

Stand 2014-07-22

Botulinumtoxin in Kindesalter – Neue Evidenzen, altes Dilemma Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie – Update 2014

Die lokale Injektion von Botulinumtoxin hat sich schrittweise seit den 1990er Jahren bei Erkrankungen mit erhöhtem Muskeltonus der quer- oder glattgestreiften Muskulatur und bei Erkrankungen mit klinisch relevanter Sekretion (z.B. der Schweiß- und Speicheldrüsen) als effektives, symptomatisches Therapieverfahren in Neurologie und Kinderneurologie etabliert.

Wir unterstützen therapeutische Innovationen für unsere Patienten

Die Behandlung von Kindern mit muskulärer Hypertonie (Spastizität und Dystonie) erfolgt nach internationalen und nationalen Standards, eingebettet in ein integriertes, multimodales, interdisziplinäres Behandlungskonzept. [1-4] Hierin spielt Botulinumtoxin eine wesentliche Rolle (neben funktionellen Therapien wie Krankengymnastik, Ergotherapie, Logopädie, etc., Hilfsmittelversorgung, oralen Medikamenten oder über Katheter kontinuierlich infundierten Medikamenten wie die intrathekale Baclofen-Therapie und ggf. operative Prozeduren). Ziel dieser integrierten multi-modalen, interdisziplinären Behandlung ist, alle therapeutischen Bausteine kontinuierlich an den aktuellen Entwicklungsstand des kindlichen oder jugendlichen Patienten mit Bewegungsstörung anzupassen und so die motorische Entwicklung optimal zu fördern. [1-4]

Zu der reversiblen, (multi-) fokalen Tonusmodulation bei muskulärer Hypertonie im Kindes- und Jugendalter durch Botulinumtoxin gibt es dabei keine vergleichbaren Behandlungsalternativen. Die europäische Kinderneurologie und Kinderorthopädie hat dabei wesentliche Therapiekonzepte zu Botulinumtoxin im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte so überzeugend entwickelt, dass sie damit weltweite Standards gesetzt hat (Beispiel: Sonographie-gesteuerte Injektion und Multi-Level-Konzept).

Wir unterstützen evidenzbasierte Medizin

Für die Therapie mit Botulinumtoxin im Kindes- und Jugendalter bei Spastik und Dystonie existieren umfassende Studien und Metaanalysen, welche überzeugend die Sicherheit und den Nutzen belegen. Das Evidenzniveau zur Beurteilung der Qualität der vorliegenden Evidenz hat in den letzten Jahren größtenteils die höchste Stufe (Level A, oder I, je nach Rating) erreicht. [1-7] Zuletzt wurde im Herbst 2013 in einem systematischen Review unter Einschluss von 166 Artikeln zum Thema „Interventionen bei Kindern mit Cerebralparese“ der Evidenzgrad der zu Verfügung stehenden Therapieoptionen geprüft und in den Kontext der WHO-ICF gebracht. [8-10] Auch hier erhält Botulinumtoxin die Wertung „nachgewiesen effektiv“ zur Verbesserung der ICF Domäne „Körper Struktur und Funktion“, sowie in Kombination mit Ergotherapie ein „nachgewiesen effektiv“ zur Verbesserung der Domäne „Aktivität“. Es wird abschließend und dezidiert empfohlen, die Therapieoption „Botulinumtoxin“ bei Kindern- und Jugendlichen in das gesamttherapeutische Setting zu integrieren. [8]

In Deutschland, Österreich und der Schweiz sind grundsätzlich 4 Botulinumtoxin Produkte erhältlich, davon ist jedoch nur ein Präparat für die Behandlung des Spitzfuß bei Kindern mit Cerebralparese ab dem Alter von 2 Jahren – in klinisch nicht praktikabler, weil zu niedriger Dosierung – zugelassen (Stand Juli 2014; Tabelle 1, Angaben bezogen auf D).

Wie im Kindesalter auch sonst bezogen auf Pharmakotherapie nicht unüblich, liegen bis dato KEINE umfassenden Zulassungsstudien vor. Die jeweiligen pharmazeutischen Unternehmen streben derzeit jedoch an, diese Zulassungslücke zu schließen (siehe Tabelle 1). Die vorgeschriebenen Kriterien der für die Zulassung verantwortlichen Behörden (z.B. FDA/USA: Kontrollgruppe mit Plazebo-Arm; EMA/Europa: Kontrollgruppe mit sehr niedriger Dosierung) führen dabei zu einem ethischen Dilemma für die betreuenden Ärzte, da die publizierte wissenschaftliche Evidenz den Einsatz von Botulinumtoxin unmissverständlich empfiehlt, über den Zeitraum der Studienteilnahme jedoch eine Versorgungslücke für die Kontrollgruppe (Plazebo, oder zu niedrige Dosis) in Kauf genommen werden muss.

Sicherheit stellen wir an erste Stelle.

Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs von einer Therapie mit Botulinumtoxin und dem Auftreten von lebensbedrohlichen Komplikationen (insbesondere von Schluckstörung und Aspiration) ist die Frage nach der Haftungsverantwortung im Rahmen der „off-label-Therapie“ im Kindes- und Jugendalter relevant. Im Juni 2007 haben die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Botulinumtoxinpräparate über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM; <http://www.bfarm.de/>) einen „Rote Hand Brief“ veröffentlicht, in dem auf das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse aufgrund der Ausbreitung des Toxins an entfernte Stellen hingewiesen wird. Somit wird für Patienten mit einer neurologischen Grunderkrankung oder Schwierigkeiten beim Schlucken vor einem erhöhten Risiko für diese Nebenwirkungen ausdrücklich gewarnt. Am 04.09.2008 veröffentlichte das BfArM/Deutschland eine abschließende Risikoinformation zu den bis dahin gemeldeten 210 berichteten Nebenwirkungen inklusive der fünf in Deutschland bekannten Todesfälle, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Botulinumtoxinbehandlung dokumentiert worden waren. Es konnte in keinem Fall ein direkter ursächlicher Zusammenhang mit der Anwendung von BoNT sicher nachgewiesen werden. Die FDA/USA hat in einem Follow-up der in Amerika bekannten Fälle im August 2009 ein abschließendes Statement veröffentlicht, in welchem den Herstellern der Botulinumtoxinpräparate die Einrichtung einer Risk Evaluation and **Mitigation** Strategy (REMS) auferlegt wurde, mit dessen Hilfe zukünftig der Zusammenhang zwischen der Therapie mit Botulinumtoxin und dem Auftreten schwerer systemischer Nebenwirkungen besser erfasst werden kann. Eine Studie aus Australien untersuchte 2010 die Korrelation von Dosis bzw. Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung und der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen. [11] Sowohl die Dosis, als auch der Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung (GMFCS Level) waren nach multivariabler logistischer Regression unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Blasen-, Darminkontinenz, ungeplanten Krankenhausaufenthalten, Besuch einer Notaufnahme, Antibiotikagabe wegen respiratorischer Symptome und der Diagnose eines Infektes der oberen Luftwege. Weitere Studien zeigten allerdings, dass für Kinder mit Cerebralparese (als häufigste Ursache einer zentralen Bewegungsstörung im Kindesalter) mit schwerer motorischer Beeinträchtigung (GMFCS Level IV und V) das Risiko für das Auftreten der o.g. Symptome **grundsätzlich** erhöht ist – sowohl 4 Wochen vor, als auch 4 Wochen nach Behandlung mit Botulinumtoxin. [12, 13]

Somit ist der Grundsatz der Dosis-Wirkungs-Nebenwirkungsbeziehung unumstritten, der kausale Zusammenhang von Botulinumtoxin und Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung denkbar, jedoch nicht abschließend gesichert. Seit der „Awareness“ aus der Diskussion 2007-2009 gibt es keine grundsätzlich neuen Gesichtspunkte oder Bedenken.

Unbestritten und klinisch immer zu berücksichtigen bleibt das grundsätzlich (auch ohne Botulinumtoxin) erhöhte Risiko für das Auftreten von o.g. Komplikationen bei schwer betroffenen Patienten mit Cerebralparese der GMFCS Level IV und V.

Zusammenfassend entspricht der aktuelle Zulassungsstatus in Deutschland, Österreich und der Schweiz – ausschließlich für den „Spitzfuß“ und in nicht suffizienter Dosierung – NICHT dem individuellen klinischen Bedarf und NICHT den publizierten, evidenzbasierten Empfehlungen für eine patientengerechte Versorgung.

Die behandelnden Kinderneurologen befinden sich somit in einer klassischen Konfliktsituation der Pharmakotherapie für komplex und chronisch kranke Kinder und Jugendliche, welche von Seiten der Kostenträger in Deutschland uneinheitlich beantwortet wird.

Die Rechtsprechung hat der Beurteilung einer im „Off-label-Bereich“ gestellten Indikation durch „einschlägige Fachkreise“ eine wichtige Rolle zugewiesen (Bundessozialgericht; Urteil vom 19. März 2002, Az.: B 1 KR 37/00 R). Im selben Jahr richtete das deutsche Bundesministerium für Gesundheit (BMG) eine Expertengruppe „Off-Label“ beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein. Aktuell bewerten drei Fachbereiche den off-label use im Bereich Onkologie, Infektiologie mit Schwerpunkt HIV/AIDS und Neurologie/Psychiatrie. Für den Bereich der Kinderheilkunde wurde ein eigenes Expertengremium eingesetzt. Ein Bewertung oder ein Beschluss des „off-label-use“ von Botulinumtoxin in der Kinderneurologie liegt (Stand Juli 2014) bislang nicht vor.

Bereits am 04.05.2006 hat jedoch der „Arbeitskreis Botulinumtoxin e.V.“ der „Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ als ein wissenschaftliches Fachgremium zum Themenkomplex Botulinumtoxin umfassend Stellung genommen (<http://www.botulinumtoxin.de/pdf/Stellungnahme.pdf>).

Als federführende Gesellschaft zur Repräsentation der Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen mit Bewegungsstörungen nimmt die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) im Namen ihrer Patienten und Eltern aktualisiert wie folgt Stellung:

- 1) Die Bewertung der Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit von Botulinumtoxin zur Behandlung bei Kindern mit zentralen Bewegungsstörungen (z.B. Cerebralpareesen) fällt positiv aus.
- 2) Ein evidenzbasiertes, patientenzentriertes Management zur Behandlung von Kindern mit zentraler, spastischer und/oder dystoner Bewegungsstörung enthält als einen unverzichtbaren Therapiebaustein Botulinumtoxin.
- 3) Die Therapie mit Botulinumtoxin ist dabei mit Stand Juli 2014 nur zum Teil im Hinblick auf zu behandelnde Muskeln und klinisch notwendige Dosierungen zugelassen. Auf laufende, internationale Zulassungsstudien wird verwiesen.
- 4) Aufgrund des grundsätzlich möglichen Zusammenhangs zwischen der Therapie mit Botulinumtoxin und dem Auftreten von potenziell auch lebensbedrohlichen Komplikationen (insbesondere von Schluckstörung und Aspiration mit den sich daraus entwickelnden Folgekomplikationen) gelten folgende allgemeine Aussagen, welche so auch im „Rote Hand Brief 2007“ formuliert sind:
 - a. Botulinumtoxinpräparate dürfen nur von Ärzten mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung und dem Umgang mit der zur Anwendung erforderlichen Ausstattung angewendet werden.
 - b. Die Patienten bzw. pflegenden Personen müssen über das Risiko der Toxinausbreitung aufgeklärt und angehalten werden, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Probleme beim Schlucken, Sprechen oder Atmen auftreten.
 - c. Die Botulinumtoxineinheiten sind nicht von dem einen auf das andere Präparat übertragbar.
 - d. Die empfohlenen Anwendungstechniken und spezifischen Hinweise zur Dosierung (einschließlich der Empfehlung zum Einsatz der minimalen effektiven Dosis und Auftitration entsprechend den individuellen Erfordernissen) sind zu befolgen.
- 5) Die sicherheitsrelevanten Besonderheiten sind seit Jahren bekannt, zeigen zurzeit keine neuen „Spots“ und sind noch einmal mit dieser Stellungnahme adressiert.
- 6) Botulinumtoxin Typ B darf bei der derzeitigen Datenlage nicht bei Kindern angewendet werden.

Der grundsätzliche, sich hier exemplarisch zeigende Konflikt zwischen klinischer Notwendigkeit der Behandlung einerseits und mangelnder Zulassung des Botulinumtoxins auf andererseits darf nicht zu einer Minder- oder Fehlversorgung der Patienten führen.

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie unterstützt - mit der Fachlichkeit der Anwender als Kinderneurologen (Neuropädiater) - die evidenzbasierte Versorgung von Kindern mit Bewegungsstörungen unter Einbeziehung der Therapieoption Botulinumtoxin.

(Autoren: Sebastian A. Schröder und Florian Heinen, beide LMU München)

Die Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), München September 2014

Botulinum-toxin Typ	Präparate Name	Hersteller	FDA Name	Zulassungsstatus:	Zulassungsstudien: (www.clinicaltrials.gov)	Rote Hand Brief:
BoNT/A	Botox	Pharm-Allergan GmbH, Ettlingen	Onabotulinum-toxin A	Fokale Spastizität im Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre oder älter sind.	<p>NCT01603628 & NCT01603641 (Pediatrics; Muscle Spasticity; Cerebral Palsy)</p> <p>NCT01603602 & NCT01603615 (Pediatrics; Muscle Spasticity; Cerebral Palsy; Stroke)</p> <p>NCT01803464 (Cerebral Palsy; Muscle Spasticity)</p> <p>NCT01852045 & NCT01852058 (Urinary Incontinence)</p> <p>NCT00175669 (Idiopathic Toe Walking)</p> <p>NCT01437644 (Cerebral Palsy; Post-operative Pain)</p> <p>NCT01662492 (Migraine Disorders, Adolescents)</p> <p>NCT00474032 (Clubfoot)</p>	<p>2007 Allgemeine Warnung:</p> <p>„Sehr selten schwere unerwünschte Ereignisse wie Muskelschwäche, Dysphagie und Aspiration im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an entfernte Stellen berichtet.“</p> <p>„In der Anwendung von Botulinumtoxinpräparaten bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen bzw. einer Dysphagie oder Aspiration in der Vorgeschichte ist äußerste Vorsicht geboten.“</p>
BoNT/A	Dysport	Ipsen Pharma GmbH, Ettlingen	Abobotulinum-toxinA		<p>NCT02106351 (Upper Limb Spasticity (Altered Skeletal Muscle Performance) in Children)</p> <p>NCT01249417 & NCT01251380 (Cerebral Palsy; Muscle Spasticity; Children)</p> <p>NCT01276015 (Cerebral Palsy and Botulinum Toxin)</p>	2007: s.o.
BoNT/A	Xeomin	Merz Pharma GmbH, Frankfurt	Incobotulinum-toxinA		<p>NCT02188277 (Cerebral Palsy; Spastic Paraplegia and Hemiparesis)</p> <p>NCT02002884 (Cerebral Palsy; Spasticity)</p>	2007: s.o.

					<p>NCT01893411 (Lower Limb Spasticity Due to Cerebral Palsy)</p> <p>NCT01905683 (Lower Limb and Combined Lower Limb and Upper Limb Spasticity Due to Cerebral Palsy)</p>	
BoNT/B	Neurobloc/ Myobloc	Eisai GmbH, Frankfurt	Rimabotulinumto xinB			<p>2007: s.o.</p> <p>25.02.2013: Empfehlungen für Angehörige von Heilberufen:</p> <p>Angehörige von Heilberufen werden daran erinnert, dass NeuroBloc nur gemäß seiner Indikation verwendet werden darf.</p> <p>Ein entsprechender Hinweis wird derzeit in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.</p> <p>NeuroBloc darf nicht bei Kindern angewendet werden.</p> <p>NeuroBloc darf nicht bei Patienten mit bekannten neuromuskulären Erkrankungen oder Erkrankungen der motorischen Endplatte angewendet werden.</p>

Tabelle 1: Botulinumtoxin Präparate mit Zulassungsstatus unter 18 Jahren in Deutschland (Stand Juli 2014)

Literatur:

1. Heinen, F., et al., *The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy*. Eur J Paediatr Neurol, 2010. **14**(1): p. 45-66.
2. Heinen, F., et al., *Grafikgestützter Konsensus für die Behandlung von Bewegungsstörungen bei Kindern mit bilateralen spastischen Zerebralpareesen (BS-CP)*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2009 **157**(8):789-794..
3. Love, S.C., et al., *Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement*. Eur J Neurol, 2010. **17 Suppl 2**: p. 9-37.
4. Fehlings, D., et al., *Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement*. Eur J Neurol, 2010. **17 Suppl 2**: p. 38-56.
5. Simpson, D.M., et al., *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. **70**(19): p. 1691-8.
6. Delgado, M.R., et al., *Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology, 2010. **74**(4): p. 336-43.
7. Novak, I., et al., *Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement*. Eur J Neurol, 2010. **17 Suppl 2**: p. 94-108.
8. Novak, I., et al., *A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence*. Dev Med Child Neurol. 2013 Oct;55(10):885-910.
9. World Health Organisation, W., *International Classification of Functioning, Disability and Health, Children and Youth Version (ICF-CY)2007*, Geneva: WHO Press.
10. World Health Organisation, W. *International Classification of Functioning, Disability and Health, Children & Youth version (WHO 2005)*. 2005 [cited 2012 September 27]; Available from: <http://apps.who.int/classifications/icfbrowser/>.
11. Naidu, K., et al., *Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy*. Dev Med Child Neurol. 2010. **52**(2): p. 139-44.
12. O'Flaherty, S.J., et al., *Adverse events and health status following botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsy*. Dev Med Child Neurol, 2011. **53**(2): p. 125-30.
13. Langdon, K., et al., *Adverse events following botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy*. Dev Med Child Neurol. 2010. **52**(10): p. 972-3; author reply 974.