

Intrathekale Baclofen (ITB)-Therapie der schweren Spastik bei Multipler Sklerose

Übersicht und praktische Empfehlungen¹

■ **Expertengruppe ITB-Therapie:** S. Beer (Rehabilitationszentrum Valens, Valens); K. Beer (Spezialarztpraxis, Wil); R. Binggeli (Inselspital, Bern); J. Blanco (Humaine Clinica, Sementina); M. Chofflon (HUG, Genf); P.-A. Despland (CHUV, Lausanne); M. Hasdemir (Lindenhofspital, Bern); A. Kaelin-Lang (Inselspital, Bern); W. Kaiser (Dr. Schlegel AG, Steinhausen); L. Kappos (Universitätsspital, Basel); C. Kätterer (Reha, Basel); B. Schurch (Universitätsklinik Balgrist, Zürich); E. Taub (Klinik im Park, Zürich); C. Vaney (Clinique Bernoise, Montana); H. Walser (Klinik Hirslanden, Zürich)

Summary

Beer S, Beer K, Binggeli R, Blanco J, Chofflon M, Despland P-A, Hasdemir M, Kaelin-Lang A, Kaiser W, Kappos L, Kätterer C, Schurch B, Taub E, Vaney C, Walser H. [Intrathecal Baclofen (ITB) therapy of severe spasticity in multiple sclerosis. An overview and practical recommendations for therapy.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2005; 156:333–42.

Spasticity is one of the most common manifestations of multiple sclerosis (MS). Although mild spasticity may confer some functional benefit, severe spasticity requires treatment as it impairs function, limits participation in everyday activities and worsens quality of life. There is good evidence for the clinical usefulness of some oral antispastic drugs in multiple sclerosis (baclofen, tizanidine, diazepam), less clear evidence for others (dantrolene, gabapentin). Many of these drugs are only moderately effective and their usefulness is limited by systemic adverse effects. Botulinum toxin is an alternative option, but only for focal spasticity (most commonly affecting the hip adductors in MS patients). Its use in more than a few muscle groups is contraindicated by limitations on total dose. Intrathecal baclofen (ITB) therapy is a useful treatment option in MS patients with generalised spastic para- or quadriplegia responding inadequately to oral antispastic drugs. Although severe spasticity in multiple sclerosis is common and intrathecal baclofen has been shown to be an effective treatment, it is rarely used at present,

perhaps, among other reasons, because many neurologists are unfamiliar with intrathecal baclofen therapy and generally wary of invasive treatments. In this paper, we discuss the current state of knowledge about intrathecal baclofen and some of its practical aspects, and give recommendations for its use established by a consensus of a multidisciplinary team of experts, based on our practical experience and further information from the literature (Medline search). In summary, in MS patients with severe spasticity intrathecal baclofen therapy effectively reduces spasticity, spasms and pain, and improves motor function and quality of life. It also often reduces the need for nursing care, lowering the cost of treatment. The first important step in intrathecal baclofen therapy is appropriate patient selection with a positive response to a trial intrathecal injection. The next steps are ITB pump implantation by an experienced surgical team and, most importantly, meticulous long-term care by physicians with ITB experience. These steps are all essential for a high responder rate, as well as the early detection and prompt treatment of complications. The total dose and dose scheduling of intrathecal baclofen are individually tailored to the characteristics of the patient's spasticity, responsiveness to intrathecal baclofen and drug toleration. In the long run, up to 45% of patients have complications of some type, but serious complications are very rare. Catheter dislocation or disconnection, or, less commonly, pump dysfunction (empty pump or empty battery), can cause an acute, potentially life-threatening baclofen withdrawal syndrome, with acutely increased spasticity, rhab-

Korrespondenz:

Dr. med. Serafin Beer
Leitender Arzt Neurologie
Rehabilitationszentrum Valens
CH-7317 Valens
e-mail: s.beer@klinik-valens.ch

1 Diese Empfehlungen stimmen mit den Richtlinien des «National Institute for Clinical Excellence» (NICE) überein [41]. Diese Arbeit wurde unterstützt durch einen «unrestricted educational grant» der Medtronic (Schweiz) AG, die auf den Inhalt des Artikels keinen Einfluss hatte.

domyolysis and hyperthermia. Baclofen overdose, on the other hand, generally results from errors in drug concentration or dosage, usually soon after the pump is refilled. It presents with muscular hypotonia, drowsiness (perhaps somnolence or coma) and epileptic fits. All patients with baclofen withdrawal syndrome or serious baclofen overdose should immediately be taken to an intensive care unit for monitoring and treatment. In general, however, intrathecal baclofen therapy is well tolerated and patient satisfaction is high. Lastly, it should be noted that antispastic treatment with intrathecal baclofen is just one component of the comprehensive management of MS patients.

Keywords: intrathecal baclofen therapy (ITB); multiple sclerosis; spasticity; systemic antispastic medication

Einführung

In der Schweiz sind schätzungsweise mehr als 8000 Patienten von Multipler Sklerose betroffen [1, 2]. Davon dürften 40–60% an spastischen Symptomen leiden [3]. In einer Untersuchung der britischen MS-Gesellschaft war Spastik (Muskelsteife und/oder Verkrampfungen) mit 74% häufiger als Muskelschwäche (69%) [4]. Spastik ist eine der Hauptursachen für Invalidität bei Multipler Sklerose [3, 5]. Neben der Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten (Schmerzen, Mobilität, Hygiene, Schlaf, Dekubitus) resultiert Spastik in erschwerten Pflegebedingungen und damit erhöhten Pflegekosten. Eine leichte Spastik, vor allem in frühen Stadien der Multiplen Sklerose, kann dem Patienten helfen. Sie gewährleistet posturale Stabilität und reduziert ataktische Bewegungsstörungen.

Ausgeprägte Spastik bedarf einer therapeutischen Intervention. Neben der Korrektur oder Behandlung von Spastik auslösenden Faktoren und physiotherapeutischen Massnahmen werden orale Antispastika in Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt [3]. Bei Versagen der oralen Therapie (ungenügendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) stehen Botulinumtoxin (Botox®, Dysport®) und intrathekales Baclofen (ITB; Lioresal®) zur Verfügung [6].

Unter ITB-Therapie versteht man die kontinuierliche, intrathekale Applikation von Baclofen durch eine subkutan implantierte Pumpe mit Katheter. Baclofen wirkt durch Bindung an GABA_B-Rezeptoren, hemmt die mono- und polysynaptische Reflexübertragung im Rückenmark und reduziert so wirksam die Spastik [6]. Da das Baclofen direkt in den *Liquor cerebrospinalis* injiziert wird, wirkt es – im Vergleich zur oralen Applikation –

schneller und zuverlässiger. Die Verabreichung von Baclofen ist durch das programmierbare Pumpensystem gut steuerbar und kann einfach an die individuellen Patientenbedürfnisse angepasst werden. Systemische Nebenwirkungen treten weniger häufig auf [7, 8]. Durch die Platzierung der Katheterspitze im unteren thorakalen Subarachnoidalraum kann die bei oraler Antispastika-Therapie häufig zu beobachtende Schwächung der Muskulatur des Rumpfes und der oberen Extremitäten in der Regel vermieden werden. Die ITB-Therapie – erstmals 1984 beschrieben [9] – findet heute ausser bei Multipler Sklerose bei zahlreichen anderen Indikationen Anwendung, so z.B. bei Rückenmarkverletzungen, zerebraler Kinderlähmung, traumatischen Hirnverletzungen, Hirnschlag, Dystonie und Stiffman-Syndrom [10]. Weltweit wurden in den letzten 20 Jahren über 50 000 intrathekale Pumpen implantiert (Mitteilung der Herstellerfirma Medtronic).

Obwohl mit den oralen Antispastika, Botulinumtoxin und der ITB-Therapie ein breites therapeutisches Armamentarium zur Verfügung steht, werden diese bei MS-Patienten trotz der Häufigkeit schwerer Spastik oft inadäquat eingesetzt und insbesondere invasive Therapieoptionen wenig genutzt. Ein Grund dürfte die mangelnde Bekanntheit bei Ärzten und Betroffenen sein. Weiter bestehen bei MS-Patienten oft grundsätzliche Bedenken gegenüber invasiven Therapien. Schliesslich kann es auch eine Rolle spielen, dass viele MS-Patienten nie einen auf Multiple Sklerose beziehungsweise Spastik spezialisierten Arzt konsultieren. Anderson et al. untersuchten die Krankengeschichten von 174 Patienten mit Multipler Sklerose. Dabei zeigte sich, dass 41% der Patienten nie einen Neurologen und 56% nie einen Rehabilitationsspezialisten aufsuchten. Ebenso wurden 32% der MS-Patienten mit Spastik nicht von einem Spastik-Spezialisten betreut [11]. In einer anderen Studie zeigten Barnes et al., dass bei mehr als 50% der MS-Patienten mit spastischen Syndromen die medikamentöse Therapie ungenügend und eine Therapie- oder Dosisanpassung notwendig war [5].

Ziel dieser Arbeit ist es, den aktuellen Wissensstand zur ITB-Therapie bei der Behandlung schwerer Spastik bei MS-Patienten aufzuarbeiten, ihren Stellenwert in einem umfassenden Behandlungskonzept spastischer Symptome bei Multipler Sklerose zu definieren und praktische Empfehlungen zur Indikationsstellung und Anwendung von ITB abzuleiten.

Methoden

Grundlage für Literaturübersicht und Entwicklung von Therapieempfehlungen bildete eine Medline-Literaturrecherche (Suchbegriffe «spasticity», «multiple sclerosis», «MS» und «intrathecal», «baclofen», «spasticity»). Nach einer ersten Durchsicht wurden alle Arbeiten weiter berücksichtigt, die sich inhaltlich mit dem Einsatz von ITB zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose und/oder der symptomatischen Behandlung von Multipler Sklerose befassten. Publikationen über Baclofen (oral oder intrathekal) in Indikationen ausserhalb der Spastikbehandlung bei MS-Patienten wurden ausgeschlossen. Arbeiten über andere Substanzen als Baclofen wurden nur im Rahmen von Übersichtsarbeiten mit einbezogen, um den Stellenwert von Baclofen im Gesamtbehandlungskonzept der Spastik bei Multipler Sklerose definieren zu können. Berücksichtigt wurden alle Arten von Publikationen, inklusive Fallberichten, Übersichtsartikeln und Originalarbeiten, pharmakoökonomischer Studien und Arbeiten zur Funktionsweise der medizinaltechnischen Geräte zur ITB-Applikation. Eine manuelle Suche nach relevanten Publikationen in den Referenzlisten der Veröffentlichungen ergänzte die Literatursuche.

Die Beurteilung der Daten erfolgte durch die Autoren als Expertengruppe ITB-Therapie, die sich aus erfahrenen ITB-Anwendern zusammensetzt. Bezüglich Evidenz wurde keine formelle Stratifikation implementiert, obwohl Resultate von prospektiven klinischen Studien sowie von Übersichtsartikeln prioritär berücksichtigt wurden. Ergänzt wurde die Evidenz aus der Literatur durch die umfangreiche praktische Erfahrung der Expertengruppe mit der ITB-Therapie. Empfehlungen wurden durch Konsens ermittelt.

Resultate und Diskussion

ITB-Therapie bei Multipler Sklerose – Ergebnisse der Literatursuche

Die beiden Läufe der Literatursuche resultierten ursprünglich in 125 Publikationen zum Thema «Spastizität bei MS» und 292 Publikationen zum Thema «intrathekale Baclofentherapie». Durch eine erste Durchsicht der Expertengruppe wurde die Anzahl Publikationen auf 28 Artikel zum Thema «Spastizität bei MS» (mehrheitlich Übersichtsartikel) und auf 41 Artikel zum Thema «intrathekale Baclofentherapie» (mehrheitlich Übersichtsartikel und klinische Studien) reduziert. Nach Ausschluss der Duplikate betrug die Anzahl

berücksichtigter Arbeiten 65, woraus schliesslich 37 Publikationen als Referenzen gewählt wurden.

Übersichtsartikel erwiesen sich als nützlich, um den Stellenwert der ITB-Therapie in den aktuellen Therapiestrategien zu erfassen. Aus klinischen Studien konnten Angaben über die Indikation, Methodik und Behandlung der ITB-Therapie abgeleitet werden. Beim Design der klinischen Studien lassen sich meistens zwei Phasen unterscheiden (Tab. 1). In der ersten Phase wird in der Regel durch einen «Akuttest» in einer Vergleichsstudie (kontrolliert [12–18] oder nicht kontrolliert [19–26]) die Wirksamkeit, die Verträglichkeit sowie die individuell optimale Dosis von intrathekal verabreichtem Baclofen bestimmt. In der zweiten Phase erhalten Patienten, die festgelegte Ansprechkriterien erfüllt haben, eine ITB-Therapie mit implantierter Pumpe; dabei wird der Outcome im Langzeitverlauf (Kohortenstudie) ermittelt.

Prinzipien der Spastiktherapie

Nicht jede Spastik muss zwingend behandelt werden; zum Beispiel kann bei Paresen der Beine die spastische Tonuserhöhung die Stehfunktionen überhaupt erst ermöglichen. Zudem ist bei MS-Patienten immer nach Spastik-auslösenden beziehungsweise -verstärkenden Faktoren (akutem Schub, Harnwegsinfekt, muskuloskelettalen Schmerzen, Druckstellen) zu suchen. Neben der Korrektur Spastik-auslösender Faktoren sollten auch physiotherapeutische Massnahmen ausgeschöpft werden. Bei der medikamentösen Behandlung erfolgt als erstes eine Monotherapie mit einem oralen Antispastikum: Baclofen (Lioresal®), Tizanidin (Sirdalud®) oder Dantrolen (Dantamacrin®). Bei Persistenz kann eine Kombination dieser oralen Antispastika versucht werden, eventuell auch in zusätzlicher Kombination mit Diazepam (Valium®) oder Gabapentin (Neurontin®). In Abbildung 1 sind die Möglichkeiten der Spastik-Behandlung bei Multipler Sklerose in einem Algorithmus zusammengestellt: Während für einige der oralen Antispastika (Baclofen, Tizanidin) eine gute Evidenz für die Wirksamkeit besteht, ist die Evidenz aufgrund der Datenlage und persönlicher Erfahrungen bei anderen (Dantrolen, Gabapentin) eher gering [3, 27–29].

Rund 30% der Patienten sprechen auf diese perorale antispastische Behandlung nicht an [30]. In diesen Fällen ist eine parenterale Therapie in Erwägung zu ziehen.

Bei fokaler Spastik ist ein Therapieversuch mit Botulinumtoxin indiziert. Seine Anwendung auf mehrere Muskelgruppen ist jedoch durch

die applizierbare Maximaldosis beschränkt. Dies ist bei Multipler Sklerose oft limitierend, da die Spastik meist beidseitig beziehungsweise generalisiert auftritt. Eine randomisierte Studie bei Patienten mit Adduktoren-Spastik ergab einen eindeutigen Nutzen [31].

Indikationsstellung der ITB-Therapie

Eine ITB-Therapie ist bei MS-Patienten mit funktionell einschränkender schwerer Para- oder Tetra-Spastik zu erwägen, die auf orale Antispastika nicht

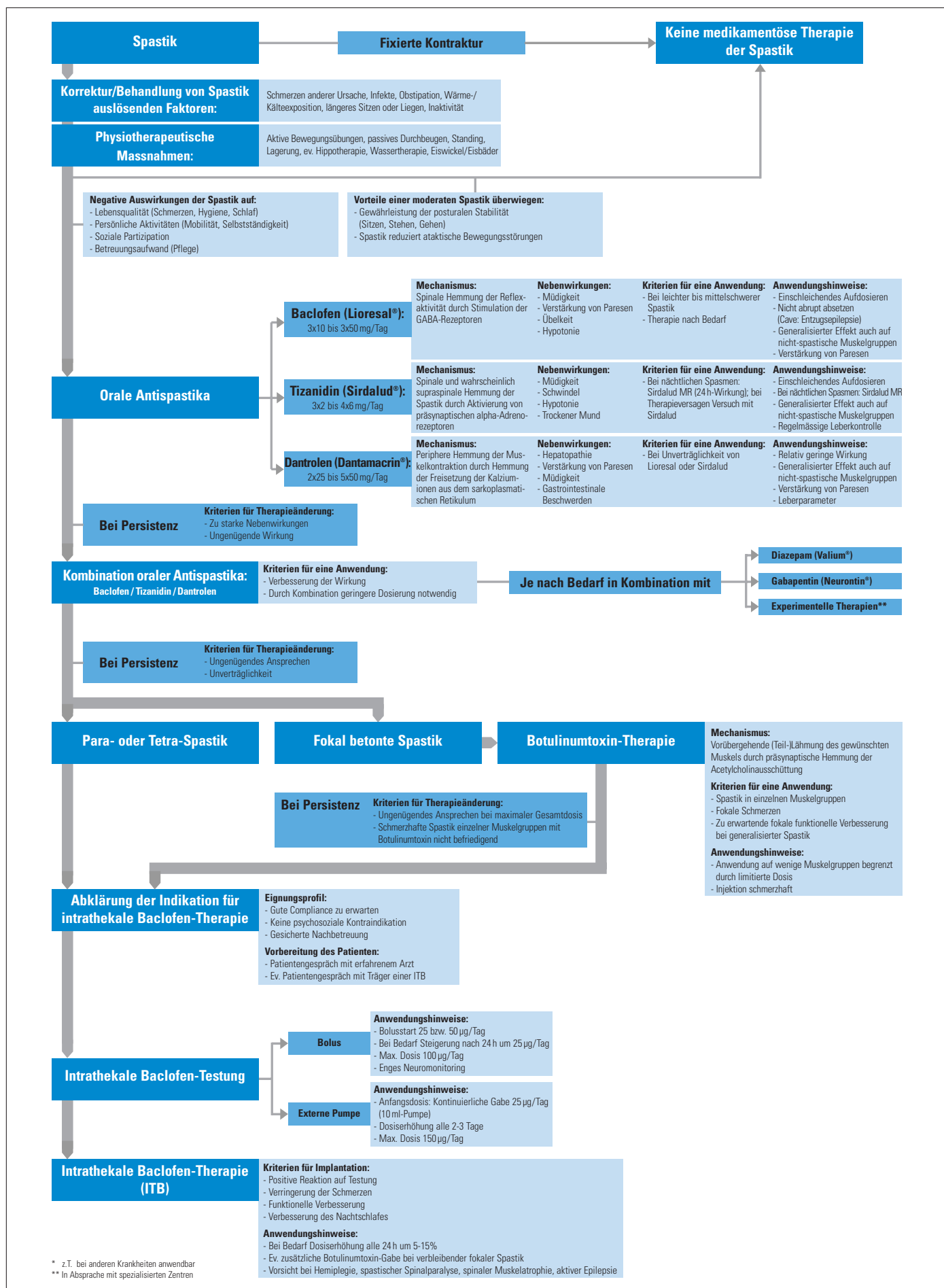
ansprechen [10, 14, 22, 23, 32]. Dabei muss ein klares Therapieziel auf Aktivitätsebene, Partizipation oder Lebensqualität festgelegt werden können. Vorbedingung für eine ITB-Therapie ist, dass keine Kontraindikationen bestehen, vom Patienten eine gute Compliance erwartet werden kann und dass eine langfristige Nachbetreuung möglich ist. Patienten mit Kontraindikationen aus pharmakologischen (Allergie auf Baclofen, cave trizyklischen Antidepressiva [Muskelhypotonie] und Antihypertensiva [arterielle Hypotonie]) oder lokalen Gründen (wie Dekubitus nahe der Implantationsstelle für Pumpe und/oder Katheter), mit psychi-

Tabelle 1 Übersicht: prospektive klinische Studien zur ITB-Therapie.

Autoren	Jahr	Studienziele	Design		
			Anzahl Studienphasen ¹	Kurzzeit (Akuttestung)	Langzeit
Ordia et al. [13]	1996	Effektivität, Sicherheit und Kosteneffizienz der ITB-Therapie	2	9 Patienten; doppelblind randomisiert und Placebo-kontrolliert; 59 Patienten ohne Kontrolle	59 Patienten; Kohortenstudie; 23 bis 70 Monate
Dressnandt und Conrad [19]	1996	Änderung der Baclofen-Dosis während einer ITB-Therapie	1	–	27 Patienten; Kohortenstudie; 61 Monate
Azouvi et al. [20]	1996	Wirksamkeit einer ITB-Therapie	1	–	18 Patienten; Kohortenstudie; 9 bis 72 Monate
Becker et al. [14]	1995	Wirksamkeit einer ITB-Therapie	2	9 Patienten; Placebo-kontrolliert	9 Patienten; Kohortenstudie; 12 Monate
Nance et al. [12]	1995	Effektivität implantierter Pumpen und Kosteneffizienz	2	7 Patienten; doppelblind und Placebo-kontrolliert	4 Patienten mit programmierbarer Pumpe, 3 Patienten mit nicht-programmierbarer Pumpe; Kohortenstudie; 24 bis 41 Monate
Patterson et al. [21]	1994	Effektivität von manuellen Pumpen	1	–	21 Patienten; Kohortenstudie; mindestens 1 Jahr
Abel und Smith [16]	1994	Effektivität von ITB zur Spastik-Behandlung	2	23 Patienten; randomisiert und kontrolliert	19 Patienten; Kohortenstudie; 2 bis 34 Monate
Coffey et al. [15]	1993	Effektivität einer ITB-Therapie	2	93 Patienten; randomisiert und kontrolliert	75 Patienten; Kohortenstudie; 5 bis 41 Monate
Penn [22]	1992	Effektivität und Wirksamkeit einer ITB-Therapie	2	66 Patienten; keine Kontrollgruppe	62 Patienten; Kohortenstudie; im Mittel 30 Monate
Saltuari et al. [24]	1992	Effektivität und Komplikationen einer ITB-Therapie	1	–	11 Patienten; Kohortenstudie; 2 Jahre
Lazorthes et al. [23]	1990	Effektivität einer ITB-Therapie; Beschreibung der Technik	2	38 Patienten; keine Kontrollgruppe	18 Patienten; Kohortenstudie; 6 bis 43 Monate
Ochs et al. [26]	1989	Wirksamkeit einer ITB-Therapie	1	–	28 Patienten; Kohortenstudie; über 2 Jahre
Penn et al. [18]	1989	Wirksamkeit einer ITB-Therapie	2	20 Patienten; randomisiert und kontrolliert	20 Patienten; Kohortenstudie; 10 bis 33 Monate
Latash et al. [25]	1989	Wirksamkeit einer ITB-Bolusinjektion	1	6 Patienten; keine Kontrollgruppe	–
Broseta et al. [17]	1989	Wirksamkeit einer ITB-Therapie (programmierbare Pumpen)	2	14 Patienten; kontrolliert	5 Patienten; Kohortenstudie; 5 Monate

¹ Studienphasen: Die meisten prospektiven klinischen Studien zur ITB-Therapie weisen zwei Phasen auf. In der ersten Phase wird vor allem die kurzfristige Wirksamkeit (Akuttest) untersucht; in der zweiten Phase der Outcome im Langzeitverlauf (Kohortenstudie). Ein Teil der Studien beschränkt sich auf eine einzige Phase, die Akuttestung oder den Langzeitverlauf.

Abbildung 1 Algorithmus: Medikamentöse Therapie der Spastik bei Multipler Sklerose*.



* z.T. bei anderen Krankheiten anwendbar
** In Absprache mit spezialisierten Zentren

Tabelle 2 Kontraindikationen der ITB-Therapie (nach Ochs und Gläser [6]).

Grad der Kontra-indikation	Kontraindikation
absolut	bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Baclofen
vorübergehend	Hautinfektionen
	Gerinnungsstörungen
	Narkoseunfähigkeit
relativ	verlangsamte Liquorzirkulation
	arterielle Hypotonie
	zerebrale Anfälle
	bulbärparalytische Symptome
	Paresen der Atemmuskulatur
	Verwirrheitszustände
	Psychosen, Schizophrenie
	M. Parkinson
	autonome Dysreflexie in der Anamnese
	zerebrovaskuläre Erkrankung
	respiratorische Insuffizienz
	Sphinkterhypertonie
	eingeschränkte Nierenfunktion
	schwere Leberfunktionsstörungen
	peptische Ulzera

schen Schwierigkeiten, Alkohol- oder Drogenproblemen, bei denen mit Komplikationen in der Follow-up-Phase zu rechnen ist, sollten ausgeschlossen werden [6]. Die möglichen Kontraindikationen sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei Eignung des Patienten sollte ein umfassendes Gespräch mit einem erfahrenen Arzt und allenfalls zusätzlich mit einem Patienten erfolgen, bei welchem bereits eine ITB-Pumpe implantiert worden ist.

Intrathekale Testung

Zur Beurteilung des möglichen Therapieeffektes erfolgt zunächst eine intrathekale Testung, entweder als Bolus (25–100 µg/Tag) mittels einer Lumbalpunktion oder als kontinuierliche Gabe (25–150 µg/Tag) über einen Spinalkatheter mit einer externen Pumpe [6]. Ziel dieser Testung ist es, die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosis von Baclofen zu ermitteln (Abb. 1). Die Wirkung nach einmaliger Bolus-Injektion hält rund 8–12 Stunden an. Das Ansprechen des Patienten auf Baclofen wird mittels «Ashworth scale», «spasm scale», systematischer Prüfung des Hoffmann-Reflexes (Verhältnis M max/H max) oder anderen geeig-

neten Assessment-Systemen untersucht [6, 23]. Zudem sollten auch mögliche funktionelle Verbesserungen festgehalten werden. Nach der Testung werden Patienten ausgeschlossen, bei denen Baclofen keine Wirkung zeigt, die überschüssig auf Baclofen reagieren (und bei denen somit «nützliche Spastik» für Gehen und Stehen verlorengeht) [23], bei denen die «Ashworth scale»-Untersuchungen keine Verbesserung um 2 Punkte (oder mehr) ergeben [22] oder bei denen die funktionellen Verbesserungen ungenügend sind [14].

Implantation des Applikationssystems

Bei positiv verlauteter intrathekaler Testung wird die Pumpe und der Katheter gemäss den Vorgaben des Herstellers implantiert [14]. Je nach Komplexität der Baclofen-Verabreichung werden einfache oder komplexere Pumpen verwendet. Es lassen sich zwei Pumpentypen unterscheiden: gasdruckgetriebene Konstantflusssysteme und steuerbare Pumpen [6]. Gasdruckgetriebene Pumpen sind durch einen unter Gasdruck stehenden, kollabierenden Reservoirbalg charakterisiert. Bei der Füllung der Pumpe expandiert das Medikamentenreservoir, womit das Treibgas komprimiert wird und auf das Medikamentenreservoir ein konstanter Druck ausgeübt wird, der die Baclofen-Abgabe auslöst. Als Flussbegrenzer für die Entleerung dient entweder eine Kapillare oder ein kalibriertes Ventil. Die Abgabedosis von Baclofen wird über die Konzentration der Baclofen-Lösung im Reservoir bestimmt. Vorteil dieser Pumpen ist, dass sie theoretisch unbegrenzt lange im Körper verbleiben können, da sie keine energieverbrauchenden aktiven Bauteile benötigen. Allerdings gibt es keine Informationen über die tatsächliche Lebensdauer solcher Pumpen [6]. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Abgabedosis durch die Flussrate vorgegeben ist und im Tagesverlauf nicht angepasst werden kann. Zudem verändert sich die Flussrate bei abnehmendem Füllungsvolumen. Im Gegensatz dazu wird Baclofen bei steuerbaren Pumpen über eine miniaturisierte Rollerpumpe mit elektrischem Antrieb abgegeben. Telemetrische Steuerelemente erlauben eine beliebige Einstellung der gewünschten Flussraten (Baclofen-Abgabe). Dies ermöglicht eine sehr flexible Gestaltung der ITB-Therapie. Die steuerbaren Pumpen weisen damit gegenüber gasdruckgetriebenen Pumpen einen grossen Vorteil auf. Ihr einziger Nachteil ist die geringere Lebensdauer. Nach 7–8 Jahren ist die Batterie der Pumpe erschöpft, und die Pumpe muss als Ganzes ausgetauscht werden [6]. In der Schweiz werden fast ausschliesslich steuerbare Pumpen verwendet:

Diese sind insbesondere auch in Anbetracht der Komplexität der Spastikbehandlung einem passiven gasdruckbetriebenen System sicherlich vorzuziehen, da dadurch eine genau kontrollierbare, flexible Baclofen-Abgabe garantiert ist. Einen Vergleich von verschiedenen Pumpen diskutieren Gardner et al. in ihrer Studie [33].

Die Implantation der Pumpe erfolgt je nach Spastik oder Wunsch des Patienten unter Lokalanästhesie oder Vollnarkose. Besonders wichtig bei der Implantation ist, dass der Katheter richtig positioniert und fixiert wird [6].

Individuelle Dosisfindung

Die wichtigste und schwierigste Phase der ITB-Therapie ist die individuelle Einstellung der optimalen Dosis, die von Patient zu Patient stark variieren kann, von 10 µg bis einigen hundert µg pro Tag. Je nach therapeutischem Ziel, Art und Grad der Spastik, dem angestrebten Therapieeffekt (totale Kontrolle der Spastik oder partielle Spastik unter Beibehaltung nützlicher Spastik, um Gehfähigkeit zu erhalten) und allenfalls auftretenden Nebenwirkungen wird die individuelle Dosis titriert [6]. Zumeist ist in den ersten Monaten, wahrscheinlich durch die Veränderung der Rezeptorempfindlichkeit bedingt, eine kontinuierliche Anpassung der Dosis erforderlich [14, 23]. Diese Phase kann bis zu 2 Jahren dauern; nachher kann die Dosis in der Regel stabil gehalten werden [22]. Dosisanpassungen sollen in kleinen Schritten (Steigerung beziehungsweise Reduktion um 10–20% der Tagesdosis) erfolgen, um abrupte Über- beziehungsweise Unterdosierungen zu vermeiden.

Langzeitbetreuung

Neben den notwendigen Dosisanpassungen und Pumpenfunktionskontrollen muss das Pumpenreservoir regelmässig aufgefüllt werden. Je nach Konzentration der Baclofen-Lösung und der benötigten Tagesdosis kann das Füllungsintervall von wenigen Wochen bis zu einigen Monaten variieren. Anlässlich der Pumpenfüllungen erfolgt gleichzeitig ein technischer und klinischer «Check-up», um die Funktionstüchtigkeit der Pumpe und die Effektivität der Baclofen-Therapie zu überprüfen und falls nötig anzupassen [6]. Die Langzeitbetreuung erfordert eine gute Organisation, um bei Bedarf die Dosis anzupassen und um mögliche Nebeneffekte und Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Wichtig ist eine ge-

samtverantwortliche Person, welche die Kontrollen und Füllungen regelt und überwacht und als Ansprechpartner für den Patienten, betreuende Angehörige und Ärzte fungiert [14, 23].

Bei etwa 5% der Patienten kann es während der Langzeitbehandlung zu einem erhöhten Dosisbedarf infolge Toleranzentwicklung kommen [34, 35]. Ein Baclofen-freies Intervall von 10 bis 14 Tagen, währenddessen Morphinsulfat ohne Konservierungsstoffe intrathekal verabreicht wird, kann der Toleranzentwicklung entgegenwirken [34, 35]. Nach diesem Intervall ist ein Ansprechen auf die Behandlung mit intrathekalem Baclofen unter Umständen wieder möglich. Die Therapie sollte dann mit der Anfangsdosis wieder aufgenommen werden. Im Anschluss muss die Dosis wieder auf eine niedrige Dosis eingestellt werden, um Zwischenfälle durch Überdosierung zu vermeiden. Dies sollte unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

Insgesamt ist die Akzeptanz der ITB-Therapie bei den Patienten hoch [7, 18].

Unter der Voraussetzung einer adäquaten Indikationsstellung und Auswahl der Patienten sowie einer engmaschigen Betreuung ist die Zufriedenheit der ITB-Patienten auch im Langzeitverlauf (zum Teil über 10 Jahre) sehr hoch: In einer neueren Studie von Patienten mit ITB-Behandlung über 5 Jahre (bis 108 Monate) waren 19 von 21 Patienten mit der ITB-Therapie sehr zufrieden und würden auch anderen Patienten eine Implantation empfehlen [36]. Nur 2 Patienten (ein Patient mit häufigen Katheterdislokationen, ein Patient mit allergischer Reaktion auf Baclofen) waren mit der ITB-Behandlung nicht zufrieden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Langzeitverlauf ist bei 10–45% der ITB-Patienten mit Komplikationen zu rechnen. Diese treten insbesondere in den ersten Monaten gehäuft auf. 40% betreffen technische Komplikationen, in 60% handelt es sich um pharmakologische Nebenwirkungen. Pharmakologische Nebenwirkungen sind in der Regel harmlos und leicht zu beheben. Die häufigsten technischen Probleme betreffen den Pumpenkatheter (insbesondere Diskonnektion, Dislokation) [14, 22, 36], bei denen das Ersetzen des Katheters unter Lokalanästhesie Abhilfe schafft. Statistisch gesehen ist eine Katheterrevision alle 10 Jahre (oder 121 Monate) zu erwarten [22]. Infektionen sind insgesamt selten [23]. Bei angepasster Dosierung sind pharmakologische Nebenwirkungen (Müdigkeit, Schwindel, Sehstörungen) in der Regel selten und leicht durch Do-

Tabelle 3 Unerwünschte Ereignisse der ITB-Therapie (nach Zahavi et al. [36]).

	Häufigkeitsverteilung (%)
pharmakologische Nebenwirkungen	60
Muskelschwäche	14
Hypotonie	3
Schläfrigkeit/Müdigkeit	11
Schwindel	3
Atemschwierigkeiten	5
Dysarthrie	5
psychiatrisch (Halluzinationen, Derealisation)	4
epileptische Anfälle	3
andere	12
technische/chirurgische Komplikationen	40
pumpenbedingt	3
katheterbedingt	23
operationsbedingt	12
andere	2

sisanpassung zu beheben [22]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Seltenere, jedoch gefährlichere Komplikationen stellen eine akzidentielle Überdosierung (Fehler bei Bolusgaben, Dosiseinstellung) beziehungsweise ein Baclofen-Entzug (Katheterdiskonnektion, leeres Pumpenreservoir/-batterie) dar. Eine Baclofen-Überdosis kann sich durch erhöhten Speichelfluss, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Muskelhypotonie, progressive Konzentrationsstörungen und Somnolenz manifestieren [15, 22]. In extremen Fällen können generalisierte Lähmungen mit Atemdepression, Koma und epileptische Anfälle auftreten [15, 22, 23]. In den meisten Fällen hilft bei der Überdosis eine Reduktion der Baclofen-Verabreichung oder das Abstellen der Pumpe und das Entleeren des Pumpen-Reservoirs.

Ein abrupter Baclofen-Entzug kann zu massiver Zunahme der Spastik, epileptischen Anfällen, Halluzinationen und einem malignen Hyperthermiesyndrom führen [37], die in Einzelfällen tödlich verlaufen können. Coffey et al. beschreiben in ihrer Studie Empfehlungen zum Baclofen-Entzug [37]: Entscheidend ist eine möglichst rasche Wiederaufnahme der ITB-Therapie, wobei überbrückend orale Antispastika und Diazepam eingesetzt werden können.

Da es sich um lebensbedrohliche Zustände handelt, muss bei massiver akzidentieller Über-

dosierung beziehungsweise schweren Baclofen-Entzugssymptomen eine intensiv-medizinische Überwachung und Behandlung erfolgen. Es ist äusserst wichtig, dass der Patient und sein Umfeld über die Komplikationen der ITB-Therapie – vor allem Überdosierung und abrupten Entzug – aufgeklärt werden und dass die Symptome rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Insgesamt sind Nebenwirkungen und Komplikationen der ITB-Therapie bei adäquater Betreuung eher selten.

Effektivität

In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose haben Beard et al. 67 Studien rezensiert, wovon 15 Studien die ITB-Therapie behandeln [3]. In allen Studien wurde ITB kontinuierlich via automatisierte Pumpen-/Kathetersysteme verabreicht, wobei die tägliche Langzeitdosis zwischen 21 bis 648 µg/Tag lag. Viele der Studien weisen nur geringe Patientenzahlen auf und statistische Aussagen fehlen. In den 3 doppelblind, randomisiert und kontrolliert durchgeführten Studien zeigte sich ein positiver Nutzen der ITB-Therapie, indem der «Ashworth score» bei behandelten Patienten generell um 2 bis 3 Punkte reduziert werden konnte. Gleichermassen wird durch die Behandlung das Auftreten von Spasmen praktisch vollkommen beseitigt [3]. Schliesslich konnte die Mobilität der Patienten verbessert, Schmerzen reduziert und die Pflegebedürftigkeit vermindert werden, womit die Selbständigkeit des Patienten erhöht wurde [3, 6, 38].

Wirtschaftlichkeit

Neben dem therapeutischen Nutzen der ITB-Therapie wurden auch wirtschaftliche Aspekte untersucht. Studien in den USA, Kanada und den Niederlanden haben die Kosteneffektivität der ITB-Therapie geprüft [3, 13, 14, 39]. In einer kanadischen Studie wurde (basierend auf einer Kostenannahme von 570 Kan. \$ pro Tag Krankenhausaufenthalt) durch Verminderung der Spitaltage im der Implantation folgenden Jahr eine Einsparung von 31 000 Kan. \$ errechnet [3, 14]. Weniger Personalbedarf für sichere Transfers (in den Rollstuhl oder in ein Bettbad) und die grössere Unabhängigkeit der Patienten (z.B. bei der persönlichen Hygiene) tragen zu zusätzlichen Kosteneinsparungen bei [14]. Aus diesen Studien zur Wirtschaftlichkeit der ITB-Therapie lässt sich ableiten, dass das Potential für Kosteneinsparungen in folgenden

Bereichen liegt: Dekubitusprophylaxe, Vermeidung orthopädischer Operationen, geringerer Bedarf an orthopädischen Hilfsmitteln (speziell konstruierte Rollstühle) und insbesondere weniger Pflegeaufwand (Personal- und Zeitaufwand) [3]. In der Schweiz ist die ITB-Therapie bei schwerer therapierefraktärer Spastik eine Pflichtleistung der Krankenkassen [40].

Schlussfolgerungen

MS-Patienten mit ausgeprägter Para- oder Tetraspastik, bei denen keine Spastik auslösenden Faktoren vorliegen und die auf einen längeren Therapieversuch mit oralen Antispastika nicht ansprechen, oder bei denen eine fokale Spastik mit Botulinumtoxin nicht kontrolliert werden kann, steht mit der ITB-Therapie eine wirksame, in der Regel gut wirksame und gut verträgliche Therapie zur Verfügung. Voraussetzung dafür ist eine korrekte Indikationsstellung, eine gut organisierte, sorgfältige Langzeitbetreuung der Pumpenträger durch erfahrene Anwender und die Einordnung dieser Therapie in ein Gesamtbehandlungskonzept der MS-Patienten.

Literatur

- 1 Groebke-Lorenz W, Balint S, Frey UP, Giger A, Haner C, Savary B, et al. Die Multiple Sklerose in der Nordwestschweiz. *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122:582–7.
- 2 Beer S, Kesselring J. Die Multiple Sklerose im Kanton Bern (CH). Eine epidemiologische Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1988;56:394–401.
- 3 Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003;7:iii, ix–x, 1–111.
- 4 UK MS Society. MS Society symptom management survey. London: UK MS Society; 1997.
- 5 Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2003;17:66–70.
- 6 Ochs G, Gläser E. Die Behandlung der schweren Spastizität: Baclofen intrathecal – Botulinumtoxin. Leitfaden für die praktische Anwendung. 2. überarb. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme; 2004. S. X, 115.
- 7 Creedon SD, Dijkers MPJM, Hinderer SR. Intrathecal baclofen for severe spasticity: a meta-analysis. *Int J Rehabil Health* 1997;17:171–85.
- 8 Grehl H, Reinhardt F. Checkliste Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2002. S. XIV, 722.
- 9 Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1984;1:1078.
- 10 Ivanhoe CB, Tilton AH, Francisco GE. Intrathecal baclofen therapy for spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001;12:923–38.
- 11 Anderson P, Roberts J. Spasticity occurring in people with multiple sclerosis: impact on health-related quality of life. Presented at MS Society Conference, 13 Nov. 2000, Harrogate, UK 2000.
- 12 Nance P, Schryvers O, Schmidt B, Dubo H, Loveridge B, Fewer D. Intrathecal baclofen therapy for adults with spinal spasticity: therapeutic efficacy and effect on hospital admissions. *Can J Neurol Sci* 1995;22:22–9.
- 13 Ordia JI, Fischer E, Adamski E, Spatz EL. Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. *J Neurosurg* 1996;85:452–7.
- 14 Becker WJ, Harris CJ, Long ML, Ablett DP, Klein GM, DeForge DA. Long-term intrathecal baclofen therapy in patients with intractable spasticity. *Can J Neurol Sci* 1995;22:208–17.
- 15 Coffey JR, Cahill D, Steers W, Park TS, Ordia J, Meythaler J, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg* 1993;78:226–32.
- 16 Abel NA, Smith RA. Intrathecal baclofen for treatment of intractable spinal spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:54–8.
- 17 Broseta J, Morales F, Garcia-March G, Sanchez-Ledesma MJ, Anaya J, Gonzalez-Darder J, et al. Use of intrathecal baclofen administered by programmable infusion pumps in resistant spasticity. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1989;46:39–45.
- 18 Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989;320:1517–21.
- 19 Dressnandt J, Conrad B. Lasting reduction of severe spasticity after ending chronic treatment with intrathecal baclofen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:168–73.
- 20 Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB, Denys P, Remy-Neris O, Bussel B. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:35–9.
- 21 Patterson V, Watt M, Byrnes D, Crowe D, Lee A. Management of severe spasticity with intrathecal baclofen delivered by a manually operated pump. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:582–5.
- 22 Penn RD. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience. *J Neurosurg* 1992;77:236–40.
- 23 Lazorthes Y, Sallerin-Caute B, Verdier JC, Bastide R, Carillo JP. Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity. *J Neurosurg* 1990;72:393–402.
- 24 Saltuari L, Kronenberg M, Marosi MJ, Kofler M, Russegger L, Rifici C, et al. Indication, efficiency and complications of intrathecal pump supported baclofen treatment in spinal spasticity. *Acta Neurol (Napoli)* 1992;14:187–94.
- 25 Latash ML, Penn RD, Corcos DM, Gottlieb GL. Short-term effects of intrathecal baclofen in spasticity. *Exp Neurol* 1989;103:165–72.
- 26 Ochs G, Struppler A, Meyerson BA, Linderth B, Gylbels J, Gardner BP, et al. Intrathecal baclofen for long-term treatment of spasticity: a multi-centre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:933–9.

- 27 Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:164–9.
- 28 Gruenthal M, Mueller M, Olson WL, Priebe MM, Sherwood AM, Olson WH. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997;35:686–9.
- 29 Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:140–75.
- 30 Beer S. Medikamentöse Therapien der Spastik bei MS. *Ars Medici* 2000;8:383–7.
- 31 Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, et al. 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* 2000;68:707–12.
- 32 Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Law C, Grabb P, Hadley MN. Continuously infused intrathecal baclofen over 12 months for spastic hypertonia in adolescents and adults with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:155–61.
- 33 Gardner B, Jamous A, Teddy P, Bergstrom E, Wang D, Ravichandran G, et al. Intrathecal baclofen – a multi-centre clinical comparison of the Medtronic Programmable, Cordis Secor and Constant Infusion Infusaid drug delivery systems. *Paraplegia* 1995;33:551–4.
- 34 Vidal J, Gregori P, Guevara D, Portell E, Valles M. Efficacy of intrathecal morphine in the treatment of baclofen tolerance in a patient on intrathecal baclofen therapy (ITB). *Spinal Cord* 2004;42:50–1.
- 35 Soni BM, Mani RM, Oo T, Vaidyanathan S. Treatment of spasticity in a spinal cord-injured patient with intrathecal morphine due to intrathecal baclofen tolerance – a case report and review of literature. *Spinal Cord* 2003;41:586–9.
- 36 Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long-term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1553–7.
- 37 Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, Graziani V, Meythaler JM, Ridgely PM, et al. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: recognition and management of a potentially life-threatening syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:735–41.
- 38 Gianino JM, York MM, Paice JA, Shott S. Quality of life: effect of reduced spasticity from intrathecal baclofen. *J Neurosci Nurs* 1998;30:47–54.
- 39 Postma TJ, Oenema D, Terpstra S, Bouma J, Kuipers-Upmeyer H, Staal MJ, et al. Cost analysis of the treatment of severe spinal spasticity with a continuous intrathecal baclofen infusion system. *Pharmacoeconomics* 1999;15:395–404.
- 40 Eidgenössisches Departement des Inneren: Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV. 2004.
- 41 National Institute for Clinical Excellence: 1.7.6 Spasticity and Spasms. Clinical Guideline 8, Multiple Sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. National Institute for Clinical Excellence, November 2003.