

ÖGN-LISTE EVIDENZBASIERTER NEUROLOGISCHER INDIKATIONEN OHNE ZULASSUNG

Version 7.3.09

Inhalt:

- 1 Essenzieller Tremor
- 2 Botulinumtoxine

ESSENZIELLER TREMOR:

1) TOPIRAMAT: (Topamax®)

Jetzige Situation: Grüne Box + IND

Indikation: „Zusatzbehandlung bei Epilepsien, die durch andere Antiepileptika ungenügend kontrolliert sind“.

Mittlere Dosis: 200-400 mg/Tag

Nebenwirkungen: einschränkend in 32%, Parästhesien, Übelkeit, Konzentrationsstörung, Müdigkeit (Connor).

Größenordnung des Effekts: 22 – 37% mittlere Reduktion in Rating Scales (Zesiewicz 2005).

2) GABAPENTIN (Neurontin®, Gabapentin-Generika)

Jetzige Situation: Grüne Box + IND

Indikation: „Behandlung bei Epilepsien, die durch andere Antiepileptika ungenügend kontrolliert sind und Behandlung des neuropathischen Schmerzes, wenn mit kostengünstigeren Therapiealternativen (ATC N02A, N03AF01, N06A) nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann.“

Mittlere Dosis: 1200-1800

Nebenwirkungen: mild: 33%, Schwindel, Abgeschlagenheit, Libidoreduktion, Unruhe, Kurzatmigkeit.

Größenordnung des Effekts: 33% mittlere Reduktion in Rating Scales, 77 % in Accelerometrie (Zesiewicz 2005). Eine Studie zeigte vergleichbare Wirksamkeit mit Propranolol (Gironell 1999).

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008:

Nach Propranolol, Primidon und Gabapentin hat sich nach einer doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Studie Topiramate als viertes Medikament etabliert. Hingegen erbrachten medikamentöse Studien mit Levetiracetam, 3,4-Diaminopyridin und Zonisamid keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis. Die Behandlung des essentiellen Tremors sollte mit Primidon oder Propranolol oder der Kombination erfolgen **(A)**. Wirkung und Nebenwirkungen limitieren den Einsatz. Topiramate **(B)**, Gabapentin (B), Clonazepam und Botulinumtoxin stehen als Reservepräparate zur Verfügung **(C)**. Die tiefe Hirnstimulation ist bei Therapieresistenz und schwer ausgeprägter Symptomatik sinnvoll **(A)**. Beim Kopftremor und beim Stimmtremor wird Botulinumtoxin eingesetzt **(A)**.

Empfehlungsstärken in den DGN-Leitlinien:

Die Einstufung der Empfehlungsstärke kann neben der Evidenzstärke die Größe des Effekts, die Abwägung von bekannten und möglichen Risiken, Aufwand, Verhältnismäßigkeit, Wirtschaftlichkeit oder ethische Gesichtspunkte berücksichtigen."

- | | |
|----------|---|
| A | Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz |
| B | Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker Evidenz und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz |
| C | Niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz |

Literatur:

DGN-Leitlinien: <http://www.dgn.org/leitlinien-der-dgn-2008>

Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. Neurology. 2002 Jul 9;59(1):132-4.

Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. Clin Neuropharmacol. 2008 Mar-Apr;31(2):97-103.

Frima N, Grünewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. Clin Neuropharmacol. 2006 Mar-Apr;29(2):94-6.

Gironell A, Kulisevsky J, Barbanoj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol*. 1999 Apr;56(4):475-80.

Haubenberger D, Auff E. Essenzieller Tremor – ein Update. *P aktuell, Newsletter der Österreichischen Parkinsongesellschaft*, 2/2008.

Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 2000 Jul;15(4):678-82.

Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, Koller WC, Schwarzman L, Wu SC, Hulihan JF; Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):672-7.

Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, Busenbark K, Riennerth JD, Pahwa A, Koller WC. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord*. 1998 May;13(3):465-7.

Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;64(12):2008-2020.



NEUROLOGISCHE INDIKATIONEN FÜR DIE ANWENDUNG VON BOTULINUMTOXIN: EINE STELLUNGNAHME DER ÖDBAG

Einleitung:

Die Botulinumtoxin-Behandlung stellt heute einen nicht mehr wegzudenkenden Bestandteil der neurologischen Behandlung insbesondere im Bereich der Bewegungsstörungen dar. Lokale Injektionen von geringen Mengen des Toxins führen - über die Blockade der Neurotransmitterfreisetzung (Acetylcholin) - zu einer Reduktion der pathologisch vermehrten Muskelaktivität bei Erkrankungen wie zum Beispiel fokaler Spastik oder Dystonie. Darüber hinaus wirkt Botulinumtoxin über den selben Wirkmechanismus auch gegen krankhaft vermehrte Sekretion von Schweiß-, Tränen- oder Speicheldrüsen.

Die Behandlung mit Botulinumtoxin setzt ein fundiertes Vorwissen und praktische Fertigkeiten voraus. Um die Anzahl qualifizierter Botulinumtoxin-Anwender im intra- und extramuralen Bereich zu erhöhen und Qualitätsstandards in der neurologischen Botulinumtoxin-Behandlung in Österreich einzuführen, hat sich die Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin-Anwendergruppe (ÖDBAG) als Arbeitsgruppe der Österreichischen Parkinsongesellschaft (ÖPG) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) entschlossen, eine Zertifizierung zur Anwendung von Botulinumtoxin in neurologischen Indikationen anzubieten.

Weiters wird mit der Zertifizierung einer Forderung von Vertretern der Sozialversicherung nachgekommen, einen Befähigungsnachweis zu schaffen, der es bei der Bewilligung von Botulinumtoxin-Rezepten ermöglicht, zwischen ausreichend geschulten und unerfahrenen Anwendern zu unterscheiden.

In einem ersten Gespräch mit dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger wurde die Kostenübernahme der Botulinumtoxin-Behandlung in den zugelassenen

neurologischen Indikationen (mit Ausnahme der Therapie der axillären Hyperhidrose) für zertifizierte Botulinumtoxin-Anwender außer Streit gestellt. Den wissenschaftlich gesicherten „Off Label Use“ betreffend wurde vereinbart, dass die ÖDBAG einen Indikationskatalog mit der dazu verfügbaren wissenschaftlichen Literatur erstellt und nach einem Diskussionsprozess innerhalb der ÖGN dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger übermittelt.

Zulassungsstatus:

In Österreich sind vier Botulinumtoxin-Präparate zugelassen. Es handelt sich hierbei um 3 Botulinumtoxin-Typ A-Präparate (Botox®, Dysport®, Xeomin®) und 1 Typ B-Präparat (Neurobloc®). Zwischen den Typ A-Präparaten bestehen Unterschiede hinsichtlich der Wirkstärke und des Anteils nicht-toxischer Proteinanteile (Komplexproteine), und somit auch hinsichtlich der pharmakologischen und vermutlich auch immunologischen Eigenschaften. Die Vor- oder Nachteile der einzelnen Präparate sind jedoch nicht ausreichend wissenschaftlich belegt worden. Die verfügbaren Präparate sind zum Teil für unterschiedliche Indikationen zugelassen (siehe Anhang). Botulinumtoxin Typ B wird aufgrund des vergleichsweise hohen Risikos systemischer Nebenwirkungen und einer Antikörperbildung sowie aufgrund der größeren Schmerzhaftigkeit bei der Injektion in muskulären Indikationen nicht primär angewendet, es stellt jedoch in allen Indikationen eine wichtige Therapieoption bei Therapieversagen von Botulinumtoxin Typ A aufgrund blockierender Antikörper dar. Weiters scheint Botulinumtoxin Typ B eine präferenzielle Wirkung auf neuroglanduläre Synapsen und daher möglicherweise einen Vorteil im Einsatz bei autonomen Indikationen zu haben.

Neurologische Indikationen:

In weiterer Folge werden die wissenschaftlich gesicherten neurologischen Indikationen für die Anwendung von Botulinumtoxin aufgelistet, es wird auf die relevante Literatur verwiesen und das Ausmaß der wissenschaftlichen Absicherung und der klinischen Bedeutung bewertet. Die wissenschaftliche Absicherung wird anhand der „Levels of Evidence“ des Oxford Center of Evidence Based Medicine (<http://www.cebm.net>) dargestellt (siehe Anhang). Die klinische Bewertung der Botulinumtoxin-Therapie integriert die Effektgröße, das Nebenwirkungsprofil und den Stellenwert alternativer Therapieoptionen in den einzelnen neurologischen Indikationen.

Eine Kurzfassung findet sich in tabellarischer Form im Anhang.

Fokale Dystonie:

In Analogie zu den zugelassenen Formen fokaler Dystonien (Zervikale Dystonie und Blepharospasmus) ist die lokale Injektion von Botulinumtoxin auch bei den meisten nicht zugelassenen fokalen und segmentalen Dystonien die symptomatische Behandlung der 1. Wahl (siehe unten). Der erfolgreiche Wirkmechanismus ist allein aus der Analogie zu den zugelassenen Indikationen plausibel, und der Nutzen ist wissenschaftlich in kontrollierten Studien und Fallserien geprüft worden (siehe Referenzen).

In den Leitlinien "Dystonie" der "Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V." wird die Behandlung fokaler Dystonien unter Verweis auf den hohen Evidenzgrad empfohlen [Leitlinie „Dystonie“ 2005]. Die Evidenz für die Botulinumtoxin-Therapie bei dystonen Bewegungsstörungen wurde kürzlich von der „American Academy of Neurology“ (AAN) im Rahmen einer systematischen Evidence Based Medicine-Übersichtsarbeit zusammengefasst [Simpson 2008/1].

Blepharospasmus

- Zulassungsstatus: zugelassene Indikation
- Wissenschaftliche Evidenz: Level II [Costa 2005/1, Simpson 2008/1]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der ersten Wahl
- Alternativbehandlungen: Anticholinergika und Neuroleptika sind nur bei fehlendem Ansprechen auf Botulinumtoxin zu erwägen (fehlender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis und hohe Nebenwirkungsrate).
- Dosierungsbereich: Dosierungsrichtlinien laut Beipackzettel (1/2 Ampulle bis 1 Ampulle)

Zervikale Dystonie

- Zulassungsstatus: zugelassene Indikation (in dieser Indikation ist auch Botulinumtoxin Typ B zugelassen)
- Wissenschaftliche Evidenz: Level I [Simpson 2008/1]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der ersten Wahl
- Alternativbehandlungen:
 - Medikamentös: Anticholinergika und Neuroleptika sind nur bei fehlendem Ansprechen auf Botulinumtoxin zu erwägen (fehlender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis und hohe Nebenwirkungsrate).
 - Chirurgische Verfahren: Die selektive periphere Denervierung kann nur in ausgewählten Fällen bei Nichtansprechen auf die Botulinumtoxin-Therapie angeboten werden [Braun 2002].
 - Die tiefe Hirnstimulation wird ebenso bei primär therapierefraktären Patienten wie bei sekundärem Therapieversagen durch Antikörperbildung gegen Botulinumtoxin erwogen werden (derzeit wird eine multizentrische randomisierte placebo-kontrollierte Studie durchgeführt).
- Dosierungsbereich: Dosierungsrichtlinien laut Beipackzettel, durchschnittlich 1 bis 2 Ampullen; bei komplexen Fällen bis zu 3 Ampullen

Oromandibuläre Dystonie

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level III [Tan 1999]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der ersten Wahl

- Alternativbehandlungen:
Medikamentös: Anticholinergika und Neuroleptika sind nur bei fehlendem Ansprechen auf Botulinumtoxin zu erwägen (fehlender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis und hohe Nebenwirkungsrate).
Chirurgische Verfahren: Tiefe Hirnstimulation nur bei therapierefraktären Patienten (derzeit nur im Rahmen von Studien)
- Dosierungsbereich: bis zu 1 Ampulle
- Bewertung: hohe klinische Bedeutung, da nur limitierte Therapiealternativen vorliegen. Ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin ist jedenfalls indiziert.

Extremitätendystonien (obere und untere Extremitäten)

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level II [Cole 1995]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der ersten Wahl
- Alternativbehandlungen: Anticholinergika und Neuroleptika sind nur bei fehlendem Ansprechen auf Botulinumtoxin zu erwägen (fehlender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis und hohe Nebenwirkungsrate).
- Dosierungsbereich: bis zu 1 Ampulle (an den unteren Extremitäten in seltenen Fällen bis zu 2 Ampullen)
- Bewertung: Nach unzureichendem Ansprechen oder Limitation der oralen medikamentösen Therapie durch Nebenwirkungen ist jedenfalls ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin indiziert.

Beschäftigungsdystonien (*Musikerkrampf, Schreibkrampf, etc.*)

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level II [Tsui 1993, Wissel 1996]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der zweiten Wahl (bei fehlendem Ansprechen auf Anticholinergika)
- Alternativbehandlungen: Anticholinergika (fehlender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis und hohe Nebenwirkungsrate).
- Dosierungsbereich: bis zu 1 Ampulle
- Bewertung: Nach unzureichendem Ansprechen oder Limitation der oralen medikamentösen Therapie durch Nebenwirkungen ist jedenfalls ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin indiziert.

Laryngeale Dystonien

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level II [Boutsen 2002, Benninger 2001]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der ersten Wahl
- Alternativbehandlungen: Chirurgische Verfahren ohne Wirksamkeitsnachweis
- Dosierungsbereich: bis zu 1/2 Ampulle
- Bewertung: Es gibt keine wissenschaftlich belegte Therapiealternative zu Botulinumtoxin, jedoch ist in dieser Indikation das therapeutische Fenster gering. Die Therapie sollte daher ausschließlich von erfahrenen spezialisierten Anwendern durchgeführt werden.

Hemifazialer Spasmus:

- Zulassungsstatus: zugelassene Indikation
- Wissenschaftliche Evidenz: Level II [Costa 2005/2, Simpson 2008/1]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der ersten Wahl
- Alternativbehandlungen:
Medikamentös: nur bei fehlendem (bzw. nicht ausreichendem) Ansprechen auf Botulinumtoxin können Antiepileptika und Antispastika erwogen werden (fehlender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis und hohe Nebenwirkungsrate).
Chirurgische Verfahren: Die Janetta-Operation ist eine Behandlungsalternative, wenn als Ursache eine Gefäßschlinge mit Nahbeziehung zum Nervus facialis vorliegt. Allerdings handelt es sich dabei um einen relativ großen Eingriff in der hinteren Schädelgrube, der mit einer Reihe von Komplikationen einhergehen kann.
- Dosierungsbereich: bis zu 1 Ampulle

Essentieller Tremor:

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level II [Brin 2001, Simpson 2008/1]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der zweiten Wahl
- Alternativbehandlungen: Antiepileptika und Beta-Blocker (höhere Nebenwirkungsrate) sollten vor einer Botulinumtoxin Therapie versucht werden.
- Dosierungsbereich: bis zu 1 Ampulle

- Bewertung: Nach unzureichendem Ansprechen oder Limitation der oralen medikamentösen Therapie durch Nebenwirkungen ist ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin sinnvoll.

Fokale Spastik:

Botulinumtoxin Typ A ist in den Indikationen „Arm- oder Handspastik nach Schlaganfall“ und „spastischer Spitzfuß bei infantiler Zerebralparese“ wirksam und zugelassen. Analog dazu wirkt es aus plausiblen Gründen auch bei Arm- oder Handspastik anderer Ursache als durch Schlaganfall bzw. bei Beinspastik auch aus anderen Ursachen als durch infantile Zerebralparese. Solche anderen Ursachen sind beispielsweise Schädel-Hirn-Traumen, Hirnentzündungen (z.B. Multiple Sklerose), Hirntumoren oder weitere Schädigungen bzw. Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks. Der Nutzen ist wissenschaftlich in kontrollierten Studien und Fallserien geprüft worden [Moore 2002, Burboud 1996, Hyman 2000, Pavesi 1998, Reichel 2001, Smith 2000, Simpson 1997, Yablon 1996]. In den Leitlinien "Spastik" der "Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V." wird die Behandlung der fokalen Spastik unter Verweis auf den hohen Evidenzgrad empfohlen [Leitlinie „Spastik“ 2005]. Zur Bedeutung der antispastischen Therapie mit Botulinumtoxin liegt ein rezenter Bericht der American Academy of Neurology (AAN) im Sinne einer Evidence Based Medicine-Übersichtsarbeit vor [Simpson 2008/2]. In anderen europäischen Ländern ist die „Spastik“ als Syndrom ohne Bedeutung ihrer Ursache für die Behandlung mit Botulinumtoxin zugelassen.

Fokale Spastik an der OE

- Zulassungsstatus: Derzeit ist nur die Spastik nach Insult zugelassen. Allerdings sind fokale spastische Syndrome bei anderen Grunderkrankungen in ihrem Ansprechen auf Botulinumtoxin ähnlich zu bewerten.
- Wissenschaftliche Evidenz: Level I [Simpson 2008/2]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der ersten Wahl

- Alternativbehandlungen: Antispastika (begrenzte Wirksamkeit, hohe Nebenwirkungsrate)
- Dosierungsbereich: bis zu 3 Ampullen
- Bewertung: Etablierte, sichere und effektive Therapie. Die Behandlungsalternativen sind schwächer wirksam, da durch orale Einnahme keine Fokussierung auf die spastischen Zielmuskeln möglich ist. Dies führt auch zu einer hohen systemischen Nebenwirkungsrate dieser Therapien. Fokale spastische Syndrome der oberen Extremität bei anderen Grunderkrankungen sind in ihrem Ansprechen auf Botulinumtoxin ähnlich zu bewerten.

Fokale Spastik an der UE

- Zulassungsstatus: Derzeit ist nur die Spastik bei infantiler Zerebralparese zugelassen
- Wissenschaftliche Evidenz: Level I [Simpson 2008/2]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der ersten Wahl
- Alternativbehandlungen: Antispastika (begrenzte Wirksamkeit, hohe Nebenwirkungsrate); intrathekale Antispastika mittels implantiertem Pumpsystem (mögliche Komplikationen wie technische Defekte, Infektionen).
- Dosierungsbereich: bis zu 4 Ampullen
- Bewertung: Etablierte, sichere und effektive Therapie. Die Behandlungsalternativen sind schwächer wirksam, da durch orale Einnahme keine Fokussierung auf die spastischen Zielmuskeln möglich ist. Dies führt auch zu einer hohen systemischen Nebenwirkungsrate dieser Therapien. Fokale spastische Syndrome der unteren Extremität bei anderen Grunderkrankungen sind in ihrem Ansprechen auf Botulinumtoxin ähnlich zu bewerten.

Autonome Indikationen:

Hyperhidrose

- Zulassungsstatus: Derzeit ist Botulinumtoxin nur zur Behandlung der ausgeprägten und therapierefraktären axillären Hyperhidrose zugelassen.
- Wissenschaftliche Evidenz: Level I [Schnider 1997, Heckmann 2001, Naumann 2001, Saadia 2001]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der zweiten Wahl
- Alternativbehandlungen:
Medikamentös: Lokale Applikation von Aluminiumsalzen, Anticholinergika
Physikalische Maßnahmen: Iontophorese bei palmoplantarer Hyperhidrose.
Chirurgische Maßnahmen: Transthorakale Sympathektomie bei palmarer Hyperhidrose
- Dosierungsbereich: bis zu 1 Ampulle
- Bewertung: Etablierte, sichere und effektive Therapie. Die Refundierung der Medikamentenkosten in der Indikation Hyperhidrose wird ausschließlich bei einer stark ausgeprägten Symptomatik mit hohem Leidensdruck und reduzierter Lebensqualität (erfahrungsgemäß in den Indikationen palmare und inguinale Hyperhidrose, gustatorisches Geschmacksschwitzen sowie kompensatorische Hyperhidrose) angestrebt.

Hypersalivation

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level I [Pal 2000, Giess 2002, Naumann 2008]
- Stellenwert von Botulinumtoxin Typ A: Therapie der zweiten Wahl

- Alternativbehandlungen: Anticholinergika, Neuroleptika (höhere Nebenwirkungsrate).
- Dosierungsbereich: bis zu 1 Ampulle
- Bewertung: Etablierte, sichere und effektive Therapie. Nach unzureichendem Ansprechen oder Limitation der oralen medikamentösen Therapie durch Nebenwirkungen ist ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin indiziert.

○

Schmerz:

Myofasziale Schmerzsyndrome

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level III [Naumann 2008, Foster 2001]

Chronischer Kopfschmerz

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level II [Göbel 2001, Naumann 2008]

Neuropathischer Schmerz

- Zulassungsstatus: keine Zulassung in Österreich → „off label use“
- Wissenschaftliche Evidenz: Level III [Piovesan 2005, Ranoux 2008]

Bewertung: Der Stellenwert von Botulinumtoxin in der Behandlung *von myofaszialen Schmerzsyndromen, primären Kopfschmerzsyndromen* (Spannungskopfschmerz,

Migräne etc.) und *neuropathischen Schmerzsyndromen* kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht eindeutig beurteilt werden. Allerdings kann im Einzelfall ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin angezeigt sein.

Zusammenfassung:

Für eine Reihe von Erkrankungen, bei denen der wissenschaftliche Nachweis der Wirksamkeit erbracht worden ist und für die teilweise auch in anderen europäischen Ländern Zulassungen bestehen, hat Botulinumtoxin in Österreich keine Zulassung. Medikamente für nicht zugelassene Indikationen sind ausnahmsweise kostenerstattungsfähig, wenn eine wissenschaftlich belegte Wirkung vorliegt und keine Behandlungsalternativen bestehen.

Die Österreichische Dystonie- und Botulinumtoxin-Anwendergruppe (ÖDBAG), eine Arbeitsgruppe der Österreichische Parkinsongesellschaft (ÖPG), hat als wissenschaftliches Fachgremium in Übereinstimmung mit der medizinischen Literatur die Voraussetzungen für eine Kostenübernahme der Botulinumtoxin-Anwendung für eine Reihe von „off label use“- Indikationen geprüft. In den oben angeführten Indikationen außerhalb der Zulassungen stellt Botulinumtoxin eine effektive, wirtschaftliche und zweckmäßige Therapie dar.

Referenzen:

[Benninger 2001]

Benninger MS, Gardner G, Grywalski C. Outcomes of botulinum toxin treatment for patients with spasmodic dysphonia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;127:1083-1085.

[Boutsen 2002]

Boutsen F, Cannito MP, Taylor M, Bender B. Botox treatment in adductor spasmodic dysphonia: a meta-analysis. J Speech Lang Hear Res 2002;45:469-481.

[Brin 2001]

Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH, Caviness JN, Comella CL, Dubinsky RM, Friedman JH, Manyam BV, Matsumoto JY, Pullman SL, Rajput AH, Sethi KD, Tanner C, Koller WC. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. Neurology. 2001;56:1523-8

[Braun 2002]

Braun V, Richter HP. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: 13-year experience with 155 patients. *J Neurosurg.* 2002 Sep;97(2 Suppl):207-12.

[Burbaud 1996]

Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, Mazaux JM, Bioulac B, Barat M, Lagueny A. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61: 256-269.

[Cole 1995]

Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 1995;10: 466-471.

[Costa 2005/1]

Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004900.

[Costa 2005/2]

Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004899.

[Foster 2001]

Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology.* 2001 May 22;56(10):1290-3.

[Giess 2002]

Giess R, Werner E, Beck M, Reiners C, Toyka KV, Naumann M. Impaired salivary gland function reveals autonomic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2002;249: 1246-1249

[Göbel 2001]

Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Jost WH. Evidence-based medicine: botulinum toxin A in migraine and tension-type headache. *J Neurol* 2001;248 (Suppl 1): I/34-I/38.

[Heckmann 2001]

Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001; 344:488-493

[Hyman 2000]

Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickmann S, Sayer A, Richardson A, Dott C. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis; a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;68: 707-712.

[Leitlinie „Dystonie“ 2005]

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie "Dystonie" 2005. <http://www.dgn.org/leitl.shtml>

[Leitlinie „Spastik“ 2005]

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie "Spastik" 2005. <http://www.dgn.org/leitl.shtml>.

[Moore 2002]

Moore: Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *Eur J Neurol.* 2002;9 (Suppl 1): 42-47; 53-61.

[Naumann 2001]

Naumann M, Lowe NJ. Botulinum toxin type A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ* 2001;323:596-599.

[Naumann 2008]

Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, Jabbari B, Kaufmann HC, Schurch B, Silberstein SD, Simpson DM; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008 May 6;70(19):1707-14.

[Pal 2000]

Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000;54: 244-247.

[Pavesi 1998]

Pavesi G, Brianti R, Medici D, Mammi P, Mazzucchi A, Mancina D. Botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity among patients with traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:419-420.

[Piovesan 2005]

Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Della Coletta MV, Werneck LC, Silberstein SD An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1306-8.

[Reichel 2001]

Reichel G. Botulinum toxin for treatment of spasticity in adults. *J Neurol* 2001;248 (Suppl 1): I/25-I/27.

[Ranoux 2008]

Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2008 Sep;64(3):274-83.

[Saadia 2001]

Saadia D, Voustantiyouk A, Wang AK, Kaufmann H. Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis: randomized, single-blind, two-dose study. *Neurology* 2001, 57:2095-2099.

[Schnider 1997]

Schnider P, Binder M, Auff E, Kittler H, Berger T, Wolff K. Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol*. 1997 Apr;136(4):548-52.

[Simpson 1997]

Simpson DM. Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S1:69-75.

[Simpson 2008/1]

Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, Jankovic J, Karp B, Ludlow CL, Miyasaki JM, Naumann M, So Y; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May 6;70(19):1699-706.

[Simpson 2008/2]

Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based

review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May 6;70(19):1691-8.

[Smith 2000]

Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000;14:5-13

[Tan 1999]

Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 1999; 53: 2102-2107.

[Tsui 1993]

Tsui JKC, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum in the treatment of writer's cramp: a double-blind study. *Neurology* 1993;43:183-185.

[Wissel 1996]

Wissel J, Kabus C, Wenzel R, Klepsch S, Schwarz U, Nebe A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:172-175.

[Yablon 1996]

Yablon SA, Agana BT, Ivanhoe CB, Boake C. Botulinum toxin in severe upper extremity spasticity among patients with traumatic brain injury: an open-labelled trial. *Neurology* 1996;47:939-944.

Anhang:

Zulassungen für die verschiedenen Botulinumtoxin-Präparate in Österreich:

Botox® ist für die Indikationen hemifazialer Spasmus, Blepharospasmus, Torticollis spasmodicus (rotatorische zervikale Dystonie), fokale Spastizität der oberen Extremität (Spastizität des Handgelenkes und der Hand nach zerebralem Insult) und der unteren Extremität (dynamischer Spitzfußstellung infolge infantiler Zerebralparese) sowie für die Indikation therapierefraktäre axilläre Hyperhidrose mit störenden Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens zugelassen.

Dysport® ist für dieselben Indikationen wie Botox® zugelassen, wobei der hemifaziale Spasmus in der Zulassung fälschlicher Weise als „koexistierende hemifaziale dystone Bewegungsabläufe“ bezeichnet wird.

Xeomin® ist für die Indikationen Blepharospasmus und Torticollis spasmodicus (rotatorische zervikale Dystonie) zugelassen.

Neurobloc® ist für die Indikation zervikale Dystonie zugelassen.

Levels of Evidence

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von Randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall±)
1c	Alle oder keiner §
2a	SR (mit Homogenität*) der Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohorten Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. <80% Nachbeobachtungsrate)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität*) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll Studie
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"

Entwickelt von Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes seit November 1998.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Mai 2001) <http://www.cebm.net>

Übersetzt und publiziert mit freundlicher Genehmigung von Bob Phillips durch Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg

*	Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutender Varianz (Heterogenität) in bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem „-“, am Ende des gewünschten Grades versehen werden.
§	Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.
	Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte. Mit qualitativ schlechten Fall-Kontrolle Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.

Tabelle: Neurologische Indikationen für Botulinumtoxin

Indikation	Level of Evidence	Zu-lassung	Stellenwert	Dosierungsbereich	Anmerkung
Fokale Dystonie					
Blepharospasmus	II	Ja	erste Wahl	½ - 1 Ampulle	
Zervikale Dystonie	I	Ja	erste Wahl	1-2 Ampullen (in Ausnahmefällen bis 3 Ampullen)	
Oromandibuläre Dystonie	III	Nein	erste Wahl	bis 1 Ampulle	hohe klinische Bedeutung
Extremitätendystonie	II	Nein	erste Wahl	1 Ampulle (in Ausnahmefällen bis 2 Ampullen)	hohe klinische Bedeutung
Beschäftigungsdystonie	II	Nein	zweite Wahl	bis 1 Ampulle	
Laryngeale Dystonie	II	Nein	erste Wahl	bis ½ Ampulle	keine Therapiealternativen
Hemifazialer Spasmus	II	Ja	erste Wahl	Bis 1 Ampulle	
Essentieller Tremor	II	Nein	zweite Wahl	bis 1 Ampulle	
Fokale Spastik					
Fokale Spastik der OE	I	(ja)	erste Wahl	bis 3 Ampullen	
Fokale Spastik der OE	I	(ja)	erste Wahl	bis 4 Ampullen	
Autonome Indikationen					
Hypersalivation	I	Nein	zweite Wahl	bis 1 Ampulle	
Hyperhidrose	I	(ja)	zweite Wahl	bis 1 Ampulle	Einschränkung der Indikation siehe Text
Schmerz		Der Stellenwert von Botulinumtoxin in der Behandlung von myofaszialen Schmerzsyndromen, primären Kopfschmerzsyndromen (Spannungskopfschmerz, Migräne etc.) und neuropathischen Schmerzsyndromen kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht eindeutig beurteilt werden. Allerdings kann im Einzelfall ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin angezeigt sein.			