



HET EFFECT VAN BOTULINE TOXINE TYPE A: GEMETEN MET DE GMFM

HET EFFECT VAN BOTULINE TOXINE TYPE A: GEMETEN MET DE GMFM

Afstudeeropdracht afd. Fysiotherapie, Hogeschool Utrecht | Ilvy Rehling | 16 februari 2009

Achtergrond: Cerebrale parese, gekenmerkt door houdings- en bewegingsstoornissen, kan voor grote beperkingen binnen de dagelijkse activiteiten van een kind zorgen. Om de grofmotorische vaardigheden van een kind met cerebrale parese in kaart te brengen, wordt er gebruik gemaakt van de Gross Motor Function Measure. Een vrij jonge therapie bij kinderen met spastische cerebrale parese is de behandeling met botuline toxine type A, met als doelstelling het activiteitsniveau te verbeteren. In de afgelopen jaren zijn er al meerdere onderzoeken verricht naar de effecten van botuline toxine type A bij kinderen met een spastische cerebrale parese.

Vraagstelling: Wat is het effect van een botuline toxine type A behandeling op de grofmotorische vaardigheden bij kinderen met spastische cerebrale parese, gemeten met de Gross Motor Function Measure?

Methode: Design is een literatuurstudie. In de elektronische databestanden PubMed, Cochrane, CINAHL en PEDro is gezocht naar onderzoeken met als inclusiecriteria: Kinderen van 0-18 jaar met een spastische cerebrale parese, die een botuline toxine type A interventie ondergingen, waarbij de Gross Motor Function Measure als meetinstrument is gebruikt. De artikelen zijn Engelstalig geschreven randomized controlled trials, gepubliceerd in 2000-2008. Onderzoeken die naast de botuline toxine type A interventie een gipsbehandeling of een operatie als interventie hadden, werden uitgesloten. Alle randomized controlled trials zijn aan de hand van de PEDro-schaal beoordeeld op hun methodologische kwaliteit. Aan de hand van de PEDro-somscore, zijn de onderzoeken op de methodologische kwaliteit geclassificeerd volgens de Canadese Stroke Rehabilitation Evidenced-Based Review.

Resultaten: Vier onderzoeken voldeden aan de in- en exclusiecriteria. De mediaan van de PEDro-score is 5,5 (range 5-8). Van de vier onderzoeken zijn er twee die geen statistische significante verbetering leverde op de Gross Motor Function Measure. Twee onderzoeken lieten een significante verbetering zien binnen de Gross Motor Function Measure-88 scores.

Conclusie: Het is onduidelijk of de botuline toxine type A interventie, effect heeft op de grofmotorische vaardigheden bij een kind met spastische cerebrale parese.

Trefwoorden: Cerebral Palsy (CP), Botuline Toxine Type A (BTX-A), Gross Motor Function Measure (GMFM), Gross Motor Function Classification System (GMFCS).

Inleiding

Cerebrale Parese

'Cerebrale parese (CP) wordt omschreven als een groep persisterende houdings- of bewegingsstoornissen, leidend tot activiteitenbeperkingen, ten gevolge van een niet-progressief pathologisch proces dat de hersenen tijdens hun ontwikkeling (voor de eerste verjaardag) heeft beschadigd. De aandoening gaat vaak gepaard met stoornissen in sensoriek, perceptie, cognitie, communicatie en gedrag, epilepsie en bijkomende stoornissen in het bewegingsapparaat.' (Rosenbaum, et.al., 2006)^{1,2}

CP komt voor bij 2-3 per 1000 levend geboren kinderen.³

CP kan op drie manieren worden ingedeeld: naar type bewegingsstoornis, lokalisatie en ernst.⁴

Het type bewegingsstoornis kan in drie hoofdtypen worden onderscheiden: spastische, atactische en dyskinetische CP. Bij het dyskinetische type kan er sprake zijn van een dystone of hyperkinetische uitingsvorm.

In Nederland heeft 90% van de kinderen met CP het spastische type bewegingsstoornis.⁵

Bij kinderen met spastische CP is er een dysbalans tussen de inhiberende en exciterende zenuwbanen, waardoor spasticiteit als een van de spierfunctiestoornissen optreedt. De spasticiteit is voelbaar als een snelheidsafhankelijke weerstand tijdens een passieve beweging.^{2,6}

De lichaamslokalisatie kan unilateraal of bilateraal zijn.

Voorheen was er een andere verdeling waarbij er werd gesproken van een hemiparese (unilateraal), een diplegie of quadriplegie (bilateraal), het blijkt echter dat verdere onderverdeling de betrouwbaarheid doet afnemen.²

Grofmotorische vaardigheden als omrollen, zitten, opstaan, staan en lopen zullen bij deze kinderen belemmerd worden door de spasticiteit.⁷

Afhankelijk van de ernst van CP, zal het kind zichzelf wel of niet kunnen verplaatsen. In 1997 is in Canada de Gross Motor Function Classification System (GMFCS) ontwikkeld om de ernst van CP op activiteitsniveau op het gebied van zichzelf voortbewegen te onderscheiden.^{8,23}

Deze classificatie is in 2001 in het Nederlands vertaald. Binnen de GMFCS zijn er vijf classificatieniveaus, waarbij een kind met een GMFCS-score I zich zelfstandig lopend zonder hulpmiddelen kan voortbewegen en een kind met niveau V ernstig belemmerd is in het voortbewegen. (zie tabel 1) De GMFCS is voor verschillende leeftijdsgroepen weergegeven: 0-2, 2-4, 4-6 en 6-12 jaar.^{9,24}

Inmiddels is in Canada een uitgebreide versie ontwikkeld waarbij ook de leeftijdsgroep 12-18 jaar wordt meegenomen in de GMFCS E&R (Expanded en Revised, 2007).^{10,23}

Tabel 1: Gross Motor Function Classification System
(Overgenomen van PERRIN 6-12 jaar^{9,24})

GMFCS Score	Betekenis
I	Loopt zonder belemmeringen; belemmeringen in hogere grofmotorische vaardigheden.
II	Loopt zonder hulpmiddelen; belemmeringen buitenshuis en in woonomgeving.
III	Loopt met hulpmiddelen; belemmeringen buitenshuis en in woonomgeving.
IV	Voortbewegen met belemmeringen; Kinderen worden vervoerd of gebruiken buitenshuis of in de omgeving een EIRo.
V	Voortbewegen is ernstig belemmerd, zelfs met gebruik van hulpmiddelen.

Om in kaart te brengen welke grofmotorische vaardigheden het kind met CP beheerst, wordt er binnen de kinderfysiotherapie gebruik gemaakt van de Gross Motor Function Measure (GMFM). Een meetinstrument dat de kwantiteit beoordeeld van verschillende grofmotorische vaardigheden.

Botuline toxine type A (BTX-A)

Er bestaan vele soorten therapieën gericht op de functiestoornissen van kinderen met spastische CP. Een nog vrij 'jonge' behandeling is die met botuline toxine type A (BTX-A). BTX-A is een splitsing van de bacterie Clostridium Botulinum.

BTX-A is de werkzame stof van het geneesmiddel en wordt onder de merknamen Botox® en Dysport® geleverd.

Wanneer BTX-A via injectie in de spier wordt gebracht, zal het zich binden in de presynaptische ruimte, waardoor acetylcholine niet meer vrijkomt en overdracht op de neuromusculaire overgang niet meer zal plaatsvinden. De spasticiteit in de ingespoten spier neemt hierdoor af.^{4,25,26,27,28,29}

Na een aantal dagen zal de BTX-A gaan werken, de werkingsduur bedraagt ongeveer drie maanden.⁴

Na verloop van tijd zullen er nieuwe synapsen door het axon zijn gevormd ('sprouting'), waardoor de neurotransmissie weer op gang komt en de spasticiteit weer terugkomt.⁴

Hoofddoelstelling van de BTX-A behandeling, is dat het activiteitsniveau van het kind verbeterd, als gevolg van een verbetering in de grofmotorische vaardigheden. De vooruitgang van de grofmotorische vaardigheden van het kind, zal doormiddel van de GMFM geëvalueerd worden.

Er zijn in de afgelopen jaren verschillende onderzoeken verricht naar het effect van BTX-A bij kinderen met een spastische CP. Voor het evalueren van de behandeling, zijn er binnen deze onderzoeken gebruik gemaakt van verschillende meetinstrumenten. In dit artikel wordt beschreven wat de uitkomsten zijn van deze onderzoeken, waarbij er een antwoord wordt geven op de vraag: Wat is het effect van een BTX-A behandeling op de grofmotorische vaardigheden bij kinderen met spastische CP, gemeten met de GMFM?

Methode

Er is voor deze literatuurstudie gebruik gemaakt van Engelstalige onderzoeken, welke met behulp van PubMed, Cochrane, CINAHL and PEDro als databases, zijn opgezocht.

In PubMed is er een zoektocht verricht met de volgende MeSH-termen: Cerebral Palsy, Lower Extremity, en Botulinum Toxin Type A. Daarnaast is de 'GMFM' als algemene zoekterm gebruikt.

In de overige databases is er gezocht op 'Cerebral palsy and Botulinum toxin type A'.

Inclusiecriteria voor de artikelen waren:

- kinderen met spastische CP,
- kinderen van 0-18 jaar,
- BTX-A interventie,
- Interventie van de onderste extremiteit
- GMFM als meetinstrument,
- publicatiedatum 2000-2008,
- het onderzoek dient een Randomized Controlled Trial (RCT) te zijn en
- het artikel is Engelstalig geschreven.

Exclusiecriteria waren;

- interventie van de bovenste extremiteit
- onderzoeken waarbij er naast BTX-A als interventie, een gipsbehandeling plaatsvond en
- onderzoeken waarbij kinderen naast de BTX-A interventie een operatie hebben ondergaan in de tijd van het onderzoek.

De geïncludeerde studies zijn op de methodologische kwaliteit beoordeeld aan de hand van de PEDro-schaal. (tabel 2)

Tabel 2: PEDro-schaal
(Overgenomen uit Van Peppen et.al., 2004¹¹)

Item	Punten
1 Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven? Ja/nee	
2 Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	0/1
3 Is de blinderingsprocedure van de randomisatie gewaardborgd (concealed allocation)?	0/1
4 Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	0/1
5 Zijn de patiënten geblindeerd?	0/1
6 Zijn de therapeuten geblindeerd?	0/1
7 Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?	0/1
8 Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïncludeerde patiënten?	0/1
9 Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?	0/1
10 Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	0/1
11 Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	0/1
	
Somscore	

Tabel 3: Classificatie methodologische kwaliteit
(Overgenomen uit de KNGF-richtlijn Beroerte¹²)

PEDro Somscore	Classificatie
9-10 punten	Zeer goed
6-8 punten	Goed
4-5 punten	Redelijk
0-3 punten	Slecht

Tabel 4: GMFM-88
(Overgenomen van Ketelaar, et.al.¹⁴)

GMFM-88 Dimensies
A: Liggen en rollen (17 items)
B: Kruipen en knielen (14 items)
C: Zitten (20 items)
D: Staan (13 items)
E: Lopen, rennen en springen (24 items)

Tabel 5: Voor- en nadelen GMFM-88 versus GMFM-66
(Gedeeltelijk overgenomen van Empelen et.al.⁴)

	GMFM-88	GMFM-66
Voordelen	- Verschillende scoremogelijkheden; totaalscores, dimensiescores, doelscores. -	- Schaal is van intervalniveau (gelijke afstand scores)
Nadelen	- Schaal is van ordinaal niveau ('afstand' scores' niet gelijk)	- Computerprogramma (GMAE) nodig. - Alleen totaalscores; berekenen dimensiescores niet mogelijk. - Items uit m.n. dimensies A en B zijn eruit gehaald.

De PEDro bestaat uit elf items waarop wetenschappelijke studies gescoord kunnen worden. Van de elf items zijn er tien die de interne en statistische kwaliteit beoordelen en leiden tot een PEDro-somscore van een artikel. De PEDro-somscore kan minimaal nul en maximaal tien zijn.^{11,30}

In de KNGF-richtlijn Beroerte is er een classificatie van de PEDro-somscore beschreven conform de Canadese Stroke Rehabilitation Evidence-Based Review (SREBR). (tabel 3)¹²

Meetinstrumenten

De GMFM ontworpen in Canada door Russell et.al. (1993), is een evaluatief meetinstrument. Er zijn inmiddels twee versies van de GMFM; de GMFM-88 en GMFM-66.¹³

De GMFM-88 bestaat uit 88 items die zijn onderverdeeld in vijf dimensies. De vijf dimensies bestaan uit verschillende basisvaardigheden binnen de grofmotorische vaardigheden van een kind. (zie tabel 4) Alle items worden op een vierpuntsschaal gescoord; van 0 (kind doet geen poging) tot 3 (kind kan de taak volledig uitvoeren). De uiteindelijke scores kunnen worden weergegeven als een totaalscore en de verschillende dimensiescores.¹⁴

De GMFM-66 (Russell et.al., 2002) bestaat uit 66 items, en is hiermee de verkorte versie van de GMFM-88. Met de GMFM-66 kunnen dan ook geen dimensiescores worden berekend, maar alleen de totaalscore. Voor het

verwerken van de items is de GMAE (Gross Motor Ability Estimator) software vereist. Met behulp van deze software kunnen er 'item maps' (GMFM-profielen) van de kinderen worden gemaakt, waarmee het niveau van functioneren in kaart kan worden gebracht.^{4,13}

Van Empelen et.al., (2006)⁴ beschrijft de voor- en nadelen van beide versies in een tabel. De belangrijkste punten hiervan zijn overgenomen in tabel 5.

De GMFM is een valide meetinstrument, dat grote en kleine veranderingen in het motorisch functioneren kan vastleggen, daarnaast blijft de GMFM stabiel wanneer er geen veranderingen in functioneren optreedt.³¹ De intra en de interbeoordeelheidsbetrouwbaarheid van zowel de GMFM-66 als de GMFM-88 is hoog (ICC=.99).^{15,31}

Resultaten

Er zijn vier RCT's die volgens de voorafgestelde criteria geschikt waren voor deze literatuurstudie.

De mediaan van de PEDro-score voor deze vier RCT's is 5,5 (range 5-8)¹⁶. De PEDro-scores voor de vier RCT's zijn weergegeven in tabel 6.

De belangrijkste karakteristieken van de vier studies zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 6: PEDro score
(zelf gescoord a.d.h.v. PEDro score-lijst)

	Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Score (/10)
Studie													
Reddihough, DS													5
Love, S.C.													5
Ubhi, T.													6
Baker, R.													8

Legenda

Item gescoord maar telt niet mee in somscore	Item gescoord	Item niet gescoord
--	---------------	--------------------

Tabel 7: Karakteristieken studies

Studie	Design	PEDro-score (/10)	Participanten	Diagnose	Gemiddelde leeftijd (range)	Interventie	Metingen	Resultaten
Reddihough, D.S., et.al., 2002	RCT, Cross-over design	5	49 kinderen; Groep 1 (N=22) Groep 2 (N=27)	Spastische CP, Bilateraal (diplegie of milde tot gemiddelde quadriplegie), GMFCS I-IV	4:1 jr. (1:10-6:8)	<u>Groep 1:</u> Multi-level BTX-A en fysiotherapie <u>Groep 2:</u> Fysiotherapie (na 6 mnd vond er een cross-over plaats) Orthesen	GMFM * met en zonder loophulpmiddelen afgenomen, maar wel zonder orthoses. 3 en 6 mnd na interventie	Zes maanden na de injectie, was er geen significante verbetering in de GMFM-scores gevonden tussen controle en BTX-A groep.
Love, S.C., et.al., 2001	RCT, Matched-pair design	5	24 kinderen; die 12 paren vormden. (1 paar; BTX-A en een controle kind)	Spastische CP, Unilateraal (hemiplegie), GMFCS I	6:4 jr. (3:1-13:3)	<u>Groep 1:</u> Botox [®] en fysiotherapie <u>Groep 2:</u> Fysiotherapie	GMFM-88; (totaalscore en domeinscores D + E) met en zonder loophulpmiddelen en orthoses afgenomen 1, 3 en 6 mnd na interventie	Interventiegroep boekte een significante verbetering van de GMFM domeinscores ten opzichte van de controlegroep na 3 mnd ($P=0.02$) met een nog grotere vooruitgang na 6 mnd ($P=0.004$).
Ubhi, T., et.al., 2000	RCT, Placebo gecontroleerd design	6	40 kinderen; Groep 1 (N=22) Groep 2 (N=18)	Spastische CP, Bilateraal of unilateraal (diplegie of hemiplegie), GMFCS onbekend	<u>Groep 1:</u> 5:5 jr. (2:8-13:9) <u>Groep 2:</u> 6:2 jr. (3:4-16:4)	<u>Groep 1:</u> Dysport 25U/kg diplegie, 15U/kg hemiplegie <u>Groep 2:</u> Placebo Saline Alle kinderen volgden 3 maanden vóór en gedurende het onderzoek fysiotherapie en hadden een orthese. Eén kind gebruikte orale Baclofen.	GMFM * 2, 6 en 12 wkn na interventie	Domein-E laat na 12 wkn een statistische significante verbetering zien, met een gemiddelde vooruitgang van 9,7% in de GMFM score, in het voordeel van de BTX-A groep. ($P = 0.04$)
Baker, R., et.al., 2002	RCT, Placebo gecontroleerd design (dose-ranging onderzoek)	8	125 kinderen; Groep 1 (N=31) Groep 2 (N=36) Groep 3 (N=28) Groep 4 (N=30)	CP, Bilateraal (diplegie), Ambulant (met of zonder gebruik van orthesen of loophulpmiddelen), GMFCS onbekend	5:2jr. (2:0-9:0)	<u>Groep 1:</u> Placebo <u>Groep 2:</u> Dysport [®] 10U/kg <u>Groep 3:</u> Dysport [®] 20U/kg <u>Groep 4:</u> Dysport [®] 30U/kg <i>NB: Interventie vond in alle gevallen plaats in de m. gastrocnemius (beiderzijds). Orale spasmolytica, fysiotherapie en orthesen zijn toegestaan, maar waren geen standaard onderdeel van de interventie.</i>	GMFM-88; (totaalscore en domeinscores D + E) 4 en 16 wkn na interventie.	Zowel de totaalscore als de domeinscores lieten tussen de groepen geen significante verbetering zien na 4 of 16 wkn.

* Versie is niet aangegeven, uitgaande van de resultaten waarschijnlijk de 88 versie

In een gerandomiseerd onderzoek van Reddihough, et.al. (2002)¹⁷, waaraan 49 kinderen deelnamen met spastische bilaterale CP (diplegie of quadriplegie, GMFCS I-IV), werd onderzocht wat het effect was van een BTX-A interventie, doormiddel van een cross-over design. Het onderzoek bestond uit twee groepen. Groep 1 ontving eerst de interventie en na zes maanden ontving groep 2 de interventie. Beide groepen volgden gedurende dit onderzoek fysiotherapie. Tevens waren orthesen gedurende het onderzoek toegestaan. De injectieplaatsen waren verschillend, maar de meest BTX-A geïnjecteerde spier was de mm. hamstring. Overige BTX-A injecties vonden plaats in de m.gastrocnemius en de adductoren. Drie en zes maanden na de interventie, vond evaluatie door middel van de GMFM plaats. Binnen dit onderzoek was er na 6 maanden geen significante verbetering opgetreden tussen de controle- en BTX-A-groep.

Love, et.al. (2001)¹⁸ voerde een onderzoek uit, waarbij 24 kinderen werden gerandomiseerd als paren. (matched-pair design)
Alle twaalf paren hadden spastische unilaterale CP, GMFCS I. Een paar bestond uit twee kinderen, met een leeftijdsverschil van zes maanden en met dezelfde GMFM domeinscores (met 10% verschil). Van elk paar werd een kind tot de BTX-A groep en het andere kind tot de controlegroep ingedeeld.
De kinderen uit de BTX-A groep kregen Botox® geïnjecteerd in de m.gastrocnemius en m.soleus. Wanneer er een indicatie was, kreeg het kind ook een injectie in de m.tibialis posterior. Alle kinderen uit beide groepen continueerde hun fysiotherapie zoals voorafgaand aan het onderzoek.
Na drie en zes maanden vond met de GMFM-88, domeinen D en E, de evaluatie plaats. Na drie maanden bleek na vergelijking binnen de paren, dat de interventiegroep significant een groter vooruitgang boekte ten opzichte van controlegroep ($P=0.02$). Na zes maanden was een nog groter verschil zichtbaar ($P=0.004$). Wanneer er naar een verschil in percentage, binnen de domeinscores gekeken werd, bleek dat na drie maanden er een vooruitgang van 35% (95%CI= 4-65%) geboekt was. Deze vooruitgang vermeerderde tot 52% (95%CI=17-87%) na zes maanden.

Het placebo gecontroleerd onderzoek van Ubhi, et.al. (2000)¹⁹ wijst uit, dat er twaalf weken na de interventie, een klinisch significante verbetering binnen de GMFM domeinscore E optreedt.
40 kinderen namen deel aan dit onderzoek, waarvan 22 kinderen tot de interventiegroep en 18 kinderen tot de placebogroep behoorden.
De kinderen uit de interventiegroep kregen Dysport® in de kuitmusculatuur ingespoten, enkelen kregen daarnaast in de hamstrings een injectie. Zowel de kinderen uit de interventiegroep als de placebogroep, ontvingen drie maanden voorafgaand en gedurende het onderzoek fysiotherapie. Tevens maakten alle kinderen gebruik van voetorthesen.
Evaluatie vond 2, 6 en 12 weken na interventie plaats, met behulp van de GMFM-88.

37% Van de kinderen behandeld met BTX-A liet een klinisch significante verbetering zien (gemiddelde vooruitgang van 9.7%), ten opzichte van 7% van de kinderen uit de placebogroep. ($P=0.04$). Er werden geen significante verschillen zichtbaar in andere domeinen of in de GMFM-totaal score. Ook waren er geen significante verschillen zichtbaar tussen de groepen na 2 of 6 weken.

Een grootschalig gerandomiseerd onderzoek (Baker, et.al.²⁰) dat in 2002 plaatsvond, onderzocht welke van de verschillende doses BTX-A het meest efficiënt was voor de behandeling van een dynamische spastische equinus voet. Aan dit onderzoek deden 125 kinderen mee, die gediagnosticeerd waren met CP en bilateraal aangedaan waren (diplegie). Alle kinderen werden gerandomiseerd tot een van de drie interventiegroepen of tot de placebogroep.

De kinderen die tot de interventiegroep behoorden, ontvingen een totale dosis van 10, 20 of 30 U/kg Dysport® in de m.gastrocnemius. Orale spasmolytica, fysiotherapie en orthesen, waren gedurende het onderzoek toegestaan, maar waren geen standaard onderdeel van de interventie.

De grofmotorische vaardigheden zijn vier en zestien weken na de interventie geëvalueerd doormiddel van de GMFM-88. Hierbij zijn de totaalscores en domeinscores D en E berekend. Zowel in de GMFM-domeinscores als de totaalscores was geen significante verbetering tussen de groepen opgetreden.

Discussie

Deze literatuurstudie is gebaseerd op vier RCT's, die meer dan vijf jaar geleden gepubliceerd zijn. Voor kinderen met spastische CP zijn er inmiddels nieuwe behandelmethoden in combinatie met of zonder BTX-A, waar onderzoek naar is verricht. Het is dan ook de vraag of de vraagstelling relevant genoeg is binnen de huidige ontwikkelingen van de (kinder-)fysiotherapie.

De omvang van deze literatuurstudie is klein (vier RCT's). De vooraf opgestelde exclusiecriteria zijn hiervoor de oorzaak. Binnen de huidige literatuur, vindt men vooral onderzoeken van BTX-A in combinatie met gipsbehandelingen of operaties.

De onderzoekspopulaties van de vier studies varieert van $n=24$ (Love et.al., 2001¹⁸) tot $n=125$ (Baker et.al., 2002²⁰), daarnaast verschillen de kinderen in leeftijdsrange. Kinderen op oudere leeftijd bereiken eerder het plafondeffect van de GMFM dan jongere kinderen.² Hierdoor zijn de resultaten van de vier studies discutabel en moeilijk vergelijkbaar.

Van slechts twee studies zijn de GMFCS-scores bekend. Alleen kinderen met een GMFCS-I score, namen deel aan het onderzoek van Love et.al. (2001)¹⁸. Aan het onderzoek van Reddihough et.al. (2002)¹⁷ namen kinderen met een GMFCS score van I-V deel. De twee groepen binnen dit onderzoek waren niet gelijk verdeeld; in groep 2 zaten 18 kinderen met een GMFCS III-IV classificatie en in groep 1 was dit aantal lager (13 kinderen).

Deze verschillende GMFCS-scores, in combinatie met het ontbreken van de GMFCS-scores van de overige twee studies, maken het lastig om de resultaten van de vier studies onderling te vergelijken. Immers is bekend dat er een relatie is tussen de GMFCS-score van een kind en de mate van motorisch functioneren gemeten met de GMFM. De kinderen die belemmerd zijn in hun voorbewegen zullen een minder grote vooruitgang boeken binnen de GMFM, dan de kinderen die zich zelfstandig kunnen voortbewegen. Dat er binnen het onderzoek van Love et.al. (2001)¹⁸, wel een significante vooruitgang is geboekt, in tegenstelling tot het onderzoek van Reddihough et.al. (2002)¹⁷ kan hiermee verklaard worden. Echter hebben de lage GMFCS-scores binnen het onderzoek van Love et.al. (2001)¹⁸ er ook toe geleid dat één kind maximaal scoorde (100%) op de GMFM en hiermee het plafondeffect van de GMFM had bereikt.

In drie studies (Love 2001¹⁸, Ubhi 2000¹⁹, Baker 2002²⁰) is fysiotherapie toegestaan en gecontinueerd naast de BTX-A interventie. De intensiteit van de fysiotherapie evenals de fysiotherapeutische interventies zijn niet beschreven binnen deze drie studies. In het onderzoek van Reddihough et.al. (2002)¹⁷ wordt er een fysiotherapieprogramma als onderdeel van de interventie beschreven. Het fysiotherapieprogramma bestond uit advies en behandeling gericht op het verbeteren van functies en mobiliteit, en het aanleveren van orthesen en loophulpmiddelen. Fysiotherapeutische aanpak volgens de Neurodevelopment therapy (NDT), voorlichting en hydrotherapie werden in individuele of in groepsetting gegeven. Twee studies (Love 2001¹⁸, Ubhi 2000¹⁹) lieten een significante vooruitgang zien als gevolg van hun interventie. Het is echter de vraag of dit effect te wijten is aan de BTX-A behandeling of aan de combinatie met fysiotherapie. Verder onderzoek naar de meerwaarde van fysiotherapie, in combinatie met en zonder BTX-A interventie, is binnen de (kinder-)fysiotherapie relevant bevonden.

Drie studies stonden het gebruik van orthesen toe, waarvan in één studie (Ubhi 2000¹⁹) alle kinderen een orthese gebruikte. Er zijn aanwijzingen dat het dragen van Enkel Voet Orthesen (EVO's) tot een verbetering in domein E van de GMFM leidt. (Buckon et.al. 2004)²¹ De significante resultaten in het onderzoek van Ubhi et.al. zijn dan niet alleen als gevolg van de BTX-A interventie in combinatie met fysiotherapie zijn, maar ook door het gebruik van de orthesen.

Twee studies (Ubhi 2000¹⁹, Baker 2002²⁰) stonden het gebruik van orale spasmolytica (baclofen) gedurende de studie toe. De spasticiteit kan door gebruik van orale spasmolytica verminderen, doordat centraal of perifeer demping van de reflexboog plaatsvindt.² Er is geen recent onderzoek naar de effecten van orale spasmolytica bij kinderen met CP. Een gerandomiseerd placebo onderzoek uit 1977 (Milla et.al.²²) liet bij kinderen die baclofen gebruikte, wel een verbetering

van tonus en de actieve en passieve ROM in tegenstelling tot de placebogroep.

De onduidelijkheid of baclofen of andere orale spasmolytica, een verbetering geeft op de grofmotorische functies, maakt dat de significant geboekte vooruitgang binnen het onderzoek van Ubhi et.al.(2000)¹⁹, niet met zekerheid het resultaat is van alléén de BTX-A interventie.

Kanttekening bij het onderzoek van Ubhi et.al.(2000)¹⁹, is wel dat maar één kind baclofen gebruikte en dat zes kinderen wegens onvoldoende meewerking de GMFM niet compleet hebben kunnen uitvoeren. Het is onduidelijk of het kind met baclofen-gebruik, bij deze zes kinderen behoorde en daarmee de eerder genoemde discussie doet wegnemen.

Ubhi, et.al. (2000)¹⁹ heeft tijdens zijn onderzoek een verandering van 6% als maat voor een succesvol behandelresultaat aangehouden. Hierbij verwees Ubhi naar Russell, die een verandering van 6% in de totaal- of dimensiescore van de GMFM, als een klinisch relevante maat voor kinderen met CP beschouwde.

Deze klinische relevante maat van 6% is echter niet binnen de andere studies gebruikt en tevens ook niet gevonden binnen literatuur van Russell.

Daarnaast kan men zich afvragen of er binnen deze 6% vooruitgang, ook rekening is gehouden met de ontwikkeling van een kind met spastische CP. Wanneer een kind met spastische CP, na een BTX-A interventie, >6% vooruitgang heeft geboekt, zal dit niet alleen als gevolg van de BTX-A interventie zijn, maar kan dat ook te verklaren zijn aan de doorgemaakte ontwikkeling van het kind.

Onderzoek naar de daadwerkelijke klinische maat, lijkt hiermee zeer relevant bevonden. Tevens zal men met deze maat, bij baselinemetingen van de GMFM, kunnen beoordelen of er sprake is van gelijke groepen binnen een onderzoek.

Bij alle vier de studies is er niet naar het BTX-A effect op lange termijn (>6 maanden) gekeken. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat de werkingsduur van BTX-A drie maanden bedraagt. Toch is het van belang om te weten wat het lange termijn effect is. Het is hierbij relevant om naast het effect van de BTX-A interventie, onderzoek te verrichten naar de combinaties met andere aanvullende interventies. De meerwaarde van de andere interventies naast de BTX-A interventie, zou niet zo zeer de werking maar wel het effect van BTX-A op langer termijn kunnen ondersteunen of versterken.

De methodologische kwaliteit van de vier studies verschilt onderling. (zie tabel 7)

Twee studies zijn van redelijke methodologische kwaliteit (PEDro 5), waarvan één studie wel en de andere studie geen significante verbetering laat zien. Van de overige twee studies, heeft één studie een klinisch significante verbetering laten zien en scoorde een 6 op de PEDro-schaal. De andere studie had geen significant resultaat en had een goede methodologische kwaliteit (PEDro 8).

Met deze tegenstrijdige resultaten is het lastig om een eenduidige conclusie te vormen.

Slotwoord en aanbevelingen

Het is onduidelijk of de botuline toxine type A interventie, effect heeft op de grofmotorische vaardigheden bij een kind met spastische cerebrale parese. Verder onderzoek naar het effect van de botuline toxine type A interventie in combinatie mét en zonder fysiotherapie, op de grofmotorische vaardigheden lijkt zinvol.

Hiervoor zal er eerst een onderzoek naar een daadwerkelijke klinische relevante maat, als verschil binnen een GMFM moeten worden verricht, waarmee er een klinisch significantie binnen volgende BTX-A-studies kan worden onderzocht.

Dankwoord

Ik wil alle mensen bedanken die mij in de afgelopen jaren hebben gesteund in het volgen van mijn droom; fysiotherapeute worden. In de toekomst hoop ik nog veel met kinderen (met CP) te mogen werken.

Referenties

Literatuur

1. **Rosenbaum, P., et.al.**, A report: the definition and classification of cerebral palsy, April 2006, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2007 Feb; 49 (s109):1-44
2. **Becher, prof. dr. J.G., et.al.**, CBO-Richtlijn diagnostiek en behandeling van kinderen met cerebrale parese, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, Utrecht, 2006. *(o.a. gedeeltelijke Nederlandse vertaling van de definitie van CP, Bax 2005)*
3. **Surveillance of Cerebral Palsy in Europe.**, Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy survey and registers, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2000, 42:816-824.
4. **Empelen, van R.**, Nijhuis, Sanden van der-, R., Hartman, A., *Kinderfysiotherapie*, Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen 2006, tweede herziende druk.
5. **Wichers, M.J., et.al.**, Clinical presentation, associated disorders and aetiological moments in Cerebral Palsy: a Dutch population-based study, *Disability and Rehabilitation* 2005; 27 (10): 583-589.
6. **Burgerhout, dr. W.G.**, Mook, dr. G.A., Morree, drs. J.J., Zijlstra, dr. W.G., *Fysiologie*, leerboek voor paramedische opleidingen, Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen 2001, derde herziende druk.
7. **Bilo, R.A.C., Voorhoeve, dr. H.W.A.**, *Kind in ontwikkeling; een handreiking bij de observatie van jonge kinderen*, Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen 2006, zesde herziende druk.
8. **Palisano, R., et.al.**, Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy, CanChild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University, Hamilton, ON, Canada, 1997.
9. **Palisano, R., et.al.**, Grof Motorisch Functionerings Classificatie Systeem voor kinderen met cerebrale parese, Nederlandse vertaling door; Gorter, J.W., de Hoogstraat, Utrecht, 2001.
10. **Palisano, R., et.al.**, Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised, CanChild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University, Hamilton, ON, Canada, 2007.
11. **Peppen, van R.P.S., et.al.**, Effecten van fysiotherapeutische interventies bij patiënten met een beroerte: een systematisch literatuuronderzoek, *Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie*, 2004;114(5):126-153.
12. **Peppen, van R.P.S., et.al.**, KNGF-richtlijn Beroerte, KNGF, Amersfoort, Februari 2006; herdruk; gewijzigd t.o.v. versie van 2004.
13. **Russell, D.J., et.al.**, Gross Motor Function Measure, (GMFM-66 & GMFM-88) User's Manual, Clinics in Developmental Medicine No. 159, Mac Keith Press, London, 2002.
14. **Ketelaar, M., et.al.**, Gross Motor Function Measure: Nederlandse vertaling, Universiteit Utrecht, Utrecht, 1999.
15. **Russell, D.J., et.al.**, Improved Scaling of the Gross Motor Function Measure for Children with Cerebral Palsy: Evidence of Reliability and Validity, *Physical Therapy*, Volume 80, Nr. 9, September 2000.
16. **Slotboom, drs. A.**, Statistiek in woorden, Wolters-Noordhoff, Groningen/Houten, 2001, derde herziende druk. *(uitleg berekening mediaan)*
17. **Reddihough, D.S.** King, J.A., Coleman, G.J., Fosang, A., McCoy, A.T., Thomason, P. and Graham, H.K., Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy, *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2002;44:820-827.
18. **Love, S. C.**, Valentine, J.P. Blair, E.M., Price, C.J., Cole, J.H. and Chauvel, P.J., The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial, *European Journal of Neurology* 2001, 8 (Suppl. 5): 50±58
19. **Ubhi, T.**, Bhakta, B.B., Ives, H.L. Allgar, V., and Roussounis, S.H., Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy, *Arch. Dis. Child.* 2000;83;481-487, doi:10.1136/adc.83.6.481
20. **Baker, R., et.al.**, Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2002, 44: 666-675
21. **Buckon, C.E., et.al.**, Comparison of three ankle-foot orthosis configurations for children with spastic diplegia, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2004, 46: 590-598.
22. **Milla, P.J., Jackson, A.D.**, A controlled trial of baclofen in children with cerebral palsy. *Journal of International Medical Research*, 1977; 5(6):398-404

Websites

23. www.canchild.ca (centre for childhood disability research, Canada; info over de GMFM, GMFCS)
24. www.perrin.nl (PEdiatric Rehabilitation Research In the Netherlands; info over verschillende meetinstrumenten, onderdeel van het kenniscentrum Rev. Centrum de Hoogstraat, Utrecht)
25. www.ipson.com (farmaceutisch bedrijf, produceert Dysport®)
26. www.allergan.com (farmaceutisch bedrijf, produceert Botox®)
27. www.botox.com (informatie site over Botox® algemeen, van Allergan)
28. www.botoxmedical.com (informatie site over Botox® therapeutisch, voor consumenten, van Allergan)
29. hcp.botoxmedical.com (informatie site over Botox® therapeutisch, voor medici, van Allergan)
30. www.pedro.fhs.usyd.edu.au (PEDro-site)
31. www.perrin.nl/pdf/factsheet%20GMFM.pdf (Factsheet GMFM Perrin)

Appendix

Tabel A: Zoekstrategie PubMed

	MeSH-term	Hits PubMed	Artikel
1	Cerebral Palsy	11598	
2	Lower Extremity	102241	
3	Botulinum Toxin Type A	3169	
5	MeSH 1 + 2	597	
6	MeSH 5 + 3	36	Reddihough, D.S., et.al., 2002 Love, S.C., et.al., 2001
7	MeSH 6 + Limit: Publication date 2003/01/01-2008/12/31	21	
8	MeSH 1 + 3	248	Baker, R., et.al., 2002
9	MeSH 8 + Limit: Publication date 2003/01/01-2008/12/31	156	
10	MeSH 9 + Limit: All Child: 0-18 years	141	
11	MeSH 3 and "GMFM"	12	Love, S.C., et.al., 2001 Ubhi, T., et.al., 2000
12	MeSH 11 + Limit: Publication date 2003/01/01-2008/12/31	5	
13	MeSH 8 + Limit: All child: 0-18 years	222	Love, S.C., et.al., 2001

