

Zulassungen der Botulinumtoxin-A-Präparate

Wolfgang H. Jost, Wolfach

Seit den 90er-Jahren wurden die drei in Deutschland verfügbaren Botulinumtoxin-A-Präparate für mehrere Indikationen zugelassen. Die Zulassungen für die verschiedenen Produkte sind unterschiedlich und wurden im Verlauf auch stellenweise modifiziert. Mittlerweile ist der Zulassungsstatus etwas verwirrend, weshalb wir Ihnen nachfolgend den aktuellen Stand 2018 darstellen wollen.

Schlüsselwörter: Abobotulinumtoxin A, Incobotulinumtoxin A, Onabotulinumtoxin A, Zulassung, Indikation

Psychopharmakotherapie 2018;25:240–2.

Medizinische Indikationen

Die Historie der Zulassungen von Botulinumtoxin-A-Präparaten ist in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Für medizinische Indikationen zugelassen sind in Deutschland (in alphabetischer Reihenfolge):

Abobotulinumtoxin A (Dysport®)

Zugelassen für:

- Idiopathischen Blepharospasmus (bei Behandlungsbeginn 40 Einheiten pro Auge, bis max. 120 Einheiten pro Auge, nicht häufiger als alle 12 Wochen)
- Hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien (bis max. 120 Einheiten, nicht häufiger als alle 12 Wochen)
- Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus) (Beginn mit 500 Einheiten, bis max. 1000 Einheiten im Verlauf, Sternocleidomastoideus nicht mehr als 300 Einheiten, nicht häufiger als alle 12 Wochen)
- Fokale Spastik der oberen Extremität bei Erwachsenen (bis 1000 Einheiten, respektive 1500 Einheiten wenn bis zu 500 Einheiten davon in die Schultermuskeln injiziert werden, nicht häufiger als alle 12 Wochen)
- Fokale Spastik des Fußgelenks bei erwachsenen Patienten nach Schlagan-

fall oder Schädel-Hirn-Trauma (bis 1500 Einheiten, nicht häufiger als alle 12 Wochen)

- Fokale Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab zwei Jahren (max. 15 Einheiten pro kg unilateral oder 30 Einheiten pro kg bilateral oder bis 1000 Einheiten, nicht häufiger als alle 12 Wochen)

Incobotulinumtoxin A (Xeomin®)

Zugelassen für:

- Blepharospasmus (bis max. 100 Einheiten, alle 12 Wochen, Behandlungsintervalle sollten nach dem individuellen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden)
- Zervikale Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) (Beginn mit 200 Einheiten, bis max. 300 Einheiten im Verlauf, pro Injektionsstelle nicht mehr als 50 Einheiten, Behandlungsintervalle unter 10 Wochen werden im Allgemeinen nicht empfohlen, die Behandlungsintervalle sollten nach dem individuellen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden)
- Spastik der oberen Extremitäten (bis max. 500 Einheiten, Schultermuskeln nicht mehr als 250 Einheiten, Behand-

lungsintervalle unter 12 Wochen werden im Allgemeinen nicht empfohlen, die Behandlungsintervalle sollten nach dem individuellen Bedarf jedes Patienten festgelegt werden)

Onabotulinumtoxin A (Botox®)

Zugelassen für:

- Fokale Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre oder älter sind (anfänglich empfohlene Dosis 4 Einheiten/kg [Hemiplegie] bzw. 6 Einheiten/kg [Diplegie] Körpergewicht; bis 200 Einheiten Gesamtdosis, nicht häufiger als alle drei Monate)
- Fokale Spastizität des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten (200 bis 240 Einheiten, alle 12 Wochen)
- Fokale Spastizität des Fußgelenks bei erwachsenen Schlaganfallpatienten, (300 Einheiten, aufgeteilt auf drei Muskeln, Reinjektion nicht früher als 12 Wochen)

Prof. Dr. Wolfgang Jost, Parkinson-Klinik Ortenau, Kreuzbergstraße. 12–16, 77709 Wolfach, E-Mail: w.jost@parkinson-klinik.de

- Blepharospasmus/hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien (initial 25 Einheiten, bei Folgeinjektionen darf eine Gesamtdosis in 100 Einheiten alle 12 Wochen nicht überschritten werden).
- Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus) (Gesamtdosis von 300 Einheiten darf nicht überschritten werden, Behandlungsintervalle von weniger als 10 Wochen werden nicht empfohlen)
- Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens acht Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (155–195 Einheiten, alle 12 Wochen)
- Idiopathische überaktive Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (100 Einheiten, nicht vor Ablauf von drei Monaten)
- Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung oder multipler Sklerose (200 Einheiten, nicht vor Ablauf von drei Monaten)
- Starke, fortbestehende primäre Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann (50 Einheiten pro Achsel, nicht häufiger als alle 16 Wochen)

Ästhetische Indikationen

Zusätzlich bestehen folgende Zulassungen für ästhetische Indikationen:

Abobotulinumtoxin A (Azzalure®)

Zugelassen zur Verbesserung des Erscheinungsbilds von mittelstarken bis starken

Tab. 1. Jahr der Zulassung

Jahr	Präparat	Indikation
1993	Abo	Spasmus hemifacialis
1993	Abo	Blepharospasmus
1993	Ona	Blepharospasmus
1993	Ona	Spasmus hemifacialis
1995	Abo	Zervikale Dystonie (Torticollis)
1996	Ona	Zervikale Dystonie (Torticollis)
1998	Ona	Dynamischer Spitzfuß bei ICP
2001	Ona	Spastik der oberen Extremität (Handgelenk und Hand) nach Schlaganfall
2002	Abo	Spastik der oberen Extremität (Arm) nach Schlaganfall
2003	Ona	Axilläre Hyperhidrosis
2005	Inco	Blepharospasmus
2005	Inco	Zervikale Dystonie (Torticollis)
2006	Ona	Glabellafalten
2009	Abo	Glabellafalten
2009	Inco	Glabellafalten
2010	Inco	Spastik obere Extremität (Arm) nach Schlaganfall
2011	Ona	Chronische Migräne
2011	Ona	Neurogene Detrusorhyperaktivität
2012	Abo, Ona	Spasmodische Dysphonie (laryngeale Dysphonie) (erstattungsfähige Off-Label-Indikation)
2013	Ona	Idiopathische Detrusorhyperaktivität

- Glabellafalten (vertikale Falten zwischen den Augenbrauen) bei maximalem Stirnrunzeln (5-mal 10 Einheiten) und/oder
- lateralen Augenfalten (Krähenfüße) bei maximalem Lächeln bei erwachsenen Patienten unter 65 Jahren (3-mal 10 Einheiten pro Seite), wenn das Ausmaß dieser Falten eine erhebliche psychische Belastung für den Patienten darstellt.

Incobotulinumtoxin A (Bocouture®)

Verbesserung des Aussehens von Falten der oberen Gesichtshälfte bei Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren, wenn das Ausmaß dieser Falten eine erhebliche psychologische Belastung für den Patienten darstellt:

- mittelstarke bis starke vertikale Falten zwischen den Augenbrauen, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten) 20 bis 30 Einheiten und/oder

Jahr	Präparat	Indikation
2013	Ona	Glabellafalten und/oder Krähenfüße
2014	Inco	Seitliche Kanthalfalten (Krähenfüße)
2014	Ona	Spastik des Fußgelenks nach Schlaganfall
2015	Abo	Spastik obere Extremität (Arm) unabhängig von der Ätiologie
2016	Abo	Spastik obere Extremität, mit Schulter
2016	Abo	Dynamischer Spitzfuß bei ICP
2016	Abo	Spastik untere Extremität nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma
2016	Inco	Falten der oberen Gesichtshälfte (horizontale Stirnfalten, Krähenfüße, Glabellafalten)
2017	Inco	Spastik obere Extremitäten, mit Schulter, unabhängig von der Ätiologie
2017	Abo	Laterale Augenfalten (Krähenfüße)
2018	Ona	Stirnfalten (moderate bis starke Stirnfalten sichtbar bei maximalem Anheben der Augenbrauen)

Abo: Abobotulinumtoxin A; Inco: Incobotulinumtoxin A; Ona: Onabotulinumtoxin A; spätestens 2019 wird mit der Zulassung von Incobotulinumtoxin A für die Indikation Sialorrhö gerechnet (in den USA bereits erfolgt).

- mittelstarke bis starke seitliche Kanthalfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln (Krähenfüße), empfohlene Standarddosis 12 Einheiten pro Seite und/oder
- mittelstarke bis starke horizontale Stirnfalten, sichtbar bei maximaler Kontraktion, 10 bis 20 Einheiten

Onabotulinumtoxin A (Vistabel®)

- Moderate bis starke vertikale Falten zwischen den Augenbrauen sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten) (bis zu 20 Einheiten, nicht öfter als alle drei Monate)
- Moderate bis starke seitliche Kanthalfalten (Krähenfüße) sichtbar bei maximalem Lächeln (bis zu 20 Einheiten, nicht öfter als alle drei Monate)
- Moderate bis starke Stirnfalten sichtbar bei maximalem Anheben der Augenbrauen

Erstattungsfähige Off-Label-Indikation

Eine Besonderheit stellt die spasmodische Dysphonie (laryngeale Dysphonie) dar. Diese Indikation ist zwar nicht zugelassen und somit off Label, aber trotzdem gemäß G-BA-Beschluss seit 2012 erstattungsfähig, und zwar in folgender Dosierung: 2,5 Einheiten Onabotulinumtoxin A pro injizierten Kehlkopfmuskel bis zu einer Höchstdosis von 10 ME mit Wiederholungsbehandlungen alle drei bis sechs Monate als Monotherapie. Die wirksame Dosis für Abobotulinumtoxin A wird mit 3 bis

3,75 Einheiten angegeben. Die umfangreichste Erfahrung liegt mit den Techniken zur endoskopischen Injektion vor, eine transkutane Injektion ist ebenfalls wirksam.

Approvals botulinum toxin A products in Germany

Since the 1990s the three botulinum toxin A products which are available in Germany have been approved for several indication. The approvals of the various products are different and have partly been modified in the course of time. Meanwhile the state of approval is somewhat confusing, that is why we want to present the current state 2018.

Key words: abobotulinum toxin A, incobotulinum toxin A, onabotulinum toxin A, approval, indication

Interessenkonflikterklärung

Der Autor ist als Berater und Referent für die Firmen Allergan, Ipsen und Merz tätig.

Literatur

Aktuelle Fachinformationen Azzalure, Bocouture, Botox, Dysport, Vistabel, Xeomin. Stand 1.3.2018.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstr. 9, 83564 Soyen

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. Jürgen Fritze, Asternweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Dr. Tanja Sauzele und Dr. Mathias J. Schneider
Assistenz: Gabriele Frey, Rebecca Kopf
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Benjamin Wessinger, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek, Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 25 vom 01.01.2018

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 146,- zzgl. Versandkosten (Inland € 27,80; Ausland € 48,-), Einzelheft € 30,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2018 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2018

ISSN 0944-6877

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart