

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Bekanntmachung eines Beschlusses [1197 A] über eine Änderung der Anlage 4 der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR)

Vom 21. September 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. September 2004 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinien in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 20. Juli 2004 (BAnz. S. 21 086), in der Anlage 4 wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien wird um den nachfolgenden Therapiehinweis zu Botulinumtoxin A und B ergänzt:

Hinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien

Botulinumtoxin A und B

(z. B.: Botox®, Dysport®) / (z. B.: Neurobloc®)

Indikation

Von den insgesamt 7 existierenden Typen von Botulinumtoxin sind zur Behandlung verschiedener Formen fokaler Dystonien, spastischer Störungen und der axiliären Hyperhidrosis zwei Toxinformen (A und B) zur symptomatischen Therapie zugelassen. Der Zulassungsstatus der einzelnen Präparate ist unterschiedlich:

Botox® (Clostridium botulinum Toxin Typ A); Behandlung von

- Blepharospasmus, hemifaziales Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien
- idiopathischer rotatorischer zervikaler Dystonie (Torticollis spasmodicus)
- fokaler Spastizität
 - in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab dem zweiten Lebensjahr
 - des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten
- starker, fortbestehender primärer Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Dysport® (Clostridium botulinum Toxin Typ A):

- zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem Blepharospasmus und gleichzeitig bestehenden hemifazialen dystonen Bewegungsabläufen
- zur symptomatischen Behandlung eines einfachen idiopathischen rotierenden Torticollis spasmodicus mit Beginn im Erwachsenenalter
- zur symptomatischen Behandlung einer Armspastik bei Erwachsenen infolge eines Schlaganfalles

Neurobloc® (Clostridium botulinum Toxin Typ B):

- Behandlung von zervikaler Dystonie (Torticollis)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Entscheidend für eine effektive und wirtschaftliche Therapieplanung ist eine qualifizierte Primärdiagnostik einschließlich umfassender Ausschlussdiagnostik. Die Indikationsstellung und Durchführung der Behandlung soll grundsätzlich durch einen in der Anwendung von Botulinumtoxin erfahrenen Facharzt, im Einzelfall in Absprache mit spezialisierten Zentren, erfolgen. Eine Ausbildung in der Injektionstechnik, sehr gute anatomische und arzneimitteltherapeutische Kenntnisse sollten vorausgesetzt werden. Ergebnisse einer konventionellen physiotherapeutischen, medikamentösen oder operativen Behandlungsstrategie müssen sorgfältig abgewogen werden. Bei Dystonieformen mit besonders störenden Fokalsymptomen ist nach sachgerechter Diagnostik in Abhängigkeit der Vorgeschichte und des klinischen Bildes die selektive periphere Denervierung der betroffenen Muskelgruppen durch lokale Injektion von Botulinumtoxin heute in der Regel Methode der ersten Wahl. Eine ausführliche Patientenaufklärung inklusive realistischer Planung der Therapieziele ist notwendig und sollte gut dokumentiert werden.

Bei der Behandlung der Hyperhidrosen ergeben sich erste Hinweise auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität unter Botulinumtoxingabe. Studiendesign, -dauer und Datenlage zur Änderung der Lebensqualität lassen einen direkten Vergleich zu den Alternativbehandlungen gegenwärtig nicht zu. Bei der Therapie der axillären Hyperhidrosis ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich, da auch Patienten ohne objektivierbare Störung massive Therapiewünsche äußern. Bei unklarer Situation ist für eine Indikationsstellung ein standardisierter Schweißtest hilfreich. Er kann auch Auswirkungen auf die Dosierung haben. Bei einer Entscheidung für eine Therapie sollte ein Behandlungsversuch mit einer Aluminiumchlorid-Lösung generell vorangestellt werden. Operative Verfahren mit dem Ziel einer dauerhaften Lösung müssen erwogen und mit den Patienten als Alternativen diskutiert werden.

Der Nutzen von Botulinumtoxin bei Insultpatienten mit Spastik der Hand bzw. des Armes hinsichtlich einer echten funktionellen Verbesserung ist zur Zeit noch nicht ausreichend gut definiert. Eine sehr konkrete und realistische Planung und Überprüfung der Therapieziele ist in diesem Indikationsbereich unabdingbar. Dies gilt auch für die Behandlung der Spastik mit Spitzfußstellung bei kindlicher Zerebralparese, bei der eine Besserung, nicht jedoch eine Normalisierung der Motorik möglich ist.

Kosten in ausgewählten Indikationsbereichen

Auf Grund der sehr differenzierten Vorgehensweise in der Therapie der zervikalen Dystonie ist ein einfacher Kostenvergleich auf der Basis der Herstellerangaben nicht ganz unproblematisch. Für Botox® gibt es zudem keine empfohlene Initialdosierung durch den Hersteller (Fachinformation Juli 2004). Für die Wirtschaftlichkeitsbetrachtung der Therapie der zervikalen Dystonie müssen daher mittlere Dosisangaben als Berechnungsgrundlage als beste Annäherung herangezogen werden. Als Grundlage zur Berechnung der bioäquivalenten Dosis beim Vergleich von Dysport® und Botox® in der Behandlung der zervikalen Dystonie wurde in einer randomisierten doppelblinden Studie eine durchschnittliche Dys-

port®-Dosis von 240–720 Einheiten (Mittelwert: 477 Einheiten) und für Botox® 70–240 Einheiten (Mittelwert: 152 Einheiten) zugrunde gelegt.

Die Dosierungsbreite liegt nach Herstellerangaben (Fachinformation Juli 2004) für Botox® nach aktuelleren Untersuchungen zwischen 95 und 360 Einheiten (mit einer ungefähren mittleren Dosis von 240 Einheiten), für Dysport® liegt die empfohlene Initialdosis bei 500 Einheiten und die maximale Dosis bei 1000 Einheiten (Fachinformation November 2003), wobei bei wiederholten Injektionen die Dosis pro Sitzung um 100 bis 250 Einheiten verringert oder erhöht werden kann. Bei Neurobloc® liegt die empfohlene Dosierungsbreite zwischen 5000 und 10 000 Einheiten (Fachinformation September 2003).

Bei der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung muss unter Berücksichtigung der üblichen Praxisbedingungen und der gebotenen Sorgfalt bei der Anwendung weiterhin die beschränkte Lagerungsfähigkeit der gebrauchsfertigen Lösungen nach Anbruch beachtet werden. So beträgt beispielsweise für Botox® die empfohlene Lagerungszeit der gebrauchsfertigen Lösung maximal 4 Stunden.

Vergleich über die indikationsbezogene durchschnittliche Dosierung in Anlehnung an Odegren et al. [1998] und Herstellerangaben

| Fertigarzneimittel (Wirkstoff) | Hersteller | Mittlere Gesamtdosis | Berechnung inkl. Anbruch | Kosten in € |
|---|----------------|----------------------|--|-------------|
| Indikation Zervikale Dystonie | | | | |
| Botox® (Clostr. bot. Toxin Typ A) | Pharm-Allergan | 152 E | 2 x 1 (100 E) (kleinste Packungsgröße) | 665,36 |
| Dysport® (Clostr. bot. Toxin Typ A) | Ipsen Pharma | 477 E | 1 x 1 (500 E) (kleinste Packungsgröße) | 416,82 |
| Neurobloc® (Clostr. bot. Toxin Typ B) | Elan Pharma | 10 000 E | 1 x 2 ml Inj.-Lösg. (10 000 E) | 376,20 |
| Indikation Hyperhidrosis axillaris | | | | |
| Botox® (Clostr. bot. Toxin Typ A) | Pharm-Allergan | 100 E | 1 x 1 (100 E) | 332,68 |

(Preis- und Präparatestand: Lauertaxe 15. August 2004)

Wirkungen

Botulinumtoxin blockiert die Freisetzung von Acetylcholin an den präsynaptischen Nervenendigungen durch Spaltung eines Proteins („SNAP-25“), das für die Speicherung und Freisetzung von Acetylcholin wichtig ist. Innerhalb von 2–3 Tagen erfolgt allmählich die (erwünschte) Schwächung der Muskulatur. Die maximale Wirkung wird nach 5–6 Wochen erreicht (bei sehr kleinen Muskeln früher). Durch Reinnervation kommt es innerhalb von ca. 3 Monaten wieder zu einer weitgehenden Reparatur der Impulsübertragung.

Schweißbildung wird durch Blockade überaktiver sudomotorischer cholinergischer Nervenfasern gehemmt. Auch dieser Effekt ist reversibel.

Die Dosen der verschiedenen Präparate sind nicht äquivalent, so dass bei der Anwendung die Dosis-Empfehlungen des Herstellers unbedingt beachtet werden müssen.

Neutralisierende Antikörper, die die Therapie unwirksam machen, sind nach längerer Behandlungsdauer vor allem bei zervikaler Dystonie bei 3–10% der Patienten beschrieben.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Botulinumtoxin ist in den verschiedenen Indikationen unterschiedlich evaluiert worden:

- Zur Therapie des Blepharospasmus liegen ausschließlich Anwendungsbeobachtungen mit überwiegend kleinen Patientenzahlen vor. Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen (z. B. Anticholinergika), die als unbefriedigend gelten, fehlt. In allen Arbeiten mit Botulinumtoxin wird von einem „guten Ansprechen“ der Therapie berichtet, die Ansprechrate wird mit 62–100% angegeben. Eine Studie schildert Langzeiterfahrungen an einem Kollektiv von 239 Patienten, die über 11 Jahre beobachtet wurden. Über ¾ der Patienten wurden auch nach diesem Zeitraum noch regelmäßig und offenbar mit Erfolg behandelt.
- Randomisierte kontrollierte Studien wurden zur Therapie der zervikalen Dystonie durchgeführt. Plazebokontrollierte Doppelblindstudien wurden als Parallelenvergleiche, zum Teil auch im Cross-over-Design konzipiert. Diese verwendeten standardisierten Torticollis-Scores als objektivierbare Erfolgsparameter. Auch für das nur in diesem Indikationsbereich zugelassene Botulinumtoxin B liegen kontrollierte Arbeiten vor. In allen Studien wurde eine Überlegenheit mit Bezug auf Schmerzen und Bewegungsstörungen gegenüber Placebo gezeigt, allerdings ist der Einfluss auf die Kopfhaltung nicht so eindrucksvoll wie die Wirkung auf die Augenmuskeln bei der Therapie des Blepharospasmus. Der Effekt ist dosisabhängig, mit der Dosis steigt aber auch die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (s. u.). Bei Unwirksamkeit von Botulinumtoxin A durch neutralisierende Antikörper ist eine Wirkung durch Botulinumtoxin B noch erreichbar.
- Botulinumtoxin A bei übermäßigem Schwitzen wurde mit randomisierten, plazebokontrollierten Studien bei der axillären Hyperhidrosis an Patienten, die nicht erfolgreich auf eine Therapie mit Aluminiumchlorid-Lösung ansprachen, geprüft. Gemäß der durchgeführten standardisierten Schweißtests erwies sich die Behandlung als wirksam (Reduktion der Schweißproduktion um mindestens 50% wurde erreicht bei 94% der mit Botulinumtoxin A Behandelten, unter Placebo bei 36% der Patienten). Der Effekt war in einer offenen Nachbeobachtung nach sieben Monaten noch nachweisbar. Die Lebensqualität wurde in einer Arbeit überprüft und ließ sich nur geringgradig beeinflussen. Langzeitdaten fehlen jedoch, ebenso wie direkte Vergleiche mit anderen etablierten Methoden (z. B. lokale Applikation von Aluminiumchloridhexahydrat). Ein Teil behandlungswilliger Patienten scheint in diesem Indikationsbereich eher ein psychisches als ein körperliches Problem aufzuweisen. Bei der „Botulinophilie“ lässt sich eine übermäßige Schweißbildung durch objektive Tests nicht nachweisen, gleichzeitig besteht jedoch ein überaus starker Behandlungswunsch.
- Der Nutzen von Botulinumtoxin A bei Spastik des Arms und der Finger nach Insult wurde in einer größeren plazebokontrollierten randomisierten Studie bewertet. Untersucht wurde der Effekt einer Behandlung nach einmaliger Injektion an 122 Patienten. Als Erfolgskriterium wurde der Einfluss auf vier Symptomkomplexe erfasst: 1. hygienische Aspekte (assoziiert mit der Handfunktion), 2. Fähigkeit sich anzuziehen, 3. Position des Armes, 4. Schmerzen. Jeder Patient sollte aus diesen das für ihn wichtigste Therapieziel wählen. Bezogen auf den

Tonus der Muskulatur sowie ausgewählte funktionelle Parameter war Botulinumtoxin den Placeboinjektionen überlegen, allerdings wurde bei einer globalen Bewertung der Behandlungserfolg von den Patienten nach 6 Wochen im Mittel als allenfalls moderat bewertet. Ein Effekt war nach 12 Wochen noch (deutlich abgeschwächt) nachweisbar. In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie mit insgesamt 59 Patienten hielt der Spastik-reduzierende Effekt der Botulinumtoxin-TypA-Verabfolgung über mindestens 16 Wochen an. Ausreichende Langzeitdaten liegen zu dieser Indikation noch nicht vor. Der Einfluss auf echte funktionelle Verbesserungen, die zu einer Erleichterung von Alltagsaktivitäten führen, ist nach Studienlage nicht nachgewiesen.

- Kleinere plazebokontrollierte Studien sind auch bei der Therapie von Kindern mit infantiler Zerebralparese publiziert. Verbesserungen der Motorik sind anhand von Videoanalysen des Gangbildes und Messung der motorischen Fähigkeiten belegt. Ein physiotherapeutisches Gehtraining wird z. T. erst durch die Gabe von Botulinumtoxin möglich. Eine längerfristige Normalisierung des Gangbildes, der Motorik oder des Bewegungsumfanges ist nicht ausreichend belegt. Ebenso unklar ist nach gegenwärtiger Studienlage, welche Altersgruppe und welches Störungsbild innerhalb der Krankheitsentität von der Botulinumbehandlung profitiert. Ein differenziertes Vorgehen und sehr gute Kenntnisse der entwicklungsneurologischen Besonderheiten im Kindesalter sind daher erforderlich.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Je nach Anwendungsgebiet bestehen u. a. eine Reihe zum Teil häufig bis sehr häufig auftretender unerwünschter Wirkungen:

- Therapie des Blepharospasmus: Ptosis, trockenes Auge, Diplopie, Keratitis superficialis, Photophobie
- Therapie der zervikalen Dystonie: Dysphagie, Schwäche und Parese der regionalen Muskelgruppen einschließlich der Stimm-Muskeln möglich
- Therapie der infantilen Zerebralparese: Virusinfektion, Ohrinfektion, Myalgie, Muskelschwäche, Harninkontinenz, Somnolenz, Unwohlsein
- Therapie der primären Hyperhidrosis axillaris: kompensatorisches Schwitzen außerhalb der Achselhöhle, Schmerzen, Hitze-wallungen
- Therapie im Zusammenhang mit Schlaganfall (obere Extremitäten): Ekchymose, Purpura oder Blutung an der Einstichstelle, Schmerzen in den Armen, Muskelschwäche, Muskelhypertonus

Eine Kontraindikation besteht bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegenüber Botulinumtoxin oder einem anderen seiner Bestandteile, bei Schwangerschaft und Stillzeit, Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom sowie bei anderen neuromuskulären Erkrankungen.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin ist bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z. B. Aminoglycoside), mit Wechselwirkungen zu rechnen, die ein klinisch lebensbedrohliches Ausmaß annehmen können.

Berlin, den 21. September 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Dr. jur. R. H e s s