

De behandeling van cervicale dystonie met botuline toxine

Promotie van J.W.M. Brans

Vanuit de afdeling Neurologie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam is, in samenwerking met andere Nederlandse centra, onderzoek verricht naar de effectiviteit van botuline-behandeling bij cervicale dystonie. Dit onderzoek heeft geresulteerd in een proefschrift getiteld "Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin" dat op 25 september 1998 aan de Universiteit van Amsterdam werd verdedigd door promovendus J.W.M. Brans (promotor Prof. Dr. M. Vermeulen). Dit artikel geeft een overzicht van de belangrijkste bevindingen van zijn promotie-onderzoek.

Cervicale dystonie

Cervicale dystonie (CD) is een focale vorm van dystonie, gekenmerkt door onwillekeurige contracties van de cervicale musculatuur, resulterend in een abnormale stand of onwillekeurige bewegingen van het hoofd. Veel patiënten hebben ook nekpijn. CD ontstaat doorgaans in de vierde of vijfde decade, vrouwen zijn vaker aangedaan. De prevalentie wordt geschat op 9 per 100.000. Zowel de etiologie als het pathofysiologische mechanisme zijn nog grotendeels onbekend. Tot de tachtiger jaren werd de aandoening doorgaans behandeld met anticholinergica, zoals trihexyphenidyl (Artane®). Dit middel was effectief bij zo'n 40% van de patiënten, maar ging echter meestal gepaard met veel bijwerkingen.

Botuline

Het botuline toxine type A (BTA) wordt geproduceerd door de bacterie *Clostridium botulinum*. Het blokkeert in zenuwuiteinden de uitstoot van acetylcholine in de synapspleet. De meest overactieve nekspieren van de CD patiënt kunnen met BTA lokaal worden ingespoten. De spieren raken daardoor che-

misch gedenerveerd, waardoor atrofie en parese ontstaat. Daardoor verbetert de stand van het hoofd en neemt de pijn af. Het effect is tijdelijk, na ongeveer drie maanden herstelt de spierfunctie zich weer door de vorming van nieuwe eindplaatjes ('sprouting'). De behandeling dient dan herhaald te worden.

Studies over de behandeling van cervicale dystonie

Het proefschrift bevat een aantal studies betreffende de BTA behandeling van CD. De doelstellingen van de afzonderlijke studies waren het onderzoeken van de korte- en lange termijn effectiviteit van BTA behandeling bij CD, het evalueren van de klinimetrische waarden van verschillende uitkomst-maten, het nagaan van de mate waarin lichamelijk onderzoek de bij de dystonie betrokken nekspieren kan detecteren en het beschrijven van veranderingen in de electromyografische patronen na BTA behandeling.

In *hoofdstuk 2* van het proefschrift wordt een open studie beschreven waarin 60 patiënten 240 maal werden behandeld met BTA. De spieren werden geïnjecteerd onder gelijktijdige electromyografische (EMG) controle. Het effect werd gemeten met behulp van een stoornissen-schaal (Tsui schaal) en een visuele 10-punts-schaal (VAS-10). De gemiddelde dosering per behandeling bedroeg 204 eenheden (Dysport®). Bij 73% van de behandelingen werd een klinisch relevant effect gemeten en 80% van de patiënten reageerde gunstig op BTA. Een opvallend verschil ten opzichte van andere internationale studies was de aanzienlijk lagere dosering die in deze studie werd gebruikt, terwijl het klinische effect vergelijkbaar was. Ook bijwerkingen traden in deze studie aanzienlijk minder frequent op. Wij concluderen derhalve dat een lagere dosering van 200 tot 400 eenheden BTA (Dysport®) ook effectief is bij de behandeling van CD, en met minder bijwerkingen gepaard gaat.

Vervolgens worden in *hoofdstuk 3* de resultaten gepresenteerd van een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waarin de effectiviteit van BTA wordt vergeleken met die van trihexyphenidyl (Artane®). Vierenzestig CD patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met trihexyphenidyl tabletten

gecombineerd met placebo injecties (n=32) of placebo tabletten gecombineerd met BTA injecties (n=32). De patiënten werden voor en na behandeling geëvalueerd met behulp van diverse klinische meetschalen. De gemiddelde dosering BTA (Dysport®) was 292 eenheden, de gemiddelde dosering trihexyphenidyl bedroeg 16.25 mg. De veranderingen op alle gebruikte schalen waren statistisch significant in het voordeel van BTA. Van de patiënten die behandeld waren met BTA toonden meer patiënten een evidente verbetering ten opzichte van de patiënten behandeld met trihexyphenidyl. In de BTA groep waren er bovendien significant minder bijwerkingen. Derhalve kan geconcludeerd worden dat BTA effectiever is dan trihexyphenidyl, met minder bijwerkingen. BTA dient daarom beschouwd te worden als behandeling van eerste keuze bij CD.

In *Hoofdstuk 4* wordt het lange termijn effect van BTA beschreven op stoornissen en de functionele gezondheid van de patiënt. Bovengenoemde 64 patiënten werden nog eens 12 maanden in een open studie vervolgd, waarin zij allen behandeld werden met BTA. Vierenvijftig (54) patiënten continueerden de behandeling na 12 maanden. Zij toonden een significante verbetering op alle gebruikte schalen. De effectiviteit van de BTA behandeling bleek toe te nemen gedurende de follow-up periode, hetgeen een cumulatief klinisch effect van BTA suggereert. Het is derhalve zinvol een patiënt minstens drie maal te behandelen alvorens te besluiten of de BTA behandeling helpt of niet.

In *hoofdstuk 5* worden de veranderingen beschreven betreffende de "kwaliteit van leven" na BTA behandeling. "Kwaliteit van leven" werd gemeten met behulp van de Medical Outcome Study questionnaire (MOS-20). Zowel korte- als lange termijn verbeteringen in "kwaliteit van leven" werden waargenomen na BTA behandeling. Deze verbeteringen bleken echter gering te zijn vergeleken met de verbeteringen die gemeten worden met meer ziekte-specifieke schalen. Meten van "kwaliteit van leven" blijkt daarom minder goed bruikbaar bij het evalueren van de klinische effecten van BTA behandeling.

In *hoofdstuk 6* zijn de klinimetrische waarden nagegaan van verschillende uitkomstmaten, die gebruikt worden bij het beoordelen van de effectiviteit van BTA behandeling bij CD. Gevonden

werd dat veranderingen in stoornissen, zoals gemeten met een Tsui schaal, slechts geringe consequenties hebben voor de functionele gezondheid van CD patiënten. Een schaal die beperkingen meet, zoals de TWSTRS-Disability, lijkt veel bruikbaar bij het meten van -voor de patiënt relevante-therapie-effecten.

In *hoofdstuk 7* is de mate onderzocht waarin lichamelijk onderzoek in staat is de bij de dystonie betrokken nekspieren te detecteren. Bovendien werd het patroon van EMG activiteiten in de nekspieren vóór en na BTA- of trihexyphenidyl-behandeling onderzocht in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie. Daartoe werden de activiteiten van 420 nekspieren geregistreerd met naald EMG bij 42 CD patiënten vóór en na behandeling met BTA of trihexyphenidyl. Uit dit onderzoek werd geconcludeerd dat lichamelijk onderzoek alleen onvoldoende is om de bij de dystonie betrokken nekspieren te detecteren en dat derhalve gelijktijdige EMG controle tijdens BTA toediening zinvol zou kunnen zijn. Verder lijken een in de literatuur beschreven toename van EMG activiteit in niet-ingespoten spieren en een verandering van de ene meest actieve spier naar een andere, niet gerelateerd te zijn aan de BTA behandeling. Wellicht zijn deze fenomenen gerelateerd aan pathofysiologische mechanismen van CD zelf.

Hoofdstuk 8 beschrijft tenslotte drie patiënten met een late presentatie van congenitale musculaire torticollis. Bij deze aandoening is er sprake van een bindweefselstreng in de musculus sternocleidomastoideus. Hierdoor ontstaat een niet-dystone torticollis. Congenitale musculaire torticollis dient overwogen te worden in de differentiële diagnose van CD, zelfs bij volwassenen. BTA behandeling is hierbij niet geïndiceerd, maar chirurgische behandeling.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. J.W.M. Brans, neuroloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Neurologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam