

Afstudeeropdracht

Onderzoeksverslag Literatuurstudie

Student: Joanne Holsappel

Studentnummer: 1606809

Datum: 13-4-2015

Tutor: Jan Custers

Effecten van botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae op de mobiliteit en spasticiteit van het enkelgewricht en de kwaliteit van lopen bij kinderen met spastische cerebrale parese

Joanne H. Vermeer-Holsappel¹

¹Faculteit Gezondheidszorg, Instituut Bewegings Studies, Hogeschool Utrecht, Bolognalaan 101, Utrecht
Onderzoeksverslag afstudeeropdracht – april 2015

Samenvatting

Doelstelling: Het evalueren van de evidentie van de effectiviteit van botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae bij kinderen met pes equinus ten gevolge van spastische cerebrale parese. **Plan:** In overeenstemming met de selectie criteria werden negen studies geselecteerd en gescored volgens de Physiotherapy Evidence Database scale. Verschillen in passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie, mate van spasticiteit van de m. triceps surae en kwaliteit van lopen voor en na injectie met botuline toxine type A werden al dan niet als statistisch significante verbetering beschouwd. **Resultaten:** Elk van de studies die het effect op de passieve mobiliteit, mate van spasticiteit en/of de kwaliteit van lopen onderzocht, vond hierin een significante verbetering na injectie met botuline toxine type A. **Conclusies:** Er is sterke evidentie gevonden voor de effectiviteit van botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae bij kinderen met pes equinus ten gevolge van spastische cerebrale parese.

Trefwoorden: Botuline toxine type A, Cerebrale Parese, Pes Equinus

Abstract

Aim: To evaluate the evidence on the effectiveness of botulinum toxin type A injections in the m. triceps surae in children with spastic equinus due to spastic cerebral palsy. **Design:** Nine studies were selected according to the selection criteria and scored against the Physiotherapy Evidence Database scale. Differences in passive range of motion of the ankle dorsalflexion, extent of spasticity of the m. triceps surae and quality of walking before and after injection with botulinum toxin type A were considered whether or not as statistical significant improvement. **Results:** Each of the studies that investigated the effect on passive range of motion, extent of spasticity and/or the quality of walking, came across a significant improvement after injection with botulinum toxin type A. **Conclusions:** Strong evidence is found for the effectiveness of botulinum toxin type A injections in the m. triceps surae in children with spastic equinus due to spastic cerebral palsy.

Key Words: Botulinum toxin type A, Cerebral Palsy, Spastic Equinus

Inleiding

Cerebrale parese (CP), ook wel infantiele encefalopathie genoemd, heeft een prevalentie van 33.500 in Nederland (Centrum voor consultatie en expertise, 2014). De incidentie voor de Nederlandse populatie is rond de 2 per 1000 levend geboren kinderen (Wichers, Odding, Stam, & Nieuwenhuizen, 2005).

Bij kinderen met CP zijn de hersenen voor de eerste verjaardag beschadigd door een niet-progressief pathologisch proces. Dit klinisch syndroom wordt gekenmerkt door persisterende houdings- of bewegingsstoornissen welke beperkingen in activiteiten tot gevolg hebben (Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, 2006). Naast motorische stoornissen, kunnen kinderen met CP een zeer variabel patroon van neurologische disfuncties vertonen, zoals groeistoornissen, voedingsproblemen, epilepsie en cognitieve functiestoornissen (Becher & van der Sluijs, 2003). Vaak gaat CP daarnaast gepaard met stoornissen

in sensoriek, communicatie, perceptie (zoals visus- en gehoorstoornissen) en/of gedrag (Bax et al., 2005).

Bij CP kan onderscheid worden gemaakt tussen atactische, dyskinetische en spastische CP.

Atactische CP wordt gekenmerkt door abnormale houding en/of beweging in combinatie met verlies van normale spiercoördinatie. Hierdoor worden bewegingen met abnormale kracht, ritme en precisie uitgevoerd (Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, 2006).

Dyskinetische CP kenmerkt zich daarentegen naast abnormale houding en/of beweging ook door onwillekeurige, ongecontroleerde, repeterende bewegingen, welke ook in rust kunnen optreden. Binnen dyskinetische CP wordt nog onderscheid gemaakt tussen dystone CP, waarbij hypokinesie (langzame torderende bewegingen) en hypertonie een rol spelen, en hyperkinetische CP, waarbij juist hyperkinesie (grofslagige, heftige bewegingen) en hypotonie de hoofdtoon voeren. De dystone en hyperkinetische bewegingskenmerken komen echter ook vaak

tegelijkertijd voor (Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, 2006).

Dit onderzoek richt zich op spastische CP (SCP), de grootste groep binnen CP, en laat zowel atactische als dyskinetische CP verder buiten beschouwing.

Bij kinderen met SCP, ook wel centraal motorische parese genaamd, is er sprake van spierfunctiestoornissen. Dit kunnen stoornissen in de spieractivatie zijn, maar ook stoornissen in de biomechanische eigenschappen van de spier, zoals spierstijfheid en stoornissen in spierlengte (Foran, Steinman, Barash, Chambers, & Lieber, 2005) (Becher, Harlaar, Lankhorst, & Vogelaar, 1998).

Stoornissen in spieractivatie kunnen te maken hebben met verminderde spierfunctie, dit zijn deficit symptomen. Onder de deficit symptomen vallen parese, afname van selectiviteit in beweging, toename van vermoeibaarheid en afname van behendig bewegen. Excess symptomen zijn stoornissen in spieractivatie die te maken hebben met abnormale spieractiviteit. Bij het passief bewegen kunnen de excess symptomen spasticiteit (snelheidsafhankelijke weerstand) en hypertonie (niet-snelheidsafhankelijke weerstand) optreden. Bij het actief bewegen kunnen de volgende excess symptomen onwillekeurig optreden: co-contractie, tonische rekreflex-activiteit, posturale reflexen, spiegelbewegingen en onwillekeurige synergiën (Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, 2006).

Bij SCP treedt er een verandering van biomechanische eigenschappen op. Zo zijn er stoornissen in spierstijfheid en stoornissen in spierlengte. Het verkorten van de spieren is een bekend fenomeen bij SCP. Veel kinderen met SCP voldoen aan de drie belangrijkste criteria die tot spierverskorting kunnen leiden, te weten: immobilisatie, spierzwakte en spasticiteit. De spierverskorting treedt op in de spierbuik (Fry, Gough, & Shortland, 2004). Deze spierverskorting zou verband kunnen houden met bindweefselveranderingen, maar ook met het verkorten van spiercellen; spastische spiercellen zijn namelijk korter en stugger dan niet-spastische spiercellen (Fridén & Lieber, 2003). Het verkorten van de spieren is een irreversibel proces; wanneer de spasticiteit geheel verdwijnt, blijft de spierverskorting bestaan (Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, 2006).

Het verkorten van de spieren resulteert in een afname van de range of motion (ROM), waardoor contracturen ontstaan. Zo vindt er door het verkorten van de m. triceps surae (een spiergroep bestaande uit de m. gastrocnemius en m. soleus, die via de achillespees aanhechten aan de calcaneus) een afname van de ROM van het enkelgewricht plaats; de bewegingsuitslag richting dorsaalflexie neemt af. Deze afname in ROM kan resulteren in een spitsvoet, oftewel: pes equinus. Pes equinus is een veelvoorkomend probleem bij kinderen met SCP die in staat zijn te lopen (Metaxiotis, Siebel, & Doederlein, 2002), zij lopen met een zogenoemde 'tenengang' waarbij de fase van het afwikkelen van de voet verkort is. Pes equinus is de meestvoorkomende

deformiteit bij kinderen met SCP; rond de 90% van de deformaties bij kinderen met CP bevinden zich in de enkel- en voetregio en de incidentie van pes equinus is rond de 75% (Cobeljic, Bumbasirevic, Lesic, & Bajin, 2009)

Het passief doorbewegen van gewrichten wordt veelvuldig toegepast bij kinderen met SCP waarbij contracturen optreden of dreigen op te treden. Door de gewrichten herhaaldelijk passief te bewegen of rekken, wordt gedacht dat de ROM vergroot zou worden, of langer behouden zou blijven, waardoor contractuurvorming tegen gegaan zou worden. Hiervoor ontbreekt echter wetenschappelijk bewijs. Uit onderzoek blijkt dat het doorbewegen van kinderen met SCP geen of slechts een zeer klein effect heeft op de ROM (Wiaart, Darrah, & Kembhavi, 2008) (Pin, Dyke, & Chan, 2006). Aanbevolen wordt om doorbewegen niet als een opzichzelfstaande behandeling uit te voeren (Pin et al., 2006). In de praktijk wordt dit echter nog steeds gedaan bij patiënten met SCP, met name bij kinderen.

Naast het doorbewegen zijn er nog andere interventies mogelijk bij kinderen met SCP, zoals het injecteren van botuline toxine type A in de spieren. Botuline toxine, waar ook naar wordt gerefereerd als 'BOTOX', is de meest krachtige van de biologische toxines en het kan al in zeer kleine hoeveelheden ziektes zoals botulisme veroorzaken of zelfs tot de dood leiden; een hoeveelheid van slechts 0,05 mg botuline toxine kan al dodelijk zijn (Jankovic, 2004). Naast dit schadelijke effect, heeft botuline toxine ook een therapeutische werking en kan het gebruikt worden als middel in de behandeling van spasticiteit.

Al in 1817 doet Justinus Kerner als eerste verslag van botulisme ten gevolge van voedselinfectie (Jankovic, 2004). Botulisme kan onder meer veroorzaakt worden door het eten van voeding dat besmet is met botuline toxine. In 1895 ontdekte Van Ermengem dat deze neurotoxine geproduceerd wordt door de Gram-positieve anaerobe bacterie *Clostridium botulinum* (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2012). Een Gram-positieve bacterie heeft één celmembraan en daaromheen een celwand (een peptidoglycan laag), dit in tegenstelling tot een Gram-negatieve bacterie, die twee celmembranen en geen celwand heeft. Een bacterie is anaeroob, wanneer het geen zuurstof gebruikt voor de productie van energie (Alberts et al., 2002).

Clostridium botulinum produceert verschillende typen botuline toxine, dit zijn de serotypen A, B, C-1, C-2, D, E, F en G. Deze typen botuline toxine hebben verschillende antigenen en antistoffen. De neurotoxische eigenschappen vertonen wel veel overeenkomsten; alle serotypen leiden tot slappe spierparalyse. Serotype A is commercieel beschikbaar en sinds kort serotype B ook. Over serotype A is uitgebreidere informatie bekend dan over serotype B (Matarasso, 2003).

Justinus Kerner ontdekte al in 1817 dat botuline toxine een verlamdend effect heeft op skeletspieren en

parasymptische functies en veronderstelde dat botuline toxine gebruikt zou kunnen worden als therapeutisch middel (Jankovic, 2004). Het duurde echter nog tot 1981 voordat de therapeutische mogelijkheden van dit middel bekend werden en de eerste botuline toxine injecties plaatsvonden, in oogspieren. De geïnjecteerde botuline toxine voorkomt dat acetylcholine synaptische blaasjes samensmelten met het plasmamembraan. Hierdoor wordt het vrijkomen van neurotransmitter geblokkeerd, waardoor er lokaal chemodenervatie optreedt (Jankovic, 2004). Doordat er geen neurotransmitter vrijkomt, wordt er geen zenuwimpuls meer overgedragen van motorische zenuwcellen op spiercellen, waardoor de spieractiviteit afneemt.

Na een aantal jaren verder onderzoek, werd botuline toxine type A in 1989 door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd als middel bij patiënten met strabismus (scheelzien), blepharospasme (onvrijwillig knippen en oogsluiting veroorzaakt door spasme van spieren rond het oog) en andere neurologische gezichtsstoornissen. Sinds 2000 is het gebruik van botuline toxine ook door de FDA goedgekeurd voor cosmetische ingrepen en voor de behandelingen van een grote verscheidenheid aan aandoeningen, waaronder spasticiteit bij CP (Jankovic, 2004). Bij kinderen met SCP is de m. triceps surae vaak overactief. De overactiviteit van deze spiergroep is de oorzaak van de afname van de passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie en de kwaliteit van lopen. Wanneer er botuline toxine in de m. triceps surae wordt geïnjecteerd, komt er geen neurotransmitter meer vrij en wordt de zenuwimpuls van motorische zenuwcellen niet meer overgedragen op de spiercellen. De spieractiviteit, en daarmee de spasticiteit, van de m. triceps surae zal hierdoor afnemen, waardoor de passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie en de kwaliteit van lopen mogelijk weer toenemen.

De hoofdvraag van dit onderzoek luidt: Wat is het effect van botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae bij kinderen met pes equinus ten gevolge van spastische cerebrale parese op de passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie (passieve range of motion (PROM)), de mate van spasticiteit van de m. triceps surae (Modified Ashworth Scale (MAS)) en op de kwaliteit van lopen (ganganalyse)?

Methode

Uitkomstmaat

In dit literatuuronderzoek werd het effect van botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae bij kinderen met SCP onderzocht. Het effect hiervan werd onderzocht op drie gebieden, te weten: de passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie, de spasticiteit van de m. triceps surae bij het passief bewegen van de enkel en de kwaliteit van lopen. Als uitkomstmaten werden hiervoor respectievelijk gebruikt: de PROM van het enkelgewricht richting dorsaalflexie in graden,

gemeten met een goniometer; de MAS van passieve enkelbewegingen richting dorsaal- en plantairflexie; ganganalyse uitgevoerd door verschillende computergestuurde ganganalyse systemen (zoals CDG, (Wong et al., 2004)).

Zoekstrategie

Voor het beantwoorden van de hoofdvraag van dit onderzoek, werd in de databases CINAHL en PubMed gezocht naar relevante literatuur, met name Randomized Controlled/Clinical Trials (RCT's). De combinaties van zoektermen waarmee is gezocht staan hieronder voor beide databases weergegeven.

Zoektermen CINAHL:

spastic cerebral palsy
AND botulinum toxin type A
OR BOTOX
AND pes equinus
OR m. triceps surae
OR calf muscles
OR plantar flexor muscles
AND contracture
AND range of motion
NOT stroke
NOT cva

Limiters: full text

Age: all child

Zoektermen PubMed:

spastic cerebral palsy [MeSH Terms]
AND botulinum toxin type A [MeSH Terms]
OR BOTOX
AND contracture, equinus [MeSH Terms]
AND m. triceps surae
OR calf muscles
OR plantar flexor muscles
AND range of motion [MeSH Terms]
NOT cerebrovascular stroke [MeSH Terms]
NOT cva cerebrovascular accident [MeSH Terms]

Inclusie/exclusie criteria

Literatuur is in dit onderzoek geïncludeerd wanneer de onderzochte populatie kinderen van 0 tot en met 18 jaar met SCP en pes equinus betrof en wanneer het effect van botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae op de passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie (PROM) en/of de mate van spasticiteit van de m. triceps surae (MAS) en/of de kwaliteit van lopen (ganganalyse) werd onderzocht. Omdat het gebruik van botuline toxine type A injecties voor het behandelen van spasticiteit pas sinds het jaar 2000 is toegestaan, is er niet specifiek naar literatuur uit een bepaald tijdsinterval gezocht. Verwacht wordt dat de gevonden literatuur tussen 2000 en 2014 is geschreven.

Geëxcludeerd werden artikelen die als populatie kinderen die niet kunnen lopen of volwassenen onderzoeken. Ook artikelen waarbij het effect van botuline toxine type A injecties op andere spier(groep)en dan de m. triceps surae werd onderzocht en artikelen waarbij het effect van botuline toxine type B injecties werd onderzocht, zijn geëxcludeerd. Bovendien werden artikelen geëxcludeerd die in een taal anders dan Engels,

Nederlands, Duits, Frans of Spaans geschreven zijn of artikelen waarvan de volledige tekst niet beschikbaar was.

Methodologische kwaliteit

Van de geïnccludeerde literatuur werd de methodologische kwaliteit bepaald door middel van de PEDro-score (PEDro staat voor 'Physiotherapy Evidence Database') (PEDro, 2000). De PEDro-score is een valide meetinstrument voor de methodologische kwaliteit van clinical trials (de Morton, 2009). De PEDro-score scoort een artikel op elf onderdelen, waarbij in totaal tien punten gescord kunnen worden. Een PEDro-score van 4 of meer punten is wenselijk voor de literatuur in dit literatuuronderzoek om van voldoende methodologische kwaliteit te zijn. Resultaten van geïnccludeerde literatuur met een PEDro-score van minder dan 4, werd niet meegenomen in dit literatuuronderzoek. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de PEDro-score is redelijk met een ICC van 0,56 en een 95% CI 0,47-0,65 (Maher, Sherrington, Herbert, Moseley, & Elkins, 2003).

Level of evidence

Naast de methodologische kwaliteit werd ook de level of evidence van de literatuur bepaald. Hiervoor werd de 'evidence table of internal validity' van de American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine (AACPDm) gebruikt. De AACPDm maakt onderscheid tussen vijf levels of evidence, waarbij level I (reviews en RCT's) het hoogste level of evidence is en level V (case study, report, etc.) het laagste level of evidence (Darrah, Hickman, O'Donnell, Vogtle, & Wiart, 2008). Voor literatuur in dit onderzoek is een level of evidence van I, II of III wenselijk. Resultaten van geïnccludeerde literatuur met een level of evidence van IV of V, werd niet meegenomen in dit onderzoek.

Verwerking en analyse

De gevonden data werd verwerkt en samengevat weergegeven in een tabel. De data extractie en verwerking in een tabel vond plaats volgens het format zoals geadviseerd door de AACPDm (Darrah et al., 2008). De eerste tabel geeft de PEDro-score weer. In de tweede tabel worden de kenmerken van de studies, zoals het soort onderzoek, level of evidence, het aantal en de kenmerken van de deelnemers, weergegeven. De laatste tabel bevat de onderzoeksresultaten. Hierin worden de (controle)interventies beschreven, de gebruikte uitkomstmaten en meetinstrumenten, de resultaten van het onderzoek en de gebruikte statistiek.

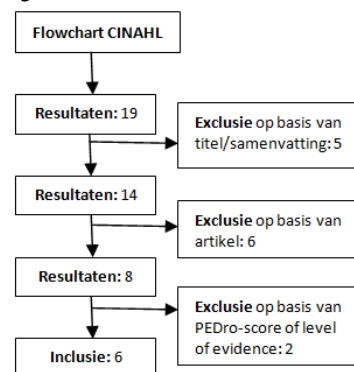
Resultaten

Zoekstrategie

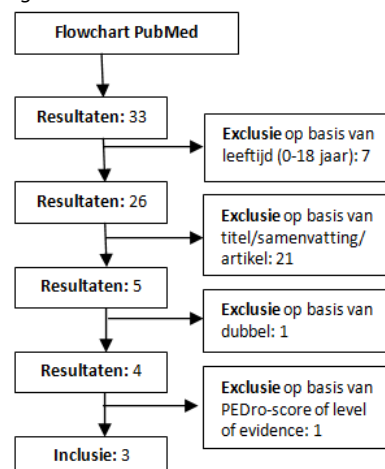
De zoekstrategieën in CINAHL en PubMed leverden in eerste instantie in totaal 45 resultaten op. In figuur 1 en 2 zijn de flowcharts van de zoekstrategieën in respectievelijk CINAHL en PubMed weergegeven. Na exclusie van artikelen op basis van leeftijd van de deelnemers, de titel, samenvatting of het gehele artikel, bleven er 13 resultaten over. Één van de artikelen kwam

bij zowel de resultaten van de zoekstrategie in CINAHL als die in PubMed naar voren en was hierdoor dubbel. In totaal waren er dus 12 artikelen gevonden. Van deze 12 studies werd de methodologische kwaliteit met behulp van de PEDro-score bepaald. Bovendien werd de level of evidence bepaald met behulp van de 'evidence table of internal validity' van de AACPDm. In totaal waren er drie studies met een PEDro-score lager dan 4 en/of een level of evidence van IV of V. Deze drie studies werden alsnog geëxcludeerd uit dit literatuuronderzoek. In totaal leverden beide zoekstrategieën negen relevante artikelen op. De geïnccludeerde literatuur is geschreven tussen 2004 en 2011.

Figuur 1: Flowchart CINAHL



Figuur 2: Flowchart PubMed



Methodologische kwaliteit

De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde literatuur werd bepaald door middel van de PEDro-score. In tabel 1 zijn de scores van elk van de negen artikelen op de verschillende onderdelen van de PEDro-score weergegeven. De totaalscores variëren van vier tot tien punten, de gemiddelde PEDro-score van de negen artikelen is 6,7.

Tabel 1: PEDro-score van geïncludeerde literatuur

Studie	In- en exclusie-criteria duidelijk beschreven	Patiënten random toegewezen aan groepen	Blinderings procedure van randomisatie gewaarborgd	Vergelijkbare prognostische indicatoren groepen	Patiënten geblindeerd	Therapeuten geblindeerd	Beoordeelaars geblindeerd	Follow-up bij minstens 85% patiënten voor ten minste 1 uitkomstmaat	Intention to treat analyse of alle patiënten ontvingen de behandeling	Statistische vergelijkbaarheid tussen groepen van 1 primaire uitkomstmaat	Puntschattingen en spreidingsmaten van minstens 1 primaire uitkomstmaat	PEDro score
(Wong et al., 2004)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	4
(Sättilä et al., 2005)	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	7
(Kang, Bang, & Jung, 2007)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	4
(Sättilä et al., 2008)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
(Hu, Liu, Chien, & Chen, 2009)	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	8
(Lee, Sung, Yoo, Park, & Park, 2009)	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	8
(Xu, Yan, & Mai, 2009)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
(Kwon, Hwang, & Kim, 2010)	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	5
(Kim et al., 2011)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10

Tabel 2: Samenvatting van onderzoekskenmerken

Studie	Soort studie	Level of evidence	Deelnemers (in-/exclusie)	Aantal deelnemers totaal	Aantal deelnemers therapiegroep	Aantal deelnemers controlegroep	Leeftijd deelnemers (jaren)
(Wong et al., 2004)	Cohort study	III	lopende kinderen met SCP, spasticiteit in beide benen, MAS 2 of 3, <3 spiergroepen voor injectie, geen significant beenlengteverschil, geen C, geen O.	27 (19j, 8m)	16 (11j, 5m)	11 (8j, 3m)	range: 3-7
(Sättilä et al., 2005)	RT	II	lopende kinderen met CP met dynamische pes equinus, leeftijd <7 jaar, 6 maanden geen serial casting of BTX-A behandeling ondergaan, geen O.	19 (13 j, 6 m)	9 (6j, 3m)	10 (7j, 3m)	range: 1,5 - 7
(Kang et al., 2007)	Cohort study	III	lopende kinderen met SCP met dynamische pes equinus, geen ernstige spasticiteit hamstrings, geen C, geen O.	18	7	11	gem.: 3,8, range: 1,3-10
(Sättilä et al., 2008)	RT	II	lopende kinderen met CP met dynamische pes equinus, leeftijd <12 jaar, 6 maanden geen serial casting of BTX-A behandeling ondergaan, geen O.	17 (25 benen)	9 (13 benen)	8 (12 benen)	range: 1,8-9,4
(Hu et al., 2009)	Single-blind RCT	II	kinderen met CP, MAS m. gastrocnemius 2 of 3, leeftijd 2-8 jaar, geen eerdere behandeling met BTX-A injecties, geen C, geen O, geen A.	23 (46 benen)	23, van elk kind 1 been (random)	23 (van elk kind het andere been)	gem: 4,6, SD: ±1,6
(Lee et al., 2009)	RCT	II	lopende kinderen met CP, onvoldoende plantairflexie enkel tijdens lopen, geen andere ziekte die het looppatroon kan beïnvloeden, geen C, geen O, geen A.	38 (19j, 19m)	19 (11j, 8m)	19 (8j, 11m)	gem.: 3,80, SD: ±1,61
(Xu et al., 2009)	RCT	II	lopende kinderen met SCP, leeftijd 2-10 jaar, MAS enkel plantairflexoren ≥2, geen spasticiteit andere spier(groep)en onderste extremiteit MAS≥2, geen O, geen A.	65 (44j, 21m)	Groep 1: 23 (16j, 7m). Groep 2: 22 (15j, 7m)	20 (13j, 7m)	gem.: 4,6, SD: ±1,2
(Kwon et al., 2010)	Pseudo RCT	II	lopende kinderen met CP, pes equinus, leeftijd onder 7 jaar, GMFCS tot level III, geen serial casting of BTX-A 6 maanden voorafgaand aan onderzoek, geen O.	30 (14j, 16m)	14 (8j, 6m). 23 benen (5 uni-, 9 bilateraal).	16 (6j, 10m), 24 benen (8 uni-, 8 bilateraal).	gem.: 4,0, SD: ±1,6, range: 1,5-7,7
(Kim et al., 2011)	RCT	I	kinderen met CP, leeftijd 2-10 jaar, GMFCS level I, II of III, lopend met tenengang t.g.v. spasticiteit kuitmusculatuur, geen anafylactische reactie na BTX-A injectie gehad, geen bloedingstoornis, geen ernstige athetose, geen C, geen O, geen A.	119 (76j, 43m)	60 (40j, 20m)	59 (36j, 23m)	gem.: 4,3, SD: ±2,1

Afkortingen: Geen A = geen anti-spasticiteit medicatie gebruikt; Geen C = geen gefixeerde enkelcontractuur; Geen O = geen orthopedische operaties aan de onderste extremiteit ondergaan; j = jongens; m = meisjes; gem. = gemiddeld; S.D. = Standaard Deviatie.

Tabel 3: Samenvatting van onderzoeksresultaten

Studie	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaten	Meetinstrumenten	Resultaten: Verschil voor en na interventie (* = niet significant)	Resultaten: Significante verbetering na BTX-A injectie:
(Wong et al., 2004)	BTX-A injectie in spiergroepen onderste extremiteit	phenol (5%) injectie in spiergroepen onderste extremiteit	- Loopkwaliteit	- CDG: Snelheid (%LL /seconde) Aantal stappen per minuut	+12,5 +18,5 Na 2 maanden	- Loopkwaliteit (p<0,01)
(Sättilä et al., 2005)	BTX-A injectie in proximale deel m. gastrocnemiuskoppen	BTX-A injectie in midden spierbuik m. gastrocnemiuskoppen	- PROM - Spasticiteit - Loopkwaliteit	- Goniometer (graden) - MAS - OGS initial foot contact	+10; +15; +10 -1; -1,5; -1 +2; +1; +0* Na 3; 8; 16 weken	- PROM (p<0,05) (na 3 en 16 weken: midden spierbuik > proximaal) - Spasticiteit (p<0,05) - Loopkwaliteit (p<0,05) (alleen bij injectie in midden spierbuik)
(Kang et al., 2007)	BTX-A injectie kuit, elektr. stimulatie m. gastrocnemius (2weken, 2xp/w, 30 min)	BTX-A injectie in kuitmusculatuur	- PROM - Spasticiteit - Loopkwaliteit	- Goniometer (graden) - MAS - PRS: Equinus foot, Crouch gait	+11,43; +9,28 -1,79; -1,79 +1,28; +1,00 +0,28*; +0,57 Na 2 weken; 3 maanden	- PROM na 3 maanden (p<0,05) (elektr. stimulatie al na 2 weken) - Spasticiteit (p<0,01) - Loopkwaliteit (p<0,01) (elektr. stimulatie > zonder)
(Sättilä et al., 2008)	BTX-A injectie in m. gastrocnemius, twee injectieplaatsen	BTX-A injectie in de m. gastrocnemius, één injectieplaats	- PROM - Spasticiteit - Loopkwaliteit	- Goniometer (graden) - MAS - OGS totaalscore	-16; -18; -16 -1,4; -1,4; -1,4 -6; -6; -7 Na 1; 2; 4 maanden	- PROM (p<0,05) - Spasticiteit (p<0,001) - Loopkwaliteit (p<0,05)
(Hu et al., 2009)	Hoog volume BTX-A injectie (500U/5mL) in m. gastrocnemius	Laag volume BTX-A injectie (500U/1mL) in m. gastrocnemius	- PROM - Spasticiteit	- Goniometer (graden) - MAS	+9,2; +8,4 -1,3; -1,3 Na 4; 8 weken	- PROM (p<0,001) - Spasticiteit (p<0,001) (hoog volume > laag volume)
(Lee et al., 2009)	Laag volume BTX-A injectie (oplossing in 2mL saline) in de m. gastrocnemius	Hoog volume BTX-A injectie (oplossing in 8mL saline) in de m. gastrocnemius	- PROM - Spasticiteit - Loopkwaliteit	- Goniometer (graden) - MAS - 3D-loopanalyse: Snelheid (m/s), Aantal stappen per minuut, Staplengte (m), Eenbenige standfase (%loopcyclus)	+25,6; +28,0; +22,4 -0,40; -0,23; +0,04* +0,35; +0,43; +0,26 +32,7; +39,1; +38,0 +0,19; +0,23; +0,16* +6,2; +6,8; +5,0 Na 4; 12; 24 weken	- PROM (p<0,05) - Spasticiteit (p<0,05) (na 24 weken niet meer significant) - Loopkwaliteit (p<0,05) (staplengte na 24 weken niet meer significant)
(Xu et al., 2009)	Groep 1: BTX-A injectie kuit ,geleid door elektr. stimulatie Groep 2: “geleid door palpatie	Alleen fysiotherapie, geen BTX-A injecties	- PROM - Spasticiteit - Loopkwaliteit	- Goniometer (graden) - MAS - Loopsnelheid (m/s), GMFM (D+E)	+18,8; +20,5; +20,0; +20,0 -2,0; -2,1; -1,9; -1,8 +0*; +0*; +0,1; +0,1 +6,6; +11,0; +15,2; +18,6 Na 2 weken; 1; 2; 3 maanden	- PROM (p<0,05) (elektr. stimulatie > palpatie) - Spasticiteit (p<0,05) (na 2 en 3 maanden: elektr. stimulatie > palpatie) - Loopkwaliteit: - Loopsnelheid (p<0,05) - GMFM (D+E) (p<0,05) (elektr. stimulatie>palpatie)
(Kwon et al., 2010)	BTX-A injectie in m. triceps surae, geleid door echografie	BTX-A injectie in m. triceps surae, geleid door elektr. stimulatie.	- Spasticiteit - Loopkwaliteit	- MAS - PRS totaalscore	-1 (-1+0); +0 (-1+0) +3; +3 Na 1; 3 maanden	- Spasticiteit na 1 maand (p<0,05) (na 3 maanden: alleen bij echografie) - Loopkwaliteit (p<0,05) (echografie > elektr. stimulatie)
(Kim et al., 2011)	Neuronox (BTX-A type) injectie in m. gastrocnemius	BOTOX (BTX-A type) injectie in m. gastrocnemius.	- PROM - Loopkwaliteit	- Goniometer (graden) - GMFM	+6,5; +5,5; +4 +2,40; +4,51; +5,70 Na 4; 12; 24 weken	- PROM (p<0,05) - Loopkwaliteit (p<0,01)

Afkortingen: BTX-A = botuline toxine type A; CDG = portable foot pressure Computer DynoGraphy system (Infotronic); GMFM = Gross Motor Function Measure; MAS = Modified Ashworth Scale; OGS = Observational Gait Scale (video gait analysis); PROM = Passive Range of Motion; PRS = Physician Rating Scale.

Verheldering: Onder de uitkomstmaat ‘PROM’ wordt PROM van het enkelgewricht richting dorsaalflexie verstaan, onder de uitkomstmaat ‘Spasticiteit’ wordt de mate van spasticiteit van de m. triceps surae verstaan.

Level of evidence en onderzoekskenmerken

Van de negen artikelen werd de level of evidence bepaald met behulp van de 'evidence table of internal validity' van de AACPDM. De resultaten hiervan staan in de derde kolom van tabel 2 weergegeven. De level of evidence van de literatuur varieert van I tot III, waarbij II de meestvoorkomende level of evidence is. Verder staan in tabel 2 de soorten studies en kenmerken van de deelnemers, waaronder de aantallen deelnemers en de leeftijd, weergegeven. Onder de studies zijn twee cohort studies, twee Randomized Trials (RT) en vijf Randomized Controlled Trials (RCT), waarvan één single-blind en één Pseudo-Randomized Controlled Trial. In het grootste deel van de onderzoeken werden kinderen geïnccludeerd die SCP/CP en dynamische pes equinus hebben en wel kunnen lopen. Geen van de onderzoeken includeerde kinderen met een leeftijd >12 jaar. Bij veel van de onderzoeken werden kinderen geëxcludeerd wanneer er in de periode voorafgaand aan het onderzoek orthopedische operaties aan de onderste extremiteit werden uitgevoerd, wanneer er eerdere behandelingen met BTX-A hebben plaatsgevonden of wanneer er antispasticiteit medicatie werd gebruikt. Het aantal deelnemers aan de onderzoeken liep uiteen van 17 tot 119.

Onderzoeksresultaten

Een samenvatting van de resultaten van de negen onderzoeken is weergegeven in tabel 3.

Het aantal meetmomenten na interventie varieerde van één tot vier. De kortste follow-up periode was 8 weken en de langste follow-up periode was 24 weken.

In 7 studies werd het effect van botuline toxine type A op de passieve mobiliteit van de enkel onderzocht, in alle 7 studies werd op alle meetmomenten een significante verbetering gevonden.

In elk van de 7 studies die het effect van botuline toxine type A op de mate van spasticiteit onderzochten, was er sprake van een significante verbetering. Echter, na een langere follow-up tijd van 24 weken werd er geen significante verbetering meer gevonden (Lee et al., 2009).

Het effect van botuline toxine type A op de kwaliteit van lopen werd in 8 studies onderzocht en in alle 8 studies was er sprake van een significante verbetering. In de studies werden verschillende meetinstrumenten en uitkomstmaten gebruikt om de kwaliteit van lopen vast te stellen.

In drie onderzoeken werd de loopsnelheid gemeten, in twee daarvan werd op alle meetmomenten een significante verbetering gevonden (Wong et al., 2004) (Lee et al., 2009). Bij één onderzoek was er na 2 weken en na 1 maand nog geen sprake van significante verbetering in loopsnelheid, na 2 en 3 maanden was dit wel het geval (Xu et al., 2009).

Het aantal stappen per minuut werd in twee onderzoeken gemeten, bij beide onderzoeken was er op alle meetmomenten sprake van significante verbetering (Wong et al., 2004) (Lee et al., 2009).

In één onderzoek werden naast de loopsnelheid en het aantal stappen per minuut ook de staplengte en de duur van de eenbenige standfase gemeten. Beide uitkomstmaten waren op alle meetmomenten significant verbeterd, met uitzondering van de staplengte na 24 weken (Lee et al., 2009).

Twee onderzoeken gebruikten de Gross Motor Function Measure (GMFM) als meetinstrument voor de kwaliteit van lopen. De GMFM is een gestandaardiseerd observatie-instrument, waarmee de veranderingen in de grove motoriek van kinderen met cerebrale parese gevalideerd gemeten kan worden. Bij één onderzoek werd de gehele GMFM afgenomen (Kim et al., 2011), bij het andere onderzoek werden enkel de onderdelen D (staan) en E (lopen, rennen en springen) van de GMFM afgenomen (Xu et al., 2009). Bij beide onderzoeken werd er op alle meetmomenten, ook na 24 weken, een significante verbetering gevonden in de GMFM scores.

De Physician Rating Scale (PRS) werd in twee onderzoeken gebruikt als meetinstrument voor de kwaliteit van lopen. De PRS is een klinische, observatieve test voor loopanalyse. Één van de onderzoeken gebruikte de totaalscore van de PRS als uitkomstmaat (Kwon et al., 2010) en een ander onderzoek gebruikte twee onderdelen van de PRS: 'Equinus foot' en 'Crouch gait' (Kang et al., 2007). Op alle meetmomenten werd een significante verbetering in de PRS scores gevonden, met uitzondering van het onderdeel 'Crouch gait' na 2 weken.

Twee onderzoeken gebruikten de Observational Gait Scale (OGS) om de kwaliteit van lopen te meten. Bij de OGS wordt er vanuit het frontale en sagittale vlak een video van het looppatroon gemaakt, welke later geanalyseerd wordt. Één van de onderzoeken gebruikte de OGS totaalscore als uitkomstmaat (Sätilä et al., 2008) en vond op alle meetmomenten een significante verbetering. Een ander onderzoek gebruikte het onderdeel 'initial foot contact' van de OGS als uitkomstmaat (Sätilä et al., 2005) en hierbij werd na 3 en na 8 weken een significante verbetering gevonden, maar na 16 weken niet meer.

De condities waaronder de beste verbeteringen optraden zijn: injecties in het midden van de spierbuik, geleid door echografie en gevolgd door 2 weken elektrische stimulatie.

Conclusie

Het is aannemelijk dat botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae bij kinderen met pes equinus ten gevolge van SCP resulteren in significante verbeteringen in passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie, de mate van spasticiteit van de m. triceps surae en de kwaliteit van lopen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat dit een effectieve behandelmethode is.

Discussie

Het doel van dit onderzoek is de effectiviteit van botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae bij kinderen met pes equinus ten gevolge van SCP te bepalen. In de databases PubMed en CINAHL zijn in totaal negen relevante wetenschappelijke artikelen gevonden. Met een PEDro-score tussen 4 en 10 en een level of evidence van I, II of III gaat het om artikelen van goede kwaliteit. Elk van deze artikelen onderschrijft de effectiviteit van botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae bij kinderen met pes equinus ten gevolge van SCP op de passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie, de mate van spasticiteit van de m. triceps surae en/of de kwaliteit van lopen.

Een beperking van dit onderzoek is het gebruik van slechts twee databases voor het zoeken naar relevante literatuur. Het gebruik van meerdere databases zou een completere verzameling relevante literatuur kunnen opleveren. Een andere beperking van dit onderzoek is dat er slechts artikelen zijn geïncludeerd waarvan de volledige tekst gratis beschikbaar is. Het includeren van relevante artikelen waarvan de volledige tekst niet gratis beschikbaar is, zou meer resultaten opleveren.

De uitkomstmaat 'kwaliteit van lopen' is een breed begrip en er is niet slechts één enkel meetinstrument waarmee de kwaliteit van lopen bepaald kan worden. Waar de passieve mobiliteit en de mate van spasticiteit in elk van de onderzoeken met hetzelfde meetinstrument werden gemeten (respectievelijk een goniometer en de MAS), werden er voor het meten van de kwaliteit van lopen uiteenlopende meetinstrumenten gebruikt. Dit resulteert in een kleinere vergelijkbaarheid

van onderzoeksresultaten tussen de verschillende artikelen.

Over het optimale volume van de botuline toxine type A injecties is nog geen consensus bereikt. Één onderzoek concludeerde dat een hoog volume bereiding resulteert in een significant betere verbetering in mate van spasticiteit vergeleken met een laag volume bereiding (Hu et al., 2009). Een ander onderzoek concludeerde echter dat er geen significant verschil is tussen een hoog en laag volume bereiding (Lee et al., 2009). Vervolgonderzoek zou hier uitsluitsel over kunnen geven.

Hoewel het aannemelijk mag worden geacht dat botuline toxine type A injecties in de m. triceps surae bij kinderen met pes equinus ten gevolge van SCP resulteren in significante verbeteringen in passieve mobiliteit van het enkelgewricht richting dorsaalflexie, de mate van spasticiteit van de m. triceps surae en de kwaliteit van lopen, houden deze resultaten slechts enkele maanden aan. Om het resultaat te behouden, zal de behandeling telkens na enkele maanden herhaald moeten worden.

Omdat de behandeling van spasticiteit met botuline toxine nog slechts voor een relatief korte tijd tot de mogelijkheden behoort, is er nog weinig bekend over eventuele al dan niet schadelijke (bij)effecten op de langere termijn. Verder onderzoek hiernaar is gewenst.

Voor de praktijk betekent dit dat botuline toxine type A een effectief middel is in de behandeling van pes equinus ten gevolge van SCP bij kinderen, maar dat er nog onduidelijkheid heerst over mogelijke bijeffecten van het gebruik van dit neurotoxine.

Literatuurlijst

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular Biology of the Cell* (pp. 792, 1427). Garland Science, Taylor & Francis Group, New York.
- Bax, M., Goldstein, M., Rosenbaum, P., Leviton, A., Paneth, N., Dan, B., ... Damiano, D. (2005). Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(8), 571–576. Retrieved from http://www.journals.cambridge.org/abstract_S001216220500112X
- Becher, J. G., Harlaar, J., Lankhorst, G. J., & Vogelaar, T. W. (1998). Measurement of impaired muscle function of the gastrocnemius, soleus, and tibialis anterior muscles in spastic hemiplegia: a preliminary study. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 35(3), 314–326.
- Becher, J. G., & van der Sluijs, J. A. (2003). Cerebrale parese. *Tijdschrift Voor Kindergeneeskunde*, 71(1), 261–266.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012). *National Botulism Surveillance System Overview*. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services.
- Centrum voor consultatie en expertise. (2014). Cerebrale parese. Retrieved October 12, 2014, from <http://www.cce.nl/somatiek/model-voor-analyse-van-probleemgedrag/analyse-van-factoren-die-verband-kunnen-houden-met-probleemgedrag/medische-factoren/somatische-aandoening/ziekten-van-het-zenuwstelsel/cerebrale-parese-spasticiteit?fromSearchType=abc>
- Cobeljic, G., Bumbasirevic, M., Lesic, A., & Bajin, Z. (2009). The management of spastic equinus in cerebral palsy. *Orthopaedics and Trauma*, 23(3), 201–209.
- Darrah, J., Hickman, R., O'Donnell, M., Vogtle, L., & Wiart, L. (2008). *AACPDM Methodology to develop systematic reviews of treatment interventions (Revision 1.2)* (pp. 1–30).
- De Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Australian Journal of Physiotherapy*, 55(2), 129–33.
- Foran, J. R., Steinman, S., Barash, I., Chambers, H. G., & Lieber, R. L. (2005). Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(10), 713–717.
- Fridén, J., & Lieber, R. L. (2003). Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. *Muscle & Nerve*, 27(2), 157–164.
- Fry, N. R., Gough, M., & Shortland, A. P. (2004). Three-dimensional realisation of muscle morphology and architecture using ultrasound. *Gait & Posture*, 20(2), 177–182.
- Hu, G., Liu, J.-P., Chien, K.-L., & Chen, Y.-M. (2009). Botulinum toxin (Dysport) treatment of the spastic gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy : a randomized trial comparing two injection volumes. *Clinical Rehabilitation*, 23, 64–71.
- Jankovic, J. (2004). Botulinum toxin in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(7), 951–957. Retrieved from <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2003.034702>
- Kang, B.-S., Bang, M. S., & Jung, S. H. (2007). Effects of botulinum toxin A therapy with electrical stimulation on spastic calf muscles in children with cerebral palsy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 86(11), 901–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873826>
- Kim, K., Shin, H.-I., Kwon, B. S., Kim, S. J., Jung, I.-Y., & Bang, M. S. (2011). Neuronox versus BOTOX for spastic equinus gait in children with cerebral palsy: a randomized, double-blinded, controlled multicentre clinical trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53(3), 239–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087238>
- Kwon, J.-Y., Hwang, J. H., & Kim, J.-S. (2010). Botulinum toxin a injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a

- preliminary report. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 89(4), 279–86. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068435>
- Lee, J. H., Sung, I. Y., Yoo, J. Y., Park, E. H., & Park, S. R. (2009). Effects of different dilutions of botulinum toxin type A treatment for children with cerebral palsy with spastic ankle plantarflexor: a randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 41(9), 740–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774308>
- Maier, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, 83, 713–721.
- Matarasso, S. L. (2003). Comparison of botulinum toxin types A and B: a bilateral and double-blind randomized evaluation in the treatment of canthal rhytides. *Dermatologic Surgery*, 29(1), 7–13.
- Metaxiotis, D., Siebel, A., & Doederlein, L. (2002). Repeated Botulinum Toxin A Injections in the Treatment of Spastic Equinus Foot. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 394, 177–185.
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen. (2006). *Conceptrichtlijn Diagnostiek en behandeling van kinderen met spastische Cerebrale Parese*. Utrecht.
- PEDro. (2000). The Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Frequently asked questions: How are trials rated? Retrieved December 14, 2014, from http://www.pedro.org.au/english/faq/#question_five
- Pin, T., Dyke, P., & Chan, M. (2006). The effectiveness of passive stretching in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48(2), 855–862.
- Sätälä, H., Iisalo, T., Pietikäinen, T., Seppänen, R.-L., Salo, M., Koivikko, M., ... Haataja, R. (2005). Botulinum Toxin Treatment of Spastic Equinus in Cerebral Palsy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 84(5), 355–365. doi:10.1097/01.PHM.0000160006.51859.AE
- Sätälä, H., Pietikäinen, T., Iisalo, T., Lehtonen-Räty, P., Salo, M., Haataja, R., ... Autti-Rämö, I. (2008). Botulinum toxin type A injections into the calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing single and multiple injection sites. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 87(5), 386–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427220>
- Wiat, L., Darrah, J., & Kembhavi, G. (2008). Stretching with children with cerebral palsy: what do we know and where are we going? *Pediatric Physical Therapy*, 20(2), 173–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480717>
- Wichers, M. J., Odding, E., Stam, H. J., & Nieuwenhuizen, O. van. (2005). Clinical presentation, associated disorders and aetiological moments in Cerebral Palsy: a Dutch population-based study. *Disability and Rehabilitation*, 27(10), 583–589.
- Wong, A. M. K., Chen, C.-L., Chen, C. P. C., Chou, S.-W., Chung, C.-Y., & Chen, M. J. L. (2004). Clinical Effects of Botulinum Toxin A and Phenol Block on Gait in Children with Cerebral Palsy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 83(4), 284–291. Retrieved from <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002060-200404000-00008>
- Xu, K., Yan, T., & Mai, J. (2009). A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy. *Clinical Rehabilitation*, 23, 800–811.