

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B

Vom 6. November 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Bewertungsverfahren.....	8
4.1	Bewertungsgrundlage.....	8
4.2	Bewertungsentscheidung	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss ist zu der Entscheidung gelangt, den Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B zu aktualisieren. Gegenstand des aktualisierten Therapiehinweises sollen dabei die Indikationen Prophylaxe der chronischen Migräne und primäre Hyperhidrosis axillaris sein. Das Arzneimittel Botox® mit dem Wirkstoff Clostridium Botulinum Toxin Typ A (kurz Botulinumtoxin A) ist das einzige Botulinumtoxin-haltige Arzneimittel mit einer Zulassung in diesen Anwendungsgebieten. Aufgrund der Änderungen bezüglich der im Fokus des Therapiehinweises stehenden Anwendungsgebiete wird der Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie neu gefasst.

Mit vorliegendem Therapiehinweis soll den Ärztinnen und Ärzten ein therapie- und preisgerechter Einsatz von Botulinumtoxin A in den Indikationen prophylaktische Behandlung der Migräne und Behandlung der primären Hyperhidrosis axillaris ermöglicht werden.

Chronische Migräne

Der Unterausschuss Arzneimittel ist zu der Entscheidung gelangt, dass neben einer qualifizierten Primärdiagnostik einschließlich umfassender Ausschlussdiagnostik für eine wirtschaftlichen Verordnungsweise von Botulinumtoxin A zur prophylaktischen Behandlung einer chronischen Migräne vor allem die adäquate Durchführung (langsames Aufdosieren und ausreichend lange Therapiedauer) anderer für den Patienten in Frage kommender prophylaktischer Maßnahmen vorrangig ist. Dieser grundlegende Vorrang weiterer Therapieoptionen aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebots kann auch aufgrund von Kontraindikationen sowie klinisch relevanten oder substantiellen patientenrelevanten Nebenwirkungen entfallen.

Position A	Position B
Vor Anwendung von Botulinumtoxin A zur Migräneprophylaxe sind alle anderen für den individuellen Patienten infrage kommenden prophylaktischen Maßnahmen sorgfältig durchzuführen. Aufgrund des nicht belegten größeren Nutzens einer Anwendung von	Dabei sollen die Patienten vor Anwendung von Botulinumtoxin A auf mindestens zwei der medikamentösen Therapien aus verschiedenen wirtschaftlichen Wirkstoffgruppen nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Neben Botulinumtoxin A sind weitere kostengünstigere Therapieoptionen aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen zur Migräneprophylaxe zugelassen. Aufgrund der mit Zulassung nachgewiesenen Wirksamkeit in der Prophylaxe der Migräne allgemein kann die Anwendung

<p>Botulinumtoxin A im Vergleich zu anderen Maßnahmen ist für die Entscheidung über die Wirtschaftlichkeit eines Einsatzes von Botulinumtoxin A (§ 12 SGB V) der Vergleich der Kosten der Behandlung ausschlaggebend. Hieraus ergibt sich ein Vorrang aller anderen, im Einzelfall zweckmäßigen und wirtschaftlichen Maßnahmen. Dabei sind die Kosten gemäß Kostentabelle zu berücksichtigen.</p>	<p>der weiteren zugelassenen Arzneimittel auch speziell bei der chronischen Migräne gerechtfertigt sein.</p> <p>Angesichts der mit der Anwendung von Botulinumtoxin A verbundenen Mehrkosten im Vergleich zu anderen ebenfalls zugelassenen Therapieoptionen ist zunächst ein Therapieversuch mit weiteren im Vergleich zu Botulinumtoxin A kostengünstigeren Alternativen sinnvoll. Dabei sind die Kosten gemäß Kostentabelle zu berücksichtigen.</p> <p>Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten direktvergleichenden Studien zeigen keine Überlegenheit hinsichtlich eines therapeutischen Nutzens von Botulinumtoxin A gegenüber anderen in der Indikation Migräneprophylaxe zugelassenen Arzneimitteln oder Valproinsäure (Zulassungsüberschreitende Anwendung gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie). In kontrollierten Studien zeigen sich jedoch unterschiedliche Nebenwirkungsprofile von Botulinumtoxin A im Vergleich zu den aktiven Komparatoren Topiramaten, Valproat und Amitriptylin. Trotz einzelner statistisch signifikanter Vorteile von Botulinumtoxin A in diesen Studien hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen lässt sich aufgrund fehlender und für die Bewertung wesentlicher Informationen zu unerwünschten Ereignissen insgesamt keine therapeutische Überlegenheit ableiten. Ausgehend von dem zugelassenen Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der Evidenz und der jeweils typischen Nebenwirkungsprofile der zur prophylaktischen Behandlung der Migräne zugelassenen Arzneimittel kommt Botulinumtoxin A auch in Abwägung zu den Therapiekosten nicht regelhaft für alle Patienten infrage.</p>
---	--

Neben den zur prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne zugelassenen Arzneimitteln sind als ordnungsfähige Therapiealternative auch Arzneimittel mit dem Wirkstoff Valproinsäure zu berücksichtigen, die gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (sog. Off-Label-Use) zur Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise ordnungsfähig sind. Valproinsäure-haltige Arzneimittel sind danach ordnungsfähig zur Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Im Verhältnis zur möglichen Anwendung von Botulinumtoxin A zur prophylaktischen Behandlung einer chronischen Migräne bedeutet dies, dass Valproinsäure nachrangig zu Botulinumtoxin A zu betrachten ist.

Um dem, unter Beachtung des Gebotes einer wirtschaftlichen Verordnungsweise, grundlegenden Vorrang anderer – preisgünstigerer – prophylaktischer Maßnahmen Rechnung zu tragen, sollte mindestens drei Monate vor dem potentiellen Beginn einer Prophylaxe mit Botulinumtoxin A – parallel zu den prophylaktischen Maßnahmen – ein Schmerztagebuch geführt werden. Sollten weiterhin Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat fortbestehen, ist die Therapie mit Botulinumtoxin A als wirtschaftlich einzustufen. Die Schwelle von mindestens 15 Tagen Kopfschmerzen pro Monat über drei Monate entspricht dabei der

Definition einer chronischen Migräne. Sofern unter prophylaktischer Migräne-Medikation weiterhin die Kriterien einer chronischen Migräne bestehen bleiben, kann von einem unzureichenden Ansprechen der prophylaktischen Migräne-Medikation ausgegangen werden. Da sich für die Anwendung von Botulinumtoxin A in diesem Anwendungsgebiet im Vergleich zu den weiteren Therapieoptionen nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse keine klinisch relevanten Vorteile ableiten lassen, kann bei einem Therapieerfolg unter anderen prophylaktischen Maßnahmen dergestalt, dass die Schwelle für die Feststellung einer chronischen Migräne unter Therapie unterschritten werden, nicht von einem unzureichenden Ansprechen unter dieser Therapie in der Weise ausgegangen werden, dass die erheblichen Mehrkosten für die Anwendung von Botulinumtoxin A gerechtfertigt werden. Aufgrund der fehlenden Daten für einen Zusatznutzen gibt es keine auf dem medizinischen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse begründete Erwartung, dass ein Therapiewechsel zu einem höheren Ansprechen führt. Eine andere Beurteilung ist nur dann gerechtfertigt, wenn das Nebenwirkungsprofil gegen eine Fortsetzung der bereits begonnenen prophylaktischen Maßnahme spricht.

Hyperhidrosis axillaris

Botox® (Botulinumtoxin A) ist zugelassen zur Behandlung „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“.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist zu der Entscheidung gelangt, dass hinsichtlich der Objektivierbarkeit der Indikationsstellung ein standardisierter Schweißtest hilfreich ist. In jedem Fall ist die Feststellung einer objektivierbaren Störung erforderlich. Der Therapiewunsch allein rechtfertigt keine Indikationsstellung.

Gemäß Fachinformation wird vor Anwendung von Botulinumtoxin A gefordert, dass die Hyperhidrosis axillaris durch eine topische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert wird. Zur topischen Behandlung sollte vor Therapie mit Botulinumtoxin A ein Behandlungsversuch mit Aluminiumhydrochloridlösung durchgeführt werden. Die Arbeit von Flangan 2018 zeigt, dass im Vergleich von Botulinumtoxin A zu einer 20 %igen Aluminiumchlorid-Lösung zum Studienende (Beobachtungszeitraum 12 Wochen) keine signifikante Änderung des Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) Score vorlag. Ausgehend vom zugelassenen Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung der Evidenz ist in Abwägung der Therapiekosten von Botulinumtoxin A die Forderung des vorherigen Versagens einer topischen Behandlung mit einer Aluminiumchlorid-Lösung gerechtfertigt.

Operative Verfahren mit dem Ziel einer dauerhaften Lösung – d.h. Behandlungsmethoden wie eine lokale Exzision der Schweißdrüsen, thorakale Sympathektomie oder die subkutane Saugkürettage der Axillen – müssen erwogen und mit den Patientinnen und Patienten als Alternativen diskutiert werden.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seinen Sitzungen am 8. Januar 2013 und 12. August 2014 vor dem Hintergrund von Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Botulinumtoxin in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten. Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 6. November 2018 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 6. November 2018 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	8. Januar 2013	Beauftragung zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Botulinumtoxin
AG Nutzenbewertung	19. Mai 2014	Beratung über das Vorgehen zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Botulinumtoxin A und B
UA Arzneimittel	12. August 2014	Beratung über das Vorgehen zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Botulinumtoxin (Neuausrichtung auf Botulinumtoxin Typ A und die Indikationsgebiete chronische Migräne und Hyperhidrosis axillaris)
AG Nutzenbewertung	18. August 2014 12. Dezember 2016 16. Januar 2017 14. August 2017 13. August 2018 15. Oktober 2018	Beratung zur Erstellung des Therapiehinweises zu Botulinumtoxin Typ A (chronische Migräne und Hyperhidrosis axillaris)
UA Arzneimittel	6. November 2018	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Firma	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 6. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde in den Indikationen Migräneprophylaxe und Hyperhidrosis axillaris jeweils eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Literaturrecherchen

Migräneprophylaxe

Datenbanken: EMBASE, MEDLINE®

Anbieter: Ovid

Datum: 19. November 2014

Strategie:

- 1 Migraine.mp. or Migraine Disorders/ (76984)
- 2 Botulinum Toxins, Type A/ or Botulinum Toxins/ or Clostridium botulinum/ (40488)
- 3 1 and 2 (1493)
- 4 Randomized Controlled Trial (754669)
- 5 3 and 4 (106)
- 6 "Review"/ (3983059)
- 7 5 not 6 (94)
- 8 from 7 keep 1-94 (94)
- 9 remove duplicates from 8 (61)

Datenbank: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anbieter: Ovid

Datum: 19. November 2014

Strategie:

- 1 Migraine.mp. or Migraine Disorders/ (2802)
- 2 Botulinum Toxins, Type A/ or Botulinum Toxins/ or Clostridium botulinum/ (777)
- 3 1 and 2 (35)

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	Migräneprophylaxe	andere Indikation als Migräneprophylaxe
Studiendesign	randomisierte, kontrollierte, klinische Studien am Menschen	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien in vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Dosisfindungsstudien Übersichtsarbeiten, Reviews Metaanalysen Gesundheitsökonomische Studien oder Bewertungen Kongressbericht
Interventionsgruppe	Behandlung mit Botulinumtoxin A (gemäß Zulassung)	keine Behandlung mit Botulinumtoxin A gemäß Zulassung in der Interventionsgruppe Dosierung/Applikationsfrequenz von Botulinumtoxin A weicht relevant von Zulassung ab
Kontrollgruppe	Komparator ist zugelassenes Arzneimittel	anderer Komparator als zugelassenes Arzneimittel Placebo als einziger Komparator
Endpunkte	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ➤ Migränekopfschmerzen (Responder) ➤ Anfallshäufigkeit ➤ Schmerzintensität ➤ Schmerzdauer ➤ Übelkeit ➤ Erbrechen ➤ Lichtempfindlichkeit ➤ Lärmempfindlichkeit ➤ Häufigkeit Aura unerwünschte Ereignisse Lebensqualität Mortalität Schmerzmittelverbrauch (Akutmedikation)	andere Endpunkte
Sprache	englisch, deutsch	andere
	Vollpublikation in einem Journal	

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien zur Bewertung des Nutzens von Botulinumtoxin A zur Migräneprophylaxe. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Es wurden die relevanten Studien Blumenfeld 2008¹, Cady 2011², Magalhaes 2010³ und Mathew 2009⁴ identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

Es erfolgte am 21. November 2016 und 11. Januar 2017 ein Update der Literaturrecherche. Hierbei wurden keine weiteren Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen, identifiziert.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Absatz 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden.

Der Therapiehinweis Botulinumtoxin A basiert neben den o. g. Studien auf der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Botulinumtoxin A-haltigen Arzneimittels BOTOX®.

Hyperhidrosis axillaris

Datenbanken: EMBASE, MEDLINE®

Anbieter: Ovid

Datum: 10. Dezember 2014

Strategie:

- 1 Botulinum Toxins, Type A/ or Botulinum Toxins/ or Clostridium botulinum/ (40690)
- 2 Hyperhidrosis/ (8441)
- 3 1 and 2 (1411)
- 4 Randomized Controlled Trial.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (834375)
- 5 3 and 4 (105)
- 6 review?.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (5137382)
- 7 5 not 6 (90)
- 9 remove duplicates from 7 (54)

1 **Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ.** Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008;48(2):210-220

2 **Cady, R. K., Schreiber, C. P., Porter, J. A., Blumenfeld, A. M., & Farmer, K. U. (2011).** A Multi-Center Double-Blind Pilot Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(1), 21-32.

3 **Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, Melo A.** Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(6):463-466.

4 **Mathew NT, Jaffri SF.** A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009;49(10):1466-1478.

Datenbank: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anbieter: Ovid

Datum: 10. Dezember 2014

Strategie:

- 1 Botulinum Toxins, Type A/ or Botulinum Toxins/ or Clostridium botulinum/ (777)
- 2 Hyperhidrosis/ (123)
- 3 1 and 2 (37)

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	Hyperhidrosis axillaris	andere Indikation als Hyperhidrosis axillaris
Studiendesign	randomisierte, kontrollierte, klinische Studien am Menschen	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien in vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Dosisfindungsstudien Übersichtsarbeiten, Reviews Metaanalysen Gesundheitsökonomische Studien oder Bewertungen Kongressbericht
Interventionsgruppe	Behandlung mit Botulinumtoxin A (gemäß Zulassung)	keine Behandlung mit Botulinumtoxin A gemäß Zulassung in der Interventionsgruppe Dosierung/Applikationsfrequenz von Botulinumtoxin A weicht relevant von Zulassung ab
Kontrollgruppe	Komparator ist zugelassenes Arzneimittel	Placebo als einziger Komparator
Endpunkte	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hautirritationen ➤ Reduktion der Schweißproduktion Aktivitäten des täglichen Lebens Lebensqualität unerwünschte Ereignisse Mortalität	andere Endpunkte
Sprache	englisch, deutsch	andere
	Vollpublikation in einem Journal	

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien zur Bewertung des Nutzens von Botulinumtoxin A zur Behandlung der Hyperhidrosis axillaris. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Es wurden die relevanten Studien Flanagan 2008⁵ und Ibrahim 2013⁶ identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

Es erfolgte am 21. November 2016 ein Update der Literaturrecherche. Hierbei wurden keine weiteren Studien, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen, identifiziert.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden.

Der Therapiehinweis Botulinumtoxin A basiert neben den o. g. Studien auf der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Botulinumtoxin A-haltigen Arzneimittels BOTOX®.

5 **Flanagan KH, King R, Glaser DA.** Botulinum toxin type a versus topical 20% aluminum chloride for the treatment of moderate to severe primary focal axillary hyperhidrosis. J Drugs Dermatol 2008;7(3):221-227.

6 **Ibrahim O, Kakar R, Bolotin D, Nodzinski M, Disphanurat W, Pace N, et al.** The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. J Am Acad Dermatol 2013;69(1):88-95

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO bewertet und in folgendem Therapiehinweis zu Botulinumtoxin A umgesetzt. Der bestehende Therapiehinweis Botulinumtoxin A und B wird durch folgenden Therapiehinweis ersetzt.

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV

Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Botulinumtoxin A

(z. B. BOTOX®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz AT TT.MM.JJJJ V

☒ Indikation

Das Arzneimittel Botox® mit dem Wirkstoff Clostridium botulinum Toxin Typ A (kurz Botulinumtoxin A) ist u. a. zugelassen

- zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und
- zur Behandlung von 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.

[Fachinformation BOTOX®, Stand Januar 2017]

Weitere zugelassene Anwendungsgebiete von BOTOX® oder anderen Botulinumtoxin A-haltigen Arzneimitteln sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Chronische Migräne

Entscheidend für eine effektive und wirtschaftliche Therapieplanung ist eine qualifizierte Primärdiagnostik einschließlich umfassender Ausschlussdiagnostik.

Neben Botulinumtoxin A sind in Deutschland zur prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne die Betablocker Metoprolol und Propanolol, der Calciumantagonist Flunarizin, das Antidepressivum Amitriptylin, der monoklonale Antikörper Erenumab sowie Topiramate, letzteres nur nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden, zugelassen. Verordnungsfähig ist darüber hinaus Valproinsäure gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

Während Botox® in den placebokontrollierten Zulassungsstudien bei der chronischen Migräne signifikante Verbesserungen zum Beispiel bei der Reduktion der Migränetage oder auch im Headache-Impact-Test (HIT-6) nachgewiesen hat, zeigt sich in den identifizierten direkt vergleichenden Studien kein überlegener therapeutischer Nutzen zu den in der Migräneprophylaxe eingesetzten Arzneimitteln wie Amitriptylin, Topiramate und Valproinsäure. Aus den Studien gegen Topiramate und Amitriptylin ergaben sich keine konsistenten Belege für eine bessere Verträglichkeit von Botulinumtoxin. Im Vergleich zu Valproinsäure zeigten sich weniger Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) unter Botulinumtoxin A. Randomisierte Vergleichsstudien zu Metoprolol, Propranolol und Flunarizin gegenüber Botulinumtoxin A wurden nicht identifiziert. Die deutlich unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der in der Migräneprophylaxe eingesetzten Wirkstoffe sind bei der individuellen Therapieauswahl zu berücksichtigen. Nach entsprechender Therapieentscheidung soll die Durchführung der Behandlung grundsätzlich durch in der Anwendung von Botulinumtoxin A erfahrene Ärztinnen und Ärzte mit geeigneter Qualifikation und Fachkenntnis in der Behandlung und der Anwendung der erforderlichen Ausstattung erfolgen.

Vor der Anwendung von Botulinumtoxin A sollten

Position A	Position B
alle anderen im Einzelfall zweckmäßigen und wirtschaftlichen für den Patienten in Frage kommende prophylaktische Maßnahmen sorgfältig durchgeführt werden.	mindestens 2 medikamentöse Therapien aus verschiedenen wirtschaftlichen Wirkstoffgruppen eingesetzt werden.

Dies beinhaltet:

- ein langsames Aufdosieren der Medikamente und
- eine ausreichend lange Therapiedauer.

Mindestens drei Monate vor Beginn einer Prophylaxe mit Botulinumtoxin A sollte – parallel zu den prophylaktischen Maßnahmen – ein Schmerztagebuch geführt werden. Sollten weiterhin Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat fortbestehen, ist die Therapie mit Botulinumtoxin A als wirtschaftlich einzustufen.

Das Gleiche gilt bei Kontraindikationen und klinisch relevanten oder substantiellen patientenrelevanten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von anderen Arzneimitteln zur Therapie der chronischen Migräne.

Hyperhidrosis axillaris

Bei der Therapie der axillären Hyperhidrosis ist zur Objektivierung der Indikationsstellung ein standardisierter Schweißtest hilfreich. In jedem Fall ist die Feststellung einer objektivierbaren Störung erforderlich. Der Therapiewunsch allein rechtfertigt keine Indikationsstellung.

Zur Therapie der axillären Hyperhidrosis werden überwiegend lokale Verfahren eingesetzt, wie beispielsweise die Applikation topischer Antiperspirantien (u. a. Aluminiumchlorid-haltige Lösungen) oder Methoden wie eine lokale Exzision der Schweißdrüsen, thorakale Sympathektomie und die subkutane Saugkürettage der Axillen. Darüberhinaus sind auch die systemischen Anticholinergika Bornaprin und Methantheliniumbromid und zur Behandlung der Hyperhidrosis zugelassen.

Bei der Behandlung der Hyperhidrosis ergeben sich aus vergleichenden Studien lediglich Hinweise auf einen möglichen besseren therapeutischen Nutzen von Botulinumtoxin A insbesondere im Vergleich zu 20%iger Aluminiumhydrochloridlösung (AC). Langfristige Verbesserungen konnten jedoch nicht gezeigt werden.

In der Indikation Hyperhidrosis axillaris zeigten sich beim Vergleich von einmalig subkutan injiziertem Botulinumtoxin zu täglich topisch applizierter AC sowie zu Saugkürettage keine deutlichen Vorteile bei der Verträglichkeit. Randomisierte Vergleichsstudien zu Bornaprin und Methantheliniumbromid gegenüber Botulinumtoxin A wurden nicht identifiziert.

Vor einer Entscheidung für eine Therapie mit Botulinumtoxin A sollte ein Behandlungsversuch mit AC durchgeführt werden. Operative Verfahren mit dem Ziel einer dauerhaften Lösung müssen erwogen und mit den Patienten als Alternativen diskutiert werden.

☒ Kosten in ausgewählten Indikationsbereichen

Chronische Migräne

Tabelle 1: Kosten der zur prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne zugelassenen Arzneimittel sowie gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähigen Arzneimittel

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapie-kosten ⁷ in EUR	Jahrestherapie-kosten ⁷ in EUR
Botulinumtoxin A ⁸	155 Einheiten bis 195 Einheiten	9,56 ⁹	3488,23 ⁹
	alle 12 Wochen		
Metoprolol	100 mg – 200 mg (nicht retardiert) / 95 mg bzw. 100 mg – 190 mg bzw. 200 mg (retardiert)	0,14 – 0,28 0,17 – 0,19	50,26 – 100,52 63,25 – 69,97
	täglich		

⁷ Berechnungsgrundlage: größtmögliche Packungen auf Basis der Festbeträge. Tatsächliche Preise können unterhalb des Festbetrages liegen.

⁸ Botox® ist das einzige in der Indikation Migräne zugelassene Botulinumtoxin A enthaltene Fertigarzneimittel.

⁹ Berechnungsgrundlage: Botox® (Original) mit 200 Einheiten. Laut Fachinformation ist das Arzneimittel nur für den Einmal- Gebrauch bestimmt und nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

Propranolol	80 mg – 120 mg	0,38 – 0,57	139,87 – 209,80
	täglich		
Flunarizin	5 mg – 10 mg	0,16 – 0,26	59,29 ¹⁰ – 95,48 ¹⁰
	jeden 2. Tag (Erhaltungsdosis)		
	5 Tage Einnahme/ 2 Tage Pause (Erhaltungsdosis)	0,23 – 0,37	84,71 ¹⁰ – 136,41 ¹⁰
Amitriptylin	25 mg – 75 mg	0,18 – 0,32	66,69 – 115,41
	täglich (Erhaltungsdosis)		
Topiramat	50 mg	0,83	304,19
	zwei mal täglich (Erhaltungsdosis)		
Valproinsäure ¹¹	500 mg – 1500 mg	0,22 – 0,67	81,76 – 245,28
	Täglich		
Erenumab	70 mg – 140 mg	24,14 – 48,27	88.09,36 – 17.618,72
	alle 4 Wochen		

Preisstand (Lauertaxe): 1. November 2018

Dosierungen in den Aufitrierungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Hyperhidrosis axillaris

Tabelle 2: Kosten der zur Behandlung der Hyperhidrosis axillaris zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapie- kosten ¹² in EUR	Jahrestherapie- kosten ¹²
Botulinumtoxin A ¹³	100 Einheiten (50 Einheiten pro Achselhöhle)	3,63 ¹⁴	1325,96 ¹⁴
	alle 16 Wochen ¹⁵		

¹⁰ Laut Fachinformation sollte, selbst wenn die prophylaktische Weiterbehandlung erfolgreich war und gut vertragen wurde, die Behandlung spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden.

¹¹ Die pharmazeutischen Unternehmer, die für ihre Valproinsäure-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben haben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sind der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie zu entnehmen.

¹² Berechnungsgrundlage: größtmögliche Packungen auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden. Tatsächliche Preise können unterhalb des Festbetrages liegen.

¹³ Botox® ist das einzige in der Indikation Hyperhidrosis axillaris zugelassene Botulinumtoxin A enthaltene Fertigarzneimittel.

¹⁴ Berechnungsgrundlage: Botox® (Original) mit 100 Einheiten.

¹⁵ Injektionen sollten nicht häufiger als alle 16 Wochen wiederholt werden. In der Regel tritt eine klinische Besserung innerhalb der ersten Woche nach der Injektion ein. BOTOX kann wiederholt

Methantheliniumbromid ¹⁶	50 mg – 150 mg ¹⁷	0,56 – 1,69	205,57 ¹⁸ – 616,70 ¹⁸
	täglich		
Bornaprin	4 mg – 8 mg	0,22 – 0,45	81,52 ¹⁹ – 163,05 ¹⁹
	täglich		

Preisstand (Lauertaxe): 1. November 2018

Dosierungen in den Auftitrierungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

☒ Wirkungen

Botulinumtoxin A 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. Klinische Befunde manifestieren sich innerhalb von 2 - 3 Tagen. Die maximale Wirkung wird nach 5 - 6 Wochen erreicht.

Chronische Migräne

Botulinumtoxin A blockiert die Freisetzung von Neurotransmittern die mit der Schmerzentstehung im Zusammenhang stehen. Der Wirkmechanismus von BOTOX® bei der Linderung der Symptome chronischer Migräne ist jedoch bisher nicht vollständig geklärt.

Hyperhidrosis axillaris

Nach intradermaler Injektion, deren Ziel die ekkrinen Schweißdrüsen sind, hielt die Wirkung nach der ersten Injektion von 50 Einheiten pro Achsel durchschnittlich 7,5 Monate an. Bei 27,5 % der Patienten hielt die Wirkung sogar ein Jahr und länger an. Für die intradermale Injektion mit Botulinumtoxin A wurde die Wiederherstellung der sympathischen Nervenendigungen, welche die Schweißdrüsen innervieren, nicht untersucht.

Die Schweißbildung wird durch die Inhibierung der Freisetzung von Acetylcholin aus sudomotorischen Synapsen überaktiver cholinergischer Nervenfasern gehemmt. Auch dieser Effekt ist reversibel.

injiziert werden, wenn die Wirkung einer vorherigen Injektion nachlässt und der behandelnde Arzt dies für erforderlich hält.

¹⁶ Methantheliniumbromid ist zugelassen zur Behandlung persistenter exzessiver idiopathischer primärer Hyperhidrosis axillaris.

¹⁷ Die Einnahme erfolgt situationsbedingt. Bei stark gestörten täglichen Aktivitäten wird 1 Tablette im Abstand von 6 Stunden gegeben und bis zu 3 x täglich gesteigert bei Patienten, die einen täglichen Zeitraum von ca. 18 h für ihre Aktivitäten benötigen (max. 150 mg pro Tag).

¹⁸ Zur einer Anwendungsdauer von mehr als 4 Wochen liegen keine Daten vor.

¹⁹ Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Verlauf der Erkrankung und kann von einer kurzfristigen Gabe (z. B. bei medikamentös bedingten extrapyramidalen Symptomen) bis zur Dauermedikation (z. B. beim Parkinson-Syndrom) reichen. Bei Hyperhidrosis kann auch eine kurzfristige, situationsbezogene Einnahme sinnvoll sein.



Wirksamkeit

Direkt vergleichende, aktiv kontrollierte Studien wurden für beide Indikationen (chronische Migräne, Hyperhidrosis axillaris) identifiziert.

Chronische Migräne

Es wurden 4 randomisierte aktiv kontrollierte Studien zur Therapie der Migräne gefunden. Zwei dieser Studien verglichen Botulinumtoxin A gegen Topiramat (Cady 2011 und Mathew 2009) und jeweils eine gegen Amitriptylin (Magalhaes 2010) beziehungsweise Valproinsäure (Blumenfeld 2008). Die Beobachtungsdauer lag in den Studien zwischen 3 (Magalhaes 2010, Cady 2011) und 9 Monaten (Mathew 2009, Blumenfeld 2008). Die Zahl der Patienten in den Behandlungsarmen mit Botulinumtoxin A betrug zwischen 29 und 35. Bis auf eine Studie (Cady 2011) wurden alle Studien monozentrisch durchgeführt. Bei einer Studie war die Verblindung unklar (Magalhaes 2010), in den anderen Studien waren Prüfer und Proband jeweils verblindet. Die Studien berichteten verschiedene Endpunkte; als patientenrelevanter Endpunkt wurde einzig die Anzahl der Migränetage in allen Studien berichtet. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Beim Headache-Impact-Test (HIT-6) zeigte sich bei Mathew 2009 und Blumenfeld 2007 im Baseline-Vergleich eine Verbesserung in beiden Armen; nur Blumenfeld berechnete den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, der nicht signifikant war. Cady 2011 und Magalhaes 2010 berichteten diesen Endpunkt nicht. Eine vergleichende Bewertung von weiteren Endpunkten war nicht möglich, da diese nur in einzelnen Studien erhoben wurden, unterschiedlich operationalisiert waren, methodische Limitationen aufwiesen oder nicht als patientenrelevant eingestuft werden. Die Fachinformation weist darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit zur Kopfschmerzprophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne (Kopfschmerzen an weniger als 15 Tagen pro Monat) oder chronischen Spannungskopfschmerzen nicht nachgewiesen sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Botulinumtoxin A bei Patienten mit arzneimittelinduzierten Kopfschmerzen (sekundäre Kopfschmerzen) wurden nicht untersucht.

Hyperhidrosis axillaris

Es wurden zwei randomisierte aktiv kontrollierte Studien zur Therapie der Hyperhidrosis axillaris gefunden. Eine Studie verglich die intradermale Injektion von Botulinumtoxin A mit der topischen Applikation von AC (Flanagan 2008), die andere Studie mit subkutaner Saugkürettage (Ibrahim 2013).

Die Beobachtungsdauer lag je nach Studie und Endpunkt bei 4 (Flanagan 2008) bzw. 24 Wochen (Ibrahim 2013). Die Anzahl der Patienten in einem Behandlungsarm betrug 25 bzw. 20. Beim Vergleich mit Saugkürettage wurde zur Botulinumtoxin A Injektion in der rechten versus linken Axilla randomisiert, und die Kürettage dann in der jeweils anderen Axilla durchgeführt. Alle Patienten erhielten also beide Behandlungen

(Ibrahim 2013). Beide Studien wurden monozentrisch durchgeführt. Eine Studie (Flangan 2008) wurde nicht verblindet, bei der anderen Studie war die Verblindung unklar (Ibrahim 2013).

Im Hinblick auf den mittleren Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) Score zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Botulinumtoxin A im Vergleich zur Saugkürettage nach 3 Monaten und nach 6 Monaten. Im Vergleich zum Baseline-Wert zeigten sich nach 3 und 6 Monaten sowohl für den Botulinumtoxin A- als auch für den Saugkürettage-Arm statistisch signifikante Vorteile. Allerdings findet sich hier keine Definition welcher Unterschied im HDSS Score als klinisch relevant zu werten ist (Ibrahim 2013). Beim Vergleich von Botulinumtoxin A zu AC zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 4. Ein signifikanter Unterschied zwischen Botulinumtoxin A und AC bei der Änderung des HDSS Scores um ≥ 2 Punkte zeigte sich nur zu Woche 4, nicht jedoch zum Studienende (Flangan 2008).

Bei der gravimetrischen Bestimmung der Reduktion der axillären Schweißbildung in mg/min zeigte sich kein Unterschied zwischen Botulinumtoxin A und Saugkürettage (Ibrahim 2013).

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Nebenwirkungen treten generell innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und sind im Allgemeinen vorübergehend. Sie können jedoch auch mehrere Monate, in seltenen Fällen noch länger andauern. [Fachinformation BOTOX®, Stand Januar 17]

Nebenwirkungen, die mit der Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernten Stellen in Zusammenhang stehen und gelegentlich tödlich verliefen wurden berichtet. Selten wurden schwerwiegende und/oder sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Weichteilödem und Dyspnoe berichtet. Bei Auftreten solcher Reaktionen dürfen keine weiteren Injektionen mit Botulinumtoxin A verabreicht werden und es ist unverzüglich eine geeignete medikamentöse Therapie, z. B. mit Epinephrin, einzuleiten. [Fachinformation BOTOX®, Stand Januar 17]

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

Theoretisch kann aufgrund des Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin A bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken (z. B. Aminoglykoside), die Wirkung verstärkt werden. [Fachinformation BOTOX®, Stand Januar 2017]

Die empfohlenen Dosierungen und Häufigkeiten der Anwendung sind nicht zu überschreiten wegen des Risikos von übersteigter Muskelschwäche, Ausbreitung des Toxins an entfernte Stellen und Bildung neutralisierender Antikörper. Unbehandelte

Patienten sollten als Initialdosis die niedrigste Wirkdosis für die jeweilige Indikation erhalten. [Fachinformation BOTOX®, Stand Januar 2017]

Im Vergleich zur Gesamtpopulation, welche mit Botulinumtoxin A behandelt wurde, hatten Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickelten, im Allgemeinen eine kürzere Ansprechdauer und erhielten infolgedessen häufigere Behandlungen. Die Bildung Botulinumtoxin A-neutralisierender Antikörper kann die Wirksamkeit einer Botulinumtoxin A-Behandlung durch Inaktivierung der biologischen Aktivität des Toxins vermindern. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass häufigere Botulinumtoxin A-Injektionen oder höhere Dosen die Inzidenz einer Antikörperbildung erhöhen können. Gegebenenfalls kann eine potentielle Antikörperbildung durch Gabe der niedrigsten Wirkdosis und Einhaltung des größtmöglichen, klinisch vertretbaren Zeitraums zwischen den Injektionen reduziert werden.

In den Publikationen zu den direkt vergleichenden aktiv kontrollierten Studien wurde die Erhebung der UEs häufig nicht ausreichend transparent dargestellt bzw. nicht vollständig berichtet, was vergleichende Aussagen erschwert.

Je nach Anwendungsgebiet bestehen darüber hinaus eine Reihe zum Teil häufig bis sehr häufig auftretender spezifischer unerwünschter Wirkungen:

Chronische Migräne

In der Indikation chronische Migräne betrug die Rate von Nebenwirkungen 26% bei der ersten Behandlung, und sank bei der zweiten Behandlung auf 11 %. Häufige indikationsspezifische Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Migräne, Fazialisparese, Ptosis, Pruritus, Exantheme, Schmerzen in Muskulatur und Bewegungsapparat, Muskelkrämpfe und – schwäche, sowie Schmerzen an der Injektionsstelle.

Das Nebenwirkungsprofil von Botulinumtoxin A in der Indikation Migräne unterschied sich teilweise deutlich von den aktiven Komparatoren Topiramate (Cady 2011 und Mathew 2009), Amitriptylin (Magalhaes 2010) und Valproinsäure (Blumenfeld 2007).

Die Anzahl von Patienten mit UEs und schwerwiegenden UEs (SUEs) insgesamt unterschied sich nicht. Abbruchraten wurden nur in drei Studien berichtet, in zwei Untersuchungen waren sie unter Botulinumtoxin A numerisch geringer (Blumenfeld 2007 Botulinumtoxin A versus Valproinsäure: 33 % versus 55 % und Mathew 2009 Botulinumtoxin A versus Topiramate: 40 % versus 50 %), in einer dritten Studie ohne wesentlichen Unterschied (Cady 2011 Botulinumtoxin A versus Topiramate: 24 % zu 26 %).

Im Vergleich zu Topiramate zeigte sich in einer der beiden relevanten Studien ein Nachteil für Botulinumtoxin A bei dem UE Übelkeit (59,1 % versus 27,3 %; $p = 0,0331$); sonst zeigten sich weder bei den UEs noch bei den Therapieabbrüchen signifikante Unterschiede. Insgesamt zeigten sich somit in den beiden Studien Cady 2011 und Mathew 2009 keine deutlichen Vor- oder Nachteile für Botulinumtoxin A gegen Topiramate.

Im Vergleich zu Valproinsäure zeigte sich bei Blumenfeld 2007 ein Vorteil bei Therapieabbrüchen aufgrund von UEs: Botulinumtoxin A versus Valproinsäure: 3,3 % versus 27,6 %, $p = 0,012$. Darüber hinaus wurden nur UEs mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation berichtet, wobei aus der Publikation nicht hervorgeht wie der Zusammenhang operationalisiert wurde.

Im Vergleich zu Amitriptylin (Magalhaes 2010) zeigten sich im Nebenwirkungsprofil teilweise deutliche Vorteile bei den UEs Gewichtszunahme, Somnolenz, Mundtrockenheit und Obstipation, dagegen Nachteile bei Schmerzen an der Einstichstelle und Ödemen. Zu Therapieabbrüchen und SUEs liegen keine Informationen vor, so dass die klinische Relevanz dieser Unterschiede im Nebenwirkungsprofil unklar bleibt.

Trotz einzelner statistisch signifikanter Vorteile lässt sich aufgrund der beschriebenen fehlenden und für die Bewertung wesentlichen Informationen zu UEs aus den Studien insgesamt keine therapeutische Überlegenheit ableiten.

Hyperhidrosis axillaris

In dieser Indikation treten sehr häufig Schmerzen an der Injektionsstelle auf. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Parästhesien, Schwitzen außerhalb der Achselhöhle, anormaler Hautgeruch, Pruritus, subkutane Knoten, Alopezie, Hitzewallungen, Schmerzen in Muskulatur und Extremitäten, Muskelschwäche, Arthropathien sowie Lokalreaktionen an der Injektionsstelle.

Nach der Anwendung von Botulinumtoxin A in Thoraxnähe wurde in Verbindung mit der Injektion über Pneumothorax berichtet. Vorsicht ist bei Injektionen in Nähe der Lunge, insbesondere in Nähe der Apices, oder in andere verletzliche anatomische Strukturen geboten.

SUEs traten in keiner der beiden Studien (Flanagan 2008 und Ibrahim 2013) auf.

Das Nebenwirkungsprofil von Botulinumtoxin A unterschied sich von dem aktiven Komparator AC. Für Botulinumtoxin A wurden grippeähnliche Symptome, Schmerzempfindlichkeit und leichte Rötungen an der Injektionsstelle berichtet, für die tägliche Applikation von AC Juckreiz, Rötungen und Brennen (Flanagan 2008). Im Vergleich Botulinumtoxin A versus topisch applizierter AC zeigte sich nach 4 Wochen ein Vorteil für Botulinumtoxin A im Vergleich zu AC bei der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse: 68,3 % dieser UEs traten in mit AC behandelten Axillen auf ($p < 0,0001$). Die klinische Relevanz dieses Unterschieds bleibt unklar.

Im Vergleich Botulinumtoxin A versus Saugkürettage wurden für den Botulinumtoxin-A-Arm keine UEs berichtet, für den Saugkürettage-Arm Hyperpigmentation der Einschnittstelle und lokale Empfindungsstörungen (Ibrahim 2013). Auch aufgrund der geringen Fallzahlen ist die Bedeutung dieser Ergebnisse unklar.“

Literatur

Blumenfeld 2008

Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008;48(2):210-220

Cady 2011

Cady, R. K., Schreiber, C. P., Porter, J. A., Blumenfeld, A. M., & Farmer, K. U. (2011). A Multi-Center Double-Blind Pilot Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(1), 21-32.

Magalhaes 2010

Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(6):463-466.

Mathew 2009

Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009;49(10):1466-1478.

Flanagan 2008

Flanagan KH, King R, Glaser DA. Botulinum toxin type a versus topical 20% aluminum chloride for the treatment of moderate to severe primary focal axillary hyperhidrosis. *J Drugs Dermatol* 2008;7(3):221-227.

Ibrahim 2013

Ibrahim O, Kakar R, Bolotin D, Nodzenski M, Disphanurat W, Pace N, et al. The comparative effectiveness of suction-curettage and onabotulinumtoxin-A injections for the treatment of primary focal axillary hyperhidrosis: a randomized control trial. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(1):88-95

BOTOX® 2017

BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten, Fachinformation des Zulassungsinhabers Allergan Pharmaceuticals Ireland. Stand: Januar 2017