulinumtoxin A oder Placebo in den betroffenen Fuß
3. Die Nachuntersuchungen über 18 Wochen nach Injektion

Das Ziel der Studie war, die vielversprechenden Ergebnisse aus der vorangegangenen Pilotstudie zu validieren. Es wurden zwei Parallelgruppen betrachtet, wovon eine die mit Placebo behandelte Kontrollgruppe darstellte, um die Wirkung von BoNT-A direkt vergleichen zu können und ein Nebenwirkungsprofil erstellen zu können. Da aus anderen Behandlungsbereichen für Botulinumtoxin A eine Wirkungsdauer von 2 bis 6 Monaten bekannt war, schien eine einmalige Injektion von Dysport® als ausreichend, um die Effektivität dieser Therapieform zu untersuchen.

Die Kosten der Studiendurchführung wie: Wegeversicherung, Probandenversicherung, Gebühren der Ethikkommissionen, Medikation und externes Monitoring (Studienüberwachung) wurden von der Firma IPSEN Pharma GmbH, Ettlingen, Deutschland, übernommen.

Für das Datenmanagement wurden speziell für die Studie vorbereitete Probandenordner (Case Report Form, CFR) verwendet. Für jeden teilnehmenden Probanden wurde somit ein Ordner eröffnet, der alle wichtigen Daten bzw. die gemessenen Parameter der Visiten beinhaltet. Zudem wurden in jedem Studienzentrum in einem übergeordneten Ordner (Prüfordner) die Informationen zum Hintergrund der Studie sowie die Einverständniserklärungen und die Umschläge mit den Identifizierungsdaten der verwendeten Injektionen archiviert.

Der 1. Patient wurde am 12. August 2005 inkludiert, die Studienperiode dauerte 3 Jahre und 5 Monate. Das Datum vom Abschluss der Teilnahme des letzten Patienten war der 7. Januar 2009. Nachdem alle 40 Probandenordner vollständig ausgefüllt worden waren und zur zentralen, externen Datenauslesung eingeschickt worden waren, wurde die Datenbank am 9. Februar 2010 geschlossen.

### **2.2.1 Dosisfindung**

In der Studie wurde eine Dosis von 200 Einheiten BoNT A (Dysport®) verabreicht. Diese Dosis geht auf die Ergebnisse der vorangegangenen offenen Pilotstudie mit 25 Probanden zurück [75].

In dieser vorangegangenen Pilotstudie von Placzek et al wurden zur Dosisfindung die ersten 12 Probanden zunächst in 2 Gruppen randomisiert. Die Probanden der Gruppe I (n=6) erhielten eine Injektion von 100 Einheiten Dysport® gelöst in 2 ml NaCl 0,9%, die Probanden der Gruppe II (n=6) eine Injektion mit 200 Einheiten Dysport® gelöst in 2 ml NaCl 0,9%. Das Injektionsschema erfolgte für beide Gruppen standardisiert und gleich mit einer 4-fach gefächerten Injektion in das subfasziale, schmerzhafte Areal. Zur Evaluierung möglicher Nebenwirkungen wurde auch hier die Kraft der Zehen-, Unterschenkel- und der Fußmuskulatur (Kraftgrade nach Brunner) klinisch erfasst. Als Zielkriterium der beiden Gruppen wurden die Schmerzangaben (Maximal- und ständiger Schmerz) auf der Visuellen Analogskala (VAS 0-10) 6 Wochen nach Injektion definiert. Der Maximale Schmerz wurde in Gruppe I und II deutlich reduziert eingeschätzt mit einer Signifikanz in beiden Gruppen von  $p < 0,05$ . Die Reduktion des ständigen Schmerzes hingegen fiel in Gruppe II (200 Einheiten BoNT-A) besser aus ( $p < 0,07$ ) als in der Gruppe I mit der Injektion von nur 100 Einheiten BoNT-A ( $p < 0,17$ ). Dies war zwar nur in einem kleinen Kollektiv getestet worden, durch die verschiedenen Signifikanzen jedoch als aussagekräftig genug eingestuft worden. Damit war ein stärker schmerzreduzierender Effekt ohne Nebenwirkungen in der Gruppe II mit der Behandlung von 200 Einheiten Dysport® beobachtet worden. Die letzten 13 rekrutierten Patienten dieser Pilotstudie wurden daraufhin mit einer Dosis von 200 Einheiten BoNT A behandelt. Auf der Basis dieser Studie erfolgte die Planung der vorliegenden.

**Abbildung 11: Standardisierte Injektionsnadel (25 G, 0,5 x 40 mm) mit 2ml Verum oder Placebo {Quelle: Eigene Aufnahme}**



### **2.2.2 Die Injektion von Botulinumtoxin A oder Placebo**

Nach Einwilligung zur Studienteilnahme wurde das Studienmedikament, Verum oder Placebo, zubereitet. Die Zuteilung, ob es sich bei dem zu injizierenden Präparat um Verum oder Placebo handelte, erfolgte randomisiert und war, wie bereits aufgeführt, sowohl für den Patienten als auch für den Arzt nicht zu erkennen. Das Präparat wurde zuvor im Kühlschrank bei einer Temperatur von 4 °C aufbewahrt. Zur Injektion wurde entweder als Verumpräparat eine Lösung von 200 Einheiten BoNT-A in 2,0 ml Natriumchloridlösung 0,9% oder als Placebo nur 2,0 ml Natriumchloridlösung 0,9% aufgenommen. Die Vorbereitung des Präparats ebenso wie die Injektion selbst wurde mit Datum, Uhrzeit und mit dem Namen der Person, die das Präparat aufzog und der, die es applizierte, dokumentiert.

Nach klinischem Palpationsbefund wurde der Ursprung der Plantarfaszie ausfindig gemacht. Hier erfolgte nach Hautdesinfektion die Injektion der Studienmedikation nach Hautstich plantar vom medialen Fußrand her viermal gefächert. Zur Injektion wurde eine 0,50 x 40 mm große Einmalkanüle (25 Gauge) verwendet.

**Abbildung 12: Injektionsschritte (200 Einheiten Dysport® in 2 ml gelöst) bei Plantarfasziitis: Nach Hautdesinfektion, Hautstich, Aspiration und Injektion von 0,5 ml Lösung. Neupositionierung der Nadel, erneute Aspiration und Injektion von fraktionierter Lösung mit 0,5 ml. Insgesamt 4-mal gefächerte Injektion. Anschließend Kompression mit einem sterilen Tupfer und Anlegen eines sterilen Pflasters. {Quelle: Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin, Dr. Richard Placzek, Uni-Med Science 2006, Seite 99}[39]**



### **2.2.3 Die Randomisierungsmethodik zur Bestimmung der Placebo- oder Behandlungsgruppe (ITT)**

Die Randomisierung erfolgte in Blöcken nach einem Computer generierten Randomisierungsverfahren (Rancode). Der Mitarbeiter, welcher die Injektionslösung in einem separaten Raum zubereitete, öffnete für jeden Probanden einen versiegelten Umschlag, der die Zuweisung zur Placebo – bzw. Verumgruppe beinhaltete.

Jedes Studienzentrum wies diese Aufgabe einer verantwortlichen Person zu, die nicht in die Studie involviert war. Diese Person öffnete den versiegelten Umschlag und präparierte die Injektionslösung je nach Randomisierung mit Dysport® oder Placebo. Anschließend vermerkte der Verantwortliche die Randomisierungsdaten mit Datum und Unterschrift und verschloss diese in einem neuen versiegelten Umschlag. Dieser wurde in der Ablage des Prüfordners abgeheftet, so dass die Daten im Bedarfsfall z.B. bei Eintreten eines unerwünschten Effektes, unverzüglich einsehbar waren.

Die jeweils vorbereitete Lösung wurde in eine 2 ml-Spritze aufgezogen, mit einem Patientenetikett versehen und im Kühlschrank bis zur Injektion aufbewahrt. Erst nachdem die für die Zubereitung verantwortliche Person den Raum verlassen hatte, entnahm der Untersucher die Spritze und injizierte die Lösung.



## **2.2.4 Die Parameter zur Messung der Effizienz und Sicherheit**

### **2.2.4.1 Zur Beurteilung der Effizienz des Behandlungspräparates**

Der Bewegungsschmerz an der Fußsohle gilt als Kardinalsymptom der PF. Als Referenzmethode zur Bewertung der Schmerzintensität gilt die Visuelle Analogskala (VAS, siehe Anhang 7.2) [76]. Den Hauptparameter zur Beurteilung der erzielten Schmerzfreiheit stellt die subjektive Schmerzeinschätzung auf der 10 cm – Visuellen Analogskala (VAS, 0 = kein Schmerz, 10 = maximaler Schmerz) dar. Diese Einschätzung wurde sowohl für den dauerhaften Schmerz als auch für den maximalen Schmerz, jeweils für die zurückliegenden letzten 48 Stunden abgefragt.

Es wurden diejenigen Probanden als Responder gewertet, deren VAS-Wert, definiert für den maximalen Schmerz der letzten 48 Stunden, sich um 50% oder mehr in der Nachuntersuchung nach 6 Wochen im Vergleich zur Erstuntersuchung (Visite 0) verbessert hatte. Diejenigen, die kein oder nur ein geringfügiges Ansprechen aufwiesen, d.h. bei denen der VAS-Wert sich weniger als 50% gebessert zeigte, wurden als Non-Responder gewertet.

Als Maß für die Chronizität der Erkrankung wurde als etablierter Score das Mainzer Schmerzchronizitätssystem; MPSS (Gerbershagen's Score, siehe Anhang 7.3), jeweils in der Erstuntersuchung und der Abschlussuntersuchung der 18. Woche erfasst und verglichen. Der Gerbershagen Score graduiert die Patienten nach erreichten Punktwerten in ein Stadium I bis III, wobei das Stadium III eine ernsthafte chronische Manifestation der Schmerzsymptomatik darstellt. Das System fasst die Schmerzanamnese in zeitliche und räumliche Aspekte zusammen und gibt Aussage über das Verhalten gegenüber Schmerzmedikation und über die Beanspruchung des Gesundheitswesens [77].

Die Schmerzschwelle und die Schmerzgrenze wurden mit einem Algometer in der Erstuntersuchung sowie in den Kontrolluntersuchungen der Wochen 2, 6, 10, 14 und 18 gemessen [78]. Die Schmerzgrenze ist definiert als der durch den Algometer ausgeführten Druck, der einen maximal tolerierbaren Schmerz auslöst. Der Druck, bei welchem der Schmerz einsetzt, also erst beginnt, wird als Schmerzschwelle bezeichnet.

Als weiterer Zielparame-ter wurde die globale Einschätzung der jeweils aktuellen Schmerzsymptomatik in Bezug zum Ausgangsstatus erhoben, sowohl durch den Probanden als auch durch den Untersucher. Diese Einschätzung erfolgte bei den Kontrolluntersuchungen der

Wochen 2, 6, 10, 14 und 18 anhand einer 5-Level-Skala: viel besser, leicht besser, unverändert, leicht schlechter und viel schlechter.

#### **2.2.4.2 Zur Beurteilung der Sicherheit des Behandlungspräparates**

Jegliche unerwünschten Nebenwirkungen oder neu aufgetretene gesundheitliche Ereignisse während des Studienzeitraumes waren im CFR Ordner zu dokumentieren. Um eine klinisch relevante Beeinträchtigung der Muskulatur auszuschließen wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt d.h. bei den Kontrolluntersuchungen 1-6 die Muskelkraft anhand der Kraftgrade in den folgenden Bewegungsebenen nach Brunner (Grad 0-5) gemessen:

- Extension/ Flexion des Großzehs (D I)
- Extension/ Flexion der Zehen 2-5 (D II- D V)
- Extension/ Flexion im oberen Sprunggelenk (OSG)
- Supination/ Pronation im unteren Sprunggelenk (USG)

#### **2.2.4.3 Weitere erhobene Daten**

Bei der Erstuntersuchung erfolgte eine umfassende Anamnese. Neben dem Alter und dem Geschlecht wurden bei der Erstuntersuchung (Visite 1) sowie bei der Abschlussuntersuchung (Visite 6) auch das Gewicht und die Größe, sowie der sich hieraus ergebende Body-Mass-Index (BMI) dokumentiert.

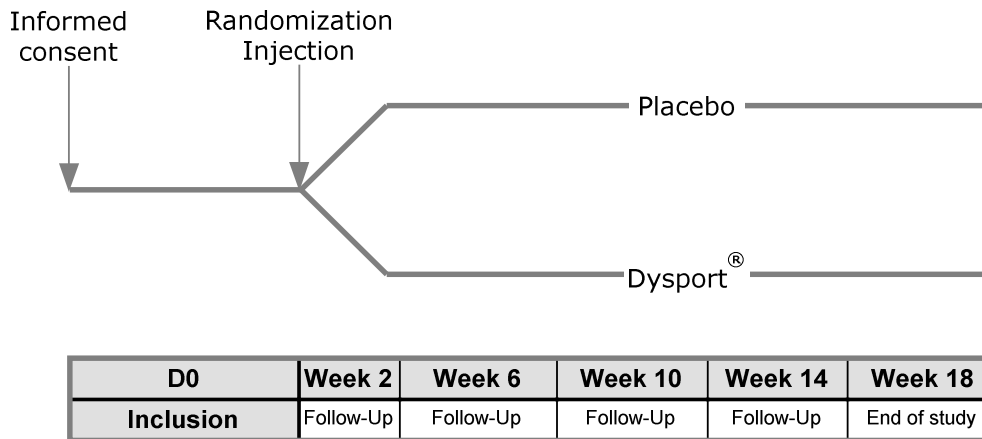
Vor Aufnahme in die Studie erfolgte bei den weiblichen Probanden ein Schwangerschaftstest (HCG Urintest). Bei vorliegender Schwangerschaft war eines der definierten Ausschlusskriterien erfüllt.

#### **2.2.5 Die Visiten 1 bis 6 (Nachuntersuchungen)**

Die Studie umfasste sechs Visiten: eine Erstuntersuchung (Visite 1) vor der Injektion, bei erfolgter Aufnahme in die Studie und fünf Nachuntersuchungen, d.h. nach Injektion von Placebo oder Verumpräparat (Visite 2, 3, 4, 5, 6). Die zweite Visite erfolgte zwei Wochen nach Injektion, die anschließenden Visiten drei, vier, fünf und sechs in weiteren jeweils vierwöchigen Abständen. Über den Nachuntersuchungszeitraum wurde die Verbesserung des Ruhe- und Bewegungsschmerz nach BoNT-A Injektion als Hauptkriterium untersucht. Als Nebenkriterien wurden im Follow-Up die klinischen Untersuchungen mit der Algotermessung, die

Kraftgradmessung nach Brunner und die globale Einschätzungen durch den Probanden und den Untersucher analysiert.

**Abbildung 13: Graphische Darstellung zum zeitlichen Ablauf des Studiendesigns**



### 2.2.5.1 Visite 1 (Woche 0, D0)

(siehe Anhang 7.1)

Hierbei wurden standardisiert die folgenden Organsysteme erfasst: Herz- Kreislaufsystem, Atmungs-, Verdauungs- und Urogenitalsystem sowie Augen, Hals, Nase, Ohren, Haut, Skelett, Extremitäten und Muskulatur. Spezifische Beschwerden und bestehende Medikationen wurden dokumentiert. Darüber hinaus wurden die Vitalparameter wie Blutdruck und Puls gemessen und der Bodymass-Index bestimmt.

Relevante Begleiterkrankungen, Art und Dauer der Begleittherapien wurden erfasst.

Im Bezug auf die vergebens versuchten konservativen Therapien wurden die Art der Therapien und die Dauer der jeweiligen Behandlung mit Datum notiert.

Nicht zulässige Therapieformen während der Studie waren: lokale Injektionsbehandlung (Kortison, Lokalanästhetika), Antidepressiva, Paracetamol und andere Analgetika, nicht steroidale Antirheumatika, Einnahme von Aminoglykosidantibiotika innerhalb der ersten 3 Monate nach der Behandlung, orale Antikoagulantien vom Cumarintyp. Zulässig war als Notmedikation Diclofenac mit Angabe der Dosis und Datum der Einnahme mit oder ohne Gastroprotektion dokumentiert.

Außerdem wurde das Stadium der Schmerzchronizität mittels dem standardisiertem Gerbershagen Score (Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung; MPSS) bestimmt (siehe Anhang 7.3). Dieses Modell hält die Schmerzkriterien auf vier Achsen fest [77]:

1. Achse 1: Hier werden die zeitlichen Aspekte erfasst, d.h. der Schmerzverlauf, die Häufigkeit des Auftretens, Dauer und Intensitätswechsel.
2. Achse 2: In dieser Achse werden die räumlichen Aspekte erfragt, d.h. die Schmerzlokalisation. Der Schmerz wird dabei in monolokulär, bilokulär oder multilokulär differenziert.
3. Achse 3: Hier wird das Verhalten der Medikamenteneinnahme untersucht, d.h. die Anzahl und Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme sowie die Anzahl der Entzugsbehandlungen oder Reduzierungsversuche.
4. Achse 4: Diese Achse überprüft die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens, d.h. einen Wechsel des persönlichen Arztes (Anzahl), schmerzbedingte Krankenhausaufenthalte (Anzahl), schmerzbedingte Operationen sowie schmerzbedingte Rehabilitationsmaßnahmen.

Jede Achse wird in ein Stadium I-III eingeteilt. Diese Stadien werden wiederum kumuliert, so dass sich ein Punktwert von 4 bis 12 ergeben kann. Hier erfolgt nun die abschließende Aufteilung in die Gesamtstadien I (Punkte 4-6), II (Punkte 7-8) und III (Punkte 9-12). Ein niedriger Score (Stadium I) beschreibt einen geringeren Chronifizierungsgrad.

Im Rahmen der Schmerzanamnese wurde die Dauer der Plantarfasziitis und bei beidseitiger Betroffenheit die seitenbezogene Intensität der Beschwerden erfasst.

Darüber hinaus erfolgte eine Berufsanamnese mit Augenmerk auf die arbeitsspezifische Fußbelastung d.h. welchem Beruf bzw. welcher Tätigkeit der Proband nachgeht und ob eine überwiegend stehende, überwiegend sitzende oder im Wechsel stehende und sitzende Tätigkeit verrichtet wird. Auch die Dauer einer eventuellen Arbeitsunfähigkeit im Rahmen einer Plantarfasziitis wurde dokumentiert. Wenn eine Arbeitsunfähigkeit aufgrund der Erkrankung der Plantarfasziitis länger als drei Monate bestanden hatte, wurde der Patient nicht in die Studie einbezogen.

Eine Bildgebung des betroffenen Fußes d.h. Nativ-Röntgen in 2 Ebenen, eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie, nicht älter als 6 Monate, wurden

vorausgesetzt. Die Art des bildgebenden Verfahrens sowie das Erstellungsdatum wurden ebenfalls erfasst.

### **2.2.5.2 Visite 1 (Woche 0), 2 (Woche 2), 3 (Woche 6), 4 (Woche 10), 5 (Woche 14) und 6 (Woche 18):**

Bei allen Visiten 1 bis 6 wurde die Muskelkraft des Fußes anhand des Schemas nach Brunner (Flexion/Extension) ermittelt. Hier sind die Kraftgrade 0 bis 5 zu erreichen [79]:

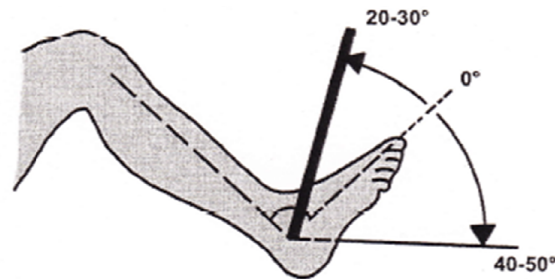
- 5 - volles Bewegungsausmaß gegen Widerstand,
- 4 - volles Bewegungsausmaß gegen leichten Widerstand,
- 3 - volles Bewegungsausmaß gegen die Schwerkraft,
- 2 - volles Bewegungsausmaß ohne Schwerkrafteinwirkung,
- 1 - sichtbare bzw. tastbare Aktivität mit unvollständigem Bewegungsausmaß,
- 0 - die komplette Lähmung ohne Kontraktion eines Muskels

Die Muskelkraft des Fußes wurde mittels der Bewegungen Supination / Pronation, Fußhebung / Fußsenkung, Großzehenstreckung / Großzehenbeugung und der Zehenstreckung / -senkung der einzelnen Zehen 2 bis 5 gemessen. Zur Objektivierung wurden die Kraftgarde stets rechts und links ermittelt.

Die maximale Dorsalextension (Bewegung fußrückenwärts) und maximal mögliche Plantarflexion (Bewegung fußsohlenwärts) im oberen Sprunggelenk wurde mit Hilfe eines Winkelmessers bestimmt. Die physiologischen Werte sind für die Dorsalextension zwischen 20° und 30° und für die Plantarflexion zwischen 40° und 50° nach Debrunner definiert (siehe Abbildung 14) [80].

**Abbildung 14: Schematische Darstellung der Fußbewegung: dorsale Extension und plantare Flexion im oberen Sprunggelenk {Quelle: aus dem Fragebogen entnommen}**

### **Dorsalextension / Plantarflexion**



**fußrückenwärts-fußsohlenwärts**

Mittels Algometer wurde die Schmerzschwelle, d.h. der Druck, bei dem Schmerz spürbar wird und die Schmerzgrenze, d.h. der maximale Druck, bei dem Schmerz gerade noch tolerierbar ist, gemessen. Beim Algometer handelt es sich um einen Druckmesser, welcher mit einer 1 cm<sup>2</sup> großen, gummierten Oberfläche zur Druckausübung ausgestattet ist. Das Messgerät ist auf kg/cm<sup>2</sup> kalibriert. Hierbei wird die innere Messskala von 1,0 bis 10,0 kg verwendet. Wird auf diesen Metallstab Druck ausgeübt, so dreht sich der Zeiger im Uhrzeigersinn. Die Nadel verbleibt auch nach der Messung an der eingestellten Position. Sie kann mit dem Nullkopf wieder auf die Ausgangsposition zurückgestellt werden. In der folgenden Abbildung 15 ist der Algometer dargestellt.

**Abbildung 15: Darstellung eines Algometers zur Messung der Schmerzschwelle und Schmerzgrenze {Quelle: eigene Fotoaufnahme des für die Studie verwendeten Algometers von Pain, Diagnostic & Treatment}**



Die subjektiv empfundene Schmerzstärke wurde von dem Probanden an einer visuellen Analogskala (0-10) erfragt (siehe Anhang 7.2). Dabei galt auf der dargestellten Skala 0 als gar nicht wahrgenommener Schmerz und 10 als stärkster vorstellbarer Schmerz. Die entsprechende Schmerzintensität wurde für den ständigen Schmerz in den letzten 48 Stunden festgelegt und für den größten Schmerz, der in den letzten 48 Stunden empfunden worden war. Zusätzlich wurden

Einschränkungen in der Nachtruhe, Einschränkungen in der Gehstrecke und die schmerzfreie Gehzeit in Minuten erfragt.

Bei jeder Visite wurden die Vitalparameter Blutdruck und Puls untersucht und die Probanden nach Änderungen in den Begleiterkrankungen oder Begleitmedikamenten gefragt.

Ab Visite 2 wurde bei jeder Visite kontrolliert, ob unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Behandlung mit BoNT-A oder Arzneimittelwechselwirkungen aufgetreten waren. Darüber hinaus wurden ab Visite 2 in jeder Nachuntersuchung wahrnehmbare Veränderungen im Hinblick auf den Zustand vor der Behandlung beurteilt – sowohl vom Patienten als auch vom Arzt. Die bereits oben erwähnte globale Einschätzung wurde eingestuft in:

Viel besser	+2
Leicht besser	+1
Gleich	0
Leicht schlechter	-1
Viel schlechter	-2

### **2.2.5.3 Visite 6 (Woche 18):**

(siehe Anhang 7.4)

Den Probanden wurde eine Verum-Behandlung angeboten, unabhängig ob Placebo- oder Verummedikation vorausgegangen war. In Visite 6 wurde abschließend wie in Visite 1 die Schmerzchronifizierung anhand des Gerberhagen Score (nach MPSS) auf vier Achsen ermittelt. Die letzte Visite verlangte zudem eine Kontrolle der protokollgerechten Studienbeendigungen und wenn diese nicht stattgefunden hatten, eine detaillierte Erklärung. Die Vollständigkeit und Korrektheit des Studienabschlusses wurde für jedes Patientenprotokoll der Visite 6 überprüft.

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse während des Nachuntersuchungszeitraumes wurde standardisiert erfasst und dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jegliche Störung des Wohlbefindens, Verschlechterung subjektiver oder objektiver Symptome oder Verschlechterung von Befunden bekannter Erkrankungen sowie Neuauftreten von Erkrankungen oder Unfälle. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren folgende anzusehen: Tod, Lebensbedrohung, nötige Krankenhausaufenthalte, dauerhafte oder entscheidende Behinderung oder andere medizinisch wichtige Ereignisse. Letztere zeigten sich während des achtzehnwöchigen Nachuntersuchungszeitraumes nicht.

**Tabelle 4: Flow-Chart der Studie, welche im CRF (Case Report Form) vermerkt ist.**

<b>Woche</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>18</b>
Kontakt mit dem Arzt	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Einverständniserklärung	✓					
Ein- und Ausschlusskriterien	✓					
Demographische Daten	✓					
Anamnese	✓					
Gerbershagens Score	✓					✓
Urinschwangerschaftstest (HCG—Urin, nur bei Frauen)	✓					
Dorsalextension / Plantarflexion des Fußes	✓					✓
Vitalparameter	✓	✓	✓	✓	✓	✓
BMI	✓					✓
Kraftgradbestimmung (Brunner)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Schmerz auf VAS	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Messung des Druckschmerzes	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Injektion</b> (Dysport® oder Placebo)	✓					
Aufnahme der Begleitmedikation	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aufnahme der unerwünschten Ereignisse	✓	✓	✓	✓	✓	✓

## 2.2.6 Die Analyse und Statistik der Daten

### 2.2.6.1 Die Bedingungen der Analyse

Als Voraussetzung der Studienanalyse zur Beurteilung der Effektivität der Behandlung wurde das Prinzip ITT (Intention-To-Treat) verwendet.

Als **primärer Endpunkt der Effektivitätsanalyse** war eine Responderrate festgelegt, bei der man den Score für den Bewegungsschmerz in den letzten 48 Stunden auf der VAS zum Zeitpunkt vor der Behandlung (Erstuntersuchung) mit dem Score der Untersuchung in der 6. Woche (Visite 3) in Vergleich setzen konnte. Wenn der Schmerzscore sich auf der VAS um 50% oder mehr reduziert hatte, galt der Patient als Responder, falls nicht, wurde der Patient als Non-Responder klassifiziert.



**Sekundäre Endpunkte** zur Beschreibung der Effektivität der Botulinumtoxintherapie waren folgende Kriterien:

- Veränderungen im Gerbershagen Score zwischen Aufnahmeuntersuchung und letzter Untersuchung
- Veränderungen der Druckschwelle bei der Untersuchung
- Veränderungen der Schmerzschwelle bei jeder Untersuchung
- Dorsalextension und Plantarflexion (in Kraftgraden nach Brunner gemessen) des betroffenen Fußes bei Visite 6 im Vergleich zu Visite 1
- Die globale Einschätzung der Veränderung der Beschwerden im Vergleich vor der Therapie und im Verlauf danach, vom Patienten selbst und vom Untersucher

### **2.2.6.2 Signifikanztestung und deskriptive Statistik**

Als Signifikanztestung der Studie galt der Vergleich des primären Endpunktes in der ITT (Intention-To-Treat) Population. Alle anderen Vergleiche waren sekundär für die Signifikanz. Daher ist ein Fehler 1. Art in dieser Studie nicht berücksichtigt worden. Alle verwendeten Statistiken sind auf ein Signifikanzniveau von 5% ( $p < 0,05$ , signifikant) bezogen.

Die Quantitätsvariablen und Ordnungszahlen sind mit den statistischen Grundeinheiten angegeben wie zum Beispiel der Durchschnittswert, die Standardabweichung, der Median, Maximum oder Minimum. Qualitativ wurden absolute und relative Mehrheitsverteilungen oder Mittelwerte berechnet.

### **2.2.6.3 Die analytische Methodik**

Es wurde der Responderanteil der mit BoNT-A behandelten Gruppe in der 6. Woche im Vergleich zur Kontrollgruppe mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Wenn dieser ungültig war aufgrund einer zu kleinen Anzahl, wurde der exakte Test nach Fisher (exakter Chi-Quadrat-Test) verwendet.

Der Gerbershagen Score der 18. Woche wurde im Abgleich zur Ausgangsuntersuchung nach der Cochran-Mantel-Haenszel Statistik berechnet.

Auch die Kraftgrade nach Brunner wurden nach diesem Prinzip in Zusammenhang gebracht.

Der Dauerschmerz, bzw. Ruheschmerz und der maximale Schmerz oder Bewegungsschmerz wurden nach der Trapez-Methode ermittelt. Hierzu wurde die Summe jeder Bewertung der einzelnen Visiten mit dem Status bei der Ausgangsuntersuchung (Summe der Schmerz-Intensitätsdifferenzen, Sum of Pain Intensity Difference = SPID) verglichen und errechnet. Diese

SPID beider Gruppen (Placebo und Dysport®) wurden verglichen und in eine kumulative Varianz als abhängige (interessierende) Variable gesetzt. Hierbei galt der Schmerzscore zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung als endogene Variable (Zielvariable oder Messgröße) und die behandelte Gruppe als exogene Variable (Stellgröße). Die Auswertung erfolgte damit mittels der sogenannten Kovarianzanalyse (engl.: *analysis of covariance*, ANCOVA).

Für das Bewegungsausmaß des Fußes (Dorsalextension und Plantarflexion des oberen Sprunggelenks) wurden die Mittelwerte der Verum- und Placebogruppe bei Visite 1 und 6 erhoben und mittels F-Test ausgewertet.

Die subjektiven Bewertungen der Behandlung am Ende der Studie aus Sicht des Untersuchers und aus Sicht des Probanden wurden nach dem Wilcoxon-Rangsummen-Test ausgewertet.

#### **2.2.6.4 Umgang mit fehlenden Daten**

Für die Berechnung von der Fläche unter der Kurve (AUC) bei der Einschätzung der Schmerzintensität auf der VAS oder zur Messung der Schmerzgrenze und Schmerzschwelle mit dem Algometer wurden die fehlenden Daten am Ende der Kurve (d.h. bei keiner stichhaltigen nachfolgenden Bewertung nach dem fehlenden Punkt) mit der LOCF Methode („Last-Observation-Carried-Forward-Methode“) ergänzt. Wenn ein oder zwei Werte zwischen zwei sehr aussagekräftigen Bewertungen fehlten, wurden diese nicht ersetzt. Die Berechnung wurde dann möglich, indem die letzteren Datenpunkte verwendet wurden, was einer linearen Erweiterung zwischen zwei Punkten entspricht.

#### **2.2.7 Zur Festlegung der Größe des Probandenkollektivs**

In der Pilotstudie wurden insgesamt 9 an chronischer Plantarfasziitis erkrankte Patienten mit Dsyport® 200 Einheiten behandelt und nachuntersucht. Nach zwei Wochen gaben alle Patienten eine Verbesserung um fast 50% in Hinsicht auf den Bewegungsschmerz der letzten 48 Stunden an ( $p < 0.05$ ). Nach sechs Wochen lag die Schmerzreduktion bei über 50% und der Effekt hielt mehr als 14 Wochen an.

Auch in der darauf folgenden Studie zur Dosisfindung konnte eine signifikante subjektive Schmerzreduktion in Ruhe und während Bewegung bei den 19 Probanden beobachtet werden ( $p < 0,0025$ ).

Es waren mindestens 20 mit dem Verum behandelte Probanden nötig, um einen Unterschied der Behandlungen mit einer Aussagekraft von 80% zu ermitteln und ein Signifikanzniveau von

$p=0.025$  zu erreichen. Insgesamt mussten die Verum- und die Placebogruppe aus je 20 Probanden bestehen, d.h. 40 Probanden in die Studie rekrutiert werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Die Analyse der Patienten und Eigenschaften der Erkrankung

##### 3.1.1 Die Probandenverteilung

Es wurden in einem Zeitraum von 42 Monaten, von August 2005 bis Januar 2009, 40 Probanden in die Studie inkludiert. Ursprünglich waren 12 Monate für den Studienverlauf vorgesehen. Der Studienzeitraum verlängert sich jedoch erheblich. Die Probandenrekrutierung gestaltete sich aufgrund strenger Ein- und Ausschlusskriterien schwierig. Zum anderen wollten geeignete Probanden das Risiko nicht eingehen, ein Placebo injiziert zu bekommen. Zudem bestand die Notwendigkeit eigener Ethikanträge der jeweiligen Zentren. In die Multicenter-Studie wurden fünf über Deutschland verteilte Prüfzentren eingeschlossen. Von den 40 Teilnehmern haben 33 die Studie nach dem vorgesehenen Protokoll beendet. Davon waren 17 Teilnehmer in der Dysport® Gruppe und 16 in der Placebogruppe. Einer der Probanden aus der BoNT-Gruppe brach die Teilnahme aufgrund Verschlechterung der Plantarfasziitis-Symptomatik ab, um andere Therapieformen zu erwägen. Die Tabelle 5 unterteilt die Abbrüche in fünf Kriterien.

**Tabelle 5: Die Studienabbrecher**

	<b>Dysport®200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
Anzahl der Studienabbrecher <sup>1</sup>	3 (15%)	4 (20%)	7 (17,5%)
Unerwünschte Nebenwirkungen <sup>2</sup>	0	0	0
Bewilligte Abbrüche <sup>2</sup>	1 (33,3%)	4 (100%)	5 (71,4%)
Im Interesse des Untersuchers <sup>2</sup>	0	0	0
Kein Follow-Up <sup>2</sup>	1 (33,3%)	0	1 (14,3%)
Andere <sup>2</sup>	1 (33,3%)	0	1 (14,3%)

<sup>1</sup> Prozentzahl basiert auf der selektierten Anzahl der Patienten

<sup>2</sup> Prozentzahl basiert auf der Anzahl der Patienten, die die Studie in ihrer Gruppe abbrachen

Alle Probanden wurden mindestens einmal nach der Injektion (Visite 1) in der ITT- und auch in der Kontrollgruppe wieder untersucht. Falls es zu einer Unterbrechung der Studie kam, sollte der Untersucher, wenn möglich, die Studiendaten bis zur 18. Woche beenden. Dieses erklärt die Verfügbarkeit von 39 Patientendaten aus der 18. Woche (siehe Tabelle 6), obwohl 7 Teilnehmer die Studie unterbrochen haben. Nur für einen Patienten aus der Verumgruppe fehlen die Daten der 18. Woche, weil dieser nach der 2. Follow-Up-Untersuchung die Studie ganz abbrach.

**Tabelle 6: Patientenverteilung – Absolvierte Visiten**

	<b>Dysport® 200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
Aufnahme (D0)	20 (100%)	20 (100%)	40 (100%)
Woche 2	20 (100%)	19 ( 95%)	39 ( 97.5%)
Woche 6	19 ( 95%)	20 (100%)	39 ( 97.5%)
Woche 10	18 ( 90%)	19 ( 95%)	37 ( 92.5%)
Woche 14	18 ( 90%)	17 ( 85%)	35 ( 87.5%)
Woche 18 oder Abbruch	19 ( 95%)	20 (100%)	39 ( 97.5%)

### 3.1.2 Die Demographie

Alle 40 rekrutierten Probanden waren kaukasisch, 32 von ihnen waren weiblich (80%) und acht männlich (20%). Die Teilnehmer waren zwischen 28 und 77 Jahre alt, das durchschnittliche Alter der vierzig Probanden lag bei 52,1 Jahre.

Die Probanden waren zwischen 155 cm und 183 cm groß, die mittlere Körpergröße betrug 169 cm. Das Gewicht der Studienteilnehmer lag zwischen 53 kg und 138 kg, das mittlere Körpergewicht war 83,55 kg. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher BMI von 29,25 kg/m<sup>2</sup>. Der Bodymassindex für Normalgewichtige ist zwischen 18,5 bis 25 kg/m<sup>2</sup> festgelegt. Liegt der Index zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup>, spricht man bereits von einer Präadipositas, d.h. unsere Testpersonen waren im Durchschnitt übergewichtig.

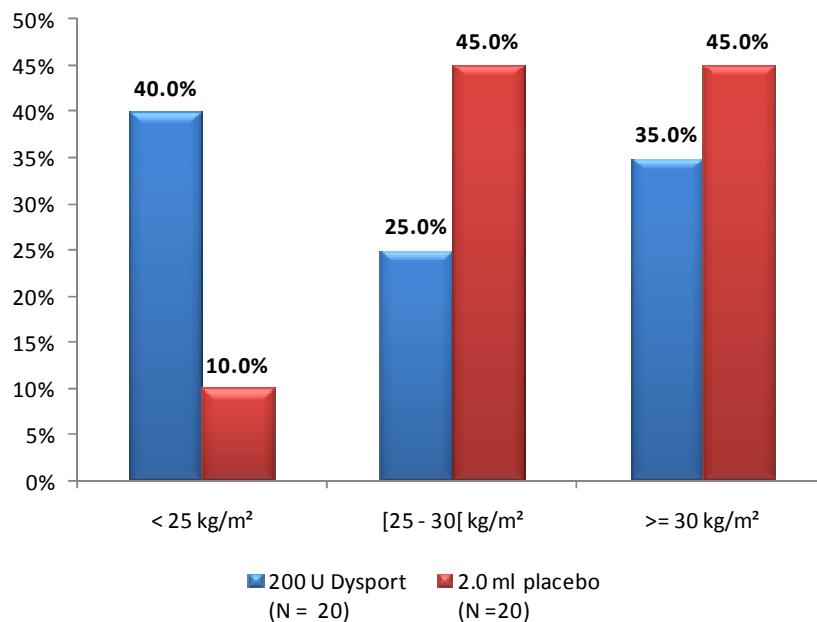
Die Tabelle 7 stellt die demographischen Eigenschaften zusammengefasst dar und unterteilt die Patienten zudem in die Placebogruppe und die Gruppe, welche mit Botulinumtoxin (Dysport® 200 U) behandelt worden ist. Die Graphik 1 beschreibt die Verteilung des berechneten BMI (kg/m<sup>2</sup>) bei der Erstuntersuchung zwischen Verum- (ITT) und Kontrollgruppe. Die BMI-Werte in der Graphik 1 sind in drei Klassen unterteilt: 1. < 25 kg/m<sup>2</sup> (normalgewichtig), 2. 25-30 kg/m<sup>2</sup>

(übergewichtig) und 3.  $>30 \text{ kg/m}^2$  (adipös). Somit hatten 40% der Patienten aus der Verumgruppe und 10% aus der Placebogruppe einen BMI unter  $25 \text{ kg/m}^2$ . Einen BMI zwischen  $25$  und  $30 \text{ kg/m}^2$  und damit ein Normgewicht, wies ein Anteil von 25% aus der BoNT-A behandelten Gruppe auf und 45% aus der Kontrollgruppe. Die letzten beiden Säulen der Graphik 1 fassen den Prozentanteil der Patienten mit einem BMI über  $30 \text{ kg/m}^2$  zusammen, d.h. mit den adipösen Probanden: 35% aus der Verumgruppe und 45% aus der Placebogruppe hatten diesen hohen BMI-Wert.

**Tabelle 7: Demographische Charakteristika bei der Aufnahme in die Studie: ITT-Gruppe und Kontrollgruppe; N(%)**

		<b>Dysport® 200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
Alter (Jahren)	Mittelwert /Mean	52.4	51.8	52.1
	SD	10.7	11.3	10.9
	Median	51.0	51.5	51.5
	Im Bereich von	(38, 77)	(28, 70)	(28, 77)
Geschlecht <sup>1</sup>	Weiblich	17 (85%)	15 (75%)	32 (80%)
Größe (cm)	Mittelwert /Mean	169.5	168.6	169.0
	SD	7.2	7.0	7.0
	Median	170.5	170.0	170.0
	Im Bereich von	(155,181)	(157,183)	(155,183)
Gewicht bei Aufnahme (kg)	Mittelwert /Mean	84.15	82.95	83.55
	SD	24.66	15.21	20.23
	Median	75.00	86.50	77.00
	Im Bereich von	(53, 138)	(53, 105)	(53, 138)
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	Mittelwert /Mean	29.42	29.07	29.25
	SD	8.81	4.44	6.89
	Median	28.27	29.13	28.35
	Im Bereich von	(18.1 ,48.9)	(20.2, 37.8)	(18.1, 48.9)
Rasse	Kaukasisch	20 (100%)	20 (100%)	40 (100%)

**Graphik 1: Verteilung des BMI bei Aufnahme in die Studie– ITT und Kontrollgruppe**



### **3.1.3 Die körperliche Untersuchung bei Aufnahme in die Studie (Visite 1)**

Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung bei der Erstuntersuchung (D 0) sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Klinisch relevante Auffälligkeiten im HNO-Bereich und an den Augen (Sinusitis, Brillenträger) waren bei elf Probanden festgestellt worden; Zusammengefasst wurden Abweichungen an Muskeln oder Knochen betrachtet, wobei keiner Muskelerkrankungen hatte, d.h. Abweichungen waren hier beispielsweise eine Exostose oder Knieschmerzen, was bei neun Probanden der Fall war; Abweichungen in der kardiovaskulären Untersuchung (Hypertonie, Zustand nach Herzinfarkt) fielen bei sieben Probanden auf. Fünf Probanden hatten respiratorische Probleme (Schlafapnoe, Asthma) ebenfalls fünf Probanden wiesen gesundheitliche Probleme an den Extremitäten (z.B. Varikosis, Hallux rigidus) auf. Andere Abweichungen in der klinischen Untersuchung fielen bei vier Patienten auf (Zustand nach Schlaganfall, Adipositas permagna).

**Tabelle 8: Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung bei Visite 0 in Verumgruppe und Kontrollgruppe; N(%)**

	<b>Dysport®200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
Hals/Nasen/Ohren/ Augen	6 (30%)	5 (25%)	11 (27.5%)
Skelett/ Muskel	6 (30%)	3 (15%)	9 (22.5%)
Kardiovaskuläres System	3 (15%)	4 (20%)	7 (17.5%)
Respiratorischer Trakt	5 (25%)	1 (5%)	6 (15%)
Extremitäten	1 (5%)	4 (20%)	5 (12.5%)
Verdauungstrakt	3 (15%)	0 (0%)	3 (7.5%)
Haut	1 (5%)	1 (5%)	2 (5%)
Andere	1 (5%)	1 (5%)	2 (5%)
Allgemeinzustand	1 (5%)	0 (0%)	1 (2.5%)
Urogenitaltrakt	0 (0%)	1 (5%)	1 (2.5%)

### **3.1.4 Die Anamneseerhebung bei der Erstuntersuchung (Visite 1)**

Die Anamneseerhebung bei den Probanden zu Beginn der Studie ist in der Tabelle 9 dargestellt. Es divergiert die von der Plantarfasziitis betroffene Fußseite in den beiden Gruppen: in der Verum-Gruppe war hauptsächlich der rechte Fuß betroffen (60 %), in der Placebogruppe häufiger der linke Fuß (70%). Die meisten der Studienteilnehmer waren zu Beginn der Studie erwerbstätig (67.5%); nur wenige von ihnen in einer sitzenden Position (15.3 %) tätig. Drei der untersuchten Patienten konnten aufgrund der Plantarfasziitis nicht arbeiten (11.5%), wobei konform zu den Ein- und Ausschlusskriterien die Dauer der Arbeitsunfähigkeit in keinem Fall länger als 3 Monate bestand.

Bei 62.5% der Patienten lag ein Röntgenbild, bei 12.5% ein MRT-Bild vor. Die verbleibenden 25% konnten beides vorweisen, ein Röntgenbild und ein MRT.



**Tabelle 9: Charakteristika der Plantarfasziitis bei Rekrutierung - ITT und Kontrollgruppe**

		Dysport®200 U (N = 20)	Placebo (N = 20)	Alle Patienten (N= 40)
Betroffener Fuß <sup>1</sup>	Rechts	12 (60%)	6 (30%)	18 (45%)
	links	8 (40%)	14 (70%)	22 (55%)
Aktuell erwerbstätig <sup>1</sup>		13 (65%)	14 (70%)	27 (67.5%)
Arbeitsposition <sup>2</sup>	Meist stehend	4 (31%)	10 (77%)	14 (54%)
	Meist sitzend	3 (23%)	1 ( 7.6%)	4 (15%)
	Beides stehend und sitzend	6 (46%)	2 (15%)	8 (31%)
Aufgrund der Erkrankung nicht arbeitsfähig <sup>2</sup>		2 (15%)	1 ( 7.6%)	3 (11.5%)
Bildgebung	Röntgenbild	12 (60%)	13 (65%)	25 (62%)
	MRT	3 (15%)	2 (10%)	5 (12.5%)
	Röntgenbild + MRT	5 (25%)	5 (25%)	10 (25%)

<sup>1</sup> Prozentzahlen basierend auf der Patientenzahl in der ITT und Kontrollgruppe

<sup>2</sup> Prozentzahlen basierend auf den arbeitenden Anteil der Patienten (Eine Angabe in der Placebogruppe fehlt)

### 3.1.5 Evaluierung der Schmerzintensität zu Beginn der Studie

In Tabelle 10 sind der maximale Schmerz (Bewegungsschmerz) und der Dauerschmerz (Ruheschmerz) in den letzten 48 Stunden zusammenfassend dargestellt, skaliert auf der VAS mit einer Skalenlänge von 10 cm. Zudem zeigt die Tabelle den mit dem Algometer gemessenen Druck, bei dem der Schmerz einsetzt (Schmerzschwelle) und den Druck, bei dem der Schmerz nicht mehr aushaltbar ist (Schmerzgrenze).

Der mediane Wert der Schmerzintensität bei Bewegung lag in der Verum-Gruppe bei 8 Punkten auf der VAS (Range von 4 bis 10 Punkten) und bei 9 Punkten in der Placebogruppe (Range von 5 bis 10 Punkten). In Ruhe lag der mediane Wert der Schmerzintensität bei 5.25 Punkten (2 bis 8 Punkte) für die Verumgruppe und in der Placebogruppe bei 6 Punkten (2 bis 9 Punkte).

Für die Algometermessung lagen die Werte für die Schmerzschwelle bei einem medianen Wert des aufgewandten Drucks von 3.350 kg/cm<sup>2</sup> (Range 1 bis 10 kg/cm<sup>2</sup>) in der Verumgruppe und bei 3.750 kg/cm<sup>2</sup> (0.5 bis 5.9 kg/cm<sup>2</sup>) in der Placebogruppe. Der Median für den maximal aushaltbaren Druck, d.h. die Schmerzgrenze war in der Dysport®-Gruppe 7.5 kg/cm<sup>2</sup> (3 bis 10 kg/cm<sup>2</sup>) und in der Kontrollgruppe 7.35 kg/cm<sup>2</sup> (2 bis 10.5 kg/cm<sup>2</sup>).

**Tabelle 10: Der untersuchte Schmerz bei Beginn der Studie ITT versus Kontrollgruppe**

		<b>Dysport®200 U</b> (N = 20)	<b>Placebo</b> (N = 20)	<b>Alle Patienten</b> (N= 40)
Bewegungsschmerz (Maximaler Schmerz in cm)	Mittelwert/ Mean	8.30	8.25	8.28
	SD	1.56	1.75	1.64
	Median	8.00	9.00	8.00
	Im Bereich von	(4.0, 10.0)	(5.0, 10.0)	(4.0, 10.0)
Ruheschmerz (Dauerschmerz in cm)	Mittelwert/ Mean	5.50	6.15	5.83
	SD	1.50	1.76	1.65
	Median	5.25	6.00	6.00
	Im Bereich von	(2.0, 8.0)	(2.0, 9.0)	(2.0, 9.0)
Schmerzschwelle (kg/cm <sup>2</sup> )	Mittelwert/ Mean	3.770	3.500	3.635
	SD	2.211	1.562	1.895
	Median	3.350	3.750	3.700
	Im Bereich von	(1.00, 10.00)	(0.50, 5.90)	(0.50, 10.00)
Schmerzgrenze (kg/cm <sup>2</sup> )	Mittelwert/ Mean	6.980	6.760	6.870
	SD	2.117	2.477	2.277
	Median	7.500	7.350	7.500
	Im Bereich von	(3.00, 10.00)	(2.00, 10.50)	(2.00, 10.50)

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse vom Gerbershagen Score zusammen, die am Beginn der Studie ermittelt wurden (19 in der Verum-Gruppe und 17 in der Placebogruppe).

**Tabelle 11: Globaler Gerbershagen Score zu Studienbeginn - ITT versus Kontrollgruppe**

	<b>Dysport®200 U</b> (N = 20)	<b>Placebo</b> (N = 20)	<b>Alle Patienten</b> (N= 40)
Fehlende	1	3	4
I	9 ( 47.4%)	10 ( 58.8%)	19 ( 52.8%)
II	7 ( 36.8%)	5 ( 29.4%)	12 ( 33.3%)
III	3 ( 15.8%)	2 ( 11.8%)	5 ( 13.9%)

### 3.1.6 Dorsalextension und Plantarflexion

Es wurde vor Injektion des jeweiligen Präparates das Bewegungsmaß des betroffenen Fußes und das der Gegenseite nach der Neutral-Null-Methode, bzw. nach der internationalen Beschreibung der „Range of Motion“ dokumentiert. Dies galt auch zum Ausschluss struktureller Kontrakturen, etwa bei eingeschränkter Dorsalextension im Sinne eines Spitzfußes bzw. Knick-Senk-Fußes bei verkürzter Achillessehne (maskierter Spitzfuß) sowie weiteren anatomischen Abweichungen. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse für den erkrankten Fuß der „Range of Motion“ zusammengefasst dargestellt. Tabelle 13 und Tabelle 14 zeigen die Unterschiede der Dorsalextension und der Plantarflexion nach der in Deutschland verwendeten Neutral-Null-Methode für beide Gruppen zu Beginn der Studie im Vergleich zum gemittelten Normalwert. Die Verum- und Placebogruppe unterscheiden sich sowohl in der Dorsalextension ( $p=0.485$ ) als auch in der Plantarflexion ( $p=0.113$ ) nicht signifikant bei der Erstuntersuchung.

**Tabelle 12: Das Bewegungsmaß (Range of Motion) des betroffenen Fußes zu Beginn der Studie; ITT und Kontrollgruppe**

		<b>Dysport® 200 U</b> (N = 20)	<b>Placebo</b> (N = 20)	<b>Alle Patienten</b> (N= 40)
<b>Extension / Flexion</b> <b>betroffener Fuß</b> <b>in Winkelgrad</b>	Mittelwert (SD)	58.5 (11.8)	56.3 (7.8)	57.4 (9.9)
	Min ; Max	35 ; 80	40 ; 70	35 ; 80
	Median (Q1; Q3)	60.0 (50;65)	60.0 (50;60)	60.0 (50;60)

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

**Tabelle 13: Dorsalextension in Grad (°) nach der Neutral-Null-Methode zu Beginn der Studie; ITT und Kontrollgruppe**

	<b>Flexion/Extension</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Vergleich Normalwert</b>
<b>Dysport® 200 U</b>	Extension	16,25	6,25	P<0.001
<b>Placebo</b>	Extension	15,25	6,78	P<0.001
<b>Normalwert</b>	Extension	25	5	
<b>Vergleich Verum vs. Placebo</b>				P=0.485

<sup>1</sup> F Test zur Bestimmung des Effekts im Verhältnis zu den Ausgangswerten im Vergleich zwischen den beiden Gruppen; Resultate in Gradmessung angegeben (°)

**Tabelle 14: Plantarflexion in Grad (°) nach der Neutral-Null-Methode zu Beginn der Studie; ITT und Kontrollgruppe**

	Flexion/Extension	Mittelwert	SD	Vergleich Normalwert
<b>Dysport® 200 U</b>	Flexion	41,25	7,93	P=0.043
<b>Placebo</b>	Flexion	41,00	5,98	P=0.008
<b>Normalwert</b>	Flexion	45	5	
<b>Vergleich Verum vs. Placebo</b>				P=0.113

<sup>1</sup> F Test zur Bestimmung des Effekts im Verhältnis zu den Ausgangswerten im Vergleich zwischen den beiden Gruppen; Resultate in Gradmessung angegeben (°)

## **3.2 Die Evaluation der Effektivität von Botulinumtoxin A**

### **3.2.1 Analyse des primären Endpunkts der Studie: die Responderrate in der 6. Woche – der Bewegungsschmerz**

Tabelle 15 zeigt die Bewertungen des Bewegungsschmerzes in der Visite 1 (D0) im Vergleich zur Visite 3 in Woche 6. Dabei reduzierte sich für die Verumgruppe der durchschnittliche Maximalschmerz von  $8.30 \pm 1.56$  cm (Durchschnitt  $\pm$  SD) in der Erstuntersuchung (D0) auf einen Wert von  $6.75 \pm 2.83$  cm in Woche 6 (Visite 3). Auch in der Placebogruppe war eine Linderung hinsichtlich des Maximalschmerzes auf der VAS angegeben worden: der durchschnittliche Bewegungsschmerz reduzierte sich hier von  $8.25 \pm 1.75$  cm (D0) auf ein Niveau von  $6.90 \pm 2.63$  cm bei Visite 3. In die Respondergruppe fielen dabei 25%. D.h. bei 25% der Probanden in der Verumgruppe konnte eine Verbesserung des Bewegungsschmerzes auf der VAS um 50% oder mehr verzeichnet werden. In der Placebogruppe hingegen waren 5% Responder. Hinsichtlich des oben genannten Schmerzparameters ist somit für die Verum-Medikation im Vergleich zur Placebo-Medikation ein deutlicherer Effekt zu erkennen. Allerdings erreichte der Unterschied zwischen den zwei Gruppen nicht das angestrebte Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ( $p = 0.18$ , Fisher-Exakt-Test).

**Tabelle 15: Maximaler Schmerz der letzten 48 h, Responderrate in Woche 6 der ITT- Gruppe (Verum)**

		<b>Dysport®200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
Bewegungsschmerz (Maximalschmerz in cm) bei Aufnahme (D0)	Mittelwert/Mean (SD)	8.30 (1.56)	8.25 (1.75)	8.28 (1.64)
	Min ; Max	4.0 ; 10.0	5.0 ; 10.0	4.0 ; 10.0
	Median (Q1;Q3)	8.00 (8.0;10.0)	9.00 (6.8;10.0)	8.00 (7.5;10.0)
Bewegungsschmerz (Maximalschmerz in cm) in Woche 6	Mittelwert/Mean (SD)	6.75 (2.83)	6.90 (2.63)	6.83 (2.70)
	Min ; Max	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0	0.0 ; 10.0
	Median (Q1; Q3)	7.50 (5.0;9.0)	7.50 (5.0;9.0)	7.50 (5.0;9.0)
Responder	Ja	5 (25%)	1 (5%)	6 (15%)
	Erweitert [95% CI]	0.25 [0.04 ; 0.46]	0.05 [0.00 ; 0.17]	
	Verum - Placebo [95% CI]	0.20 [-0.06 ; 0.46]		
	P Wert	0.182		

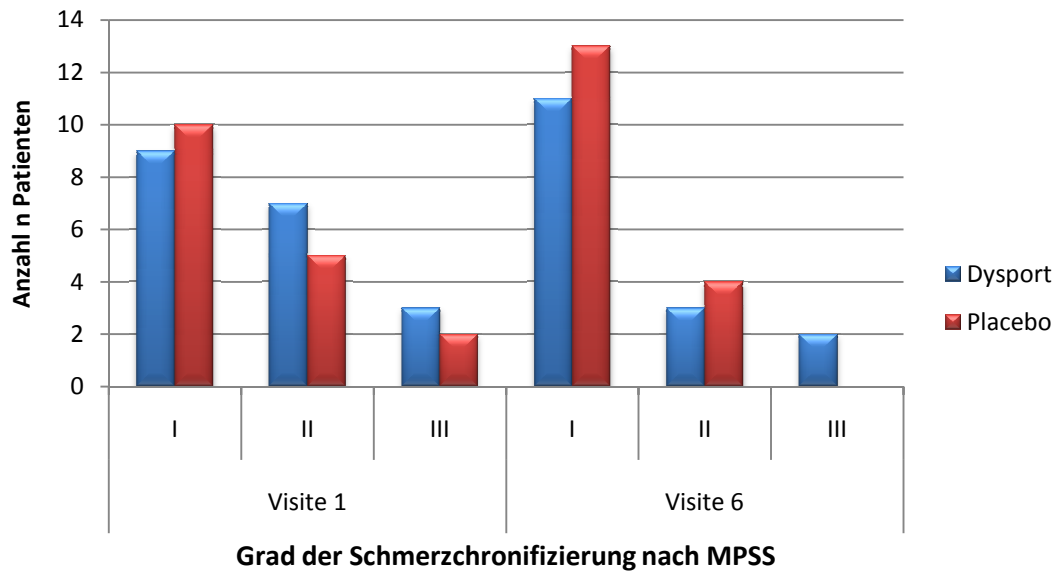
Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

### **3.2.2 Veränderungen des Gerbershagen Score im Vergleich zwischen der Ausgangsuntersuchung (D0) zur Woche 18 (Visite 6)**

Die Abweichungen im Gerbershagen Score im Vergleich der Erstuntersuchung (D0) zur Visite 6 sind in der Graphik 2 gezeigt. Ein niedriger Score spiegelt eine geringe Schmerzchronifizierung wieder. Der Grad einer Schmerzchronifizierung nach Gerbershagen wird anhand der zeitlichen und räumlichen Aspekte des Schmerzes, aber auch durch einen patientenspezifischen Aspekt, wie das Verhalten der Medikamenteneinnahme und der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems verifiziert. Die Analyse konnte nur bei 30 Probanden (15 aus jeder Gruppe, Verum und Placebo) erfolgen, da nur bei diesen komplett ausgefüllte Erhebungsbögen, sowohl von der ersten Visite (D0) als auch von der letzten Visite (D6) vorlagen.

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen ( $p > 0,05$ ). Bei der Mehrzahl der Probanden blieb der Gerbershagen Score (D0) im Vergleich von der Erstuntersuchung zur Visite 6 unverändert (in der Verum-Gruppe waren es 8 von 15 Probanden (53.3%); in der Placebogruppe waren es 12 von 15 Probanden (80%)). Es gab eine Verschlechterung des Scores von II zu III bei einem Probanden in der Verumgruppe, jedoch bei keinem in der Placebogruppe. Zur Verbesserung des Gerbershagen Scores kam es bei 6 Probanden in der Verumgruppe (40%) und bei 3 Probanden in der Placebogruppe (20 %).

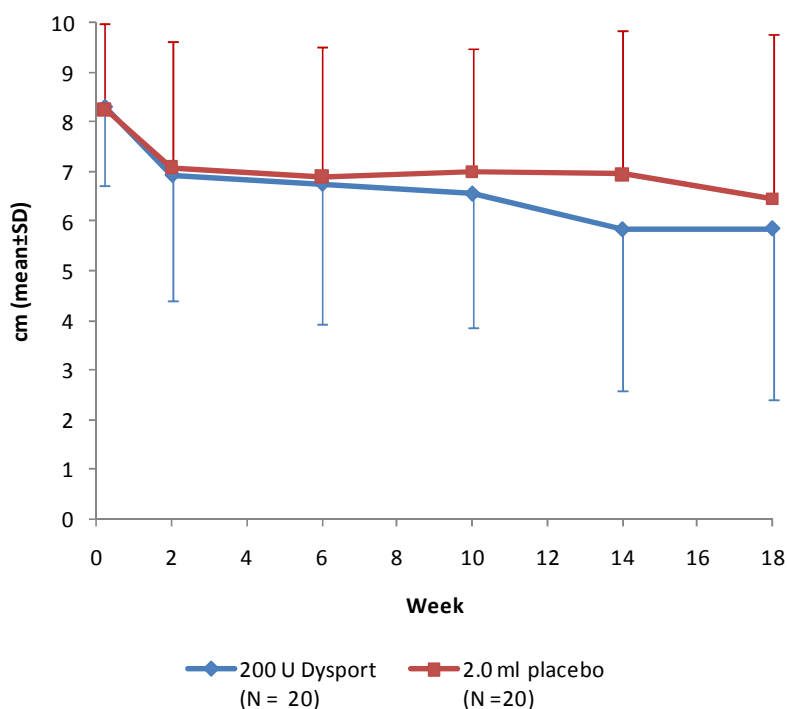
**Graphik 2: Der Gerbershagen Score zu Beginn und am Ende der Studie**



### **3.2.3 Der Maximale Schmerz (Bewegungsschmerz) in den einzelnen Visiten**

Die Resultate der Bewertung zur Schmerzintensität des maximalen Schmerzes oder Bewegungsschmerzes in den letzten 48 Stunden sind in der Graphik 3 dargestellt. Diese Ergebnisse wurden ermittelt, indem die Differenz der Schmerzintensität von der Ausgangsuntersuchung in Verhältnis zu jeder Nachuntersuchung (PID, Tabelle 16) gesetzt wurde. Dann wurde die Fläche unter der Kurve von PID als Zeitfunktion für alle Schmerzintensitäten (SPID, Tabelle 17) gesetzt. Das kleinste Quadratische Mittel für SPID, gerichtet auf die Ausgangswerte der Schmerzintensität, war -28.04 cm\*Tag in der Dysport Gruppe und -19.2 cm\*Tag in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen erreichte das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  nicht ( $p = 0.423$ ). Graphik 1 zeigt nochmal die Abnahme der Schmerzintensität auf der VAS in Form der errechneten Mittelwerte des Bewegungsschmerzes für beide Gruppen.

**Graphik 3: Bewegungsschmerz (Maximalschmerz) in cm (+/-SD) auf der VAS als Zeitfunktion in der Verumgruppe (ITT) im Vergleich zur Placebogruppe**



**Tabelle 16: Die Abweichung der Schmerzintensität des Maximalschmerzes im Vergleich zu den Ausgangswerten in der ITT-Gruppe und der Placebogruppe**

		<b>Dysport® 200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
PID Woche 2 (cm) (Maximalschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-1.38 (2.66)	-1.18 (1.98)	-1.28 (2.32)
	Min ; Max	-8.5 ; 2.0	-7.0 ; 2.0	-8.5 ; 2.0
	Median (Q1; Q3)	-1.00 (-3.0;0.3)	-1.00 (-2.0;0.0)	-1.00 (-2.0;0.0)
PID Woche 6 (cm) (Maximalschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-1.55 (3.27)	-1.35 (1.85)	-1.45 (2.62)
	Min ; Max	-10.0 ; 3.0	-7.0 ; 1.0	-10.0 ; 3.0
	Median (Q1; Q3)	-1.00 (-3.0;0.0)	-1.00 (-2.0;0.0)	-1.00 (-2.0;0.0)
PID Woche 10 (cm) (Maximalschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-1.75 (3.32)	-1.25 (1.99)	-1.50 (2.72)
	Min ; Max	-9.0 ; 3.0	-6.0 ; 2.0	-9.0 ; 3.0
	Median (Q1; Q3)	-2.00 (-4.0;1.0)	-0.25 (-2.8;0.0)	-1.00 (-3.0;0.0)
PID Woche 14 (cm) (Maximalschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-2.48 (3.59)	-1.30 (2.59)	-1.89 (3.15)
	Min ; Max	-10.0 ; 3.0	-6.0 ; 4.0	-10.0 ; 4.0
	Median (Q1; Q3)	-2.25 (-5.0;0.0)	-0.75 (-3.0;0.0)	-1.00 (-4.5;0.0)
PID Woche 18 (cm) (Maximalschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-2.45 (3.52)	-1.80 (3.17)	-2.13 (3.32)
	Min ; Max	-10.0 ; 4.0	-9.0 ; 3.0	-10.0 ; 4.0
	Median (Q1; Q3)	-2.00 (-5.0;0.0)	-0.50 (-4.5;0.0)	-2.00 (-5.0;0.0)

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

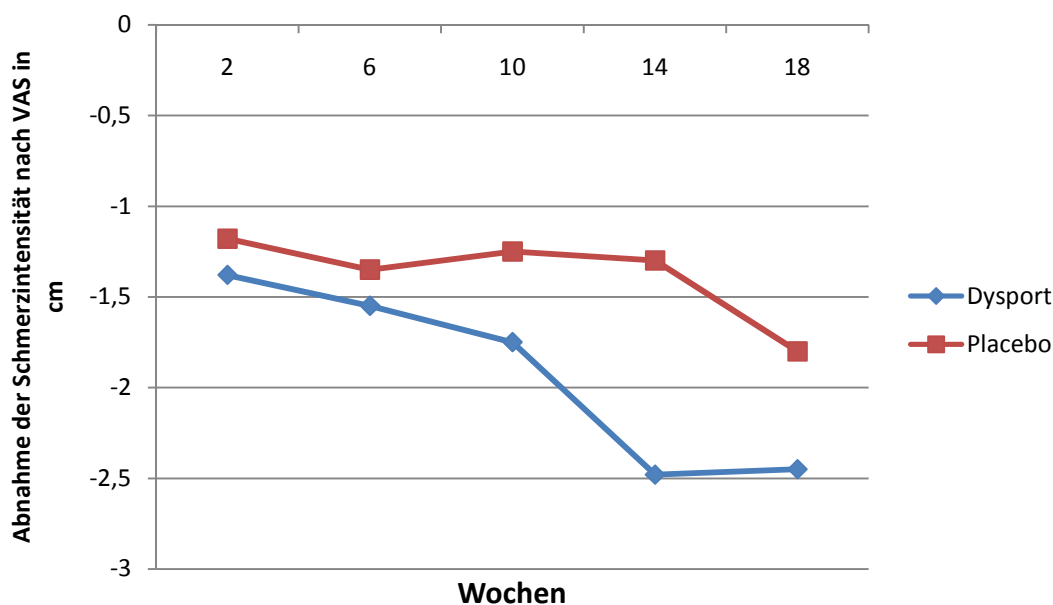
**Tabelle 17: Summe der Schmerzintensitäten des Maximalschmerzes (SPID cm\*day)**

	<b>Dysport® 200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
Mittelwert/Mean (SD)	-28.225 (42.982)	-19.025 (27.558)	-23.625 (35.941)
Min ; Max	-134.50 ; 39.50	-88.00 ; 23.00	-134.50 ; 39.50
Median (Q1 ; Q3)	-19.500 (-62.00;0.25)	-9.000 (-39.50;-1.50)	-12.000 (-45.00;-0.50)
Mittelwert des Quadratischen Mittels [95% CI]	-28.043 [-43.672 ; -12.415]	-19.207 [-34.835 ; -3.578]	
Dysport® - placebo [95% CI]	-8.837 [-30.940 ; 13.266]		
P Wert <sup>1</sup>	0.423		

<sup>1</sup> F Test für den Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der Effektivität auf den Aufnahmezustand bezogen. Die Ergebnisse sind in cm\*Tag angegeben

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

**Graphik 4: Abnahme der Schmerzintensität für den Bewegungsschmerz auf der VAS in cm über die Wochen 2 – 18 hinweg, dargestellt aus den errechneten Mittelwerten der Dysport- und Placebogruppe.**



### 3.2.4 Der Ruheschmerz (Dauerschmerz) bei jeder Visite

Die Intensität des dauerhaften Schmerzes bzw. Ruheschmerzes in den vorangegangenen 48 Stunden wurde von allen Probanden bei jeder Visite auf der VAS eingeschätzt und ist in Graphik 5 im Überblick aufgeführt.

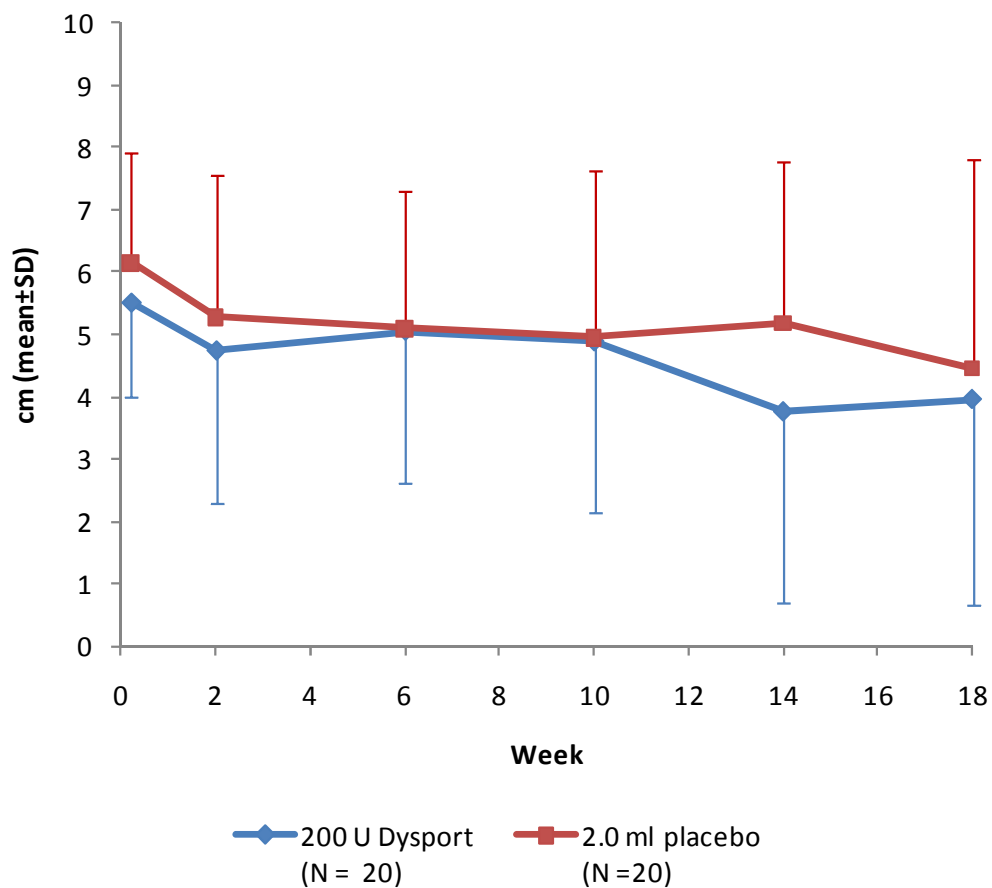
Diese Ergebnisse wurden zusammengefasst, indem man den Unterschied der Schmerzintensitäten bei der Erstuntersuchung (PID, Tabelle 18) im Gegensatz zu jeder



Nachuntersuchung und wieder – wie beim Bewegungsschmerz – ins Verhältnis zur Summe der einzelnen Schmerzintensitäten (SPID, Tabelle 19) als Zeitfunktion stellte.

Das kleinste Quadratische Mittel der ermittelten SPID, bezogen auf die Kurve der Ausgangswerte der Schmerzintensitäten für den Ruheschmerz lag bei  $-17.51 \text{ cm} \cdot \text{Tag}$  in der Dysport® Gruppe und  $-13.34 \text{ cm} \cdot \text{Tag}$  in der Placebogruppe. Der errechnete Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu Gunsten der Verumgruppe erreichte das statistische Signifikanzniveau  $p < 0,05$  nicht ( $p = 0.682$ ). Graphik 6 stellt nochmal die abnehmenden Schmerzintensitäten aus den Mittelwerten für den Ruheschmerz beider Gruppen dar.

**Graphik 5: Ruheschmerz (Dauerschmerz) in cm (+/- SD) auf der VAS als Zeitfunktion in der Verumgruppe und Placebogruppe**



**Tabelle 18: Abweichung von der Ausgangslinie der Schmerzintensitäten für den Ruheschmerz (PID) bei jeder Visite in der Verumgruppe und Placebogruppe**

		<b>Dysport® 200 U</b> (N = 20)	<b>Placebo</b> (N = 20)	<b>Alle Patienten</b> (N = 40)
PID Woche 2 (cm) (Ruheschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-0.78 (2.80)	-0.88 (2.19)	-0.83 (2.48)
	Min ; Max	-6.0 ; 5.0	-6.0 ; 2.0	-6.0 ; 5.0
	Median (Q1 ; Q3)	-0.75 (-3.0;0.5)	-0.50 (-2.0;1.0)	-0.75 (-2.0;1.0)
PID Woche 6 (cm) (Ruheschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-0.45 (2.70)	-1.05 (1.76)	-0.75 (2.27)
	Min ; Max	-4.5 ; 4.0	-6.0 ; 2.0	-6.0 ; 4.0
	Median (Q1 ; Q3)	-0.25 (-3.0;1.5)	-1.00 (-2.0;0.0)	-0.75 (-2.5;0.3)
PID Woche 10 (cm) (Ruheschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-0.63 (2.67)	-1.20 (2.98)	-0.91 (2.81)
	Min ; Max	-5.5 ; 4.0	-7.0 ; 3.0	-7.0 ; 4.0
	Median (Q1 ; Q3)	-0.50 (-2.8;1.3)	-1.00 (-3.5;1.5)	-1.00 (-3.0;1.3)
PID Woche 14 (cm) (Ruheschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-1.75 (2.99)	-0.98 (2.91)	-1.36 (2.94)
	Min ; Max	-5.5 ; 5.0	-6.0 ; 4.0	-6.0 ; 5.0
	Median (Q1 ; Q3)	-2.00 (-4.0;0.0)	-1.25 (-3.0;1.5)	-1.75 (-4.0;0.3)
PID Woche 18 (cm) (Ruheschmerz)	Mittelwert/Mean (SD)	-1.55 (3.38)	-1.70 (3.75)	-1.63 (3.52)
	Min ; Max	-6.0 ; 5.0	-8.0 ; 4.0	-8.0 ; 5.0
	Median (Q1 ; Q3)	-1.25 (-4.3;0.3)	-1.50 (-5.5;1.5)	-1.25 (-4.8;1.0)

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

**Tabelle 19: Summe der Differenzen von den Intensitäten des Ruheschmerzes (SPID cm\*Tag) - ITT Gruppe**

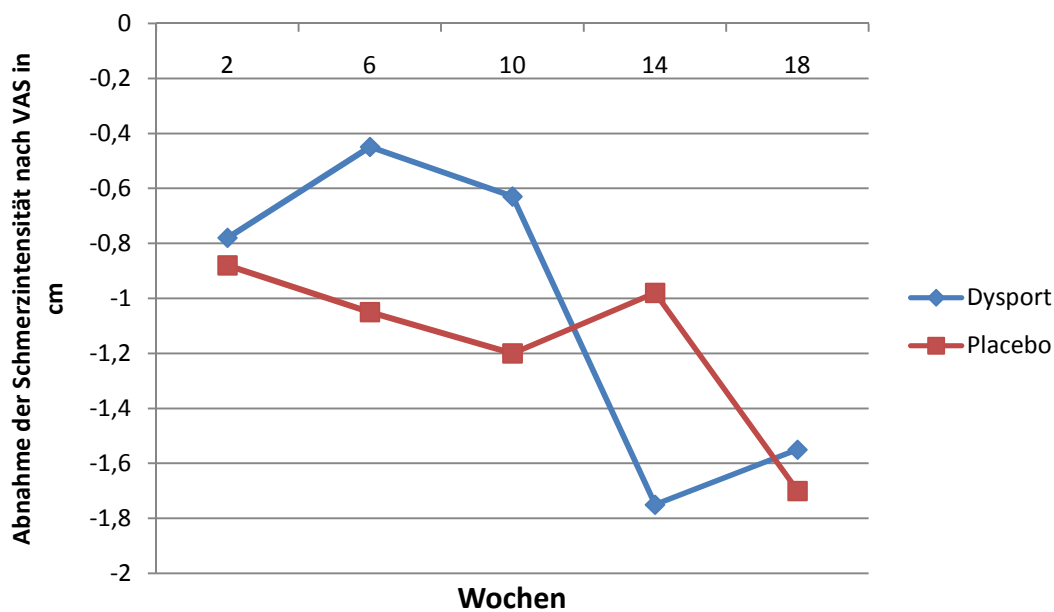
	<b>Dysport® 200 U</b> (N = 20)	<b>Placebo</b> (N = 20)	<b>Alle Patienten</b> (N= 40)
Mittelwert/Mean (SD)	-14.725 (33.946)	-16.125 (33.884)	-15.425 (33.485)
Min ; Max	-61.50 ; 49.50	-84.00 ; 33.50	-84.00 ; 49.50
Median (Q1 ; Q3)	-13.500(-50.00;10.00)	-12.500(-45.50;14.00)	-13.000(-50.00;14.00)
Mittelwerte des Quadratischen Mittels [95% CI]	-17.511 [-31.838 ; -3.184]	-13.339 [-27.666 ; 0.988]	
Dysport® - placebo [95% CI]	-4.173 [-24.640 ; 16.294]		
P Wert <sup>1</sup>	0.682		

<sup>1</sup> F Test für den Effekt zwischen den beiden Gruppen auf die Basislinie bezogen

Resultate sind in cm\*Tag ausgedrückt

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

**Graphik 6: Abnahme der Schmerzintensität für den Ruheschmerz auf der VAS in cm über die Wochen 2 – 18 hinweg, dargestellt aus den errechneten Mittelwerten der Dysport- und Placebogruppe.**

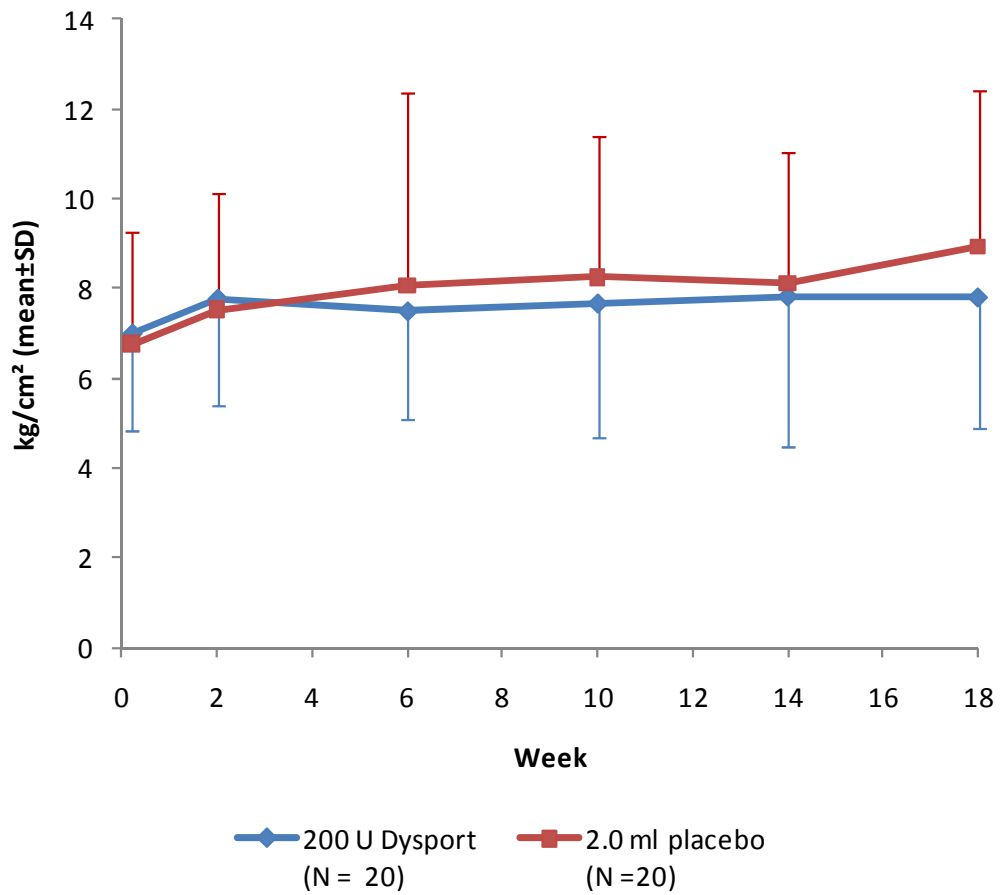


### 3.2.5 Die Schmerzgrenze gemessen mit dem Algometer bei jeder Visite

Die Schmerzgrenze wurde bei jeder Visite mit dem Algometer untersucht. In Graphik 7 sind die Werte für die BoNT-A behandelten Probanden und die Placebogruppe dargestellt.

Wie bei der Auswertung der anderen Parameter wurden die einzelnen Differenzen der Schmerzgrenze in Bezug zur Ausgangslinie für jeden Visitenzeitpunkt erstellt (Tabelle 20) und die Fläche unter der Kurve der Schmerzgrenzdifferenzen als Zeitfunktion gesetzt (AUC, Tabelle 21). Für die Verumgruppe lag das kleinste Quadratische Mittel der AUC auf die Ausgangswerte der Schmerzgrenze bezogen bei 11.49 (kg/cm<sup>2</sup>)\*Tag; für die Placebogruppe bei 19.56 (kg/cm<sup>2</sup>)\*Tag. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen fiel tendenziell zu Gunsten der Placebo-Gruppe aus, erreichte jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau (p = 0.438).

**Graphik 7: Die Schmerzgrenze mit dem Algometer gemessen (kg/cm<sup>2</sup>) als Zeitfunktion in der Verumgruppe und Placebogruppe**



**Tabelle 20: Schmerzgrenze mit dem Algometer gemessen – die Differenz zwischen den einzelnen Visiten – in der Verum- und Placebogruppe**

		<b>Dysport®200 U</b> (N = 20)	<b>Placebo</b> (N = 20)	<b>Alle Patienten</b> (N= 40)
Differenz der Schmerzgrenze Woche 2	Mittelwert/Mean (SD)	0.80 (2.28)	0.76 (1.73)	0.78 (2.00)
	Min ; Max	-6.0 ; 5.0	-3.0 ; 4.5	-6.0 ; 5.0
	Median (Q1 ; Q3)	0.25 (0.0;1.5)	0.55 (0.0;1.7)	0.50 (0.0;1.5)
Differenz der Schmerzgrenze Woche 6	Mittelwert/Mean (SD)	0.51 (2.90)	1.31 (3.95)	0.91 (3.45)
	Min ; Max	-5.0 ; 8.0	-5.0 ; 15.5	-5.0 ; 15.5
	Median (Q1 ; Q3)	0.00 (-0.9;1.3)	1.00 (-0.3;1.5)	0.50 (-0.7;1.5)
Differenz der Schmerzgrenze Woche 10	Mittelwert/Mean (SD)	0.69 (2.86)	1.50 (3.51)	1.10 (3.18)
	Min ; Max	-5.0 ; 8.0	-5.0 ; 8.5	-5.0 ; 8.5
	Median (Q1 ; Q3)	0.00 (-0.7;1.8)	0.75 (-1.2;4.5)	0.40 (-0.9;2.3)
Differenz der Schmerzgrenze Woche 14	(Mittelwert/Mean SD)	0.85 (3.41)	1.35 (2.97)	1.10 (3.17)
	Min ; Max	-6.0 ; 10.0	-5.0 ; 8.0	-6.0 ; 10.0
	Median (Q1 ; Q3)	0.00 (-1.0;2.0)	0.75 (-0.5;3.5)	0.50 (-0.7;2.5)
Differenz der Schmerzgrenze Woche 18	Mittelwert/Mean (SD)	0.83 (3.23)	2.16 (3.93)	1.50 (3.61)
	Min ; Max	-7.0 ; 11.0	-5.0 ; 11.0	-7.0 ; 11.0
	Median (Q1 ; Q3)	0.50 (-0.5;2.0)	0.75 (0.2;4.4)	0.50 (-0.3;2.3)

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

**Tabelle 21: Summe aus den Differenzen der einzelne Schmerzgrenzen (AUC (kg/cm<sup>2</sup>)\*Tag) – Verum- und Placebogruppe**

	<b>Dysport®200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
Mittelwert/Mean (SD)	10.635 (37.189)	20.415 (36.300)	15.525 (36.610)
Min ; Max	-79.00 ; 114.50	-68.00 ; 82.00	-79.00 ; 114.50
Median (Q1 ; Q3)	4.750(-7.50;30.10)	14.000(-2.50;46.60)	7.500(-5.60;38.30)
Mittelwert des Quadratischen Mittels [95% CI]	11.492 [-3.238 ; 26.223]	19.558 [4.827 ; 34.288]	
Dysport® - placebo [95% CI]	-8.066 [-28.910 ; 12.779]		
P Wert <sup>1</sup>	0.438		

<sup>1</sup> F Test für den Effekt verglichen zu den Ausgangswerten zwischen den beiden Gruppen

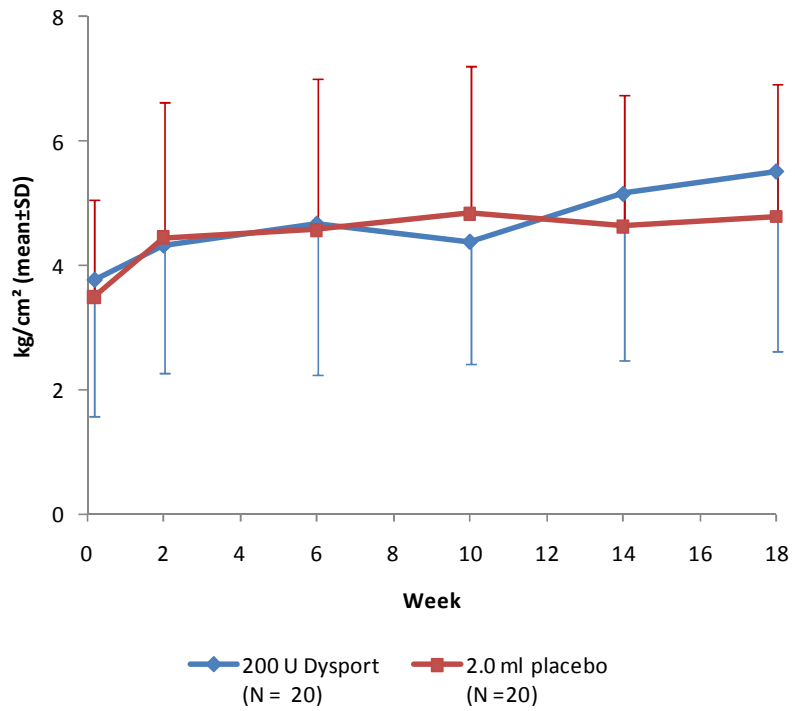
Resultate sind in (kg/cm<sup>2</sup>)\*Tag ausgedrückt

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

### 3.2.6 Die Schmerzschwelle gemessen mit dem Algometer bei jeder Visite

Die Schmerzschwelle ist mit dem Algometer ermittelt worden und beschreibt den Druck, bei welchem der Schmerz minimal ist und gerade zu spüren ist. Dazu sind die Ergebnisse der Studie für die beide Gruppen in der Graphik 8 abgebildet. Die Resultate wurden aus der Differenz der gemessenen Druckgrenzen bei jeder Visite zur Basislinie berechnet (Tabelle 22: Schmerzschwelle für den Schmerz mit Algometer errechnet bei jeder Visite – n) und die Kurve der einzelnen Differenzen zur Zeitfunktion erarbeitet (AUC, Tabelle 23). Das kleinste Quadratische Mittel für die Differenzen der Druckgrenzen in Bezug auf die Ausgangswerte liegt in der Dysport® Gruppe bei 16.7 (kg/cm<sup>2</sup>)\*Tag und in der Placebogruppe bei 15.58 (kg/cm<sup>2</sup>)\*Tag. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant (p = 0.937).

**Graphik 8: Die Schmerzschwelle mit dem Algometer gemessen (kg/cm<sup>2</sup>) als Zeitfunktion in der Verumgruppe und Placebogruppe**



**Tabelle 22: Schmerzschwelle für den Schmerz mit Algometer errechnet bei jeder Visite – Verum- und Placebogruppe**

		<b>Dysport® 200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>Alle Patienten (N= 40)</b>
Differenz der Druckschwelle Woche 2	Mittelwert/Mean (SD)	0.55 (2.21)	0.95 (1.76)	0.75 (1.98)
	Min ; Max	-5.0 ; 6.0	-1.0 ; 6.5	-5.0 ; 6.5
	Median (Q1 ; Q3)	0.70 (-0.4;1.5)	0.70 (-0.3;1.8)	0.70 (-0.4;1.5)
Differenz der Druckschwelle Woche 6	Mittelwert/Mean (SD)	0.90 (2.62)	1.07 (2.01)	0.98 (2.31)
	Min ; Max	-5.0 ; 8.4	-1.5 ; 7.0	-5.0 ; 8.4
	Median (Q1 ; Q3)	0.50 (0.0;1.5)	0.35 (-0.4;2.0)	0.50 (-0.1;1.8)
Differenz der Druckschwelle Woche 10	Mittelwert/Mean (SD)	0.61 (1.79)	1.33 (2.29)	0.97 (2.06)
	Min ; Max	-4.0 ; 4.4	-2.1 ; 6.0	-4.0 ; 6.0
	Median (Q1 ; Q3)	0.50 (-0.4;1.4)	1.00 (-0.2;2.5)	0.50 (-0.3;2.1)
Differenz der Druckschwelle Woche 14	Mittelwert/Mean (SD)	1.38 (2.77)	1.13 (2.20)	1.25 (2.47)
	Min ; Max	-6.0 ; 7.4	-2.0 ; 5.5	-6.0 ; 7.4
	Median (Q1 ; Q3)	1.50(-0.3;2.1)	0.50 (-0.5;2.8)	1.25 (-0.5;2.1)
Differenz der Druckschwelle Woche 18	Mittelwert/Mean (SD)	1.74 (2.98)	1.28 (2.47)	1.51 (2.71)
	Min ; Max	-6.0 ; 8.4	-2.0 ; 6.5	-6.0 ; 8.4
	Median (Q1 ; Q3)	1.70 (0.3;3.3)	0.50 (-0.4;3.3)	1.40 (-0.3;3.3)

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte



**Tabelle 23: Summe der Differenzen aller Schmerzschwellen (AUC (kg/cm<sup>2</sup>)\*Tag) - ITT Gruppe**

	<b>Dysport® 200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>	<b>All subjects (N= 40)</b>
Mittelwert/Mean (SD)	15.230 (31.436)	16.525 (21.358)	15.877 (26.535)
Min ; Max	-72.00 ; 92.10	-20.50 ; 68.00	-72.00 ; 92.10
Median (Q1 ; Q3)	16.800(-1.75;23.80)	16.050(1.85;27.30)	16.100(-0.10;24.10)
Mittewerte des Quadratischen Mittels [95% CI]	16.174 [5.462 ; 26.886]	15.581 [4.869 ; 26.293]	
Dysport® - placebo [95% CI]	0.594 [-14.575 ; 15.762]		
P-Wert <sup>1</sup>	0.937		

<sup>1</sup> F Test für den Effekt zwischen den beiden Gruppen in Beziehung zur Ausgangslinie

Resultate in (kg/cm<sup>2</sup>)\*Tag ausgedrückt

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

### **3.2.7 Dorsalextension und Plantarflexion - das Bewegungsausmaß vor und nach der Behandlung**

Bei allen inkludierten Probanden wurde die Dorsalextension und Plantarflexion bei der Erstuntersuchung nach der Neutral-Null-Methode gemessen und festgehalten. Bei der letzten Untersuchung in Woche 18 ist noch bei 34 Probanden das Bewegungsausmaß dokumentiert worden. Addiert man den Extensionsgrad und den Flexionsgrad, so erhält man die „Range of Motion“ (ROM), welche die internationale gängige Angabe ist (Tabelle 24). Die Messungen waren in den beiden Gruppen ähnlich: das kleinste Quadratische Mittel anhand der Ausgangswerte ermittelt, war 60.7° in der Dysport® Gruppe und 61.4° in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe war mit  $p = 0.800$  nicht signifikant.

Ebenfalls wurde die Extension und Flexion nach der in Deutschland gängigen Neutral-Null-Methode für die beiden Gruppen zum Beginn der Studie und zum Zeitpunkt der Visite 6 verglichen (Tabelle 25, Tabelle 26, Graphik 9). Die Extension ( $p=0.066$ ) und Flexion ( $p=0.119$ ) veränderten sich zu den Ausgangswerten nicht signifikant nach der Behandlung mit BoNT-A.

Zu bemerken ist, dass schon zu Beginn der Studie die Werte für die Extension sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe im Vergleich zu den Normwerten eingeschränkt waren. Der Mittelwert in der Verumgruppe lag für die Extension bei 16,25° und in der Placebogruppe bei 15,25°. Der Normalwert ist nach Debrunner zwischen 20° und 30° festgelegt [80].

**Tabelle 24: Dorsale Extension/Plantare Flexion des stärker betroffenen Fußes (°) in Woche 18 – Verumgruppe (ITT) und Placebogruppe**

	<b>Dysport® 200 U (N = 18)</b>	<b>Placebo (N = 16)</b>	<b>Alle Patienten (N= 34)</b>
Mittelwert/Mean (SD)	61.4 (7.6)	60.6 (11.2)	61.0 (9.4)
Min ; Max	50 ; 75	45 ; 90	45 ; 90
Median (Q1 ; Q3)	60.0 (55;65)	60.0 (53;68)	60.0 (55;65)
Mittelwert des Quadratischen Mittels [95% CI]	60.7 [56.6 ; 64.8]	61.4 [57.1 ; 65.8]	
Dysport® - placebo [95% CI]	-0.8 [-6.8 ; 5.3]		
P Wert <sup>1</sup>	0.800		

<sup>1</sup> F Test zur Bestimmung des Effekts im Verhältnis zu den Ausgangswerten im Vergleich zwischen den beiden Gruppen; Resulte in Gradmessung angegeben (°)

Q1 = unteres Quantil oder Median der unteren Hälfte; Q3 = oberes Quantil oder Median der oberen Hälfte

**Tabelle 25: Dorsale Extension des behandelten Fußes (°) in Woche 18 – Verumgruppe (ITT)**

<b>Gruppe</b>	<b>Flexion/Extension</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	
Visite 1	Extension	16,25	6,24	
Visite 6	Extension	19,44	5,11	
Normalwert	Extension	25	5	
Vergleich Visite 1 vs. Visite 6				P=0.066 <sup>1</sup>

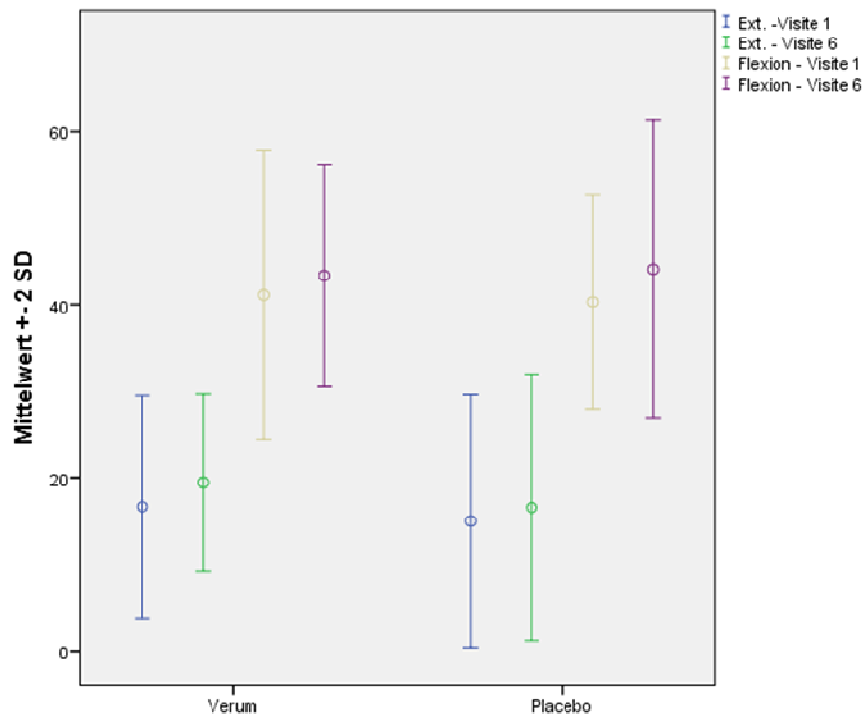
<sup>1</sup> F Test zur Bestimmung des Effekts im Verhältnis zu den Ausgangswerten im Vergleich zwischen den beiden Gruppen; Resultate in Gradmessung angegeben (°)

**Tabelle 26: Plantare Flexion des behandelten Fußes (°) in Woche 18 – Verumgruppe (ITT)**

<b>Gruppe</b>	<b>Flexion/Extension</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	
Visite 1	Flexion	41,25	7,93	
Visite 6	Flexion	43,33	6,41	
Normalwert	Flexion	45	5	
Vergleich Visite 1 vs. Visite 6				P=0.119 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> F Test zur Bestimmung des Effekts im Verhältnis zu den Ausgangswerten im Vergleich zwischen den beiden Gruppen; Resultate in Gradmessung angegeben (°)

**Graphik 9: Dorsalextension und Plantarflexion des behandelten Fußes (°) zum Zeitpunkt der Visite 1 und Visite 6 der Verumgruppe (ITT) im Vergleich zur Placebogruppe**



### 3.2.8 Die subjektive Bewertung der Therapie - aus Sicht des Patienten und des Untersuchers

Zu Thema Schmerzverbesserung in der allgemeinen Bewertung aus Sicht des Untersuchers ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe.

In der 6. Woche sah der Untersucher eine wesentliche Verbesserung bei 21.1 % Probanden in der Verumgruppe und bei 5% in der Placebogruppe ( $p=0.317$ ). In Woche 18 war eine Schmerzreduktion nach Ansicht der Untersucher in der Verumgruppe bei 33.3% zu erkennen, in der mit Placebo behandelten Gruppe bei 10% (Tabelle 27;  $p=0.353$ ). Graphik 10 stellt im Diagramm dar, wie aus Sicht der Untersucher die Patienten sich auf die vier Bewertungskategorien in Woche 6 und Woche 18 verteilen. Die Bewertung „leicht schlechter“ wurde von keinem der Untersucher gewählt, daher entfällt diese Kategorie in der Graphik.

Ähnlich verhielt es sich bei der Einschätzung des Zustandes von den Patienten selbst (Tabelle 28): In Woche 6 waren 21.1% der Probanden in der Verumgruppe der Überzeugung, dass sich ihr Zustand wesentlich verbessert habe. In der Placebogruppe waren es 10% ( $p = 0.489$ ). In der 18. Woche lag der Anteil bei 36.8% in der Verumgruppe und bei 10% in der Placebogruppe ( $p =$

0.39). Graphik 11 zeigt nochmal wie sich die Patienten auf die fünf Bewertungskategorien in Woche 6 und 18 aufteilen.

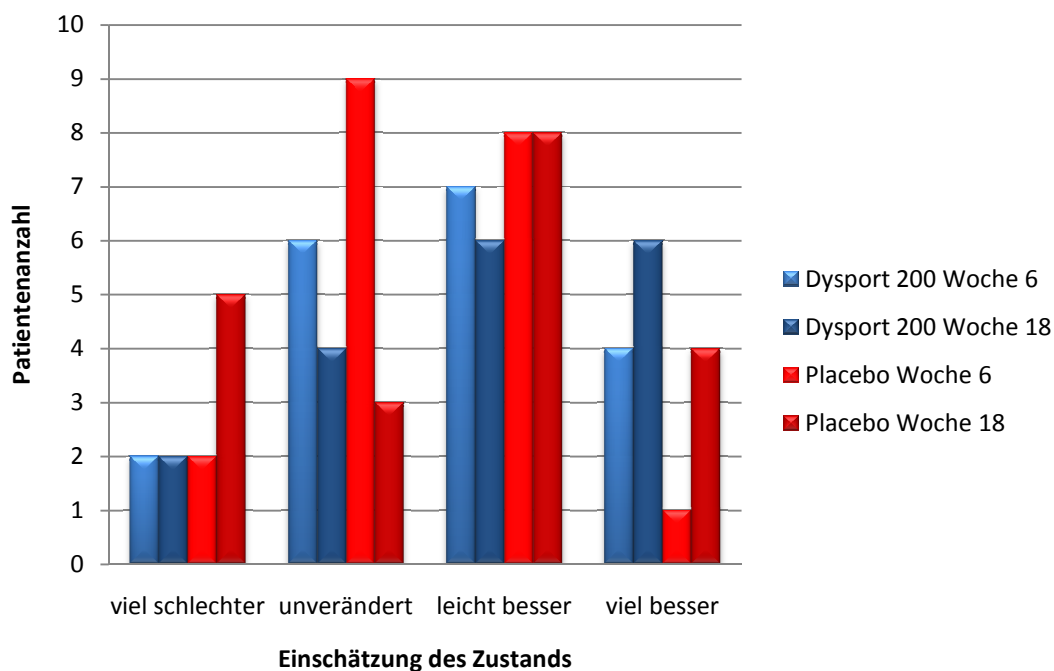
**Tabelle 27: Die subjektive Bewertung des Zustandes aus Sicht des Untersuchers in Woche 6 und in Woche 18**

		Dysport®200 U (N = 20) <sup>1</sup>	Placebo (N = 20)	Alle Patienten (N= 40)
Woche 6 p = 0.317	Viel schlechter	2 (10.5%)	2 (10.0%)	4 (10.3%)
	Leicht schlechter	0	0	0
	Unverändert	6 (31.6%)	9 (45.0%)	15 (38.5%)
	Leicht besser	7 (36.8%)	8 (40.0%)	15 (38.5%)
	Viel besser	4 (21.1%)	1 ( 5.0%)	5 (12.8%)
Woche 18 p = 0.353	Viel schlechter	2 (11.1%)	5 (25.0%)	7 (18.4%)
	Leicht schlechter	0	0	0
	Unverändert	4 (22.2%)	3 (15.0%)	7 (18.4%)
	Leicht besser	6 (33.3%)	8 (40.0%)	14 (36.8%)
	Viel Besser	6 (33.3%)	4 (20.0%)	10 (26.3%)

<sup>1</sup> Eines der Daten fehlt in Woche 6, zwei der Daten fehlen in Woche 18

P Werte sind mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test ermittelt

**Graphik 10: Die subjektive Bewertung des Zustandes aus Sicht des Untersuchers in Woche 6 und 18 für die Placebo- und Dysportgruppe als Diagramm dargestellt**



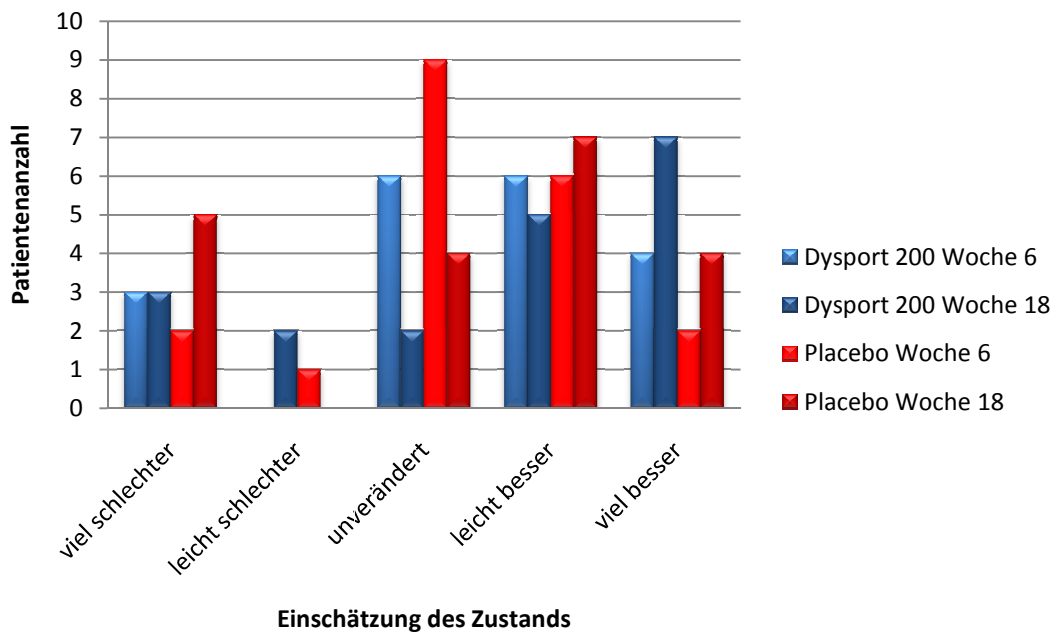
**Tabelle 28: Die subjektive Bewertung des Zustandes aus Sicht des Patienten in Woche 6 und 18**

		Dysport® 200 U (N = 20) <sup>1</sup>	Placebo (N = 20)	Alle Patienten (N= 40)
Woche 6 p = 0.489	Viel schlechter	3 ( 15.8%)	2 ( 10.0%)	5 ( 12.8%)
	Leicht schlechter	0	1 ( 5.0%)	1 ( 2.6%)
	Unverändert	6 ( 31.6%)	9 ( 45.0%)	15 ( 38.5%)
	Leicht besser	6 ( 31.6%)	6 ( 30.0%)	12 ( 30.8%)
	Viel besser	4 ( 21.1%)	2 ( 10.0%)	6 ( 15.4%)
Woche 18 p = 0.39	Viel schlechter	3 ( 15.8%)	5 ( 25.0%)	8 ( 20.5%)
	Leicht schlechter	2 ( 10.5%)	0	2 ( 5.1%)
	Unverändert	2 ( 10.5%)	4 ( 20.0%)	6 ( 15.4%)
	Leicht besser	5 ( 26.3%)	7 ( 35.0%)	12 ( 30.8%)
	Viel besser	7 ( 36.8%)	4 ( 20.0%)	11 ( 28.2%)

<sup>1</sup> Eines der Daten fehlt in Woche 6 und in Woche 18

P Werte sind nach dem Wilcoxon-Rangsummen-Test ermittelt

**Graphik 11: Die subjektive Bewertung des Zustandes aus Sicht des Patienten in Woche 6 und 18 für die Placebo- und Dysportgruppe als Diagramm dargestellt**



### 3.2.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es ergaben sich zusammenfassend betrachtet keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen - Verum und Placebo - in folgenden untersuchten Punkten:

- Der Anteil an Respondern in Woche 6
- Die Veränderungen im Gerbershagen Score von der Erstuntersuchung (Visite 1) zur letzten Untersuchung (Visite 6)
- Die Veränderung des Bewegungsschmerzes von der Erstuntersuchung (Visite 1) zur letzten Untersuchung (Visite 6)
- Die Veränderung des Ruheschmerzes von der Erstuntersuchung (Visite 1) zur letzten Untersuchung (Visite 6)
- Die Veränderung der Schmerzgrenze im Gegensatz zur Ausgangsuntersuchung
- Die Veränderung der Schmerzschwelle und Schmerzgrenze im Gegensatz zur Ausgangsuntersuchung
- Die Dorsalextension und Plantarflexion (das Bewegungsmaß) des stärker betroffenen Fußes im Gegensatz zum Ausgangszustandes
- Die subjektive Bewertung der Schmerzverhältnisse in Woche 6 und 18 eingeschätzt vom Untersucher
- Die subjektive Bewertung der Schmerzverhältnisse in Woche 6 und 18 eingeschätzt vom Patienten

Es ist jedoch festzustellen, dass hinsichtlich der primären Endpunkte (50% oder mehr Verbesserung auf der VAS für den Bewegungsschmerz in Woche 6) die Responderrate für die Verumgruppe bei 25% und die der Placebogruppe bei 5% lag. Auch wenn das Signifikanzniveau nicht erreicht worden ist ( $p = 0.18$ ).

Zusammenfassend betrachtet hat sich der Schmerzintensitätsscore bei Bewegung (Maximalschmerz) und in Ruhe (Minimalschmerz) in den vorangegangenen 48 Stunden in beiden Behandlungsgruppen verbessert. In Woche 18 ist eine durchschnittliche Reduzierung des Schmerzintensitätsscore im Vergleich zu den Ausgangswerten häufiger in der Verumgruppe als in der Placebogruppe angegeben worden; auch wenn kein statistisches Signifikanzniveau mit einem Unterschied zwischen den beiden kleinsten Quadratischen Mittel der beiden Gruppen erreicht wird (für den Ruheschmerz  $-8.84 \text{ cm} \cdot \text{Tag}$ ,  $13.3$ ,  $p = 0.423$ ; für den Bewegungsschmerz  $-4.2 \text{ cm} \cdot \text{Tag}$ ;  $16.3$ ;  $p = 0.682$ ).

Der Gerbershagen Score blieb für die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen unverändert in Woche 18 im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (BoNT-A: 53.3%, Placebo: 80%). Aber der Score reduzierte sich bei einem höheren Anteil in der Verumgruppe (n=6; 40%) als bei den mit Placebo behandelten Patienten (n=3; 20%).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Veränderung des kleinsten Quadratischen Mittels in den Parametern: Schmerzgrenze (Differenz war -8.1 kg/cm<sup>2</sup>\*Tag, p = 0.438), Schmerzschwelle (0.59 kg/cm<sup>2</sup>\*Tag, p = 0.937) oder des Bewegungsausmaßes des betroffenen Fußes (Differenz -0.8; 5.3; p = 0.800) in Woche 18 im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Nach 6 Wochen des Follow-up schätzten 52.7% der BoNT-A Gruppe ihren Zustand leicht bzw. viel besser ein, verglichen dazu waren es nur 40% in der Placebogruppe. In Woche 18 gaben 63.1% der Probanden in der Verumgruppe an, dass eine leichte bzw. große Verbesserung stattgefunden hat, in der Placebogruppe waren es 55%.

### **3.3 Die Evaluation der Sicherheit nach einmaliger Injektion von Botulinumtoxin A**

#### **3.3.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen**

In der Verumgruppe beklagten neun Probanden 15 verschiedene neu aufgetretene und unerwünschte Ereignisse (Adverse events = AE); in der Placebogruppe gab es acht Probanden, die 10 unerwünschte Ereignisse benannten; d.h. es gab insgesamt 25 beklagte unerwünschte Geschehnisse in der gesamten Studie. Alle diese Ereignisse wurden erst nach der Behandlung mit Botulinumtoxin beklagt (Treatment emergent adverse Events = TEAE). Diese unerwünschten Ereignisse wurden von den Untersuchern aber so eingeschätzt, dass sie nicht auf die Behandlung mit BoNT-A zurückzuführen waren. Bei zwei Probanden aus der Verum-Gruppe wurden diese als ernsthafte gesundheitliche Ereignisse eingestuft. Keiner dieser Vorfälle bedeutete einen Ausschluss aus der Studie. Ein Todesvorfall während der Studie gab es nicht. Die folgende Tabelle 29 zeigt die statistische Verteilung der unerwünschten Vorfälle.

**Tabelle 29: Die Zusammenfassung aller aufgetretenen Nebenerscheinungen – die Population zur Prüfung der Sicherheit**

	<b>Dysport®200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>
Alle unerwünschten Ereignisse	9 (45%) [15]	8 (40%) [10]
Alle unerwünschten Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAEs)	8 (40%) [14]	8 (40%) [10]
Das Ausmaß der TEAEs		
Schwerwiegend	3 (15%) [3]	1 ( 5%) [1]
Moderat	1 ( 5%) [1]	5 (25%) [5]
Leicht	7 (35%) [10]	3 (15%) [4]
Kausalität der TEAEs		
Durch die Behandlung ausgelöst	0	0
Nicht durch die Behandlung ausgelöst	8 (40%) [14]	8 (40%) [10]
TEAEs, die zum Ausschluss aus der Studie führten	0	0
TEAEs, die zum Tode führten	0	0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2 (10%) [2]	0

Die Daten sind als Anzahl (=N) der Patienten in Prozentzahlen wiedergegeben [N Ereignisse]

Die Prozentzahlen basieren auf der Anzahl an Patienten in der Population zur Prüfung der Sicherheit

Die Tabelle 30 zeigt die Auflistung der einzelnen Nebenerscheinungen (nach Injektion des Verums oder Placebos; TEAE) geordnet nach den jeweiligen Organsystemen in Abstufung nach der Häufigkeit.

Die größte Sparte an aufgetretenen gesundheitlichen Problemen war im muskuloskelettalen Bereich und damit zusammenhängenden Bindegewebserkrankungen zu finden. Davon waren 5 Patienten in der Verumgruppe und 7 in der Placebogruppe betroffen. Die anderen Kategorien betrafen nur ein oder zwei Probanden in der jeweiligen Behandlungsgruppe.



**Tabelle 30: Auftreten der TEAEs in den folgenden Organsystemen – in der Gruppe zur Überprüfung der Sicherheit**

	<b>Dysport®200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>
Alle unerwünschte Erscheinung während der Behandlungszeit (TEAEs)	8 (40%)	8 (40%)
Muskuloskelettale und Bindegewebserscheinungen	5 (25%)	7 (35%)
Gastrointestinale Probleme	2 (10%)	0
Infektionen	2 (10%)	1 (5%)
Allgemeine Störungen und zu überwachende Gegebenheiten	1 (5%)	0
Verletzungen, Vergiftung und Komplikationen im Prozedere	1 (5%)	1 (5%)
Respiratorische Probleme, im Thorax oder Mediastinum	1 (5%)	0
Haut oder subkutane Erscheinungen	1 (5%)	0

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl in der Gruppe zur Sicherheit

Vier Ereignisse wurden vom Untersucher als schwerwiegend eingestuft, drei davon waren aus der Verumgruppe: Verschlechterung der Plantarfasziitis-Symptome (1), das Auftreten von Gastrointestinaler Inflammation (1) und Divertikulitis (1). Die letzteren zwei führten zur Einweisung ins Krankenhaus. Ein weiterer Proband beklagte starke Myalgien.

**Tabelle 31: Das Auftreten von TEAEs in Abstufung der Häufigkeit in der Gruppe zur Überprüfung der Sicherheit**

	<b>Dysport®200 U (N = 20)</b>	<b>Placebo (N = 20)</b>
Alle unerwünschte Erscheinung während der Behandlungszeit (TEAEs)	8 (40.0%)	8 (40.0%)
Schmerz in den Extremitäten	2 (10.0%) [2]	0
Arthropathie	1 (5.0%) [1]	0
Asthma	1 (5.0%) [1]	0
Divertikulitis	1 (5.0%) [1]	0
Hinfallen	1 (5.0%) [1]	0
Gastrointestinale Entzündungen	1 (5.0%) [1]	0
Haemorrhoiden	1 (5.0%) [1]	0
Durch die Injektion ausgelöste Schmerzen	1 (5.0%) [1]	0
Plantarfasziitis	1 (5.0%) [1]	2 (10.0%) [2]
Hautausschlag	1 (5.0%) [1]	0
Synoviale Zyste	1 (5.0%) [1]	0
Tinea pedis (Flechte)	1 (5.0%) [1]	0
Trigger Finger	1 (5.0%) [1]	0
Arthralgien	0	1 (5.0%) [1]
Rückenschmerzen	0	1 (5.0%) [1]
Kontusionen	0	1 (5.0%) [2]
Myalgien	0	1 (5.0%) [1]
Nasopharyngitis	0	1 (5.0%) [1]
Osteoarthritis	0	2 (10.0%) [2]

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl in der Gruppe zur Sicherheit

### **3.3.2 Die Vitalparameter und die Untersuchung der Muskelkraft nach der Brunner Methode**

Bei keinem der Probanden kam es zu relevanten Veränderungen der untersuchten Vitalparameter (Puls, Blutdruck) verglichen zum Zeitpunkt vor und nach der Studienteilnahme.

Die Muskelstärke gemessen nach der Brunner-Methode (Kraftgrad 0 - 5) wurde für die Supination und Pronation, sowie die Flexion und Extension des betroffenen Fußes und zum

Vergleich auf der Gegenseite untersucht. Diesbezüglich konnte bei den Probanden für kein Kriterium eine Beeinträchtigung im Nachuntersuchungszeitraum festgestellt werden. Dies gilt auch für die Flexion und Extension der Zehen.

Lediglich bei einem Probanden der Placebo-Gruppe wurde die Muskelstärke hinsichtlich der Zehen in der Woche 2 als „gut“ (Grad 4) und in den anderen Visiten als „normal“ (Grad 5) eingestuft.

### **3.3.3 Zusammenfassung der Evaluation zur BoNT-A-Behandlung**

Es wurden zusammenfassend weder für die Vitalparameter noch für die Muskelkraft Beeinträchtigungen durch die Behandlung festgestellt.

Acht Probanden in der Placebogruppe und neun in der Verumgruppe verzeichneten ein Auftreten von insgesamt 25 unerwünschten Ereignissen (TEAE): 15 Ereignisse (75%) betrafen davon die Verumgruppe, 10 die Placebogruppe (50%). Keines dieser Ereignisse war auf das Studienpräparat zurückzuführen, womit ein wegen Nebenwirkung bedingter Studienabbruch in keinem Fall erfolgen musste. Zwei dieser Geschehnisse wurden von den Untersuchern als „schwerwiegend“ eingestuft, standen aber nicht in Beziehung zur Behandlung. Einschränkungen in der Muskelkraft während der Studie wurden nicht festgestellt. Ein Todesfall im Nachuntersuchungszeitraum trat nicht auf.

## 4. Diskussion

Das Krankheitsbild der Plantarfasziitis kann mit einem chronischen Schmerzsyndrom assoziiert sein. Es sind sowohl mehrere konventionelle als auch chirurgische Therapiemöglichkeiten beschrieben: von extrakorporaler Stoßwellentherapie, physiotherapeutischen Ansätzen, Einlagen, Ruhigstellung, Iontophoresis hin zu Injektionen von Lokalanästhetika und Glukokortikoiden. Bis zu 10% aller Plantarfasziitisfälle gelten jedoch als refraktär gegenüber diesen Therapieverfahren [81]. Neben den konservativen Therapien gibt es auch die chirurgische Behandlungsmöglichkeit. Der momentane orthopädisch-operative Goldstandard ist eine partielle plantare Fasziotomie nach Baxter kombiniert mit einer Dekompression eines Nervenastes des N. plantaris lateralis [82]. Die Fasziotomie kann perkutan, endoskopisch oder offen erfolgen [83, 84]. Eine herausragende Therapieform, die alle anderen Möglichkeiten übertrifft, gibt es aktuell nicht.

Die hiermit präsentierte Studie stellt eine weitere konservative Option zur Behandlung der chronischen, Therapie refraktären Plantarfasziitis durch eine einmalige Injektion von 200 I.E. Botulinumtoxin A (Dysport®) vor.

Die Ergebnisse einer offenen Pilotstudie an der Klinik und Poliklinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zeigten, dass die einmalige und lokale Injektion von 200 I.E. Dysport® eine effiziente Therapiemöglichkeit darstellen kann. Alle neun inkludierten Patienten berichteten nach zwei Wochen über eine Reduzierung der Schmerzsymptomatik während Bewegung um fast 50%. Nach sechs Wochen war der Schmerz um über 50% vermindert und diese Verbesserung hielt über einen Zeitraum von 14 Wochen an [30].

Auch bei dem ähnlichen Krankheitsbild der Epicondylitis radialis humeri gilt das Botulinumtoxin A als erfolgreiche Therapieform, dies konnten Keizer et al, Morre et al. und Placzek et al. bestätigen [24, 69, 70]. Auch Wong et al. zeigten in einer doppelblinden-randomisierten und placebokontrollierten Studie mit 60 Patienten, dass eine Injektion mit 60 Einheiten BoNT-A im Follow-Up nach 4 und 12 Wochen im Vergleich zum Placebo eine Besserung der Schmerzen beim chronischen Tennisarm ermöglicht. Allerdings gab es vier Probanden aus der Verumgruppe mit Fingerparesen oder Einschränkungen in der Fingerextension [72]. Die Arbeitsgruppe um Hayton konnte als einzige dagegen keinen signifikanten Unterschied feststellen zwischen einer Probandengruppe, die 50 Einheiten BoNT-A am betroffenen Arm verabreicht bekommen hatte und der verglichenen Placebogruppe. Die Probanden wurden nur einmal nach 12 Wochen nachuntersucht [71].

In einer aktuellen Metaanalyse von 2011 konnten Zhang et al. in 15 Studien mit insgesamt 706 Patienten, die wegen eines chronischen muskuloskelettalen Schmerzleidens mit BoNT-A behandelt worden sind, eine tendenzielle Besserung nach der Behandlung feststellen. Vor allem bei der Plantarfasziitis, dem Tennisellenbogen und bei Rückenschmerzen war eine Verbesserung nach der BoNT-A-Injektion zu erkennen [85].

In dieser vorgestellten Studie sollte ebenfalls die Effizienz und die Sicherheit des Botulinumtoxins A auf die chronische und refraktäre Schmerzsymptomatik bei Plantarfasziitis in einem randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten und multizentrischen Modell untersucht werden. Da die Wirkung von Botulinumtoxin A im Bereich der Skelettmuskulatur bis zu 3 Monaten anhält, kann der Zeitraum der Nachuntersuchungen im vorgestellten Studienkonzept als suffizient gelten, um die Effektivität und die Sicherheit der Therapie zu validieren. Beruhend auf den Ergebnissen der vorangegangenen Pilotstudie, war die Responderrate als das Hauptkriterium zur Testung der Effektivität des Präparats festgelegt worden.

Das Kardinalsymptom der Plantarfasziitis ist der Schmerz. Aus diesem Grund wurde die Schmerzintensität mittels Visueller Analogskala (Länge 10 cm) als Referenzmethode bestimmt. Mit dieser Methode wurden sowohl der maximale Bewegungsschmerz als auch der maximale Ruheschmerz der letzten 48 Stunden erfasst. Zusätzlich wurde die Messung des Druckschmerzes im hinteren Fußdrittel mit einem standardisierten Messgerät, dem Algometer, untersucht. Auf diese Weise erfolgte die Messung zum einen für die Schmerzschwelle, d.h. ab welcher Druckbelastung setzt ein Schmerz ein. Ebenso erfolgte die Messung für die Schmerzgrenze, d.h. bei welcher Druckbelastung ist der Schmerz nicht mehr auszuhalten. Um den Grad der Schmerzchronizität zu gewinnen und zusammenzufassen, wurde ein standardisierter Fragebogen zum chronischen Schmerz ausgewählt: der Gerbershagen Score (Mainz Pain System Staging; MPSS).

Die Rekrutierung von geeigneten 40 Probanden stellte sich als schwierig heraus; diese dauerte insgesamt 42 Monate, statt der ursprünglich geplanten 12 Monate. Gründe hierfür mögen zum einen in den sehr spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien liegen. Zum anderen war das multizentrische Design Zeit aufwendiger und durch die sich hieraus ergebenden Notwendigkeit, dass für jedes Prüfzentrum ein gesondertes Votum der lokalen Ethikkommission erfolgen musste. Alle 40 Probanden erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien. Ihnen wurden nach dem erklärten Verfahren des Randomisierens entweder einmalig 200 Einheiten Dysport® gelöst in 2

ml Natriumchlorid 0,9%ig oder 2 ml Natriumchlorid 0,9%ig als Placebo injiziert. Die meisten der Studienpatienten waren Frauen (80%). In anderen Studien zur Plantarfasziitis wird ebenfalls von einer höheren Prävalenz beim weiblichen Geschlecht berichtet [86]. Alle Teilnehmer waren kaukasisch. Bei Beginn der Studie waren die Probanden zwischen 28 und 77 Jahren alt (der Mittelwert war ein Alter von 51.1 Jahre). Dieses durchschnittliche Alter von über 50 Jahren entspricht der Beobachtung von Irving et al. in seiner Studie, wonach das fortschreitende Alter ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Plantarfasziitis darstellt [87]. Die Körpergröße betrug zwischen 155 und 183 cm groß (Mittelwert 169 cm) und das Körpergewicht lag zwischen 53 und 138 kg (Mittelwert 83,55 kg). Der berechnete BMI der Probanden hatte einen Mittelwert von 29,25 kg/m<sup>2</sup> (der Bereich lag zwischen 18,1 kg/m<sup>2</sup> und 48,9 kg/m<sup>2</sup>). Damit liegt durchschnittlich in unserem Probandenkollektiv eine Präadipositas vor. Özdemir et al. konnten bei einem ähnlich großen Probandenkollektiv von 39 Studienteilnehmern einen ähnlich erhöhten BMI von durchschnittlich 28 kg/m<sup>2</sup> feststellen [16]. Die Studiengruppe zeigte damit, dass eine signifikante Korrelation zwischen erhöhtem BMI und dem Erkranken an Plantarfasziitis besteht. Dies trifft auch auf unsere Probandengruppe zu. In vielen weiteren Studien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Präadipositas und Adipositas mit einer erhöhten Inzidenz für eine Plantarfasziitis einhergeht [88, 89]. Die meisten der Patienten waren bei Studienbeginn berufstätig (67.5%), die Minderheit davon in einer sitzenden Position (15.3%). Die überwiegende Mehrheit unserer Studiengruppe ging demnach einer Tätigkeit nach, die im Stehen oder Gehen verrichtet werden muss. Dies entspricht einem in der Literatur gut untersuchtem Risikofaktor für die Entwicklung einer Plantarfasziitis. Riddle et al. stellte in seinem Kollektiv von 50 Probanden fest, dass Individuen, welche hauptsächlich im Stehen arbeiten, ein erhöhtes Risiko haben, eine Plantarfasziitis zu entwickeln [3].

Eine eingeschränkte Doralsextension ist in der Literatur ebenso als ein Risikofaktor zur Entstehung einer Plantarfasziitis beschrieben [3, 87]. Auch in unserem Probandenkollektiv zeigte sich bei der Erstuntersuchung vor Behandlung in 25 Fällen eine eingeschränkte Dorsalextension (Mittelwert 16,25°, Normalwert 20°-30°, p<0,001). Anhand dieser Studie kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob diese Einschränkung als Risikofaktor für die Plantarfasziitis gilt oder bereits Ausdruck des chronischen Schmerzleidens ist.

Die Plantarfasziitis zeigte sich besonders bei Bewegung schmerzvoll. Diesbezüglich wurde die Schmerzintensität auf der Visuellen Analogskala mit einem Median von 8.00 cm in der Verum-Gruppe (in einem Bereich von 4.00 cm bis 10.00 cm) und mit 9.00 cm in der Placebogruppe

beschrieben. Bei Ruhe wurde die Schmerzintensität mit einem Medianwert von 5.25 cm in der Verum-Gruppe (von 2.00 cm bis 8.00 cm) mit 6.00 cm in der Kontrollgruppe eingeschätzt.

Die durchgeführte Studie zeigt hinsichtlich der Schmerzsymptomatik bei Plantarfasziitis keinen statistisch signifikanten Effekt von Dysport® im Vergleich zum Placebo in den festgelegten Hauptkriterien zur Effektivitätsprüfung. Die Responderrate war 25% in der Dysport® Gruppe und 5% in der Placebogruppe, somit zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung der Schmerzen nach Injektion von Dysport®, aber keine statistische Signifikanz ( $p=0,18$ ). Die beobachtete Responderrate ist geringer ausgefallen als erwartet, zumal in der vorangegangenen Pilotstudie alle Probanden in der 6. Woche als Responder auf die Therapie mit Dysport® ansprachen. Im Rahmen einer auf den Daten der Pilotstudie basierenden Poweranalyse besteht ab einer Probandenanzahl von 44 in der Verumgruppe eine statistische Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von 5% mit 80%iger Teststärke. Die festgestellte Reduzierung der Schmerzintensität um mehr als 50% bei 25% der Verumgruppe in Woche 6, bei vergleichsweise 5% der Placebogruppe zeigt somit einen Trend.

Die sekundären Endpunkte (Veränderungen im Gerbershagen Score, des Druckschmerzes, der globalen Einschätzung, etc.) zur Effektivitätstestung von Botulinumtoxin A bestätigen die Tendenz zur Besserung der Schmerzen nach Injektion von Dysport®. Die Auswertung des Gerbershagen Score lässt keine Aussage zu Gunsten einer Gruppe zu. Er erhöhte sich bei einem Probanden in der Dysport® Gruppe von II auf III. Der Score verringerte sich allerdings bei 6 Probanden (40%) in der Verumgruppe und bei 3 Probanden (20%) in der Kontrollgruppe ( $p = 0,222$ ). Letztlich ist eine Aussage über diese Ergebnisse schwer zu treffen, da der Gerbershagen Score ein mehrdimensionaler Test ist und keine Auswertung für die einzelnen Qualitäten vorgenommen worden ist.

Für die errechnete Summe aus den Schmerzdifferenzen bei Bewegung gilt, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu Gunsten der Verumgruppe ausfiel, aber ohne statistische Signifikanz ( $p=0,423$ ). Hinsichtlich der errechneten Schmerzdifferenzen des Ruheschmerzes war der Unterschied noch weniger signifikant ( $p=0,682$ ). Die Bewertung der Schmerzgrenzen, gemessen mit dem Algometer, war mit einem kleinen Therapieeffekt besser in der Placebogruppe ( $p= 0,438$ ). Die allgemeine Einschätzung der Therapie sowohl vom Patienten selbst als auch vom Untersucher fiel etwas besser für das Botulinumtoxin A aus. Die globale Einschätzung zur Veränderung des allgemeinen Zustandes, vom Probanden selbst und vom Untersucher bewertet, zeigte in Woche 6 und 18 einen Trend zur stärkeren Verbesserung nach BoNT-A Injektion als nach Placebo-Verabreichung. Ein Anteil von 21% der Probanden in der

Verumgruppe schätzten ihre Schmerzen nach 6 Wochen und 36% nach 18 Wochen als etwas besser ein. Nur 10% aus der Placebogruppe bewerteten die Symptome als etwas besser nach 6 Wochen und 20% nach 18 Wochen. Auch die Untersucher sahen bei 21.1% in der Verumgruppe nach 6 Wochen eine deutliche Besserung, nach 18 Wochen sogar bei 33,3%. In der Placebogruppe gaben sie dies nur bei 5% der Probanden nach 6 Wochen und bei 20% nach 18 Wochen an.

Die Sicherheit des untersuchten Medikaments Dysport® war gut. Es kam zu keinerlei unerwünschten Ereignissen welche direkt oder indirekt auf die Medikation zurückzuführen waren. Ebenso waren keinerlei Beeinträchtigungen der Muskelkraft der betroffenen Füße oder Zehen feststellbar. Das Bewegungsausmaß (Dorsalextension und Plantarflexion) war ebenso nicht eingeschränkt durch die Behandlung.

Als Erweiterung der konservativen Maßnahmen zur Therapie bei Plantarfasziitis wurde in dieser Arbeit die einmalige Injektion von Botulinumtoxin A (BoNT-A, Dysport®) in die betroffene Ferse untersucht. Bereits Babcock et al. haben in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie von 2005 mit 27 Probanden (43 untersuchte Füße) nach einer Injektion von 70 Einheiten Botulinum Toxin A (Botox®, Allergan, Irvine, CA, USA) in 0.7 ml Natriumchloridlösung eine signifikante Besserung des Schmerzes auf der visuellen Analogskala ( $p < 0.005$ ) nach 8 Wochen beschrieben [22]. Außerdem verbesserte sich die Druckalgometrie und die gesamte Fußfunktion (Maryland foot Score) in Woche 3 und 8 nach der Behandlung. Die Injektion wurde in zwei Portionen aufgeteilt und einmal in die Ursprungsregion der Plantarfaszie an der Fersenmitte appliziert und nochmal in die Region der Plantarfaszie weiter distal in der Fußwölbung gespritzt. Diese Studie zeigt jedoch einige Grenzen der Rekrutierung auf. Obwohl die wissenschaftliche Arbeit für 60 Probanden angelegt worden war, wurden letztlich nur 27 Teilnehmer rekrutiert und nur 20 Patienten beendeten die Studie vollständig bis zum letzten Follow-Up-Termin, was eine Ausfallrate von 26% bedeutet. Darüberhinaus behandelten die Autoren die Probanden mit einer bilateralen Plantarfasziitis an einem Fuß mit Botulinumtoxin A und den anderen Fuß mit Placebo (Natriumchloridlösung), was die Methode der Verblindung und die Wertigkeit der Daten in Frage stellt. Zudem ist eine Follow-Up-Periode von 8 Wochen unzureichend, um einen mittelfristigen Effekt zu untersuchen, da die Wirkung von Botulinumtoxin A in der Regel länger anhält [90, 91].



Eine aktuelle randomisiert-doppelblinde Studie von Huang et al. von 2010 evaluierte den Verlauf der Schmerzsymptomatik, die Dicke der Plantarfaszie und des Fettdepots, den Druck auf die Fußsohle und die Geschwindigkeit des Druckzentrums im Gang in der Woche 3 und im Monat 3 nach der Behandlung von 50 Einheiten BoNT-A (Botox®, Allergan, Irvine, CA, USA) bzw. nach Injektion von Placebo (Natriumchloridlösung) bei 50 Patienten mit chronischer Plantarfasziitis [92]. Anders als in vorangegangenen Untersuchungen und in unserer Studie wurde die Injektion bei diesem Studienkonzept sonographisch gesteuert durchgeführt, basierend auf der Technik früherer Studien, die den Effekt von Kortikosteroidinjektionen in die Plantarfaszie untersucht hatten [93]. Die Injektionsmethode von Huang et al. (einen Zugang von posterior, d.h. von der Basis des Fußes) ist jedoch keine empfohlene Technik; die Injektion durch die Fußsohle sollte vermieden werden [94, 95]. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduzierung des Schmerzes nach der Injektion auf der visuellen Analogskala ( $p < 0.001$ ) nach 3 Wochen und 3 Monaten [92].

Im Vergleich zu diesen beiden Studien, die das Präparat Botox® verwendeten, wurde in der hier vorgestellten Studie mit Dysport® gearbeitet. Die beiden Wirkstoffe unterscheiden sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften und ihrer Potenz. Desweiteren sind die Einheiten der Dosierung für BoNT-A für die Aufbereitung spezifisch und nicht direkt miteinander austauschbar. Unabhängig von der Aufbereitung spielt die Toxinkonzentration und das Injektionsvolumen eine wichtige Rolle in der Verteilung des Toxins im Gewebe [96]. Wir verwendeten ein Injektionsvolumen von 2 ml, welches das von Babcock et al. (0.7 ml) und das von Huang et al. (1ml) deutlich übertrifft. Diese Tatsache könnte erklären, warum es in unserer Studie unter anderem zu guten Ergebnissen in der Placebogruppe kam. Es gibt Berichte über eine Injektion von 40 ml Volumen Natriumchlorid mit einem positiven Effekt bei chronischen Achilles-Tendinopathien und chronischen Patellar-Tendinopathien [97, 98].

Auch Zhang et al. stellten in der Metaanalyse zur Behandlung des muskuloskelettalen Schmerzes fest, dass im Vergleich zwischen den 15 Studien mit den höher injizierten Dosen an BoNT-A (>25 Einheiten Botox®) und mit einem längeren Nachuntersuchungszeitraum nach der Injektion ( $\geq 5$  Wochen) ein besserer Effekt beobachtet werden konnte [85].

Gemäß dem Studienprotokoll beobachteten wir die Probanden in einem Follow-Up von insgesamt fünf Nachuntersuchungen nach der initialen Behandlung. Unserer Meinung nach sind kurze Intervalle zwischen den Follow-Up-Untersuchungen notwendig, um eine adäquate Evaluation zur Effektivität von BoNT-A auf die Plantarfasziitis zu haben.

Der Vorteil der vorgestellten Therapie ist, dass nur eine einmalige Injektion von Botulinumtoxin notwendig wäre, um einige Wochen schmerzfrei sein zu können. D.h. im Gegensatz zu physiotherapeutischen Ansätzen oder Tragen von orthopädischen Einlagen, ist das Therapiemodell mit Dysport® weniger Zeit aufwendig. Auch bei der Anwendung von extrakorporalen Stoßwellen (ESWT) sind mehrere Sitzungen notwendig. Studien zur chirurgischen Therapie der Plantarfasziitis haben gute Ergebnisse gezeigt [75, 99], jedoch bringt diese invasive Art immer die allgemeinen Risiken einer Operation mit sich. Die Injektion von Kortison bei Plantarfasziitis ist vom Ansatz her ein ähnliches Verfahren wie bei der BoNT-A-Injektion. Auch hier wird lokal eine antiinflammatorische Substanz eingesetzt, um Schmerzfreiheit zu erlangen. Diese Therapieart ist dennoch umstritten, da es zu Atrophien des subkutanen Fettgewebes an der Ferse, zu Rissen der plantaren Faszie oder zu peripheren Nervenschädigungen kommen kann [2, 11, 100, 101].

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es zu keinen gravierenden Nebenwirkungen bei der Verwendung von BoNT-A kam. Die verwendete BoNT-A Dosierung wurde in allen Fällen gut vertragen. Keines der 25 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse konnte mit dem Studienpräparat in Zusammenhang gebracht werden. Ereignisse, wie Schwächung der Muskelkraft, systemische Reaktionen oder Auswirkungen aufgrund des Injektionsverfahrens konnten in den Behandlungsgruppen nicht beobachtet werden. Auch Babcock et al. und Huang et al. konnten in ihren Studien keine wesentlichen unerwünschten Wirkungen des injizierten Botulinumtoxins A in ihrem Patientenkollektiv erkennen.

Der exakte Wirkmechanismus von Botulinumtoxin A bei der Plantarfasziitis ist bisher nicht geklärt. Anders als bei der Epicondylopathia radialis humeri, bei der sich ein direkter entlastender Effekt am Epikondylus durch die Schwächung der Handgelenksex tensoren annehmen lässt, scheint die BoNT-A Wirkung bei der Therapie der chronischen Plantarfasziitis nicht direkt auf den Muskel schwächenden Effekt zu beruhen. Dafür spricht, dass es weder bei der Evaluierung des Kraftgrades der Fuß- und der Zehenmuskulatur (Kraftgrade nach Brunner) noch anhand des subjektiven Empfinden der Probanden zu einer Kraftminderung kam. Dieses unterstützt den Ansatz der publizierten Studien, bei denen eine analgetische und antiinflammatorische Wirkung von Botulinumtoxin A postuliert wird [51, 60, 61]. Diese Wirkweise könnte einen Einfluss auf die pathologischen Veränderungen hinreichend begründen, zu denen neben der Verdickung der Plantarfaszie auch die Mikrotraumen aufgrund repetitiver Überbeanspruchung und sekundärer entzündlicher Veränderungen gehören [102, 103].

Die Injektionstechnik ist durch die Orientierung am Lokalbefund durch Palpation praktikabel und ist ohne Geräteausrichtung durchführbar. Somit ist das Therapiekonzept ohne großen zeitlichen Aufwand für den Patienten und den Behandelnden leicht in den Praxisalltag integrierbar.

Der Kostenaufwand beträgt pro Injektion mit Dysport® 260 bis 290 Euro (Medikamentenkosten ca. 200 Euro, ärztliche Leistung nach GOÄ) und würde damit nur den chronischen und ausbehandelten Fällen vorbehalten bleiben. In Relation zu den Kosten mehrerer Sitzungen von ESWT, physiotherapeutischen Übungsstunden, Akupunktur oder der chirurgischen Maßnahme ist die Botulinumtoxin-Injektion die wesentlich kostengünstigere Alternative. Im Hinblick auf die einmalige Injektion von Kortison oder der kontinuierlichen Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika ist Botulinumtoxin jedoch wesentlich teurer.

Mit der vorgestellten doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie konnten wir die positiven Ergebnisse zur Wirkung von Botulinumtoxin A auf die Plantarfasziitis, wie beispielsweise von Babcock et. al und Huang et. al festgestellt, nicht unterstützen. Es ergab sich für keinen der festgelegten Endpunkte zur Testung der Effektivität eine signifikante Verbesserung der belastenden Symptome nach Injektion von Dysport®. Ein wesentlicher Nachteil der hier durchgeführten Studie war die Größe des Patientenkollektivs für ein doppelblindes, randomisiertes und placebokontrolliertes Modell. Die Rekrutierung der Probandenanzahl sollte durch Einbezug weiterer Zentren für eine Folgestudie vergrößert werden. Hinsichtlich der Rezidivrate innerhalb eines Jahres lässt die Studie keine Aussage zu. Äquivalent zu anderen Langzeitanwendungen wie bei fokalen Dystonien oder spastischen Syndromen ist im Falle eines Rezidivs eine erneute Injektion mit Botulinumtoxin möglich. Zur Vermeidung einer Antikörperinduktion sollte dies allerdings in einem Mindestabstand von 12 Wochen erfolgen. Ob eine höhere Dosis des Injektionspräparats oder eine sonographisch gesteuerte Injektion mehr Erfolg zeigt, bleibt zu diskutieren [92, 93].

## 5. Zusammenfassung

Die Applikation von 200 Einheiten Botulinumtoxin A (Dysport®) nach einem standardisiertem Injektionsschema zeigte bei 20 behandelten Probanden keinen signifikanten Vorteil zur Schmerzreduktion im Vergleich zur mit Placebo behandelten Kontrollgruppe mit 20 Probanden. Jedoch war in der BoNT-A Gruppe eine 25%ige Responderrate gegenüber 5% in der Placebogruppe festzustellen, wenngleich das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde ( $p = 0.18$ ).

Zusammenfassend betrachtet hat sich der Schmerzintensitätsscore bei Bewegung (Maximalschmerz) und in Ruhe (Minimalschmerz) der letzten 48 Stunden in beiden Behandlungsgruppen verbessert. In Woche 18 ist eine durchschnittliche Reduzierung des Schmerzintensitätsscore im Vergleich zu den Ausgangswerten häufiger in der Dysport® Gruppe als in der Placebogruppe zu verzeichnen, wenn auch nicht signifikant (in Ruhe war der Unterschied zwischen den beiden kleinsten Quadratischen Mittel der beiden Gruppen  $-8.84 \text{ cm}^2 \cdot \text{Tag}$ ,  $p = 0.423$ ; in Bewegung:  $-4.2 \text{ cm}^2 \cdot \text{Tag}$ ;  $16.3$ ;  $p = 0.682$ ).

Der Gerbershagen Score zur Erfassung der Schmerzchronizität, erhoben bei der Erstuntersuchung in Woche 1 und bei der Abschlussuntersuchung in Woche 18, blieb für die Mehrheit der Probanden in beiden Gruppen gleich (BoNT-A: 53.3%, Placebo: 80%). Wenn der Score jedoch abnahm, dann mit einem höheren Anteil in der Verum-Gruppe ( $n=6$ ; 40%) als bei den mit Placebo behandelten Probanden ( $n=3$ ; 20%).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Veränderung des kleinsten Quadratischen Mittels zu den Ausgangswerten in den Parametern Schmerzschwelle (Differenz war  $-8.1 \text{ kg/cm}^2 \cdot \text{Tag}$ ,  $p = 0.438$ ) und Druckschwelle ( $0.59 \text{ kg/cm}^2 \cdot \text{Tag}$ ,  $p = 0.937$ ) oder Dorsalextension und Plantarflexion des betroffenen Fußes (Differenz  $-0.8$ ;  $5.3$ ;  $p = 0.800$ ) in Woche 18.

Nach 6 Wochen des Follow-Up schätzten 52.7% der BoNT-A Gruppe ihren Zustand leicht bzw. viel besser ein, verglichen dazu waren es nur 40% in der Placebogruppe. In Woche 18 gaben 63.1% der Patienten in der Verumgruppe an, dass eine leichte bzw. große Verbesserung stattgefunden hat, in der Placebogruppe waren es 55%.

Seit der Einführung des therapeutischen Wirkstoffs BoNT-A hat dieser einen hohen Stellenwert in der Behandlung von muskuloskelettalen Krankheitsbildern eingenommen. Unsere Studie konnte zeigen, dass die gefächerte Injektion von 200 Einheiten Dysport® an den knöchernen Ansatz der Plantarfaszie den refraktären Schmerz der Plantarfasziitis mildern kann. Es traten bei

den Studienteilnehmern keine relevanten Nebenwirkungen auf. Jedoch bedarf es noch weiteren größer angelegten, prospektiven, placebokontrollierten Langzeitstudien, um die positiven Effekte von BoNT-A bei der chronischen Plantarfasziitis sicher bestätigen zu können.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ogden, J.A., et al., *Shock wave therapy for chronic proximal plantar fasciitis*. Clin Orthop Relat Res, 2001(387): p. 47-59.
2. Schepsis, A.A., R.E. Leach, and J. Gorzyca, *Plantar fasciitis. Etiology, treatment, surgical results, and review of the literature*. Clin Orthop Relat Res, 1991(266): p. 185-96.
3. Riddle, D.L., et al., *Risk factors for Plantar fasciitis: a matched case-control study*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-A**(5): p. 872-7.
4. Cole, C., C. Seto, and J. Gazewood, *Plantar fasciitis: evidence-based review of diagnosis and therapy*. Am Fam Physician, 2005. **72**(11): p. 2237-42.
5. Roxas, M., *Plantar fasciitis: diagnosis and therapeutic considerations*. Altern Med Rev, 2005. **10**(2): p. 83-93.
6. Radford, J.A., et al., *Effectiveness of low-Dye taping for the short-term treatment of plantar heel pain: a randomised trial*. BMC Musculoskelet Disord, 2006. **7**: p. 64.
7. Ross, M., *Use of the tissue stress model as a paradigm for developing an examination and management plan for a patient with plantar fasciitis*. J Am Podiatr Med Assoc, 2002. **92**(9): p. 499-506.
8. Buchbinder, R., *Clinical practice. Plantar fasciitis*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2159-66.
9. Batt, M.E., J.L. Tanji, and N. Skattum, *Plantar fasciitis: a prospective randomized clinical trial of the tension night splint*. Clin J Sport Med, 1996. **6**(3): p. 158-62.
10. Gudeman, S.D., et al., *Treatment of plantar fasciitis by iontophoresis of 0.4% dexamethasone. A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Am J Sports Med, 1997. **25**(3): p. 312-6.
11. Ayub, A., S.H. Yale, and C. Bibbo, *Common foot disorders*. Clin Med Res, 2005. **3**(2): p. 116-9.
12. Onuba, O. and J. Ireland, *Plantar fasciitis*. Ital J Orthop Traumatol, 1986. **12**(4): p. 533-5.
13. Wearing, S.C., et al., *The pathomechanics of plantar fasciitis*. Sports Med, 2006. **36**(7): p. 585-611.
14. DeMaio, M., et al., *Plantar fasciitis*. Orthopedics, 1993. **16**(10): p. 1153-63.
15. Schepsis A., L.R., Gorzyca J., *Plantar Fasciitis*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1991. **May**(266): p. 185-196.
16. Ozdemir, H., et al., *Sonographic evaluation of plantar fasciitis and relation to body mass index*. Eur J Radiol, 2005. **54**(3): p. 443-7.
17. Cullen, N.P. and D. Singh, *Plantar fasciitis: a review*. Br J Hosp Med (Lond), 2006. **67**(2): p. 72-6.
18. Hill, J.J., Jr. and P.J. Cutting, *Heel pain and body weight*. Foot Ankle, 1989. **9**(5): p. 254-6.
19. Cornwall, M.W. and T.G. McPoil, *Plantar fasciitis: etiology and treatment*. J Orthop Sports Phys Ther, 1999. **29**(12): p. 756-60.
20. Lemont, H., K.M. Ammirati, and N. Usen, *Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation*. J Am Podiatr Med Assoc, 2003. **93**(3): p. 234-7.
21. Buchbinder, R., *Plantar Fasciitis*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2159 - 66.
22. Babcock, M.S., et al., *Treatment of pain attributed to plantar fasciitis with botulinum toxin a: a short-term, randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Am J Phys Med Rehabil, 2005. **84**(9): p. 649-54.

23. Frater, C., et al., *Bone scintigraphy predicts outcome of steroid injection for plantar fasciitis*. J Nucl Med, 2006. **47**(10): p. 1577-80.
24. Keizer, S.B., et al., *Botulinum toxin injection versus surgical treatment for tennis elbow: a randomized pilot study*. Clin Orthop Relat Res, 2002(401): p. 125-31.
25. Roger, B. and P. Grenier, *MRI of plantar fasciitis*. Eur Radiol, 1997. **7**(9): p. 1430-5.
26. Gould, J.S., *Chronic plantar fasciitis*. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2003. **32**(1): p. 11-3.
27. Lynch, D.M., Goforth, W. P., Martin, J. E., Odom, R. D., Preece, C. K., Kotter, M. W., *Conservative treatment of plantar fasciitis. A prospective study*. J Am Podiatr Med Assoc, 1998. **88**(8): p. 375-80.
28. Ogden, J.A., R.G. Alvarez, and M. Marlow, *Shockwave therapy for chronic proximal plantar fasciitis: a meta-analysis*. Foot Ankle Int, 2002. **23**(4): p. 301-8.
29. Berkowitz, J.F., R. Kier, and S. Rudicel, *Plantar fasciitis: MR imaging*. Radiology, 1991. **179**(3): p. 665-7.
30. Placzek, R., G. Deuretzbacher, and A.L. Meiss, *Treatment of chronic plantar fasciitis with Botulinum toxin A: preliminary clinical results*. Clin J Pain, 2006. **22**(2): p. 190-2.
31. Theodorou, D.J., et al., *Plantar fasciitis and fascial rupture: MR imaging findings in 26 patients supplemented with anatomic data in cadavers*. Radiographics, 2000. **20 Spec No**: p. S181-97.
32. Sobotta, J., ed. *Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen*. 21 ed., ed. P.R.e. al. Vol. 2. 2000, Urban & Fischer: München - Jena. 376.
33. Wolgin, M., et al., *Conservative treatment of plantar heel pain: long-term follow-up*. Foot Ankle Int, 1994. **15**(3): p. 97-102.
34. Lowell, H.G., *Plantar Fasciitis: Diagnosis and Conservative Management* J of the American Academy of Orthopaedic Surgeons March/April 1997. **5**(2): p. 109-117.
35. Aldridge, T., *Diagnosing heel pain in adults*. Am Fam Physician, 2004. **70**(2): p. 332-8.
36. Sabir, N., et al., *Clinical utility of sonography in diagnosing plantar fasciitis*. J Ultrasound Med, 2005. **24**(8): p. 1041-8.
37. Wearing, S.C., et al., *Sagittal movement of the medial longitudinal arch is unchanged in plantar fasciitis*. Med Sci Sports Exerc, 2004. **36**(10): p. 1761-7.
38. Gibbon, W.W. and G. Long, *Ultrasound of the plantar aponeurosis (fascia)*. Skeletal Radiol, 1999. **28**(1): p. 21-6.
39. Placzek, R., ed. *Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin* Vol. 1. Auflage. 2006, UNI-MED SCIENCE: Bremen. 137.
40. Buchbinder, R., et al., *Ultrasound-guided extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a randomized controlled trial*. Jama, 2002. **288**(11): p. 1364-72.
41. Kell, P.M., *A comparative radiologic examination for unresponsive plantar fasciitis*. J Manipulative Physiol Ther, 1994. **17**(5): p. 329-34.
42. Williams, P.L., *The painful heel*. Br J Hosp Med, 1987. **38**(6): p. 562-3.
43. Lapidus, P.W. and F.P. Guidotti, *Painful Heel: Report of 323 Patients with 364 Painful Heels*. Clin Orthop Relat Res, 1965. **39**: p. 178-86.
44. Powell, M., et al., *Effective treatment of chronic plantar fasciitis with dorsiflexion night splints: a crossover prospective randomized outcome study*. Foot Ankle Int, 1998. **19**(1): p. 10-8.
45. Valderrabano V., e.a., ed. *Fuß & Sprunggelenk und Sport*. 1 ed. 2009, Deutscher Ärzte-Verlag Köln. 403.
46. DiGiovanni, B.F., et al., *Tissue-specific plantar fascia-stretching exercise enhances outcomes in patients with chronic heel pain. A prospective, randomized study*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-A**(7): p. 1270-7.

47. Naumann M, e.a., ed. *Botulinumtoxin*. 2 ed. Botulinumtoxin-Grundlagen. 2003, UNI-MED Verlag AG: Bremen. 10-17.
48. Ting, P.T. and A. Freiman, *The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox*. Clin Med, 2004. **4**(3): p. 258-61.
49. Kreyden, O.P., et al., [*Botulinum toxin: from poison to drug. A historical review*]. Hautarzt, 2000. **51**(10): p. 733-7.
50. Herrero, I., et al., *Two components of glutamate exocytosis differentially affected by presynaptic modulation*. J Neurochem, 1996. **67**(6): p. 2346-54.
51. Gobel, H. and W.H. Jost, [*Botulinum toxin in specific pain therapy*]. Schmerz, 2003. **17**(2): p. 149-65.
52. Grusser, O.J., [*The first systematic descriptions and animal experiment studies of botulism. On the 200th birthday of Justinus kerner 18 September 1986*]. Sudhoffs Arch, 1986. **70**(2): p. 167-87.
53. Laskawi, R., Roggenkampfer P., ed. *Botulinum-Toxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*. Vol. ISBN: 3-86094-098-8. 1999, Urban & Vogel Verlag
54. Antharavally, B., W. Tepp, and B.R. DasGupta, *Status of Cys residues in the covalent structure of botulinum neurotoxin types A, B, and E*. J Protein Chem, 1998. **17**(3): p. 187-96.
55. Göbel, H., et al ed. *Botulinumtoxin in der speziellen Schmerztherapie*. 1 ed. Hemmung der Freisetzung von Substanz P und Effekt auf andere Neurotransmitter. Vol. 1. 2004, UNI-MED: Bremen.
56. Schroeder, A.S., et al., *Muscle biopsy substantiates long-term MRI alterations one year after a single dose of botulinum toxin injected into the lateral gastrocnemius muscle of healthy volunteers*. Mov Disord, 2009. **24**(10): p. 1494-503.
57. Kelm, S., et al., [*Reduction of pain and muscle spasms by botulinum toxin A*]. Nervenarzt, 2001. **72**(4): p. 302-6.
58. Chalkiadaki, A., U.P. Rohr, and H. Hefter, [*Early pain reduction in the treatment of spasticity after a single injection of botulinum A toxin*]. Dtsch Med Wochenschr, 2001. **126**(48): p. 1361-4.
59. Tarsy, D. and E.R. First, *Painful cervical dystonia: clinical features and response to treatment with botulinum toxin*. Mov Disord, 1999. **14**(6): p. 1043-5.
60. Cui, M., et al., *Botulinum toxin inhibits the inflammatory pain in the rat formalin model*. Society of Neuroscience, Annual Meeting, 2000: p. 246.2.
61. Cui, M., et al., *Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain*. Pain, 2004. **107**(1-2): p. 125-33.
62. Aoki, K.R., *Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management*. Headache, 2003. **43 Suppl 1**: p. S9-15.
63. De Andres, J., et al., *Use of botulinum toxin in the treatment of chronic myofascial pain*. Clin J Pain, 2003. **19**(4): p. 269-75.
64. Reichel, G., ed. *Therapieleitfaden Spastik-Dystonien* Vol. 1. Auflage, ISBN: 3-89-599637-8. 2002, UNI-MED Verlag.
65. Naumann, M., Hefter H., Heinen F. , ed. *Botulinumtoxin - Wirkprinzip und klinische Anwendung* Vol. Sonderausgabe Dysport, ISBN: 3-89599-409-X. 1998, UNI-MED Verlag.
66. Wohlfarth, K., et al., *Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment?* Curr Med Res Opin, 2009. **25**(7): p. 1573-84.
67. Brin, M.F., *Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology*. Muscle Nerve Suppl, 1997. **6**: p. S146-68.




68. Brin, M.F., et al., *Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia*. *Neurology*, 1999. **53**(7): p. 1431-8.
69. Morre, H.H., S.B. Keizer, and J.J. van Os, *Treatment of chronic tennis elbow with botulinum toxin*. *Lancet*, 1997. **349**(9067): p. 1746.
70. Placzek, R., et al., *[Therapy for chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A]*. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2004. **142**(6): p. 701-5.
71. Hayton, M.J., et al., *Botulinum toxin injection in the treatment of tennis elbow. A double-blind, randomized, controlled, pilot study*. *J Bone Joint Surg Am*, 2005. **87**(3): p. 503-7.
72. Wong, S.M., et al., *Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Intern Med*, 2005. **143**(11): p. 793-7.
73. Placzek, R., et al., *[Insertional tendinopathies of te elbow]*. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2006. **144**(1): p. R1-13; R14-5.
74. Placzek, R., et al., *Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study*. *J Bone Joint Surg Am*, 2007. **89**(2): p. 255-60.
75. Placzek, R., et al., *[Treatment of chronic plantar fasciitis with botulinum toxin A--an open pilot study on 25 patients with a 14-week-follow-up.]*. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2006. **144**(4): p. 405-9.
76. Downie, W.W., et al., *Studies with pain rating scales*. *Ann Rheum Dis*, 1978. **37**(4): p. 378-81.
77. Pflingsten, M., et al., *[Classification of chronic pain. Quantification and grading with the Mainz Pain Staging System]*. *Schmerz*, 2000. **14**(1): p. 10-7.
78. Fischer, A.A., *Pressure threshold meter: its use for quantification of tender spots*. *Arch Phys Med Rehabil*, 1986. **67**(11): p. 836-8.
79. Bitsch, T., Schäffler A., Renz U., ed. *Klinikleitfaden Rheumatologie* Vol. 3. Auflage ISBN: 3-437-41350-3. 2001, Gustav Fischer Verlag.
80. Hepp, W.R. and D.H. U., eds. *Orthopädisches Diagnostikum*. 7 ed. 2004, Thieme: Stuttgart. 189.
81. Young, C.C., D.S. Rutherford, and M.W. Niedfeldt, *Treatment of plantar fasciitis*. *Am Fam Physician*, 2001. **63**(3): p. 467-74, 477-8.
82. Baxter, D.E. and G.B. Pfeffer, *Treatment of chronic heel pain by surgical release of the first branch of the lateral plantar nerve*. *Clin Orthop Relat Res*, 1992(279): p. 229-36.
83. Tweed, J.L., et al., *Biomechanical consequences of total plantar fasciotomy: a review of the literature*. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2009. **99**(5): p. 422-30.
84. Othman, A.M. and E.M. Ragab, *Endoscopic plantar fasciotomy versus extracorporeal shock wave therapy for treatment of chronic plantar fasciitis*. *Arch Orthop Trauma Surg*. **130**(11): p. 1343-7.
85. Zhang, T., et al., *The efficacy of botulinum toxin type A in managing chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta analysis*. *Inflammopharmacology*. **19**(1): p. 21-34.
86. Scher, D.L., et al., *The incidence of plantar fasciitis in the United States military*. *J Bone Joint Surg Am*, 2009. **91**(12): p. 2867-72.
87. Irving, D.B., J.L. Cook, and H.B. Menz, *Factors associated with chronic plantar heel pain: a systematic review*. *J Sci Med Sport*, 2006. **9**(1-2): p. 11-22; discussion 23-4.
88. Riddle, D.L., M. Pulisic, and K. Sparrow, *Impact of demographic and impairment-related variables on disability associated with plantar fasciitis*. *Foot Ankle Int*, 2004. **25**(5): p. 311-7.
89. Frey, C. and J. Zamora, *The effects of obesity on orthopaedic foot and ankle pathology*. *Foot Ankle Int*, 2007. **28**(9): p. 996-9.

90. Setler, P.E., *Therapeutic use of botulinum toxins: background and history*. Clin J Pain, 2002. **18**(6 Suppl): p. S119-24.
91. Seyler, T.M., et al., *Botulinum neurotoxin as a therapeutic modality in orthopaedic surgery: more than twenty years of experience*. J Bone Joint Surg Am, 2008. **90 Suppl 4**: p. 133-45.
92. Huang, Y.C., et al., *Ultrasonographic guided botulinum toxin type A treatment for plantar fasciitis: an outcome-based investigation for treating pain and gait changes*. J Rehabil Med. **42**(2): p. 136-40.
93. Kane, D., et al., *Ultrasound guided injection of recalcitrant plantar fasciitis*. Ann Rheum Dis, 1998. **57**(6): p. 383-4.
94. Tsai, W.C., et al., *Plantar fasciitis treated with local steroid injection: comparison between sonographic and palpation guidance*. J Clin Ultrasound, 2006. **34**(1): p. 12-6.
95. Koski, J.M., *Ultrasound guided injections in rheumatology*. J Rheumatol, 2000. **27**(9): p. 2131-8.
96. Shaari, C.M. and I. Sanders, *Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis*. Muscle Nerve, 1993. **16**(9): p. 964-9.
97. Chan, O., et al., *High volume image guided injections in chronic Achilles tendinopathy*. Disabil Rehabil, 2008. **30**(20-22): p. 1697-708.
98. Crisp, T., et al., *High volume ultrasound guided injections at the interface between the patellar tendon and Hoffa's body are effective in chronic patellar tendinopathy: A pilot study*. Disabil Rehabil, 2008. **30**(20-22): p. 1625-34.
99. Barrett, S.L., *Endoscopic plantar fasciotomy*. Clin Podiatr Med Surg, 1994. **11**(3): p. 469-81.
100. Basadonna, P.T., et al., *Plantar fat pad atrophy after corticosteroid injection for an interdigital neuroma: a case report*. Am J Phys Med Rehabil, 1999. **78**(3): p. 283-5.
101. Snow, D.M., J. Reading, and R. Dalal, *Lateral plantar nerve injury following steroid injection for plantar fasciitis*. Br J Sports Med, 2005. **39**(12): p. e41; discussion e41.
102. Pohl, M.B., J. Hamill, and I.S. Davis, *Biomechanical and anatomic factors associated with a history of plantar fasciitis in female runners*. Clin J Sport Med, 2009. **19**(5): p. 372-6.
103. Singh, D., et al., *Fortnightly review. Plantar fasciitis*. Bmj, 1997. **315**(7101): p. 172-5.

## 7. Anhang

### 7.1 Fragebogen in Visite 1 (Woche 0)

 <b>BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS</b>	Patienten-Nr.: _____ Pat.-Initialen: _____
--	---

Visite 1 / Woche 0

<b>Bei Visite 1:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien</li><li>• Aufklärung des Patienten, Einholen der Einwilligung</li><li>• Anamnese, körperliche Untersuchung / Vitalparameter</li><li>• Gewicht / Body Mass Index</li><li>• Dorsalextension / Plantarflexion</li><li>• Bei gebärfähigen Frauen: Schwangerschaftstest (HCG-Urin)</li><li>• Gerbershagen Score (siehe Register Gerbershagen Score GS)</li><li>• Kraftmessung nach Brunner</li><li>• Schmerz VAS (siehe Register VAS)</li><li>• Druckschmerzmessung (Algorimeter)</li><li>• <b>Injektion von Verum bzw. Placebo</b></li><li>• Erfassung Begleiterkrankungen / Begleitmedikation</li><li>• Unerwünschte Ereignisse / Arzneimittelwirkungen</li></ul>
----------------------	---

Datum Visite 1 _____ (TTMMJJ)
-------------------------------

<b>Allgemeine Anamnese</b>			
Geburtsdatum _____ (TTMMJJ)			
Größe _____ cm	Gewicht _____ kg	BMI _____	Siehe Nomogramm
Geschlecht:	<input type="radio"/> weiblich	<input type="radio"/> männlich	
Ethnische Zugehörigkeit	<input type="radio"/> kaukasisch		
	<input type="radio"/> asiatisch		
	<input type="radio"/> orientalisch		
	<input type="radio"/> afrikanisch		
	<input type="radio"/> andere, und zwar _____		

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Patienten nicht aufnehmen!</b>	
1. Lebensalter mindestens 18 Jahre	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
2. Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
3. Chronische Plantarfasziitis (Dauer der Erkrankung mindestens 4 Monate)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
4. Auf der Visuellen Analogskala (0-10) für größten Schmerz der letzten 48h mindestens 4 Punkte	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
5. Mindestens 2 konservative Therapieversuche ohne Erfolg (lokale Injektion, Einlagenversorgung, ESWT, o.ä.)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
6. Bei der körperlichen Untersuchung kein Hinweis für andere Erkrankungen des Bewegungsapparates	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
7. Bei beidseitiger Plantarfasziitis Behandlung nur der stärker betroffenen Seite behandelt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
8. Bildgebende Diagnostik nicht älter als 6 Monate (Nativröntgen, CT, MRT)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Patienten nicht aufnehmen!</b>	
1. Vorliegen einer rheumatoiden Erkrankung (M. Bechterew, Chronische Poliarthrit, Psoriasisarthritis, Para/Postinfektiöse Arthritis etc.)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
2. Operative Vorbehandlung im betroffenen Fußbereich	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
3. Teilnahme an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 3 Monate	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
4. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
5. Vorbehandlung mit Botulinumtoxin A (d.h nur <i>de novo</i> Patienten)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
6. Bekannte Allergie bzw. Antikörper gegen Botulinumtoxin A	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
7. Bekannte Muskelerkrankungen oder Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
8. Angeborene Koagulopathie oder Einnahme oraler Antikoagulantien vom Cumarintyp	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
9. Schwangerschaft (bei gebärfähigen Frauen in Woche 0 durch einen negativen HCG-Urin-Test auszuschließen) oder Stillzeit	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
10. Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichenden Konzeptionsschutz (kein Partner / kein Verkehr, orale Antikonzeptiva, Spirale, physikalische oder chemische Antikonzeptiva)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

**Visite 1 / Woche 0**

<b>Ausschlusskriterien</b> (Forselzung)	<b>Patienten nicht aufnehmen!</b>	
11. Schwerwiegende Begleiterkrankungen insbesondere des Herzens, der Leber, der Niere und anderer Organe sowie Systemerkrankungen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
12. Abusus von Alkohol, Medikamenten oder Drogen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
13. Einnahme unerlaubter oder nicht dokumentierter Begleitmedikation (insbesondere Schmerzmedikamente)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
14. Unerlaubte Begleittherapie: Lokale Injektionen im Verlauf der Studie und 2 Wochen vor Studienbeginn	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
15. Einnahme von Aminoglykosidantibiotika innerhalb der ersten 3 Monate nach der Behandlung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
16. Depression (auch Einnahme von Antidepressiva z.B. Amitriptylin, wie etwa Saroten®, Amineurin®, Novoprotect®)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
17. Bestehende Arbeitsunfähigkeit länger als durchgehend 3 Monate wegen Plantarfasziitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
18. Laufende Entschädigungsansprüche wegen Plantarfasziitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
19. Laufendes Rentenverfahren oder Rentenbegehren	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

<b>Erklärung des Prüfarztes zur Patientenaufklärung und -einwilligung</b>	
<p>Der/die Patient/in wurde von mir anhand der beigelegten Patienteninformatiön über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung sowie über den gesetzlichen Versicherungsschutz und die damit auch für ihn/sie verbundenen Obliegenheiten in verständlicher Form aufgeklärt. Ein Exemplar der Patienteninformatiön und der Einwilligungserklärung wurde dem/der Patienten/Patientin ausgehändigt.</p>	
<p>Der/die Patient/in wurde von mir darauf hingewiesen, dass er/sie die Einwilligung jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen, widerrufen kann.</p>	
<p>Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde von der Patientin/dem Patienten freiwillig und schriftlich vor Studienbeginn gegeben.</p>	
<p>Die Einwilligung erfolgte schriftlich durch den Patienten (die Patientin) am _____ (TTMMJJ)</p>	



**Allgemeine körperliche Untersuchung**

Organ / System	normal	auffällig	Anormale, klinisch relevante Untersuchungsergebnisse bitte erläutern und ggf. den Bogen für die Erfassung von Vor-/Begleiterkrankungen vervollständigen
Allgemeinzustand	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Herz-Kreislaufsystem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Atmungssystem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Verdauungssystem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Urogenitalsystem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Auge / Hals / Nase / Ohren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Haut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Skelett / Muskulatur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Extremitäten (außer Plantarfasziitis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Andere (bitte spezifizieren):			
_____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
_____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____

**Vitalparameter**

Blutdruck \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg      Puls \_\_\_\_\_ /min

Bitte messen Sie Blutdruck und Herzfrequenz nach zehn Minuten Ruhe in sitzender Position

**Schwangerschaftstest**

- Nicht durchgeführt, weil: \_\_\_\_\_
- Negativ
- Positiv      Ausschlusskriterium!

Bitte weisen Sie die Patientin auf die Notwendigkeit einer sicheren Verhütung im Rahmen dieser Studie hin. Ein nicht ausreichender Konzeptionsschutz ist ein Ausschlusskriterium!

**Relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen und –therapien**  ja\*  nein

\*Falls ja, dokumentieren Sie bitte relevante zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestehende Erkrankungen, sowie relevante Medikation oder sonstige Vor- bzw. Begleittherapien (z.B. physikalische Therapie) bei Studienbeginn.

	Indikation	Medikament (Handels- oder Wirkstoffnamen) / sonstige Behandlung	Beginn (TT/MM/JJ)	Ende (TT/MM/JJ)	Dauert an / wird fortgeführt
1.					<input type="checkbox"/>
2.					<input type="checkbox"/>
3.					<input type="checkbox"/>
4.					<input type="checkbox"/>
5.					<input type="checkbox"/>

**ACHTUNG**  
Nicht zulässige Begleitmedikation oder –therapie während der Studie:

- lokale Injektionsbehandlung (Lokalanästhetika, Kortikoide) – auch 2 Wochen vor Studienbeginn nicht!
- Antidepressiva
- Paracetamol und andere Analgetika
- nicht steroidale Antirheumatika
- Einnahme von Aminoglykosidantibiotika innerhalb der ersten 3 Monate nach der Behandlung
- orale Antikoagulantien vom Cumarintyp

Zulässige Begleitmedikation oder –therapie während der Studie:

- Diclofenac (mit oder ohne Gastroprotektion)

**Gerbershagen Score**

Bitte dem Patienten das jeweilige Formular aushändigen (siehe Register GS) und erläutern.

Wurde das Formular vom Patienten ausgefüllt und von Ihnen im CRF wieder abgelegt?  ja  nein

<b>Schmerzanamnese</b>		
Plantarfasziitis seit: _____	(TTMMJJ)	Mindestens 4 Monate
Betroffener Fuß (wenn beide Fersen erkrankt, bitte die stärker betroffene angeben):	Rechts <input type="radio"/>	Links <input type="radio"/>
Sind Sie derzeit berufstätig?	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Ausgeübter Beruf: _____		
Überwiegend stehend	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Überwiegend Sitzend	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Sitzen und Stehen im Wechsel	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Arbeitsunfähig aufgrund der Erkrankung? (länger als durchgehend 3 Monate → kein Einschluss)	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
	Wenn ja, seit wann? _____	(TTMMJJ)

<b>Bildgebung</b>		
<input type="radio"/>	Röntgen oder	Erstellungsdatum (TTMMJJ) _____
<input type="radio"/>	CT oder	Erstellungsdatum (TTMMJJ) _____
<input type="radio"/>	MRT	Erstellungsdatum (TTMMJJ) _____





**BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS**

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Pat.-Initialen: \_\_\_\_\_

Visite 1 / Woche 0

**Konservative Therapien**

Art der Therapie (z.B. Locheinlage, ESWT, Lokale Injektionen, R�-Reizbestrahlung)	Von (TTMMJJ)	Bis (TTMMJJ)
1. _____	_____	_____
2. _____	_____	_____
3. _____	_____	_____

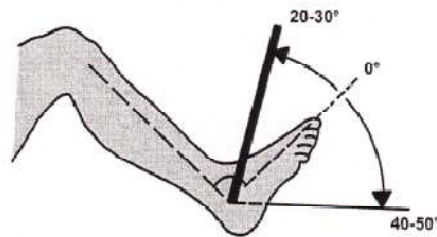
**Kraftmessung nach Brunner (Grade 0-5)**

Fuß Suppination		rechts	links
Fuß Pronation		rechts	links
Fußhebung		rechts	links
Fußsenkung		rechts	links
Gro�zehenhebung		rechts	links
Gro�zehensenkung		rechts	links
Zehenhebung	DII	rechts	links
	DIII	rechts	links
	DIV	rechts	links
	DV	rechts	links

- 5 = normal
- 4 = gut
- 3 = schwach
- 2 = sehr schwach
- 1 = Spur
- 0 = Null

- volles Bewegungsausmaß gegen Widerstand
- volles Bewegungsausmaß gegen leichten Widerstand
- volles Bewegungsausmaß gegen die Schwerkraft
- volles Bewegungsausmaß ohne Schwerkraft-Einwirkung
- sicht-/ tastbare Aktivität, Bewegungsausmaß unvollständig
- komplette Lähmung, keine Kontraktion

**Dorsalextension / Plantarflexion**



fußrückenwärts-fußsohlenwärts

physiologische Werte:

tatsächliche Werte:

rechts			links			rechts			links		
25	0	45	25	0	45						

**Algorimetermessung**

Druckschwelle (geringster Druck bei dem Schmerz spürbar wird)

Schmerzschwelle (maximaler Druck, bei dem Schmerz noch tolerierbar ist)

Der Algorimeter ist ein Druckmesser, versehen mit einem Metallstab und einer Gummischeibe von 1 cm<sup>2</sup> Durchmesser. Das Messgerät ist auf kg / cm<sup>2</sup> kalibriert - verwenden Sie daher bitte die innere Messskala von 1,0 bis 10,0 kg. Wird auf diesen Metallstab Druck ausgeübt, so dreht sich der Zeiger im Uhrzeigersinn. Die Nadel verbleibt auch nach der Messung an der eingestellten Position. Sie kann mit dem Nullknopf wieder auf die Ausgangsposition zurückgestellt werden.

**Schmerzstärke VAS**

Bitte dem Patienten das jeweilige Blatt aushändigen (siehe Register VAS) und wieder im CRF ablegen.

Ständiger Schmerz in den letzten 48h \_\_\_\_\_

Größter Schmerz in den letzten 48h \_\_\_\_\_



**BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPO<sup>®</sup>) IN DER BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS**

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Pat.-Initialen: \_\_\_\_\_

**Visite 1 / Woche 0**

### **Zubereitung der Studienmedikation**

Die Zuteilung der Studienmedikation, Verum oder Placebo, erfolgt randomisiert. Die Studienmedikation wird wie folgt zubereitet:

- 1 vial Dysport in 5,0 ml 0,9% NaCl aufnehmen (= 100 Einheiten / ml) oder
- 5,0 ml 0,9% NaCl aufnehmen

<b>Rekonstitution</b>	<b>Datum</b>	<b>Uhrzeit</b>	<b>Durch (Name in Druckschrift):</b>
	_____ (TTMMJJ)	_____ (24:00)	_____

### **Injektion der Studienmedikation (Dysport<sup>®</sup> oder Placebo)**

Injektion von **2,0 ml** (= 200 Einheiten Dysport oder physiologische Kochsalzlösung) nach klinischem Palpationsbefund an den Ursprung der Plantarfaszie, 1 Hautstich viermal gefächert unter Verwendung einer 0,50 x 40mm Einmalkanüle (25Gx1 1/2")

<b>Injektion</b>	<b>Datum</b>	<b>Uhrzeit</b>	<b>Durch (Name in Druckschrift):</b>
	_____ (TTMMJJ)	_____ (24:00)	_____



**BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT<sup>®</sup>) IN DER BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS**

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Pat.-Initialen: \_\_\_\_\_

Visite 1 / Woche 0

**Unerwünschte Ereignisse / Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Sind bei oder nach der Injektion unerwünschte Ereignisse\* aufgetreten?  Ja  Nein

→ Falls ja, bitte Formular am Ende des CRF ausfüllen.

Ist ein schwerwiegendes Ereignis\*\* aufgetreten?  Ja  Nein

→ Falls ja, bitte umgehend Herrn **Dr. Ebenezzer**, den Arzneimittelsicherheitsbeauftragten der Firma IPSEN Pharma, 76275 Ettlingen, kontaktieren. Bitte füllen Sie auch das Meldeformular in Ihrem Prüferordner aus und senden es innerhalb von 24 Stunden an IPSEN Pharma.

**Tel.-Nr.:** (07243) 184 – 31  
**Mobil-Telefon:** (0172) 723 35 23  
**Fax:** (07243) 184 – 680

*\* Definition eines UE*

*Jegliche Störung des Wohlbefindens, Verschlechterung subjektiver oder objektiver Symptome oder Verschlechterung von Befunden bekannter Erkrankungen, neue Erkrankungen oder Unfälle sind als unerwünschte Ereignisse anzusehen.*

*\*\* Definition eines SUE*

- Tod
- Lebensbedrohung
- Krankenhaus-Aufenthalt nötig / verlängert
- Dauerhafte oder entscheidende Behinderung
- Missbildung, kongenitale Anomalie
- Medizinisch wichtiges Ereignis, auch wenn keines der strengen „serious“-Kriterien erfüllt ist

**Termin V2  
(in 2 Wochen)**

ja am \_\_\_\_\_ (TTMMJJ)

Unterschrift des Prüfarztes:

Datum der Unterschrift (TTMMJJ):

## 7.2 Schematische Darstellung der Visuellen Analogskala


### Visuelle Analogskala

Bitte kreuzen Sie die entsprechende Schmerzintensität an

#### Ständiger Schmerz in den letzten 48 Stunden

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Kein Schmerz

Stärkster vorstellbarer Schmerz 

#### Größter Schmerz in den letzten 48 Stunden

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Kein Schmerz

Stärkster vorstellbarer Schmerz 

Einschränkung der Nachtruhe?

Ja  Nein

Einschränkung der Gehstrecke?

Ja  Nein

Schmerzfreie Gehzeit in Minuten?

\_\_\_\_\_ Minuten



## 7.3 Gerbershagen Score

<b>BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN PLANTARFASCITIS</b>	Patienten-Nr.: _____ Pat.-Initialen: _____
<b>Visite 1 / Woche 0</b>	

Chronifizierungsstadium nach Gerbershagen (Mainzer Stadiensystem der Schmerzchronifizierung - Mainz Pain Staging System (MPSS))
<p><b>Allgemeine Erläuterungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bitte erheben Sie die Antworten auf die Fragen des Tests durch ein Interview mit dem Patienten</li> <li>➤ Zur Einstufung der Chronifizierung des Schmerzes werden vier Achsen beurteilt:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zeitliche Aspekte des Schmerzes (Schmerzverlauf)</li> <li>2. Räumliche Aspekte des Schmerzes (Schmerzlokalisierung)</li> <li>3. Medikamenteneinnahmeverhalten</li> <li>4. Inanspruchnahme des Gesundheitswesens</li> </ol> </li> <li>➤ Die Fragen zu den Achsen 1 und 2 beziehen sich jeweils auf den Zeitraum der letzten vier Wochen vor der Erhebung</li> <li>➤ Die Fragen zu den Achsen 3 und 4 beziehen sich auf die gesamte Lebenszeit für die in Achse zwei angegebenen Schmerzlokalisierungen</li> <li>➤ Weitere Erläuterungen finden Sie bei den einzelnen Fragen</li> </ul>
Achse 1: Zeitliche Aspekte
<p><b>Frage 1:</b> <i>Wie oft traten Ihre Schmerzen in den letzten 4 Wochen im Allgemeinen (durchschnittlich) auf?</i></p> <p>Einmal täglich oder seltener <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p> <p>Mehrmals täglich <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p> <p>Dauernd <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p>
<p><b>Frage 2:</b> <i>Wie lange hielten Ihre Schmerzen in den letzten vier Wochen im Allgemeinen an?</i></p> <p>Die Schmerzen halten in der Regel bis zu mehreren Stunden oder kürzer an <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p> <p>Die Schmerzen halten meist mehrere Tage, höchstens bis zu einer Woche lang an <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p> <p>Die Schmerzen halten meist länger als eine Woche an oder sie sind dauerhaft vorhanden <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p>
<p><b>Frage 3:</b> <i>Zeigten Ihre Schmerzen in den letzten 4 Wochen im Allgemeinen Schwankungen in der Stärke, d.h. wechselten die Schmerzen zwischen leichten, mäßigen und starken Schmerzen?</i></p> <p>Häufig, d.h. zweimal oder öfter pro Woche <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p> <p>Gelegentlich, d.h. seltener als zweimal pro Woche <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p> <p>Nie, d.h. konstante Schmerzintensität <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p>

**BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS**

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Pat.-Initialen: \_\_\_\_\_

**Visite 1 / Woche 0**

**Achse 3: Medikamenteneinnahmeverhalten**

**Frage 1:**

*Haben Sie während der letzten 4 Wochen Medikamente gegen Ihre Schmerzen eingenommen?*

Unregelmäßiger Gebrauch von max. 2 peripheren Analgetika  
(keine Medikamente oder Einnahme an weniger als 15 Tagen pro Monat)

Maximal 3 periphere Analgetika, höchstens zwei regelmäßig  
(Bis maximal 2 Medikamente der Gruppe I, an mehr als 15 Tagen pro Monat)

Regelmäßig mehr als zwei periphere Analgetika oder zentralwirkende Analgetika  
(mehr als zwei Medikamente der Gruppe I, an mindestens 15 Tagen im Monat; oder  
zumindest ein Medikament der Gruppen II oder III, an mindestens 15 Tagen pro Monat)

**Erläuterungen**

- ☞ Gruppe I: Nicht-Opioid-Monoanalgetika (u.a. NSAR, Paracetamol, Metamizol)
- ☞ Gruppe II: Schwach und stark wirksame Opioide
- ☞ Gruppe III: Analgetika-Mischpräparate, Migränemittel, Muskelrelaxantien, Tranquilizer, Antidepressiva, Neuroleptika, Antiepileptika, Cortisonderivate, sofern sie zur Schmerztherapie eingesetzt wurden

**Frage 2:**

*Wurde bei Ihnen jemals ein Medikament, das Sie wegen Ihrer Schmerzen ein nahmen,  
entzogen oder versucht, die Dosis wesentlich zu reduzieren?*

Keine  
(keine Entzugsbehandlung oder erhebliche Dosisreduktion in der gesamten Vorgeschichte)

Eine  
(einmalig eine Entzugsbehandlung oder erhebliche Dosisreduktion  
in der gesamten Vorgeschichte)

Mehrfach  
(mehrfach Entzugsbehandlungen oder erhebliche Dosisreduktionen  
in der gesamten Vorgeschichte)

**Erläuterungen**

- ☞ Ein Entzug wird hier nur bewertet, wenn er im Rahmen einer ambulanten oder stationären ärztlichen Behandlung stattgefunden hat.
- ☞ Eine selbstständige Dosisreduktion muss mit behandlungsbedürftigen Entzugssymptomen verbunden gewesen sein.

**BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS**

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Pat.-Initialen: \_\_\_\_\_

**Visite 1 / Woche 0**

**Achse 2: Räumliche Aspekte**

**Frage 1:**

*An welchen Körperregionen litten Sie in den letzten 4 Wochen unter Schmerzen?  
Wie viele Schmerzbilder konnten Sie dabei unterscheiden?*

**Monokulär**

(der Patient klagt über ein für ihn zusammenhängendes Schmerzbild, an einer oder verschiedenen Regionen des Körpers)

**Bilokulär**

(der Patient klagt über zwei abgrenzbare Schmerzbilder, die an einer oder an mehreren Stellen des Körpers lokalisiert sein können)

**Multilokulär oder Panalgesie**

(der Patient klagt über mehr als zwei voneinander abgrenzbare Schmerzbilder, oder seinen Schmerzen nehmen mindestens 50% oder mehr der Körperoberfläche ein)

**Erläuterungen**

- Es können zur besseren Einschätzung folgende Nachfragen gestellt werden:  
Gibt es Haupt- oder Nebenschmerzen? Welche Schmerzen gehören für Sie zusammen?
- Unterschiedliche Lokalisationen, die vom Patienten als zusammengehörender Schmerz verstanden werden, werden mit 1 codiert (z.B. Kreuz-, Beinschmerzen, die gleichzeitig auftreten und als zusammengehörend erlebt werden).
- Gleiche Lokalisationen, die mit unterschiedlichen Schmerzen besetzt sind, werden mindestens mit 2 codiert (z.B. Dauerkopfschmerzen vom Nacken ausgehend und zusätzlich einseitige attackenartige Kopfschmerzen anderen Charakters).
- Die Schmerzen müssen für den Patienten von Krankheitswert gewesen sein; sie waren mit einer relevanten Beeinträchtigung für den Patienten verbunden



**BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS**

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Pat.-Initialen: \_\_\_\_\_

**Visite 1 / Woche 0**

**Achse 4: Inanspruchnahme des Gesundheitswesens**

**Frage 1:**

*Haben Sie wegen nicht erfolgreicher Behandlung Ihrer Schmerzen jemals  
Ihren Hausarzt bzw. Ihren persönlichen Arzt gewechselt?*

- Kein Wechsel des Hausarztes bzw. des persönlichen Arztes
- Maximal drei Wechsel des Hausarztes bzw. des persönlichen Arztes
- Mehr als drei Wechsel des Hausarztes bzw. des persönlichen Arztes

**Frage 2:**

*Wurden Sie bereits einmal wegen Ihrer Schmerzen stationär in einem Krankenhaus behandelt?*

- Keine oder nur eine stationäre schmerzbezogene Krankenhausbehandlung  
(Diagnostik und/oder Therapie)
- Zwei bis drei stationäre schmerzbezogene Krankenhausaufenthalte
- Mehr als drei stationäre schmerzbezogene Krankenhausaufenthalte

**Erläuterungen**

☞ Es werden nur schmerzbezogene stationäre Aufenthalte gewertet. Kuren und REHA-Aufenthalte: siehe Frage 4

**Frage 3:**

*Wurden Sie jemals aufgrund Ihrer Schmerzen operiert?*

- Keine oder eine schmerzbezogene Operation
- Zwei bis drei schmerzbezogene Operationen
- Mehr als drei schmerzbezogene Operationen

**Erläuterungen**

☞ Es werden nur hauptsächlich aufgrund der Schmerzen durchgeführte Operationen bewertet. Operative Eingriffe zur Therapie der Grunderkrankung oder anderer mit der Erkrankung verbundener Symptome (z.B. Bandscheiben-OP) werden nicht gewertet

**Frage 4:**

*Waren Sie aufgrund Ihrer Schmerzen jemals zu einem Kuraufenthalt  
oder zu einer stationären Rehabilitationsmaßnahme?*

- Keine schmerzbezogene Kur oder Rehabilitationsmaßnahme
- Ein bis zwei schmerzbezogene Kuren oder Rehabilitationsmaßnahmen
- Mehr als zwei schmerzbezogene Kuren oder Rehabilitationsmaßnahmen

## 7.4 Fragebogen in Visite 6 (Woche 18)

	<b>BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS</b>	Patienten-Nr.: _____ Pat.-Initialen: _____
---	---	---

Visite 6 / Woche 18

<b>Bei Visite 6:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse / Arzneimittelwirkungen</li> <li>• Vitalparameter</li> <li>• Körperliche Untersuchung</li> <li>• Gewicht / BMI</li> <li>• Dorsalextension / Plantarflexion</li> <li>• Kraftmessung nach Brunner</li> <li>• Druckschmerzmessung (Algorimeter)</li> <li>• Schmerz VAS (siehe Register VAS)</li> <li>• Beurteilung Arzt / Patient</li> <li>• Erfassung Begleitmedikation</li> </ul>
----------------------	---

<b>Datum Visite 6</b>	_____ (TTMMJJ)
-----------------------	----------------

<b>Unerwünschte Ereignisse / Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	
Sind seit der letzten Visite unerwünschte Ereignisse* aufgetreten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
→ Falls ja, bitte Formular am Ende des GRF ausfüllen.	
Ist seit der letzten Visite ein schwerwiegendes Ereignis** aufgetreten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
→ Falls ja, bitte umgehend Herrn Dr. Ebenezer, den Arzneimittelsicherheitsbeauftragten der Firma IPSEN Pharma, 76275 Ettlingen, kontaktieren. Bitte füllen Sie auch das Meldeformular in Ihrem Prüferordner aus und senden es innerhalb von 24 Stunden an IPSEN Pharma. <b>Tel.-Nr.: (07243) 184 – 31</b> <b>Mobil-Telefon: (0172) 723 35 23</b> <b>Fax: (07243) 184 – 680</b>	
<i>* Definition eines UE</i> <i>Jegliche Störung des Wohlbefindens, Verschlechterung subjektiver oder objektiver Symptome oder Verschlechterung von Befunden bekannter Erkrankungen, neue Erkrankungen oder Unfälle sind als unerwünschte Ereignisse anzusehen.</i>	
<i>** Definition eines SUE:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Lebensbedrohung</li> <li>• Krankenhaus-Aufenthalt nötig / verlängert</li> <li>• Dauerhafte oder entscheidende Behinderung</li> <li>• Missbildung, kongenitale Anomalie</li> <li>• Medizinisch wichtiges Ereignis, auch wenn keines der strengen „serious“-Kriterien erfüllt ist</li> </ul>	

**Relevante Begleiterkrankungen / Begleittherapie**

**Haben sich Änderungen ergeben?**

ja\*

nein

\* Bitte dokumentieren Sie **Änderungen** (neue Begleiterkrankungen, neue Begleitmedikamente/Begleitbehandlung, Absetzen bestehender Begleitmedikamente/Begleitbehandlung oder Dosisänderungen).

	Indikation	Medikament (Handels- oder Wirkstoffnamen) / sonstige Behandlung	Beginn (TT/MM/JJ)	Ende (TT/MM/JJ)	Dauert an / wird fortgeführt
1.					<input type="checkbox"/>
2.					<input type="checkbox"/>
3.					<input type="checkbox"/>
4.					<input type="checkbox"/>

Bitte beachten Sie, dass der Grund für eine Änderung der Begleitmedikation auch ein unerwünschtes Ereignis (UE) sein kann und dokumentieren Sie in diesem Fall das UE auf dem UE-Erfassungsbogen (siehe Register UE/SUE). Begleiterkrankungen, die erstmals nach Applikation der Studienmedikation auftraten, und solche, die bereits vor Studienbeginn bestanden, deren Schweregrad sich aber im Verlauf der Studie geändert haben, sind als unerwünschte Ereignisse auf dem UE-Erfassungsbogen zu erfassen.

**ACHTUNG**

**Nicht zulässige** Begleitmedikation oder –therapie während der Studie:

- lokale Injektionsbehandlung (Lokalanästhetika, Kortikoide) – auch 2 Wochen vor Studienbeginn nicht!
- Antidepressiva
- Paracetamol und andere Analgetika
- nicht steroidale Antirheumatika
- Einnahme von Aminoglykosidantibiotika innerhalb der ersten 3 Monate nach der Behandlung
- orale Antikoagulantien vom Cumarintyp

**Zulässige** Begleitmedikation oder –therapie während der Studie:

- Diclofenac (mit oder ohne Gastroprotektion)



**BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS**

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Pat.-Initialen: \_\_\_\_\_

**Visite 6 / Woche 18**

**Allgemeine körperliche Untersuchung**

Organ / System	normal	auffällig	Anormale, klinisch relevante Untersuchungsergebnisse bitte erläutern und ggf. den Bogen für die Erfassung von Vor-/Begleiterkrankungen vervollständigen
Allgemeinzustand	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Herz-Kreislaufsystem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Atmungssystem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Verdauungssystem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Urogenitalsystem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Auge / Hals / Nase / Ohren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Haut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Skelett / Muskulatur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Extremitäten (außer Plantarfasciitis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Andere (bitte spezifizieren):			
_____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
_____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____

Größe \_\_\_\_\_ cm      Gewicht \_\_\_\_\_ kg      BMI \_\_\_\_\_  
Siehe Nomogramm

**Vitalparameter**

Blutdruck \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg      Puls \_\_\_\_\_ /min

Bitte messen Sie Blutdruck und Herzfrequenz nach zehn Minuten Ruhe in sitzender Position

**Gerbershagen Score**

Bitte dem Patienten das jeweilige Formular aushändigen (siehe Register GS) und erläutern.

Wurde das Formular vom Patienten ausgefüllt und von Ihnen im CRF wieder abgelegt?     ja     nein



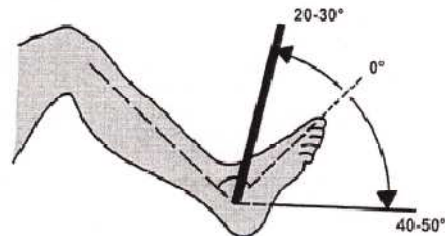
<b>Kraftmessung nach Brunner (Grade 0-5)</b>			
Fuß Suppination		rechts	links
Fuß Pronation		rechts	links
Fußhebung		rechts	links
Fußsenkung		rechts	links
Großzehenerhebung		rechts	links
Großzehensenkung		rechts	links
Zehenerhebung	DII	rechts	links
	DIII	rechts	links
	DIV	rechts	links
	DV	rechts	links

5 = normal	volles Bewegungsausmaß gegen Widerstand
4 = gut	volles Bewegungsausmaß gegen leichten Widerstand
3 = schwach	volles Bewegungsausmaß gegen die Schwerkraft
2 = sehr schwach	volles Bewegungsausmaß ohne Schwerkraft-Einwirkung
1 = Spur	sicht-/ tastbare Aktivität, Bewegungsausmaß unvollständig
0 = Null	komplette Lähmung, keine Kontraktion

<b>Algorimetermessung</b>	
Druckschwelle (geringster Druck bei dem Schmerz spürbar wird)	<input type="text"/>
Schmerzschwelle (maximaler Druck, bei dem Schmerz noch tolerierbar ist)	<input type="text"/>
<p>Der Algorimeter ist ein Druckmesser, versehen mit einem Metallstab und einer Gummischeibe von 1 cm<sup>2</sup> Durchmesser. Das Messgerät ist auf kg / cm<sup>2</sup> kalibriert - verwenden Sie daher bitte die innere Messskala von 1,0 bis 10,0 kg. Wird auf diesen Metallstab Druck ausgeübt, so dreht sich der Zeiger im Uhrzeigersinn. Die Nadel verbleibt auch nach der Messung an der eingestellten Position. Sie kann mit dem Nullknopf wieder auf die Ausgangsposition zurückgestellt werden.</p>	

<b>Schmerzstärke VAS</b>	
Bitte dem Patienten das jeweilige Blatt aushändigen (siehe Register VAS) und wieder im CRF ablegen.	
Ständiger Schmerz in den letzten 48h _____	Größter Schmerz in den letzten 48h _____

**Dorsalextension / Plantarflexion**



fußrückenwärts-fußsohlenwärts

physiologische Werte:

tatsächliche Werte:

rechts			links			rechts			links		
25	0	45	25	0	45						

**Beurteilung der Studienmedikation durch Arzt und Patienten**

Veränderung (bzgl. Zustand VOR der Behandlung am Tag 0)	Prüfarzt	Patient
+2 Viel besser	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
+1 Leicht besser	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0 Gleich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-1 Leicht schlechter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-2 Viel schlechter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Würden Sie die Behandlung wiederholen?**

Arzt:  Ja  Nein Wenn nein, warum nicht:

Patient:  Ja  Nein Wenn nein, warum nicht:



**BOTULINUMTOXIN A (200 U DYSPORT®) IN DER BEHANDLUNG DER  
CHRONISCHEN PLANTARFASCIITIS**

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_

Pat.-Initialen: \_\_\_\_\_

Visite 6 / Woche 18

<b>Studienende</b>		
Wurde die Studie protokollgerecht beendet?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Wenn nein, den Grund dafür spezifizieren:		
Abbruch wegen Nebenwirkung der Behandlung?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Abbruch durch den behandelnden Prüfarzt?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Der Kontakt zum Patienten ist abgebrochen?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Die Patienteneinwilligung wurde zurückgezogen?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Andere?	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Wenn ja, _____		
Gegebenenfalls bitte Abbruchdatum angeben: _____ TTMMJJ		

<b>Unerwünschte Ereignisse</b> (bitte erst bei Studienende ankreuzen)
Traten bei der Patientin / dem Patienten unerwünschte Ereignisse auf?
<input type="radio"/> Nein
<input type="radio"/> Ja → Bitte dokumentieren Sie aufgetretene unerwünschte Ereignisse auf den Formularen am Ende des CRF bzw. überprüfen Sie abschließend die Dokumentation.

<b>Hiermit bestätige ich, dass die Patientendaten im vorliegenden Case Report Form vollständig, nach meinem besten ärztlichen Wissen genau und in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll erhoben wurden und entsprechend dokumentiert sind. Alle Daten des wurden von mir auf Vollständigkeit und Korrektheit hin überprüft.</b>	
_____ Unterschrift des Prüfarztes	_____ Datum der Unterschrift (TTMMJJ)

## **7.5 Selbständigkeitserklärung**

### **Erklärung**

„Ich, Alice Catherine Hölscher, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte und multizentrische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen Injektion von Botulinumtoxin A zur Behandlung der chronischen Plantarfasziitis selbst verfasst und keinen anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

24.04.2012

Alice Catherine Hölscher