

Behandlung der Adduktorenspastik mit Botulinumtoxin Typ B

Zusammenfassung

Zur Behandlung von fokalen spastischen Muskeltonuserhöhungen liegen derzeit nur Studien mit Botulinumtoxin Typ A vor. Seit der Zulassung des neuen Botulinumtoxin Typ B (NEUROBLOC®) für die zervikale Dystonie wird dieses auch zunehmend für andere Indikationen interessant. Es werden 4 Patienten geschildert, die bei unterschiedlichen Grunderkrankungen unter einer funktionell stark beeinträchtigenden Adduktorenspastik litten. Nachdem andere Therapieoptionen nicht zur Verbesserung führten bzw. aufgrund von Nebenwirkungen limitiert waren, wurde ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin Typ B unternommen. Es wurde eine Gesamtdosis von 10.000–22.000 IE in 1–2 Sitzungen und verteilt auf 3–4 Injektionsstellen pro Seite in die Adduktorengruppe des Oberschenkels intramuskulär injiziert. Bei allen Patienten ließ sich innerhalb von 2 Wochen nach Behandlung eine Reduktion des Muskeltonus oder der schmerzhaften Muskelspasmen erreichen, was zu einer erheblichen Erleichterung pflegerischer Maßnahmen oder einer Verlängerung der Gehstrecke führte. Die verwendeten Dosen bei den einzelnen Patienten sprechen dafür, dass Botulinumtoxin Typ B eine kostengünstigere Alternative zur Behandlung der Adduktorenspastik darstellt.

Schlüsselwörter

Spastik · Botulinumtoxin · Adduktorenmuskulatur

Botulinumtoxin blockiert irreversibel Proteine, die an der Funktion cholinergischer Synapsen beteiligt sind. Es wird seit über 20 Jahren zur symptomatischen Behandlung von Erkrankungen eingesetzt, die mit einer fokalen muskulären oder exokrinen Überaktivität einhergehen [4]. Es sind mehrere Typen (A bis F) von Botulinumtoxin bekannt, die zum Teil eine unterschiedliche Spezifität der Proteinhemmung im synaptischen Spalt aufweisen [11]. Bislang waren nur zwei Präparate von Botulinumtoxin Typ A für den therapeutischen Einsatz verfügbar. Seit etwa einem Jahr ist jetzt auch Botulinumtoxin Typ B zunächst für die Behandlung der zervikalen Dystonie zugelassen. Von Vorteil ist hierbei, dass teilweise auch Patienten mit einem primären oder sekundären Therapieversagen unter Behandlung mit Typ A positiv auf Typ B ansprechen können [2, 3, 8].

In den letzten 10 Jahren wiesen mehrere kontrollierte Studien nach, dass Botulinumtoxin sich auch sehr gut zur Behandlung einer fokalisierten spastischen Muskeltonuserhöhung etwa nach Schlaganfällen, Schädel-Hirn-Traumen sowie bei spastischer Zerebralparese und Multipler Sklerose eignet [1, 7, 13] (Übersicht in [10]). Für die Typ-A-Präparate wurde deshalb die Zulassung für die Behandlung des Spitzfußes bei kindlicher Zerebralparese und kürzlich auch für die fokale Spastik im Arm nach Schlaganfall bei Erwachsenen erteilt.

Die vorliegenden 4 Fallbeschreibungen befassen sich erstmals mit der Behandlung der Adduktorenspastik mit Botulinumtoxin Typ B bei para- und tetraspastischen Syndromen unterschiedlicher Ätiologie.

Kasuistiken

Patientin 1

Die 70-jährige Patientin war 1998 an einer Querschnittsmyelitis erkrankt, in deren Folge sich eine spastische Paraplegie entwickelte. Aufgrund dosisabhängiger Nebenwirkungen (Sedierung) der systemischen antispastischen Medikation wurde 1999 eine intrathekale Baclofen-Applikation über eine Pumpe initiiert, die zu einer Reduktion des Muskeltonus in den unteren Extremitäten führte. Eine für die Tonusreduktion speziell in der Adduktorenmuskulatur ausreichende intrathekale Baclofen-Dosis führte jedoch in der Folge zu einer vermehrten Rumpfinstabilität mit Unfähigkeit zu sitzen, sodass die Indikation zu einer zusätzlichen Behandlung der Ad-

© Springer-Verlag 2002

Dr. M. Oechsner
Neurologische Klinik JLU, Am Steg 14,
35392 Gießen,
E-Mail: Matthias.Oechsner@neuro.med.uni-giessen.de

M. Oechsner

Treatment of hip adductor spasticity with botulinum toxin type B

Summary

For the treatment of focal spasticity using botulinum toxin, only studies using type A have been published. Botulinum toxin type B (Neurobloc) is registered for cervical dystonia, but there is increasing interest in its effectiveness for treating other diseases. Four patients, each with seriously disabling hip adductor spasticity of different origins, were treated with botulinum toxin type B following the failure of other therapeutic options. Total doses of 10,000 IU to 22,000 IU were injected bilaterally into the hip adductor muscles. A reduction in muscle tone or painful spasms was observed in all patients within 2 weeks, leading to an improvement in gait and increased ease of nursing care. Therefore, botulinum toxin type B may be a more cost-effective treatment for hip adductor spasticity than botulinum toxin type A.

Keywords

Spasticity · Botulinum toxin · Adductor muscles

Ergebnisse & Kasuistik

duktorenspastik mit Botulinumtoxin gestellt wurde.

Der klinische Befund vor Injektion unter einer stabilen intrathekalen Baclofen-Dosis wies eine ausgeprägte Streckspastik der Beine mit dem Schwerpunkt einer Adduktion der Oberschenkel mit Linksbetonung auf, sodass eine Abduktion beidseits nur mit großer Anstrengung passiv möglich und die Intimpflege nur mit Hilfe von zwei Personen zu gewährleisten war (modifizierter Ashworth Score [13], Tabelle 1). Es traten nahezu im Fünfminutenabstand schmerzhaft Spasmen der Muskulatur auf.

Zunächst wurden jeweils 3000 IE der 1/1 mit 0,9% NaCl verdünnten Lösung von Botulinumtoxin B (NEUROBLOC) pro Seite verteilt auf 3 Injektionsstellen in die aufgrund der Tonuserhöhung deutlich palpablen Muskeln der Adduktorengruppe beider Oberschenkel injiziert (Gesamtdosis 6000 IE). Nachdem sich innerhalb von zwei Wochen zwar eine Schmerzreduktion, jedoch noch keine ausreichende Besserung des Muskeltonus ergeben hatte, wurden erneut 7500 IE (links 5000 IE, rechts 2500 IE) appliziert. Nach einer Woche berichtete die Patientin über eine deutliche Abnahme der schmerzhaften Spasmen. Zeitgleich konnte eine Erleichterung pflegerischer Maßnahmen und damit Funktionsverbesserung erreicht werden.

Lokale oder systemische Nebenwirkungen traten nicht auf. Ungefähr 10 Wochen nach der ersten Injektion berichtete die Patientin über ein Nachlassen der Wirkung, sodass nach 3 Monaten eine erneute Injektion mit jetzt 12.000 IE wiederum mit ähnlich guter Wirkung erfolgte.

Patient 2

Bei dem 27-jährigen Patienten bestand seit mehreren Jahren eine im Verlauf langsam zunehmende spastische Paraparese. Aufgrund des klinischen Syndroms einer isolierten Läsion des ersten Motoneurons und positiver Familienanamnese mit gleichverlaufender Erkrankung bei der Mutter des Patienten war nach Ausschluss anderer Ursachen die Diagnose einer spastischen Spinalparalyse gestellt worden. Das Gangbild wurde geprägt von einer Adduktion beider Beine im Hüftgelenk bei vergleichsweise gering ausgeprägter Spitzfußstel-

lung beim Gehen. Die Gehstrecke war auf 50 Meter eingeschränkt. Bei der klinischen Untersuchung fand sich eine im Vordergrund stehende spastische Tonus-erhöhung bei passiver Abduktion beider Beine im Hüftgelenk, die ohne fremde Hilfe im Liegen aktiv erheblich erschwert war.

Bei athleticem Muskelstatus wurde eine primäre Gesamtdosis von insgesamt 10.000 IE Botulinumtoxin B gewählt, die in der gleichen Verdünnung wie bei Patientin 1 verteilt auf jeweils 4 Injektionsstellen pro Seite in die Adduktorengruppe beider Oberschenkel injiziert wurde. Gleichzeitig mit der Injektion der Lösung berichtete der Patient über wenige Sekunden anhaltende brennende Missempfindungen an der Injektionsstelle, ansonsten traten keine Nebenwirkungen auf. Bei der Kontrolluntersuchung nach zwei Wochen berichtete der Patient über eine Verlängerung der beschwerdefreien Gehstrecke auf 300–400 m und eine deutliche Erleichterung der aktiven Abduktion im Hüftgelenk, die sich auch objektiver in der Verbesserung des Gangbildes bemerkbar machte.

Patient 3

Der 19-jährige Patient hatte ein halbes Jahr vor der erstmaligen Behandlung ein schweres Schädel-Hirn-Trauma mit Hirnstammkontusionen erlitten. Es bestand ein apallisches Syndrom mit schwerster Tetraspastik. Pflegerische Maßnahmen im Intimbereich waren aufgrund der Adduktorenspastik nahezu nicht mehr möglich. Die Beine befanden sich spontan im Liegen überwiegend in einer gekreuzten Position, die das adäquate Lagern des Patienten stark erschwerte. Eine Dosiserhöhung der systemischen antispastischen Kombinationstherapie aus mehreren Substanzen bis zur Nebenwirkungsgrenze hatte keinerlei Wirkung gezeigt. Bei rezidivierenden Infektionen mit zum Teil multiresistenten Keimen war die Implantation einer intrathekalen Baclofen-Applikation zunächst abgelehnt worden, sodass eine symptomatische Therapie mit Botulinumtoxin indiziert wurde.

In die Adduktorengruppe beider Oberschenkel wurden insgesamt 15.000 IE Botulinumtoxin B verteilt auf 4 Injektionsstellen pro Seite injiziert. Nach bereits einer Woche ließ sich eine leich-

Tabelle 1

Modifizierter Ashworth Score [13] der Adduktorenspastik bei 4 Patienten im Verlauf der Behandlung mit Botulinumtoxin Typ B

Modifizierter Ashworth Score	Vor Behandlung	2–4 Wochen nach Behandlung
Patientin 1	14	9
Patient 2	6	4
Patient 3	16	10
Patient 4	14	10

te Reduktion des Muskeltonus in den Adduktoren feststellen, die jedoch bereits zu einer Verbesserung der Lagerungsmöglichkeiten und Erleichterung der Pflege führte. Aufgrund einer nach wenigen Wochen durchgeführten intrathekalen Baclofen-Applikation wurde keine neuerliche Injektion von Botulinumtoxin notwendig.

Patient 4

Bei dem 66-jährigen Patienten war bereits 5 Jahre vor der erstmaligen Vorstellung eine neurodegenerative Erkrankung mit spastischer Tetraparese und schwerer Demenz diagnostiziert worden. Der bei der Vorstellung bereits seit einigen Jahren bettlägrige Patient zeigte eine Beuge- und Adduktionsspastik im Hüft- und Kniegelenk mit hierdurch erschwelter Lagerung und durch die fehlenden Pflegemöglichkeiten bedingte Hautulzerationen im Genitalbereich. Höhere Dosen einer systemischen antispastischen Medikation hatten zu ausgeprägter Sedierung und vorübergehender pulmonaler Insuffizienz geführt. Die Anlage einer Baclofen-Pumpe wurde von der gesetzlichen Betreuerin des Patienten abgelehnt.

Es wurden zunächst pro Seite 5000 IE Botulinumtoxin B verteilt auf 3 Injektionsstellen in die Adduktorengruppe und je 3000 IE in den M. iliopsoas beidseits injiziert (Gesamtdosis 16.000 IE). Bei noch unzureichender Wirkung wurden nach 2 Wochen noch einmal 12.000 IE in die Adduktorenmuskulatur beider Seiten nachinjiziert. Die Gesamtdosis innerhalb von 2 Wochen lag somit bei 28.000 IE (Adduktoren 22.000 IE). Die Wirkung auf die Adduktorenspastik wurde bei einer Kontrolle nach weiteren 2 Wochen als sehr befrie-

digend bezeichnet, da Lagerung und Impflege jetzt wieder gewährleistet waren. Systemische Nebenwirkungen der hohen Dosis wurden nicht beobachtet (Tabelle 1).

Diskussion

Die Behandlung der Adduktorenspastik bei para- oder tetraspastischen Syndromen mit dem hierfür bisher nicht zugelassenen Botulinumtoxin setzt als individueller Heilversuch einerseits den Nachweis des Therapieversagens oder der Limitierung etablierter Behandlungsmethoden wie einer systemischen antispastischen medikamentösen Therapie oder intrathekalen Baclofen-Applikation voraus. Andererseits ist bei Durchführung eines individuellen Heilversuchs eine sehr viel sorgfältigere Aufklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Betreuers, genaue Informationen über die Alternativen und Abwägung von möglichen Nebenwirkungen erforderlich. Erfahrungsgemäß muss hierbei im Gespräch mit Patienten und Angehörigen insbesondere immer wieder der symptomatische und nicht kurative Charakter der Behandlung betont werden und eine klare Zielsymptomatik definiert werden. Diese kann bei mobilen Patienten (wie der beschriebene Patient 2) sicherlich relativ selten und im besten Fall in einer Verbesserung des Gangbildes und Verlängerung der beschwerdefreien Gehstrecke bestehen. In diesem Zusammenhang ist bei weitgehend fehlenden Erfahrungen mit dieser Substanz für diese Indikation besonders auf eine vorsichtige Anfangsdosierung zu achten, um die begleitende und meist in ihrer Ausprägung im zeitlichen Verlauf fluktuierende und belastungsabhängige Parese nicht zu verstärken und

damit im schlimmsten Fall eine Funktionsverschlechterung herbeizuführen [6, 9, 12, 14]. Andererseits sind jedoch häufigere Nachinjektionen vor Ablauf von 3–4 Monaten aufgrund der Erfahrungen mit den Typ-A-Präparaten und der dann häufigeren sekundären Wirkungsverluste auch bei Typ B im weiteren Verlauf der Behandlung sicherlich zu vermeiden [5]. Im Allgemeinen wird das Ziel bei immobilen Patienten jedoch einerseits die Schmerzreduktion, andererseits eine Erleichterung pflegerischer Maßnahmen und Vermeidung von durch die Spastik bedingten Sekundärkomplikationen (Kontrakturen, Hautulzerationen, Sekundärinfektionen etc.) sein [13].

Bei den hier beschriebenen Patienten wurde keine EMG- oder Ultraschallkontrolle bei der Injektion durchgeführt. In Übereinstimmung mit der Literatur [7] sind bei der Adduktorenspastik die tonisch kontrahierten Muskeln meist sehr gut nach dem Palpationsbefund injizierbar.

Erwartungsgemäß war bei 3 der 4 Patienten zur adäquaten Behandlung der Spastik eine sehr viel höhere Dosis von Botulinumtoxin B als bei der zervikalen Dystonie (meist bis 10.000 IE) notwendig. Bei bettlägrigen Patienten mit starker Tonuserhöhung erscheinen nach diesen Erfahrungen 5000–7500 IE NEUROBLOC® pro Seite (also 10.000 – 15.000 IE Gesamtdosis) als adäquate Anfangsdosis. Verglichen mit den publizierten Dosen der plazebokontrollierten Studien mit den beiden Typ-A-Präparaten (500–1500 IE DYSPORT® [7], 400 IE BOTOX® [13]) und Einbeziehung von Wirkung und Nebenwirkung der dort verwendeten Dosen ergibt sich bei Verwendung der 2-ml-Injektionsflasche NEUROBLOC® (etwa 12.000 IE) ein deutlicher Kostenvorteil für das neue Präparat (Preisvergleich nach Rote Liste 2002).

Als einzige berichtete Nebenwirkung trat bei einem Patienten ein wenige Sekunden anhaltender Injektionsschmerz auf, der möglicherweise auf den niedrigen pH-Wert der Injektionslösung gegenüber den Typ-A-Präparaten zurückzuführen ist. Trotz der hohen Gesamtdosen von bis zu 28.000 IE innerhalb von 2 Wochen wurden störende systemische Nebenwirkungen nicht beobachtet. Aus tierexperimentellen Untersuchungen sind systemische Nebenwirkungen von Botulinumtoxin B erst

oberhalb von 1000 IE/kg Körpergewicht (also für einen 70 kg schweren Patienten etwa ab 70.000 IE) zu erwarten. Die aus den Zulassungsstudien berichtete Mundtrockenheit als typische Nebenwirkung der höheren Dosis bei der zervikalen Dystonie ist somit möglicherweise doch auf eine lokale Diffusion z. B. in die Speicheldrüsen bei Injektion der zervikalen Muskeln oder Wirkung auf lokale sympathische Synapsen und nicht auf eine systemische Wirkung der Substanz via Blutkreislauf zurückzuführen. Einschränkend muss hierzu jedoch angemerkt werden, dass zwei der beschriebenen Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung nicht fähig waren, über nicht offensichtliche milde Nebenwirkungen Auskunft zu geben.

Zusammenfassend stellt das neu eingeführte Botulinumtoxin B nach Wertung dieser Kasuistiken möglicherweise eine verglichen mit den Typ-A-Präparaten kostengünstigere Alternative zur Behandlung einer ansonsten therapieresistenten Adduktorenspastik dar. Kontrollierte Studien mit verschiedenen Dosierungen sind notwendig, um dies zu belegen.

Literatur

1. Benecke R (1994) Botulinum toxin for spasms and spasticity in the lower extremities. In Jankovic J, Hallett M (eds) *Therapy with Botulinum Toxin*. Marcel Dekker Inc, New York, pp 557–565
2. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD et al. (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 53:1439–46
3. Brin MF, Lew MF, Adler CH et al. (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 53:1431–8
4. Dressler D, Benecke R (2002) Erste Erfahrungen mit der klinischen Anwendung von Botulinum-Toxin Typ B. *Nervenarzt* 73:194–8
5. Hanna PA, Jankovic J (1998) Mouse bioassay versus Western blot assay for botulinum toxin antibodies. Correlation with clinical response. *Neurology* 50:1624–9
6. Hesse S, Werner C, Bardeleben A et al. (2002) Management of upper and lower limb spasticity in neuro-rehabilitation. *Acta Neurochir [Suppl 79]:117–22*
7. Hyman N, Barnes M, Bhaka B et al. (2000) Botulinum toxin (Dysport®) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:707–12
8. Lew MF, Brashear A, Factor S (2000) The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: Summary of three controlled trials. *Neurology* 55 [Suppl 5]:29–35
9. Moore AP (2002) Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *Eur J Neurol* 9 [Suppl 1]:42–7
10. Reichel G (2001) Botulinum toxin for treatment of spasticity in adults. *J Neurol* 248 [Suppl 1]: 1/25–1/27
11. Settler P (2000) The biochemistry of botulinum toxin type B. *Neurology* 55 [Suppl 5]:22–28
12. Sheehan GL (2001) Botulinum treatment of spasticity: why is it so difficult to show a functional benefit? *Curr Opin Neurol* 14:771–6
13. Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH et al. (1990) Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 28:512–5
14. Ward AB (2002) A summary of spasticity management – a treatment algorithm. *Eur J Neurol* 9 [Suppl 1]:48–52