

ARBEITSKREIS BOTULINUMTOXIN e.V.

der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Eingetragen unter Nr. 3604 im Vereinsregister des Amtsgerichtes Wiesbaden seit dem 9.5.2001

1. Vorsitzender: Prof. Dr. R. Benecke, Neurologische Universitätsklinik Rostock
2. Vorsitzender: Prof. Dr. W. Jost, Neurologische Klinik, DKD Wiesbaden
Schriftführer: Prof. Dr. Florian Heinen, Neuropädiatrie, Hauner'sches Kinderspital, LMU München
Schatzmeister: Prof. Dr. Frank Erbguth, Neurologische Klinik, Klinikum Nürnberg

Stellungnahme zur Kostenerstattung von Botulinumtoxin bei „Off-Label-Indikationen“ durch die gesetzlichen Krankenkassen (Fassung vom 04.05.2006)

Die lokale Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin hat sich in den letzten 20 Jahren bei Erkrankungen mit einem erhöhten Muskeltonus quergestreifter oder glatter Muskulatur oder bei Erkrankungen mit krankhaft vermehrter Sekretion von Drüsen als ein effektives symptomatisches Therapieverfahren erwiesen. Andere Therapien stehen meist nicht oder nur unzureichend zur Verfügung. Botulinumtoxin reduziert nach lokaler Injektion effektiv den Muskeltonus für mehrere Monate und unterbricht die Sekretion von Schweiß-, Tränen- oder Speicheldrüsen.

In Deutschland sind im Moment vier Botulinumtoxin-Produkte zugelassen (3 Typ-A Toxine Botox®, Dysport®, Xeomin® und 1 Typ-B-Toxin Neurobloc®). Es bestehen unterschiedliche Arten der Toxinformulierung z.B. hinsichtlich des Anteils nicht-toxischer Proteinanteile, deren Vor- oder Nachteile nicht ausreichend empirisch belegt wurden. Die Produkte wurden in Deutschland jeweils für unterschiedliche Indikationen zugelassen.

So bestehen in Deutschland für die Präparate folgende Zulassungen durch das BfArM:

- **Botox®** für die Indikationen Spasmus hemifacialis, Blepharospasmus, idiopathische rotatorische zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus), fokale Spastizität (1) im Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre und älter sind und (2) des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten und für die Indikation „starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivit. des tgl. Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht austr. kontrolliert werden kann
- **Dysport®** für die Indikationen Spasmus hemifacialis (fälschlicherweise in der Zulassung bezeichnet als „koexistierende hemifaziale dystone Bewegungsabläufe“), Blepharospasmus, rotierender Torticollis spasmodicus, Armspastik nach Schlaganfall
- **Xeomin®** für die Indikationen Blepharospasmus und zervikale Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus), obere Extremitäten nach Schlaganfall (mit Handgelenkbeugung und gefausteter Hand)

- **Neurobloc®** für die Indikation zervikale Dystonie

Der als Botox® für die genannten Indikationen zugelassene Wirkstoff ist als Vistabel® für die kosmetische Indikation der Faltenglättung zugelassen.

Es besteht damit jedoch in Deutschland keine offizielle Zulassung von Botulinumtoxin für eine Reihe von Erkrankungen, bei denen jedoch wissenschaftlich der Nachweis der Wirksamkeit erbracht worden ist und für die teilweise auch in anderen europäischen Ländern Zulassungen bestehen. Die Rechtsprechung zur sog. „Off-Label-Verordnung“ ist teilweise widersprüchlich: die seit dem Urteil vom 19.3.2002 hauptsächlich zitierte Rechtsprechung durch das Bundessozialgericht (AZ B 1 KR 36/00 R) hat strenge Bedingungen genannt werden, unter denen Medikamente für nicht zugelassene Indikationen ausnahmsweise kostenerstattungsfähig sind. Kürzlich hat das Landessozialgericht Nordrhein-Westfalen in 2 Entscheidungen die strengen Maßstäbe relativiert, welche Anforderungen an eine „wissenschaftlich belegte“ Wirkung zu stellen seien (Az.: L 5 KR 144/03 und L 5 KR 171/04). Nachdem in der Rechtsprechung auch der Beurteilung einer eventuell gegebenen Indikation durch „einschlägige Fachkreise“ eine wichtige Rolle zugewiesen wird, nimmt der „Arbeitskreis Botulinumtoxin e.V.“ in der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ als wissenschaftliches Fachgremium zu dieser Situation erneut aktuell wie folgt Stellung und sieht im Konsens mit der medizinischen Literatur die Voraussetzungen im Falle der Anwendung von Botulinumtoxin für eine Reihe von Indikationen als erfüllt.

1. Dystonie-Erkrankungen: In Analogie zu den zugelassenen Formen fokaler Dystonien ist die lokale Injektion von Botulinumtoxin auch bei allen folgenden nicht offiziell zugelassenen fokalen und segmentalen Dystonien die Behandlung der „1. Wahl“ zur symptomatischen Behandlung. Der erfolgreiche Wirkmechanismus ist allein aus der Analogie zu den zugelassenen Indikationen plausibel und der Nutzen ist wissenschaftlich in kontrollierten Studien oder Fallserien geprüft worden (s.u.). In den Leitlinien "Dystonie" der "Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V." wird die Behandlung fokaler Dystonien unter Verweis auf den hohen Evidenzgrad empfohlen [1]. Solche Dystonien sind:

- Oro-mandibuläre oder linguale Dystonie [2] ⇔
- Laryngeale Dystonie (Spasmodische Dysphonie) [3,4] ↑
- Extremitätendystonien an Bein/Fuß und Arm/Hand insbesondere aufgabenspezifische Dystonien (z.B. Schreibkrampf, Musikerdystonie) [5-7] ↑↑
- Rumpfdystonien (z.B. Kamptokormie) [8,9] ⇔

Bei multifokalen, halbseitigen oder generalisierten Dystonien wird im allgemeinen ein fokaler Schwerpunkt bei der Injektion gelegt und entspricht damit der o.g. Indikationsstellung (↑).

2. Spastik: So wie Botulinumtoxin bei der zugelassenen Indikation Arm- oder Handspastik nach Schlaganfall bzw. bei der zugelassenen Indikation spastischer Spitzfuß bei infantiler Zerebralparese wirkt, wirkt es analog 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 Schädigungen bzw. Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks. Der Nutzen ist wissenschaftlich in kontrollierten Studien oder Fallserien geprüft worden [10-17]. In den Leitlinien "Spastik" der "Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V." wird die Behandlung der fokalen Spastik unter Verweis auf den hohen **Evidenzgrad** ↑↑ empfohlen [18]. In anderen europäischen Ländern existieren sinnvollerweise Zulassungen für die „Spastik“ als Syndrom ohne Bedeutung der Ursache.

3. Hyperaktivität der Blasenmuskulatur: Botulinumtoxin hat sich in der Urologie bei zwei Indikationen bewährt. Einerseits bei einer erhöhten Sphinkterkontraktion im Rahmen einer **Spastik oder Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie**, andererseits bei der **hyperaktiven Blase** [19].

Bei der erhöhten Sphinkteraktivität wird Botulinumtoxin dann eingesetzt, wenn die medikamentösen Therapieansätze erfolglos oder unzureichend waren und bevor eine operative Therapie, Sphinkterotomie, durchgeführt wird [19]. Dies vor allem unter dem Gesichtspunkt, dass eine Sphinkteromie zu einer irreversiblen Schädigung des Schließmuskels führt und damit zu Inkontinenz.

Die Therapie der hyperaktiven Blase ist die Domäne der anticholinergen Medikamente. In vielen Fällen reichen diese nicht aus und sind außerdem mit erheblichen unerwünschten Wirkungen belastet. In diesen Fällen ist die Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor als nachgewiesen erfolgreiche Therapie zu empfehlen. Zu dieser Indikation liegen mittlerweile auch Zulassungsstudien vor [20].

4. Drüsensekretion: Übermäßige Sekretion unterschiedlicher Drüsen (Schweißdrüsen = Hyperhidrose; Speicheldrüsen = Hypersalivation, Tränendrüsen = Hyperlakrimation) können zu erheblichen Beschwerden von Krankheitswert führen. Botulinumtoxin blockiert die Übersekretion sicher und effektiv [21-25]. Bei Versagen anderer Therapiemöglichkeiten und kritischer Prüfung der Indikation und der Schwere der Erkrankung ist die Injektion indiziert und als wirtschaftlich und zweckmäßig anzusehen. In Deutschland besteht für das Präparat „Botox“ die Zulassung für die axilläre

Hyperhidrose, wenn sie „stark und fortbestehend“ ist und durch eine topische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Es bestehen folgende Evidenzgrade:

Axilläre Hyperhidrose ↑↑↑

Frey-Syndrom ↑↑↑

Palmare Hyperhidrose ↑↑↑

Hypersalivation ↑↑↑

Hyperlakrimation ↑↑

5. Andere Erkrankungen mit Muskelkontraktionen: Da BTX grundsätzlich rein symptomatisch Kontraktionen von Muskeln löst, können sich im Einzelfall sinnvolle Einsatzmöglichkeiten bei Krankheitserscheinungen unterschiedlicher Art und Ursache ergeben [26-30]. Je nach Schwere der Erkrankung ist im Einzelfall die Injektion indiziert und als wirtschaftlich und zweckmäßig anzusehen.

Es existiert also eine Vielzahl von krankhaften Muskelkontraktionen und Störungen des autonomen Nervensystems für die – obwohl allesamt außerhalb der Zulassungen für die vier in Deutschland erhältlichen Produkte stehend – Botulinumtoxin eine effektive, wirtschaftliche und zweckmäßige Therapie darstellt und bei der eine Verordnung und Kostenerstattung durch die Krankenkassen die Bedingungen des Urteils des Bundessozialgerichts vom 19.3.2002 erfüllt.

Der Vorstand:

Prof. Dr. F. Erbguth Prof. Dr. W. Jost Prof. Dr. F. Heinen Prof. Dr. R. Benecke

Literatur

- [1] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie "Dystonie" 2005. <http://www.dgn.org/leitl.shtml>
- [2] Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 1999; 53: 2102-2107.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 1995;10: 466-471.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Reichel G, Kirchofer U, Stenner A. Camptocormia--segmental dystonia. Proposal of a new definition for an old disease. *Nervenarzt.* 2001;72:281-285.
- [9] Comella CL, Shannon KM, Jaglin J. Extensor truncal dystonia: successful treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1998;13:552-555.

- [10] 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.
- [11] Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, Mazaux JM, Bioulac B, Barat M, Laguëny 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.
- [12] Hyman N, Barnes M, Bhaka 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.
- [13] 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.
- [14] Reichel G. Botulinum toxin for treatment of spasticity in adults. *J Neurol* 2001;248 (Suppl 1): I/25-I/27.
- [15] 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
- [16] Simpson DM. Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S1:69-75.
- [17] 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.
- [18] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie "Spastik" 2005. <http://www.dgn.org/leitl.shtml>.
- [19] Jost WH, Naumann M. Botulinum toxin in neuro-urological disorders. *Mov Disord* 2004; 19: S142-S145
- [20] Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF; Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*. 2005;174:196-200
- [21] Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001; 344:488-493
- [22] 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.
- [23] Palmar 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.
- [24] 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
- [25] Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000;54: 244-247.
- [26] 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
- [27] 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.
- [28] Naumann M, Jost WH, Toyka KV. Botulinum toxin in the treatment of neurological disorders of the autonomic nervous system. *Arch Neurol* 1999;56:914-916.
- [29] Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in rare indications. *J Neurol* 2001; 248 Suppl 1:39-44.
- [30] Münchau A, Bhatia KP. Clinical review: Use of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ* 2000;320:161-165.