

W. Voss<sup>1</sup> · D. Gad<sup>2</sup> · K.-H. Mücke<sup>3</sup> · H.-J. Christen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sozialpädiatrisches Zentrum Hannover, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

<sup>2</sup> Abteilung Allgemeine Kinderheilkunde und Neuropädiatrie, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

<sup>3</sup> Abteilung Pädiatrische Intensivmedizin und Kinderanästhesie, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

# Intrathekale Baclofentherapie

## Palliativmaßnahme bei spastischen und dystonen Bewegungsstörungen

**Die Lebensqualität schwer behinderter Kinder mit spastischen und dystonen Bewegungsstörungen ist häufig durch Schmerzen, Schlafstörungen und Unruhezustände gemindert. Nicht selten liegen Ernährungsstörungen, Kontrakturen sowie Pflegehindernisse vor. Dank entscheidender Fortschritte in der pädiatrischen Neurorehabilitation (Physiotherapie, Hilfsmittel und Orthesen, orale Spasmolytika, Botulinumtoxin, orthopädische Operationen) konnte nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die Lebensqualität der Kinder mit schwersten Bewegungsstörungen in den vergangenen 20 Jahren erheblich verbessert werden.**

Das Spektrum der Maßnahmen, mit welchen sowohl die Lebenserwartung von Kindern mit schwersten Bewegungsstörungen erhöht als auch deren Lebensqualität verbessert werden können, wird erweitert durch die intrathekale Baclofentherapie, die seit den 1980er Jahren als Behandlungsoption bei schwerer Spastik und Dystonie bekannt ist, bisher jedoch vergleichsweise wenig Anwendung fand [23, 28].

Baclofen wirkt agonistisch an GABA-B-Rezeptoren und vermag, über die Stimulation des inhibitorischen Neurotransmitters GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) auf

spinaler Ebene Spastik zu mindern. Ein möglicher Effekt auf Dystonie wird seiner Wirkung auf zentrale GABA-A-Rezeptoren zugeschrieben [1].

### Bei intrathekaler Baclofenapplikation sind bis zu 1000-fach geringere Dosen effektiv

Baclofen wird nach oraler Einnahme gut resorbiert, passiert aber die Blut-Hirnschranke sehr schlecht. Bei vielen Patienten mit ausgeprägter Spastik ist die Behandlung mit oralem Baclofen unzureichend [19]. Bei Dosen von 3–5 mg/kg Körpergewicht (KG) ist mit bedeutsamen Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Verwirrtheit zu rechnen [18]. Die intrathekale Applikation von Baclofen bildet eine attraktive Alternative, da mit einer 100- bis 1000-fach geringeren Dosis hohe Liquorkonzentrationen erreicht werden und die genannten Nebenwirkungen minimiert werden können. Baclofen ist zur intrathekalen Applikation ab dem 6. Lebensjahr zugelassen [26].

Im Jahr 1984 erfolgte die Erstbeschreibung der Anwendung von intrathekalem Baclofen (ITB) bei Spastik spinaler Ursache bei Erwachsenen [28], 1985 folgte ein Bericht über ein 4-jähriges Kind mit hypoxischem Hirnschaden nach Submersionsunfall [11]. Eine Doppelblindstudie über

die Wirkung einer intrathekalen Baclofenbolusgabe bei Kindern wurde 1991 publiziert [2]. Im Jahr 2000 veröffentlichte die American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine eine systematische Analyse der Evidenz der Wirksamkeit der ITB-Behandlung der Spastik bei Zerebralparese [7]. Weitere Studien befassten sich mit Beobachtungen bei Kindern mit akuter traumatischer oder hypoxischer Hirnschädigung im Rahmen der Akutrehabilitation [18] und bei Zerebralparese [3, 8, 22, 29].

Die nachfolgende Auswertung bezieht sich darüber hinaus auch auf Kinder mit progredienten Enzephalopathien und neurodegenerativen Erkrankungen.

**Tab. 1** Alter und Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Testung

Testung	Patienten (gesamt n=51)
Alter [Jahre]	1,5–17,5 (Median 7,3)
Geschlecht [männlich/weiblich]	32/19
Gewicht [kg]	9,5–64 (Median 22,3)

**Widmung.** Herrn Dr. Hofmann gewidmet in Anerkennung seines unermesslichen Verdienstes um das Wohl behinderter Kinder. Ohne sein Engagement und seine Kompetenz wäre die vorliegende Studie nicht möglich gewesen.

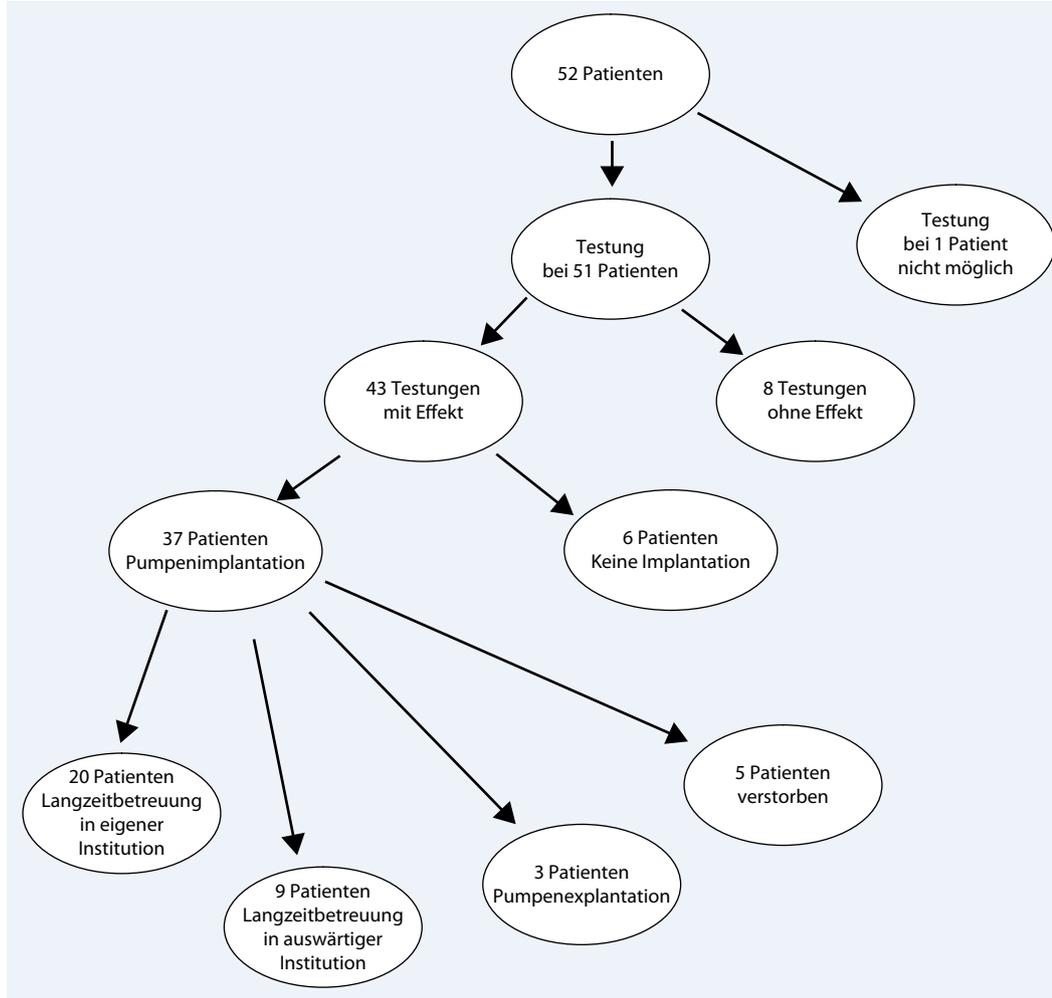


Abb. 1 ◀ Patientenkollektiv

## Methodik

### Patienten

Die Indikation für eine intrathekale Baclofentestung und mögliche Pumpenimplantation bildeten schwere Bewegungsstörungen (Tetraspastik und/oder Dystonie), systematisch quantifiziert mit dem GM-FCS („gross motor function classification system“) [27] mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität. Diese bestand in

- vegetativer Entgleisung,
- dystonen Bewegungstürmen,
- Schmerzen,
- Gelenkkontrakturbildung,
- Unruhephasen und
- daraus resultierenden Problemen bei Pflege, Transfer und Lagerung.

Weitere Eingangsvoraussetzung war der fehlende oder nicht ausreichende Wirkungsnachweis oraler Spasmolytika und einer Botulinumtoxintherapie.

Mit diesen Auswahlkriterien wurde im Zeitraum von 2001–2007 bei 52 Kindern und Jugendlichen eine intrathekale Baclofentestung in Betracht gezogen und bei 51 Kindern im Alter von 1,5–17,5 Jahren (Median 7,3 Jahre) durchgeführt (bei einer Patientin wegen ausgeprägter Skoliose war die Testung technisch nicht möglich) (▣ Abb. 1, ▣ Tab. 1).

Die individuellen Therapieziele wurden vor der Testung im Behandlungsteam (Ärzte, Physiotherapeuten, Pfleger) zusammen mit den Angehörigen/Betreuern festgelegt (▣ Tab. 2).

### Testung

Vor der Implantation einer Baclofenpumpe wurde bei jedem Patienten die Wirkung des intrathekal verabreichten Baclofens auf der Intensivstation unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter getestet. Unter Allgemeinanästhesie wurde von lumbal ein Spinalkatheter

bis auf Höhe der oberen Brustwirbelsäule (BWS) eingeführt und an der Austrittsstelle einige Zentimeter unter der Haut durchgeführt, um das Infektionsrisiko zu minimieren.

Die Testungen erfolgten mittels Dauerrinfusion einer Baclofenlösung. Die Dosis variierte initial zwischen 50 und 100 µg/Tag und wurde bei täglicher Evaluation des Patienten entsprechend Effekt und Nebenwirkung bis maximal 2000 µg/Tag gesteigert. Zur Beurteilung der Therapieziele erfolgten vor und während der Testung physiotherapeutische Befunderhebungen inklusive Videodokumentation.

Ein negatives Testergebnis lag vor, wenn Nebenwirkungen den Nutzen der ITB-Behandlung überstiegen oder die Wirkung auf die Spastik oder Dystonie ausblieb. Als maximaler Zeitraum für den Verbleib des Katheters wurden 21 Tage vorgesehen. Zur Infektionsprophylaxe erhielten die Patienten während der Testung Cefotaxim i.v.

W. Voss · D. Gad · K.-H. Mücke · H.-J. Christen

### Intrathekale Baclofentherapie. Palliativmaßnahme bei spastischen und dystonen Bewegungsstörungen

#### Zusammenfassung

Nutzen und Risiken der intrathekalen Baclofentherapie (ITB-Therapie) als Palliativmaßnahme bei Kindern mit schwerster Behinderung wurden dokumentiert und bewertet, klinische Daten der Patienten, Therapieeffekte sowie Nebenwirkungen und Komplikationen wurden analysiert. Über einen Spinalkatheter mit Baclofen getestet wurden 51 Kinder mit schwerster Spastik oder Dystonie bei einem heterogenen Spektrum von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Bei 37 Patienten mit positivem Testergebnis erfolgte die Implantation einer Baclofentherapie. Bei 30 von ihnen wurden die angestrebten Therapieziele in vollem Umfang erreicht. Die Behandlung war nebenwirkungsarm, sodass Abbrüche nicht erforder-

lich wurden. Chirurgisch revisionsbedürftige Komplikationen betrafen 6 der 37 Patienten und waren überwiegend durch Funktionsstörungen des Pumpenkatheters verursacht. Die ITB-Therapie ist eine bedeutsame Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität behinderter Kinder mit schweren spastischen und dystonen Bewegungsstörungen. Eine Abstimmung mit den Angehörigen über die Therapieziele und eine vorangehende Testung dienen der optimalen Patientenselektion für diese logistisch aufwändige und invasive Therapieoption.

#### Schlüsselwörter

Baclofen · Intrathekale Baclofentherapie · Spastik · Dystonie · Palliativmedizin

### Intrathecal baclofen treatment. A palliative procedure for severe spasticity and dystonia

#### Abstract

In the present study, benefits and risks of intrathecal baclofen treatment (ITB) as a palliative therapeutic procedure for children with severe disability were assessed and evaluated. Clinical data of patients, treatment effects, adverse events, and complications were analyzed. Fifty-one children with severe spasticity or dystonia due to a heterogeneous spectrum of disorders of the central nervous system were initially tested for baclofen efficacy using a spinal catheter. In 37 children with positive testing, a baclofen pump was implanted. In 30 out of 37 patients, targets of the therapeutic intervention were completely achieved. With ITB, only a few minor adverse events were reported, which did not lead to any interruption in treatment. In six of 37 pa-

tients, surgical revision of the baclofen pump system was necessary, mostly due to catheter dysfunction. ITB is an important palliative procedure to improve quality of life in severely disabled children and adolescents with spasticity and dystonia. Prerequisites for optimal patient selection for this laborious and invasive therapeutic option include baclofen testing prior to the implantation of the pump system and the presetting of individual therapeutic targets together with the patient's caregivers.

#### Keywords

Baclofen · Intrathecal baclofen treatment · Spasticity · Dystonia · Palliative medicine

## Implantation

Bei 37 positiv getesteten Patienten (■ **Abb.1**) wurden programmierbare Turbinenpumpen implantiert. Die Operation erfolgte 4–6 Wochen nach der Testung, um das Risiko einer Infektion und eines Liquorlecks zu minimieren. Ein Silikonkatheter wurde unter Bildwandlerkontrolle von lumbal bis auf Höhe der oberen BWS vorgeschoben und anschließend vom Rücken zur im mediolateralen Bauchraum subkutan implantierten Pumpe verlegt und diese an den Faszen der Bauchmuskulatur fixiert. Zur Infektionsprophylaxe erhielten die Patienten perioperativ einmalig Cefotaxim i.v.

## Langzeitbehandlung

Von den im Zeitraum 2001 bis Ende 2007 mit einer Baclofentherapie versorgten 37 Patienten wurden 20 mit regelmäßiger Vorstellung in unserer Tagesklinik, stationär und im Sozialpädiatrischen Zentrum betreut (Beobachtungszeitraum von 2 Monaten bis zu 6 Jahren) (■ **Abb. 1**). Weitere 9 Patienten wurden in anderen Institutionen im Langzeitverlauf versorgt, in denen sie auch ihre Pumpennachfüllungen erhielten. Informationen über deren Langzeitverlauf wurden über regelmäßige Telefonkontakte mit den Eltern eingeholt.

Bei den von uns versorgten Patienten erfolgten die perkutan durchgeführten Pumpennachfüllungen im Rahmen einer tagesklinischen Vorstellung. Dabei umfassten die Auffüllintervalle einen Zeitraum von 14 Tagen bis zu 6 Monaten. Bei jeder Vorstellung wurden eine genaue Anamnese über das zwischenzeitliche Befinden des Patienten erhoben und eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt. Gegebenenfalls erfolgte eine Neuprogrammierung der Pumpe zur Optimierung des Behandlungseffektes. Bei Verdacht auf unzureichende Wirkung oder Komplikationen und Nebenwirkungen wurden die Patienten akut im Rahmen einer stationären Behandlung versorgt.

## Ergebnisse

### Kollektivübersicht

Bei 51 Patienten wurde vor der Entscheidung über eine Implantation einer Bac-

Tab. 2 Haupttherapieziele		
Ziele	Patienten (gesamt n=51)	
Behandlung von	Schmerzen	51
	Unruhe	46
	Schlafstörungen	13
	Vegetativen Krisen	6
Verbesserung von	Pflege	24
	Kontrakturprophylaxe	22
	Sitzfähigkeit	15
	Lagerung	11
	Opisthotonus	6
	Gewicht	6
	Greifen/Manipulieren	3
	Beurteilung anhand der subjektiven Einschätzung von Angehörigen/Betreuern	

Tab. 3 Häufigkeit verschiedener Grunderkrankungen im Patientenkollektiv			
Grunderkrankung	Patienten gesamt (n=51)	Patienten mit Test- effekt (n=43)	Patienten ohne Test- effekt (n=8)
<b>Zerebralparese, davon</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>4</b>
Asphyxie	5	3	2
Periventriculäre Leukomalazie (Zustand nach Frühgeburt)	4	4	0
Hirnfehlbildung	2	2	0
Unklare frühkindliche Enzephalopathie mit Epilepsie	2	2	0
Pränatale Hirnschädigung	1	1	0
Postmeningitische Enzephalopathie	3	3	0
Posttraumatische Enzephalopathie	1	0	1
ALTE	1	1	0
Unklare Ätiologie	4	3	1
<b>Hypoxische Hirnschädigung durch<sup>a</sup></b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>2</b>
Submersionsunfall	8	7	1
Erstickungsunfall durch Bolus	2	2	0
Stromunfall	1	0	1
Narkosezwischenfall	1	1	0
Hämolytisch-urämisches Syndrom	1	1	0
Status epilepticus	2	2	0
<b>Stoffwechselerkrankungen, davon</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
Metachromatische Leukodystrophie	3	3	0
Krabbe-Leukodystrophie	1	1	0
Pelizaeus-Merzbacher-Leukodystrophie	1	1	0
Zitrullinämie	1	1	0
Mukopolysaccharidose Sanfilippo	1	0	1
<b>Infektiöse ZNS-Erkrankung (&gt;2 Jahre)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Dystone Syndrome</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
„neurodegeneration with brain iron accumulation“	1	1	0
Hereditäre Dystonie unklarer Genese	2	1	1
<b>Hirntumor</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
ALTE, „apparent life threatening event“; ZNS zentrales Nervensystem <sup>a</sup> Im Rahmen der Frührehabilitation 9/15 Patienten			

lofenpumpe eine intrathekale Testung durchgeführt. Ein positiver Testeffekt war bei 43 von 51 Patienten zu verzeichnen (■ Abb. 1), sodass bei ihnen die Indika-

tion für eine Pumpenimplantation gestellt wurde. Bei 6 dieser 43 Patienten wurde seitens der Eltern oder anderer betreuender Ärzte die Entscheidung für diese Maß-

nahme revidiert. Somit erhielten schließlich 37 Patienten eine intrathekale Baclofentherapie. Für die Langzeitbeurteilung deren Effektes (Beobachtungszeitraum 1–72 Monate, Median 25 Monate) konnten 29 Patienten einbezogen werden. Von den mit Baclofenpumpe versorgten Patienten verstarben zwischenzeitlich 5 ohne ersichtlichen Zusammenhang mit dieser Behandlungsmaßnahme. Bei 3 Patienten wurde die Pumpe explantiert.

Das Alter der 51 getesteten Patienten variierte zwischen 1,5 und 17,5 Jahren, ihr Gewicht betrug minimal 9,5 kg und maximal 64 kg (■ Tab. 1).

Die häufigsten Grunderkrankungen (■ Tab. 3) waren Zerebralparesen (23/51 Patienten), gefolgt von hypoxischen Hirnschädigungen, meist im Rahmen von Unfällen im Kleinkindalter (15/51 Patienten). An neurometabolischen Erkrankungen litten 7 Patienten.

Die Tetraspastik bildete bei der Mehrzahl der Patienten das dominierende neurologische Symptom, bei 11/51 Patienten bestand eine gemischte dyskinetisch-spastische Symptomatik (■ Tab. 4). Unter einer reinen Dystonie litten 3 Patienten. Der Schweregrad der Bewegungsstörung nach GMFCS entsprach mit einer Ausnahme (Stufe IV) der höchsten Stufe V. Die ausgeprägte Spastizität hatte bei 46/51 Patienten zu Kontrakturen und bei 37/51 Patienten zu einer Wirbelsäulenskoliose geführt (■ Tab. 5). Eine behandlungsbedürftige Epilepsie hatten 31/51 Patienten, über ein Gastrostoma ernährt wurden 40/51 Patienten.

## Testung

Hierzu wurden Dosen von 37–2000 µg/Tag verabreicht. Die Testungen dauerten inklusive Vor- und Nachbeobachtungsphase zwischen 7 und 24 Tagen (Median 16 Tage). Die Verweildauer des intraspinalen Katheters variierte zwischen 5 und 21 Tagen (Median 14 Tage). Leichtere Nebenwirkungen, wie vorübergehende Müdigkeit sowie Verstärkung der Obstipation und Blasenentleerungsstörungen (ohne die Notwendigkeit einer Katheterisierung), standen im Vordergrund und traten bei fast allen getesteten Patienten auf. In Einzelfällen wurden bedeutsame Vigilanz-, Atemregulations- und Herz-Kreis-

lauf-Störungen beobachtet, die durch intensivmedizinische Maßnahmen rasch und effektiv beherrschbar waren.

Nach Absetzen des intrathekalen Baclofens und Entfernung des Testkatheters wurden die Patienten mindestens 72 h überwacht. Ein Baclofenzug mit Symptomen der vegetativen Dysregulation (wie Hyperthermie, Tachykardie und arterielle Hypotonie) musste bei 14/51 Patienten behandelt werden. Nach einer katheterassozierten Enterokokkenmeningitis bei einem Patienten mit bledem Verlauf erhielten alle nachfolgenden Patienten während der Testung Cefotaxim. Bei den 28 danach getesteten Patienten traten keine Infektionen mehr auf.

### Bei 43/51 Patienten war der Testeffekt positiv.

Dies äußerte sich nicht nur in einer effektiven Minderung der Spastik, sondern auch in frühzeitig zu beobachtenden Verbesserungen der Lebensqualität, erkennbar an einer Minderung der Schmerzen und Unruhezustände, einer Kupierung der vegetativen Krisen und einer Verbesserung der Pflegemöglichkeiten. Besonders hervorzuheben ist der Effekt bei Patienten mit dem äußerst quälenden Symptom eines Opisthotonus (n=7), der in allen Fällen auf diese Weise wirksam behandelt werden konnte. Bei 8/51 Patienten bestand keine bedeutsame Minderung des Muskeltonus, zudem waren gravierende dosisabhängige Nebenwirkungen des Baclofens zu verzeichnen, sodass eine Pumpenimplantation nicht in Frage kam.

### Pumpenimplantation

Sie erfolgte bei allen 37/51 Patienten unter Verwendung von programmierbaren batteriebetriebenen Turbinenpumpen. Der jüngste Patient war 18 Monate alt mit einem Gewicht von 9,5 kg. Postoperativ verblieben die Patienten für 3–5 Tage zur ersten Einstellung der Pumpe auf der Intensivstation. Die weitere Optimierung der Pumpeneinstellung konnte auf einer Normalstation erfolgen. Die stationäre Behandlungsdauer im Rahmen der Baclofenpumpenimplantation betrug 8–23 Tage.

**Tab. 4 Neurologische Symptomatik im Patientenkollektiv**

Neurologische Symptomatik	Patienten gesamt (n=51)	Patienten mit Testeffekt (n=43)	Patienten ohne Testeffekt (n=8)
Tetraspastik	36	31	5
Dystonie	3	2	1
Gemischt dyskinetisch-spastisches Syndrom	11	9	2

Bis auf einen implantierten Patienten mit GMFCS Stufe IV, hatten alle einen GMFCS Stufe V

**Tab. 5 Nebendiagnosen im Patientenkollektiv**

Nebendiagnose	Patienten gesamt (n=51)	Patienten mit Testeffekt (n=43)	Patienten ohne Testeffekt (n=8)
Epilepsie	31	25	6
Kontrakturen	46	40	6
Skoliose	37	31	6
Gastrostoma bei ausgeprägter Schluckstörung	40	33	7

**Tab. 6 Beurteilung der ITB-Wirkung<sup>a</sup>**

Wirkung: Therapieziel	Patienten (gesamt n=37)
Erreicht	30
Teilweise erreicht	3
Nicht erreicht	4

ITB intrathekales Baclofen  
<sup>a</sup>Anhand der subjektiven Einschätzung von Angehörigen/Betreuern und Behandlungsteam

### Baclofendosis

Die optimalen Baclofendosen lagen zwischen 45 und 1800 µg/Tag (■ **Abb. 2**). Patienten mit einer Dystonie benötigten in der Regel höhere Dosierungen. Einige Patienten profitierten von einer im Tagesverlauf variablen Baclofendosis (■ **Abb. 3**). Vereinzelt kam es vor, dass die benötigte Baclofendosis nach der Implantation zunächst niedriger war als bei der Testung. Weder die Ausgangsdosierung noch die im Verlauf erforderlichen individuellen Dosisanpassungen ließen sich durch unterschiedliches Körpergewicht oder Alter erklären (■ **Abb. 4**).

### Behandlungseffekt

Der Effekt der ITB-Therapie entsprach bei 30/37, also ungefähr 3/4 aller Patienten mit Baclofenpumpe auch im Langzeitverlauf in vollem Umfang den Erwartungen auf Grundlage der vorausgegangenen Testung, also den vorab formulierten Therapiezielen (■ **Tab. 2, 6**). Lediglich bei 4/37 Patienten wurde das Therapieziel verfehlt.

**Tab. 7 Komplikationen bei insgesamt 37 Patienten<sup>a</sup>**

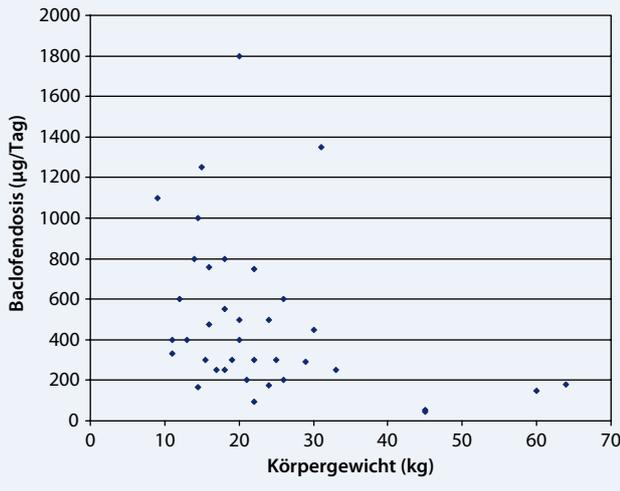
Komplikationen	Patienten (n)
Katheterdislokation/-de-konnection	3
Katheterknick	1
Pumpentorsion	1
Pumpentaschenserom	2
Pumpentascheninfektion	1
Meningitis im Zusammenhang mit Testung	1

<sup>a</sup>z. T. mehrere Komplikationen/Patient

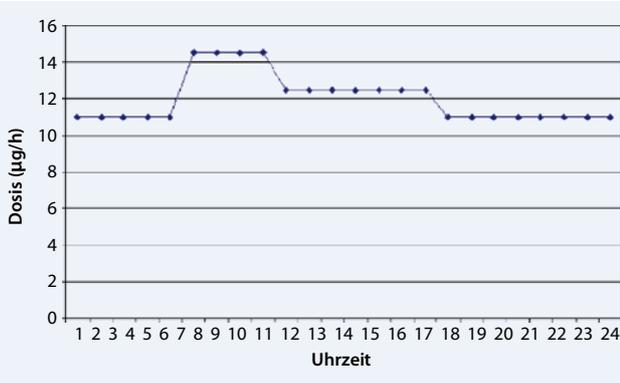
In Teilbereichen profitierten 3/37. Die Einteilung anhand der GMFCS-Klassifikation blieb bei allen Patienten gleich. Bemerkenswerterweise besserte sich die Spastizität bei 2 Patienten mit hypoxischer Hirnschädigung im Laufe einiger Monate so deutlich, dass eine Nachfüllung der Pumpe nicht mehr erfolgte bzw. diese explantiert wurde.

### Pumpenkomplikationen

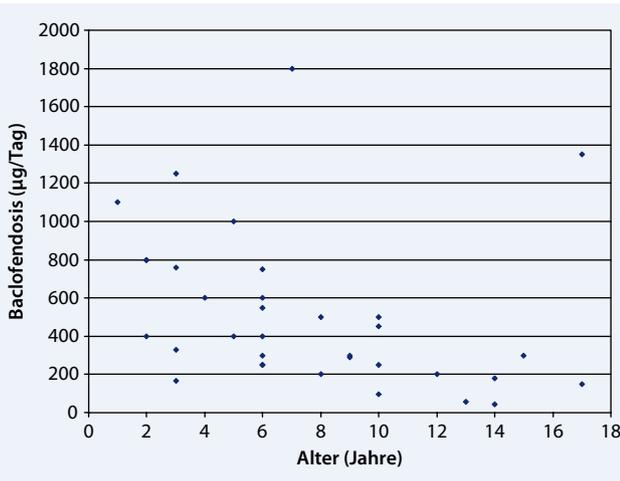
Komplikationen bezüglich Pumpe oder Katheter traten bei 6/37 Patienten auf (■ **Tab. 7**). Am häufigsten waren eine Katheterdekonnection bzw. -dislokation oder eine Katheterabknickung. Bei einem Patienten kam es zu einer Pumpentorsion. Bei 2 Patienten war ein Pumpentaschenserom zu verzeichnen. Insgesamt war bei 6/37 Patienten eine Revision mit 7 operativen Eingriffen erforderlich (■ **Tab. 8**). In diesem Zusammenhang erfolgte eine Pumpenexplantation aufgrund eines Pumpentaschenseroms mit Infektion. Ei-



**Abb. 2** ◀ Tägliche intrathekale Baclofendosis und Körpergewicht



**Abb. 3** ◀ Variable Baclofendosis im Tagesverlauf bei 12-jähriger Patientin mit metachromatischer Leukodystrophie



**Abb. 4** ◀ Tägliche intrathekale Baclofendosis und Alter

ne intrathekale Infektion war bei keinem der 37 Patienten mit Baclofenpumpe zu verzeichnen.

### Baclofennebenwirkungen

Hauptnebenwirkung der intrathekalen Baclofenlangzeittherapie war die Verstärkung einer häufig schon vorbestehenden Obstipation. Weitere Nebenwirkungen bestanden in passagerer Vigilanzminde-

rung bei Dosiserhöhung und rezidivierendem Harnverhalt (▣ Tab. 9).

### Die befürchtete Anfallsprovokation durch Baclofen trat nicht auf

Eine Anfallsprovokation als befürchtete Nebenwirkung von Baclofen wurde weder bei 25/37 antiepileptisch behandelten Patienten beobachtet noch bei jenen, die

zuvor keine epileptischen Anfälle erlitten hatten.

### Langzeitverlauf

Ein Wirkungsverlust war auch im Langzeitverlauf von bis zu 6 Jahren bei keinem Patienten zu verzeichnen, bei dem das Therapieziel in vollem Umfang erreicht worden war (30/37). Der Behandlungseffekt konnte auch bei Patienten mit progredienten neurodegenerativen Erkrankungen, wie metachromatischer Leukodystrophie, durch mehrfache Dosisanpassung erhalten werden.

Von 37 Patienten mit Baclofenpumpe verstarben 5 im Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren (▣ Tab. 10). Für ihren Tod war kein Zusammenhang mit der intrathekalen Baclofentherapie ersichtlich.

### Diskussion

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung belegt die Wirksamkeit der ITB-Therapie als Palliativmaßnahme für Kinder und Jugendliche mit schweren spastischen und dystonen Bewegungsstörungen und bestätigt somit die Ergebnisse vergleichbarer Studien [2, 5] und Übersichten [1]. Bei 3/4 der von uns mit dieser Methode behandelten Kinder wurden die zuvor im Einvernehmen mit den Eltern/Betreuern formulierten Therapieziele vollständig erreicht, mit deutlicher Verbesserung der Lebensqualität. Dieser positive Effekt war in der Regel auch über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren zu verzeichnen. Wenngleich die ITB-Therapie erst ab dem 6. Lebensjahr zugelassen ist, ist sie in Einzelfällen auch bei jüngeren Patienten als Therapieoption in Betracht zu ziehen. Der jüngste Patient, dem von uns eine Baclofenpumpe implantiert wurde, war 1,5 Jahre alt und wog 9,5 kg.

Frühere Studien über die Anwendung von ITB bei Kindern und Jugendlichen befassten sich mit der Wirksamkeit bei Zerebralparese und akut-hypoxischen oder -traumatischen Hirnsinsulten [3, 8, 18, 22, 29]. In Ergänzung zu den positiven Erfahrungen in der Literatur konnte mit den hier vorgestellten Ergebnissen die Wirksamkeit dieser Therapieoption auch bei Patienten mit progredienten neurodegenerativen Erkrankungen (u. a. Metachro-

matische Leukodystrophie, Morbus Krabbe, Zitruillinämie) belegt werden.

Die Therapieziele waren Minderung von Schmerzen, Unruhezuständen und Schlafstörungen sowie die Pflegetherapie entsprechend der Literatur [14]. Sie wurden nur bei 4 von 37 Patienten nicht erreicht, obwohl die vorangegangene Testung dies hatte erwarten lassen. Erklärungen für die Therapiemisserfolge waren nicht zu eruieren.

— **Die Dosisfindung für Baclofen muss nach den vorliegenden Erfahrungen ganz individuell erfolgen.**

Für die optimale Behandlungsdosis, die die sehr weite Spanne von 45–1800 µg/Tag umfasste, waren keine Gesetzmäßigkeiten mit Bezug auf Grunderkrankung, Alter, Gewicht oder Behandlungsdauer zu eruieren.

Die ITB-Therapie erwies sich in unseren Erfahrungen als nebenwirkungsarm. Nebenwirkungen waren niemals so ausgeprägt, dass sie zu einem Behandlungsabbruch führten. Wie auch in der Literatur berichtet [1], kam es zu vegetativen Störungen (Obstipation, Harnverhalt) und passagerer Vigilanzminderung. Exazerbation oder Neumanifestation einer Epilepsie wurden im Einklang mit Literaturberichten nicht beobachtet [6, 12]. Gravierende Nebenwirkungen wie Atemregulationsstörung oder Herz-Kreislauf-Beeinträchtigung waren nur im Rahmen der Testung in Einzelfällen zu verzeichnen.

➤ **Eine spezielle Technik der Kathetereinlage und eine antibiotische Prophylaxe mindern das Infektionsrisiko**

Im Spiegel der Literatur ist diese invasive Behandlungsmaßnahme mit vielfältigen und nicht seltenen Komplikationen behaftet, namentlich Infektionen, Liquorleck und Katheterproblemen wie Dekonnektion, Bruch oder Dislokation [1, 20]. Aus diesem Grund wird die ITB-Therapie im Unterschied zu Erwachsenen bei Kindern und Jugendlichen noch mit relativ großer Zurückhaltung angewandt (nach Auskunft der Pumpenherstellungsfirma derzeit in Deutschland etwa 100 Implantationen bei Kindern pro Jahr). Im Vergleich mit anderen Falle-

**Tab. 8 Notwendige Maßnahmen zur Behebung von Komplikationen bei 6/37 Patienten<sup>a</sup>**

Revisionen	Patienten (n)
<b>Revisionen gesamt, davon</b>	<b>6</b>
Revision der Katheter-/Pumpenlage	5
Wundrevision im Bereich der Pumpentasche	1
Pumpenexplantation wegen Pumpentaschenserom mit Infektion	1

<sup>a</sup>Bei einem Patienten erfolgten 2 Eingriffe, sodass insgesamt 7 Revisionen vorgenommen wurden

**Tab. 9 Nebenwirkungen im Rahmen der intrathekalen Baclofentherapie**

Nebenwirkungen	Patienten (gesamt n=37)
Obstipation	37
Kurzzeitige Müdigkeit nach Dosiserhöhung	11
Harnverhalt	2
Episode mit Bradyknoe und Bradykardie	1

rien [13] war in unserer Klientel eine relativ niedrige Komplikationsrate zu verzeichnen. 16% der Patienten mit implantierter Baclofenpumpe waren von Komplikationen mit chirurgischer Revisionsbedürftigkeit betroffen. Diese resultierten überwiegend aus Katheterfunktionsstörungen (z. B. Dislokation, Dekonnektion). Eine ZNS-Infektion trat nur bei einem Patienten im Rahmen der Testung auf. Zur Minimierung des Infektionsrisikos haben sich eine spezielle Technik der Kathetereinlage mit Untertunnelung bei Testung sowie die perioperative antibiotische Prophylaxe bewährt.

In der praktischen Anwendung ist die geringe therapeutische Breite des Medikaments zu beachten. Dosissteigerungen sollten insbesondere bei ambulanter Versorgung nur in sehr kleinen Schritten vorgenommen werden. Bei einer Überdosierung kommt es zu schwerer Muskelhypotonie, Schwäche, Ateminsuffizienz und Bewusstseinsstörung [9, 10]. Umgekehrt ist bei plötzlicher Unterbrechung der Medikamentenzufuhr das Risiko einer gefährlichen Entzugssymptomatik zu beachten, die sich in einem sepsisähnlichen und lebensbedrohlichen Krankheitsbild äußern kann [17, 30].

Von den 37 Kindern mit Baclofenpumpe verstarben 5 im Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren, ohne dass ein Zusammenhang mit dieser Therapie evident war. Dennoch besteht eine besondere Verantwortung in der Anwendung einer invasiven Methode, da im Todesfall Fragen nach einer möglichen Mitverursachung

**Tab. 10 Todesursachen der verstorbenen Patienten mit implantierter Baclofenpumpe**

Todesursachen	Patienten (n)
Tumorprogression	1
Verdacht auf Stoffwechselkrisse bei Zitruillinämie	1
Krankheitsprogression bei unklarer Enzephalopathie	2
Unklar	1

gestellt werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der ausführlichen und vertrauensvollen Abstimmung mit den Eltern und ihres eindeutigen Votums für diese Therapieoption. In der Literatur finden sich nur wenige Angaben zur Mortalität von Kindern und Jugendlichen mit Baclofenpumpe. Vloeberghs et al. [29] berichteten über 2 Todesfälle 1 1/2 Jahre nach Pumpenimplantation in einer Untersuchungsserie von 63 Kindern. Campbell et al. [8] beobachteten 4 Todesfälle unter 21 Kindern, ohne dass in beiden Studien kausale Zusammenhänge zur Therapie erkennbar waren.

Die Indikation für die ITB-Behandlung ergibt sich weniger aus der Grunderkrankung als vielmehr aus ihrer Symptomatik, d. h. aus der Schwere von Spastik/Dystonie, (GMFCS Stufe IV oder V), sowie durch eine gravierende Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Pflegehindernissen und Schmerzen der Kinder. Alternative Behandlungsmöglichkeiten (orale medikamentöse Therapie, Botulinumtoxin, Hilfsmittelversorgung, Physiotherapie und orthopädisch-chirurgische Intervention) sind vorab zu prüfen [15]. Anderweitig behandelbare Ursachen von schwerer Spastik/Dystonie wie gastroösophagealer Reflux, Hüftluxation oder Fraktur müssen ausgeschlossen sein.

— **Wichtige Grundlage für eine gute Compliance ist eine exakte und realistische Formulierung der Therapieziele gemeinsam mit Eltern/Betreuern.**

Für ihre Operationalisierung sind verschiedene Messinstrumente verfügbar, die die Lebensqualität der schwer behinderten Kinder qualitativ und quantitativ abbilden (Canadian Occupational Performance Measure (COPM) [4], Care and Comfort Hypertonicity Questionnaire (CCHQ) [25], Caregivers Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD) [24]). Für die vorliegende Anwendungsbeobachtung ist kritisch anzumerken, dass derartige Messinstrumente zur standardisierten Erfassung des Therapieeffektes erst im Verlauf Anwendung fanden und deshalb hier noch nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten. Nach unseren vorläufigen Erfahrungen sind die Messinstrumente COPM und CCHQ gut geeignet, um die Lebensqualität vor, während und nach der Testung und der Implantation sowie im Langzeitverlauf zu erfassen. Ferner wäre im Design zukünftiger Studien wünschenswert, detailliert den Gewichtsverlauf der Patienten und ihren Body-Mass-Index vor und unter ITB-Therapie zu dokumentieren. Positive Effekte der ITB-Therapie auf die oral-motorische Funktion und den Ernährungsstatus der Patienten wurden berichtet [5, 21].

Die intrathekale Baclofentestung vor Pumpenimplantation dient dem Nachweis von Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Behandlungsmaßnahme [1, 16]. Notwendigkeit und Nutzen der intrathekalen Baclofentestung werden in der Literatur kontrovers diskutiert [1]. Testmodalitäten umfassen einmalige Bolusgabe nach Lumbalpunktion, wiederholte Bolusgaben über einen Spinalkatheter oder kontinuierliche Applikation über einen Spinalkatheter mit sukzessiver Dosissteigerung. In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung wurde bewusst der Modus der aufwändigen Testung mit kontinuierlicher intrathekalen Baclofengabe über bis zu 14 Tage gewählt, da die Klientel überwiegend aus Kindern mit lang bestehender Spastik oder mit progredient verlaufenden Erkrankungen bestand. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass sich diese Vorgehensweise bewährt hat. So erwiesen sich auf Grundlage der Testergebnisse nur 4 von 37 Kindern als Therapieversager. Andererseits wurden 8 Patienten als Non-Responder identifiziert, denen somit die Pumpenimplantation er-

spart blieb. Neben der Präzisierung der Indikationsstellung bietet dieses Vorgehen den Vorteil, die Eltern mit dem Nutzen und den Risiken dieser Behandlungsmaßnahme vertraut zu machen und damit ihre Entscheidungsgrundlage zu festigen. Demgegenüber wird bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Schädigung des ZNS die zeitnahe Implantation im Rahmen der Frührehabilitation ohne vorherige Testung favorisiert [18].

### Die ITB-Therapie sollte in den Händen eines multidisziplinären Teams liegen

Die Anwendung der ITB-Therapie bildet auch mit Rücksicht auf die Multimorbidität der Patienten eine große logistische Herausforderung. Aus diesem Grund sollte die Durchführung dieser Palliativmaßnahme in den Händen eines multidisziplinären Teams liegen, in dem folgende Qualifikationen vertreten sind: Pädiater, Neuropädiater, Kinder-/Neurochirurg, Kinderanästhesist, Physiotherapeut. Im Sinne hoher Ergebnisqualität sollte eine hinreichend große jährliche Fallzahl bei Anwendung dieser Methodik erreicht werden, um auf dem Boden kontinuierlicher praktischer Erfahrung die Anwendungsroutinen zu optimieren (z. B. 5 Implantationen/Jahr). Bezüglich der Strukturqualität wird die Langzeitversorgung der Patienten optimal realisiert, wenn sie in einem engen räumlichen und logistischen Verbund von Sozialpädiatrischem Zentrum, vollstationärem Bereich und Tagesklinik erfolgt.

Diese Erfahrungen und Überlegungen zum Qualitätsmanagement bilden den Inhalt eines Konsensuspapiers, das im Verbund aus 5 Institutionen in Deutschland ausgearbeitet wird.

### Fazit für die Praxis

**Die Indikation für die ITB-Behandlung besteht bei gravierender Beeinträchtigung der Lebensqualität infolge schwerer Spastik oder Dystonie. Es handelt sich dabei um eine Supplementärtherapie im Verbund mit anderen Maßnahmen (orale medikamentöse Therapie, Botulinumtoxin, Hilfsmittelversorgung,**

**Physiotherapie und orthopädisch-chirurgische Intervention).**

**Wichtig ist eine exakte und realistische Formulierung der Therapieziele gemeinsam mit Eltern/Betreuern.**

**Die intrathekale Baclofentestung dient dem Nachweis von Wirksamkeit und Verträglichkeit und kann die Eltern mit Nutzen und Risiken der Behandlung vertraut machen. Bei Kindern mit akuter Schädigung des ZNS ist die zeitnahe Implantation auch ohne Testung sinnvoll.**

**Die Anwendung der ITB-Therapie stellt eine große logistische Herausforderung dar. Kritische Patientenselektion, sorgfältige Indikationsstellung, Testung, Pumpenimplantation, langfristige Nachsorge und Beherrschung von Komplikationen erfordern ein multidisziplinäres und erfahrenes Behandlungsteam.**

### Korrespondenzadresse

**Dr. W. Voss**

Sozialpädiatrisches Zentrum Hannover, Kinderkrankenhaus auf der Bult Janusz-Korcak-Allee 8, 30173 Hannover voss@hka.de

**Danksagung.** Der „Notgemeinschaft zur Unterstützung von Studenten im Lande Niedersachsen e.V.“ danken wir für die großzügige und nachhaltige Unterstützung der vorliegenden Studie. Frau Prof. Dr. Olga Kordonouri, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, sei für die redaktionelle Mitarbeit an dem Manuskript gedankt.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Herr Dr. Voss und Frau Dr. Gad wurden von der Firma Medtronic mit der Übernahme von Reisekosten für die Teilnahme an Fachtagungen unterstützt.

### Literatur

- Albright AL (2007) Intrathecal baclofen for childhood hypotonia. *Childs Nerv Syst* 23:971–979
- Albright AL, Cervi A, Singletary J (1991) Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy. *JAMA* 20(265):1418–1422
- Awaad Y, Tayem H, Munoz S et al (2003) Functional assessment following intrathecal baclofen therapy in children with spastic cerebral palsy. *J Child Neurol* 18:26–34
- Barry MJ, Albright L (1996) Use of the Canadian occupational performance measure as an outcome measure for intrathecal baclofen therapy. *Pediatr Phys Ther* 8:183–184
- Bjornson KF, McLaughlin JF, Loeser JD et al (2003) Oral motor, communication, and nutritional status of children during intrathecal baclofen therapy: a descriptive pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 84:500–506

6. Buonaguro V, Scelsa B, Curci D et al (2005) Epilepsy and intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 33:110–113
7. Butler C, Campbell S (2000) AACPD Treatment Outcomes Committee review panel: evidence of the effects of intrathecal baclofen for spastic and dystonic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 42:634–645
8. Campbell WM, Ferrel A, McLaughlin JF et al (2002) Long-term safety and efficacy of continuous intrathecal baclofen. *Dev Med Child Neurol* 44:660–665
9. Chapple D, Johnson D, Connors R (2001) Baclofen overdose in two siblings. *Pediatr Emerg Care* 17:110–112
10. Darbari FP, Melvin JJ, Piatt JH Jr et al (2005) Intrathecal baclofen overdose followed by withdrawal: clinical and EEG features. *Pediatr Neurol* 33:373–377
11. Dralle D, Muller H, Zierski J, Klug N (1985) Intrathecal baclofen for spasticity. *Lancet* 2:1003
12. Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB et al (2000) Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J Child Neurol* 15:71–77
13. Gooch JL, Oberg WA, Grams B et al (2003) Complications of intrathecal baclofen pump in children. *Pediatr Neurosurg* 39:1–6
14. Gooch JL, Oberg WA, Grams B et al (2004) Care giver assessment of intrathecal baclofen in children. *Dev Med Child Neurol* 46:548–552
15. Heinen F, Schröder AS, Döderlein L et al (2009) Therapiekurven-CP Motorik. *Monatsschr Kinderheilkd* 157:789–794
16. Hoving MA, Van Raak EPM, Palmans LJ et al (2007) Intrathecal baclofen in children with spastic cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study. *Dev Med Child Neurol* 49:654–659
17. Kao LW, Amin Y, Kirk MA, Turner MS (2002) Intrathecal baclofen withdrawal mimicking sepsis. *J Emerg Med* 24:423–427
18. Kluger G, Lütjen S, Granel M (2003) Die intrathekale Baclofentherapie (ITB) bei Kindern mit schwerer Spastik und/oder Dystonie: 15 Jahre Erfahrung bei 68 Patienten. *Neuropadiatr Klin Prax* 1:18–24
19. Knutsson E, Lindblom U, Martensson A (1974) Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in spastic paresis. *J Neurol Sci* 23:473–484
20. Kolanski K, Logan LR (2007) A review of the complications of ITB in patients with CP. *NeuroRehabilitation* 22:383–395
21. McCoy AA, Fox MA, Schaubel DE, Ayyangar RN (2006) Weight gain in children with hypertonia of cerebral origin receiving intrathecal baclofen therapy. *Arch Phys Med Rehabil* 87:1503–1508
22. Murphy NA, Irwin MC, Hoff C (2002) Intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy: efficacy and complications. *Arch Phys Med Rehabil* 83:1721–1725
23. Narayan RK, Loubser PG, Jankovic J et al (1991) Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology* 41:1141–1142
24. Narayanan UG, Fehlings D, Weir S et al (2006) Initial development and validation of the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD). *Dev Med Child Neurol* 48:804–812
25. Nemer MR, Blasco PA, Russman BS, O'Malley JP (2006) Validation of a care and comfort hypertonicity questionnaire. *Dev Med Child Neurol* 48:181–187
26. Novartis Pharma (2006) Lioresal intrathecal, Gebrauchsinformation und Fachinformation. Novartis Pharma, Nürnberg
27. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S et al (1997) Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39:214–223
28. Penn RD, Kroin JS (1984) Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1:1078
29. Vloeberghs M, Keetley R, Morton R (2005) Intrathecal baclofen in the management of spasticity due to cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 8:172–179
30. Zuckerbraun NS, Ferson SS, Albright AL, Vogeley E (2004) Intrathecal baclofen withdrawal: emergent recognition and management. *Pediatr Emerg Care* 20:759–764