DystonieNET

(Botuline) behandel richtlijn cervicale dystonie

Auteurs;

Mevr. M. Postma, verpleegkundig consulent bewegingsstoornissen (AMC)

Drs. E. Zoons, arts onderzoeker (AMC)

Dr. J.D. Speelman, neuroloog (AMC)

Prof.dr MAJ de Koning-Tijssen, neuroloog (AMC/UMCG)

18 juni 2012

DystonieNet is een initiatief van de afdelingen Neurologie van het AMC te Amsterdam, LUMC te Leiden, het UMC St. Radboud te Nijmegen, en het UMCG te Groningen.

DystonieNet commissie:

Dr. M.A.J. de Koning-Tijssen, neuroloog (AMC/UMCG)

Dr. B.P.C. van de Warrenburg, neuroloog (UMC St. Radboud)

Prof. Dr. J.J. van Hilten, neuroloog (LUMC)

Dr. J.D. Speelman, neuroloog (AMC)

Dr. J.H.T.M. Koelman, neuroloog (AMC)

Dhr. J. v. d. Dool, fysiotherapeut/ fysiotherapeutisch wetenschapper (AMC)

Mevr. M. Postma, verpleegkundig consulent bewegingsstoornissen (AMC)

De botuline behandelrichtlijn is mede met hulp van de volgende personen tot stand gekomen:

Dr. H. Bienfait, neuroloog, Kennemer Gasthuis te Haarlem

Dr. A.J.W. Boon, neuroloog, Erasmus MC te Rotterdam

Dr. J. P. Ter Bruggen, neuroloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis te Den Bosch

Drs. M.F. Contarino, neuroloog, AMC te Amsterdam

Dhr. J. v. d. Dool, fysiotherapeut/ fysiotherapeutisch wetenschapper, AMC te Amsterdam

Mw. F. van Etten, Clinical librarian, AMC te Amsterdam

Dr. E. Hoogerwaard, neuroloog, Rijnstate Ziekenhuis Arnhem

Dr. A. Hovestadt, neuroloog, Meander MC te Amersfoort

Dr. D. Kamphuis, neuroloog, Reinier de Graaf Gasthuis te Delft

Dr. K. Keizer, neuroloog, Catharina Ziekenhuis te Eindhoven

Dr. JM. Krul, neuroloog, Tergooi Ziekenhuizen te Hilversum/Blaricum

Dr. H. Morre, neuroloog, Orbis Concern te Sittard

Drs. S.W.R. Nijmeijer, arts onderzoeker AMC te Amsterdam

Dr. Rozeman neuroloog, Atrium MC te Heerlen

Dr. H. Visee, neuroloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis te Den Bosch

Dr. J. Visser, neuroloog, Universitair Medisch Centrum te Nijmegen

Dr. J. Vliegen, neuroloog, Medisch Spectrum Twente te Enschede

Dr. J. Van Vught, neuroloog, Medisch Spectrum Twente te Enschede

Deze richtlijn is tot stand gekomen dankzij financiële steun van het Prinses Beatrix Fonds en de Stichting Wetenschapsfonds Dystonie.

Inhoudsopgave

1. Inleiding……7

1.1 Aanleiding voor de botuline behandelrichtlijn ……..7

1.2 Doel van de richtlijn……..7

1.3 DystonieNet ……...7

2. Definitie en terminologie……..8

2.1 Dystonie……8

2.2 Cervicale dystonie……8

2.2.1 Incidentie en prevalentie……9

3. Behandeling van Cervicale dystonie……..10

3.1 Inleiding……...10

3.2 Effect van BTX op pijn en/of de standsafwijking bij CD in vergelijking met orale medicatie..13

Orale farmacotherapie……...13

3.2.1 Trihexyphenidyl ……13

3.2.2 Benzodiazepines ……..14

3.2.3 Baclofen……..14

3.2.4 Tetrabenazine……15

3.3 Effectiviteit van chirurgie in de behandeling van CD ……..16

3.3.1. Neurochirurgisch ingrijpen bij CD……16

3.3.2. Mogelijke operatietechnieken ……...16

3.3.3 Evidentie voor een keuze van een operatietechniek……16

3.3.3.1 Effect van globus pallidus interna (GPI-DBS) op CD……..16

3.3.3.2 Effect van de nucleus subthalamicus DBS (STN-DBS) op CD……17

3.3.3.3 Effectief van selectieve perifere denervatie (SPD) volgens Bertrand op CD .18

3.4. Effectiviteit van paramedische interventies in de behandeling van CD……..20

3.4.1 Fysiotherapie ……20

3.4.1.1 De effectiviteit van biofeedback door EMG……..21

3.4.1.2 De effectiviteit van oefentherapie ……22

3.4.1.3 De effectiviteit van relaxatietherapie……23

3.4.1.4 De effectiviteit van massage……..24

3.4.1.5 De effectiviteit van rekken……..25

3.4.1.6 De effectiviteit van teweegbrengen van passieve arthrogene bewegingen in wervelkolom en schoudergordel……26
3.4.1.7 De effectiviteit van elektrische stimulatie / TENS……..27
3.4.1.8 De effectiviteit van nekbrace……28
3.4.1.9 De effectiviteit van vibratietherapie……..28
3.4.2 Gedragstherapie……...29

4. Behandeling van cervicale dystonie met botuline toxine……30
4.1 Werking van BTX A……30
4.1.2 Effect van BTX A op de standsafwijking en/of onwillekeurige bewegingen bij CD in vergelijking met placebo ……30
4.1.3 Effect van BTX A op pijn in vergelijking met placebo……31
4.1.4 Effect van de twee beschikbare BTX A producten (Botox versus Dysport) op de klachten van CD……...31
4.1.5 De omrekeningsfactor voor de twee beschikbare botulinetoxine A producten (Botox en Dysport)……32
4.1.6 Effect en veiligheid van BTX-A in vergelijking met BTX-B bij patiënten met CD…….33
4.2 Indicatie voor behandeling met BTX……34
4.2.1 Doel van de behandeling met BTX ……34
4.3 Contra-indicaties van botuline behandeling……...35
4.3.1 Zwangerschap……35
4.3.2 Lactatie……36
4.3.3 Overgevoeligheid……...36
4.3.4 Cumarinederivaten ……38
4.4 Cervicale dystonie meetschalen……...39
4.4.1 Subjectieve meetschalen ……39
4.4.2 Objectieve meetschalen ……...39
4.5 Eerste BTX behandeling bij cervicale dystonie……41
4.5.1 Electromyografie (EMG) tijdens botuline behandeling……41
4.5.2 Behandelaar van patiënten op het botuline spreekuur……44
4.5.3 Randvoorwaarden voor behandelen met BTX……45
4.5.4 Voorlichting van patiënt bij eerste botuline behandeling……45
4.5.5 Spierselectie voor behandeling met BTX A……46
4.5.6 Botuline startdosering bij cervicale dystonie……47
Schema 1, Botuline Botox startschema voor cervicale dystonie……50
Schema 2, Botuline Dysport startschema voor cervicale dystonie ……51

4.5.7 Multi versus single point injectie……..52
4.6 Continueren van de botuline behandeling……..52
4.6.1 Botuline behandel interval ……...53
4.7 Mogelijke bijwerkingen van botuline toxine……54
4.7.1 Slikproblemen……54
4.7.2 Zwakte van de nekspieren (parese)……55
4.7.3 Nekpijn……57
4.7.4 Droge mond/zere keel ……58
4.7.5 Verandering van stem/ een hese stem……...58
4.7.6 Algemene malaise/griepverschijnselen ……59
4.7.7 Overgevoeligheid ……...60
4.7.8 Injectiepijn……61
4.8 Geen effect van de BTX behandeling ……62
4.8.1 Meest effectieve interventies indien BTX A bij CD niet effectief is……62
4.8.2 Meest effectieve interventies voor voorkomen van antilichamen tegen BTX……..64
4.8.3 Klinische tests voor falen van de behandeling met BTX A ……65
4.8.4 Expertise centra voor behandeling van cervicale dystonie ……66

5. Anatomie van de nekmusculatuur en plaatsbepaling injectie……..67
5.1 m. sternocleidomastoideus……..68
5.2 m. splenius capitis……69
5.3 m. semispinalis capitis……...70
5.4 m. scalenus posterior/medius……...71
5.5 m. levator scapulae……72
5.6 m. trapezius……73
5.7 m. obliquus capitis inferior……74

Bijlage 1: Tsui- score……...75
Bijlage 2: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale……..76
Bijlage 3: Procedure botuline behandeling……..81

NB. De verantwoording van de literatuursearch en selectie van artikelen is in te zien op de website van DystonieNet.

Referenties……85

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Aanleiding voor de botulinetoxine behandelrichtlijn

In Nederland wordt het aantal dystonie patiënten geschat op 20.000, waarmee dystonie na essentiële tremor en de ziekte van Parkinson de meest voorkomende bewegingsstoornis is. Cervicale dystonie (CD) is de meest voorkomende vorm van dystonie. Botulinetoxine is de behandeling van eerste keus voor CD (zie later), maar ook andere behandelingen, medicamenteus en chirurgisch, worden toegepast. Door de grote variatie in klinische expertise is het in het verleden moeilijk gebleken de behandeling van CD te standaardiseren, vooral de botulinetoxine (BTX) behandeling wat betreft doseringen en de selectie van te injecteren spieren.

1.2 Doel van de richtlijn behandeling van CD

De doelstelling van deze richtlijn is het verbeteren van de kwaliteit van de behandeling van patiënten met CD. De richtlijn dient tevens ter ondersteuning van training in praktische vaardigheden samenhangend met BTX behandelingen. De richtlijn is waar mogelijk gebaseerd op bewijs van effectiviteit, maar waar dit ontbrak op ‘best practice’. Alle aspecten van het diagnose – behandeltraject zijn bediscussieerd in focus bijeenkomsten. De focus bijeenkomsten werden bezocht door DystonieNet neurologen die tussen de 5-20 jaar ervaring hebben met behandeling van dystonie patiënten.

1.3 DystonieNet

DystonieNet is een initiatief van de afdelingen Neurologie van het AMC te Amsterdam, LUMC te Leiden, het UMC St. Radboud te Nijmegen, en het UMCG te Groningen. DystonieNet heeft zich tot doel gesteld om een samenwerkingsverband op te zetten tussen neurologen, fysiotherapeuten en oefentherapeuten voor een betere zorg voor patiënten met dystonie. In eerste instantie zal het DystonieNet zich richten op patiënten met CD, omdat dit de meest voorkomende vorm van dystonie is. De samenwerking zal plaatsvinden op het gebied van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek.

Hoofdstuk 2 Definities en terminologie

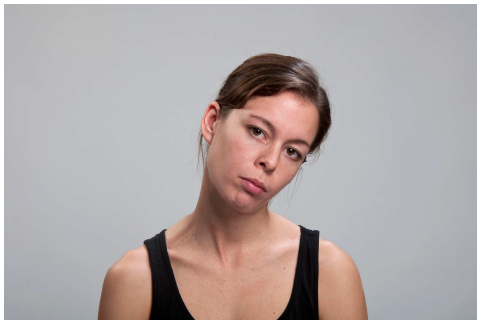
2.1 Dystonie

Het woord ‘dystonia’ werd in 1911 geïntroduceerd door Oppenheim. Aanvankelijk was er veel discussie in de medische wereld over de onderliggende oorzaak van dystonie, tot Marsden en collega’s rond 1975 de somatische achtergrond van dystonie aannemelijk maakten.[1,2] Sindsdien zijn er grote stappen voorwaarts gemaakt in onderzoek naar oorzaak en classificatie van dystonie. Dystonie wordt gedefinieerd als ‘*toestand van abnormale bewegingen en/of houdingen van een of meerdere lichaamsdelen als gevolg van onwillekeurige spiercontracties.*[i] Het normale samenwerkingspatroon tussen agonistische en antagonistische spier(en) is verstoord.

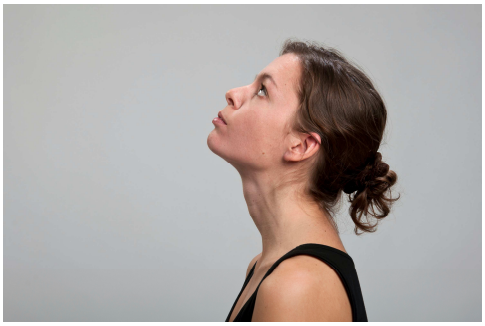
2.2 Cervicale dystonie

Cervicale dystonie is een vorm van focale dystonie in de nekspieren en wordt ook wel torticollis spasmodica genoemd. Een grote verscheidenheid aan abnormale standen van het hoofd en de nek kunnen aanwezig zijn. We spreken van een rotatie indien de kin naar links of rechts gedraaid is, bij een laterocollis wordt het oor richting de schouder bewogen. Bij een antecollis is er sprake van voorwaartse stand van het hoofd, dat wil zeggen dat de kin richting de borst wordt bewogen. Bij een retrocollis is er sprake van een achterwaartse stand van het hoofd, met het hoofd in de nek. In de regel is er vaak sprake van een mengbeeld. (Dauer, 1998)

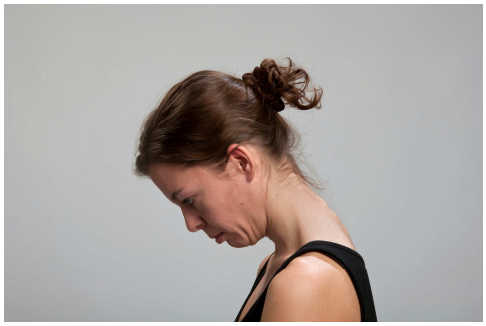
Rotatie



Lateroflexie



Retrocollis



Antecollis

Hoogstand schouder

Combinatietype

Ongeveer 75% van de patiënten klaagt over pijn in de nek en schouders.(Dauer, 1998) Ongeveer 70% van de patiënten met een cervicale dystonie kan de abnormale houding korte tijd corrigeren door het hoofd of de nek aan te raken, een zogenaamde ‘geste antagonistique’ of ‘sensory trick’.[ii] Idiopathische cervicale dystonie ontstaat vaak tussen het 40e en 60e levensjaar en komt iets vaker bij vrouwen dan bij mannen voor.[iii] De verhouding man vrouw is 1:1,2. (Dressler, 2007) In het geval van idiopathische cervicale dystonie heeft 12% van de patiënten een positieve familieanamnese. (Novak, 2010) Over het algemeen beginnen de klachten mild en nemen in de loop van vijf jaar in ernst toe, waarna ze stabiliseren. Ongeveer 5-20% van de patiënten ervaart een (tijdelijke) spontane remissie van de klachten, waarbij bijna alle patiënten binnen 5 jaar opnieuw klachten krijgt. (Moore, 2003) Angst en depressieve stoornissen komen frequent (24%) voor bij patiënten met een CD. (Dauer, 1998) Angst en depressie hebben mogelijk invloed op de ernst van de symptomen en beleving van de patiënt wat betreft de reactie op de behandeling. (Novak, 2010)

2.2.1 Incidentie en prevalentie

In Nederland zijn er geen epidemiologische studies gedaan naar CD. De schatting is dat er 8000 patiënten in Nederland bekend zijn met een cervicale dystonie. De prevalentie van cervicale dystonie in Europa is 5.7/100.000[iv] (Snaith &Wade, 2007).

Hoofdstuk 3 Behandeling van cervicale dystonie

3.1 Inleiding

De DystonieNet commissie bestaat uit vijf neurologen, een verpleegkundig consulent bewegingsstoornissen en een fysiotherapeut. Onder leiding van de DystonieNet commissie zijn er drie focusgroep bijeenkomsten georganiseerd met neurologen. In deze bijeenkomsten, waarbij 14 neurologen met ervaring met de behandeling met botulinetoxine aanwezig waren, zijn de onderstaande onderwerpen ter sprake gekomen:

1. Starten van de botuline behandeling;
    - wanneer beginnen met botulinetoxine?
    - voor aanvang van de behandeling torticollis polymyografie van de nek- en halsspieren?
    - botulinetoxine behandelschema
      - welke spieren behandelen met botulinetoxine?
      - plaatsbepaling injecties en aantal injectieplaatsen per spier
      - startdosis botulinetoxine per spier, per standsafwijking
    - Scholing van (potentiële) behandelaars met botulinetoxine
2. Techniek van de botulinetoxine behandeling;
    - wel/geen botulinetoxine toediening onder gelijktijdige EMG registratie?
    - keuze van merk botulinetoxine A
    - het oplossen van botulinetoxine
    - dosering en concentratie van de botulinetoxine per injectieplaats
    - contra-indicaties van botuline behandeling
3. Uitvoeren van de botuline behandeling;
    - problemen bij de botulinetoxine behandeling
        - bijwerkingen
        - onvoldoende resultaat
    - wanneer is iemand bekwaam?
    - mogelijkheden voor verbeteringen van de behandeling
    - wat is het optimale behandelinterval?
    - boosterinjecties?

Op grond van deze besprekingen zijn ‘uitgangsvragen’ geformuleerd aan de hand van PICO: Patiënt, Intervention, Comparison, Outcome. [v] Voor de beantwoording van deze ‘uitgangsvragen’ is vervolgens een gestructureerd literatuuronderzoek verricht. Zie de bijlage voor de zoekstrategie.

Voor het beoordelen van de kwaliteit van de gepubliceerde studies is gebruik gemaakt van de EBRO-methode. In deze richtlijn wordt de beoordeling van de gebruikte wetenschappelijke artikelen vermeld onder de kopjes 'wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens samengevat in een conclusie. De belangrijkste literatuur waarop de conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de indeling naar bewijsniveau (tabel 3.1).
De aanbevelingen zoals die zijn geformuleerd, zijn gebaseerd op de evidentie uit de literatuur. Momenteel is er geen nationale BTX behandelrichtlijn voorhanden, dus is tevens gebruikt gemaakt van internationale richtlijnen.
Daarbij is naar de volgende onderwerpen gekeken:

- Klinische relevantie;
- Effectgrootte, consistentie van het bewijs;
- Generaliseerbaarheid;
- Veiligheid;
- Patiëntenperspectief;
- Professioneel perspectief;
- Beschikbaarheid voorzieningen;
- Kosten;
- Zorgorganisatie;
- Juridische consequenties;
- Ethische overwegingen;

(Bron: Multidisciplinaire richtlijn, ziekte van Parkinson)

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van minimaal 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en van voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek tov een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 3.1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO-methode.

Conclusie niveaus gebaseerd op:	
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uigevoerde onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Eén onderzoek van niveau B of C
Niveau 4	Mening van deskundigen

3.2 Orale farmacotherapie

Hoe effectief is orale medicatie bij de behandeling de standsafwijking en/of onwillekeurige bewegingen van het hoofd en/of van pijn bij patiënten met CD?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een beperkt aantal studies verricht naar het effect van farmacotherapie bij CD. Thans wordt veelal orale farmacotherapie toegepast als aanvulling op de behandeling met BTX A.

3.2.1 Trihexyphenidyl (artane®)

In 1986 is door middel van een dubbelblind onderzoek (N=31) het effect van trihexiphenidyl (Artane®), een anti-cholinergicum, onderzocht, bij patiënten met torsie dystonie. Tweeëntwintig (71%) patiënten hadden een significante klinische verbetering in twee dystonie schalen die ook effect had op het dagelijks functioneren. Het positieve effect woog op tegen de eventuele bijwerkingen.[vi] In 1996 is in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 66 patiënten met CD het effect van botulinetoxine (BTX A) vergeleken met trihexyphenidyl. Het aantal patiënten dat ten minste 3 punten verbeterden op de TWSTRS-Disability en de Tsui schaal was significant groter in de BTX A groep in vergelijking met de trihexyphenidyl groep (p=0.059 en p=0.012). In totaal werden 37 bijwerkingen ten opzichte van 76 bijwerkingen beschreven bij 33 patiënten in het voordeel van de BTX groep. Bijwerkingen die significant vaker voorkwamen in de trihexyphenidyl groep waren droge mond , vergeetachtigheid en vermoeidheid.[vii] Indien de dosis laag wordt gestart en vervolgens de dosis langzaam wordt verhoogd kan trihexyfenidyl vooral door jonge patienten goed verdragen worden.[viii] Effectieve dagdoseringen variëren van 6-80 mg. (Moore, 2000). Vaak treden er, in het bijzonder bij de oudere patiënten, bijwerkingen op voordat er een goede therapeutische dosering is bereikt.

Conclusie

Niveau 2	Trihexyphenidyl is mogelijk effectief in de behandeling van CD. **A2**, Brans 1996 **A2**, Burke, 1986
Niveau 2	Het is aangetoond dat de behandeling met BTX A een beter effect en minder bijwerkingen heeft in vergelijking met de behandeling met trihexyphenidyl bij patiënten met CD. **A2**, Brans 1996

Aanbeveling

Bij de behandeling van CD is BTX A de behandeling van eerste keuze Indien BTX niet kan worden gebruikt of dat dit onvoldoende effect sorteert kan behandeling of toevoegen van trihexyphenidyl soms een verbetering bewerkstelligen.

Vaak treden er, in het bijzonder bij de oudere patiënten en bij patiënten met cognitieve klachten, bijwerkingen op zoals vergeetachtigheid. Extra attentie is daarom op zijn plaats bij deze groep patiënten.

3.2.2 Benzodiazepines

Er zijn geen systematic reviews en RCT's gevonden waarin de effectiviteit en veiligheid van benzodiazepines bij CD zijn onderzocht. Benzodiazepines zoals diazepam en clonazepam werken spierontspannend en kunnen effectief zijn bij de behandeling van CD. (Dauer, 1998) In een beschrijvend onderzoek melden de auteurs dat ongeveer 20% van de patiënten reageert op clonazepam. Het lijkt in het bijzonder effect te hebben in het verminderen van dystonie gerelateerde pijn, angst en stress.[ix] Benzodiazepines kunnen slaperigheid overdag als bijwerking hebben. In dit geval is het volgens de CBR richtlijn niet toegestaan om auto te rijden.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn geen systematic reviews en RCT's gevonden waarin de effectiviteit en veiligheid van benzodiazepines bij CD zijn onderzocht Door de spierontspannende werking zou het mogelijk effectief kunnen zijn, met name op de dystonie gerelateerde pijn bij patiënten met CD. **D**, Dauer, 1998 **B**, Greene, 1988

Aanbeveling

Bij de behandeling van CD is BTX A de eerste keuze van behandeling. Indien dit niet mogelijk is en/of onvoldoende effectief is kan besloten worden om een benzodiazepine te starten of toe te voegen.

3.2.3 Baclofen

Er zijn geen systematic reviews en RCT's gevonden waarin het effect en de bijwerkingen van baclofen op de standsafwijking en pijn bij CD worden beschreven.

In 1982 heeft Marsden het effect van Baclofen onderzocht met een maximum getolereerde dosis bij zeven patiënten met CD, er werd geen effect gevonden.[x]

Conclusie

Niveau	Er zijn geen systematic reviews, RCT's of open label studies gevonden waarin het effect en de bijwerkingen van baclofen op de standsafwijking en pijn bij CD worden beschreven.

Aanbeveling

Bij de behandeling van CD is BTX A de eerste keuze van behandeling. De DystonieNet consensus groep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om Baclofen voor te schrijven in de behandeling van CD.

3.2.4 Tetrabenazine

Er zijn geen systematic reviews en RCT's gevonden waarin het effect en de bijwerkingen van tetrabenazine; een antidopaminerg werkend middel, op de standsafwijking en pijn bij CD worden beschreven. In 1997 is er een open label, lange termijn studie (follow-up gemiddeld 2,4 jaar) verricht onder 400 patiënten met verschillende hyperkinetische bewegingsstoornissen. Tetrabenazine bleek het beste effect te geven bij patiënten met een tardieve dyskinesie. Bij de eerste controle na het starten van tetrabenazine hadden 62,9% van de patiënten met een idiopathische vorm van dystonie (waaronder CD) een duidelijke vermindering van abnormale bewegingen, bij de laatste controle (follow-up gemiddeld 2,4 jaar) had 45,4% van de patiënten een duidelijke vermindering van de abnormale bewegingen.[xi] Het voordeel van tetrabenazine ten opzichte van andere antidopaminerge middelen, zoals neuroleptica, is dat het geen tardieve dyskinesie veroorzaakt. (Jankovic, 2006) Volgens het farmacotherapeutisch kompas komt depressie als bijwerking zeer vaak voor (> 10%).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn geen systematic reviews en RCT's gevonden waarin de bijwerkingen en het effect van tetrabenazine op de standsafwijking en pijn bij CD worden beschreven. Mogelijk is tetrabenazine effectief bij patiënten met CD. **B**, Jankovic, 1997

Aanbeveling

Bij de behandeling van CD is BTX A de eerste keuze van behandeling. Indien BTX A onvoldoende effect geeft kan in latere instantie een proefbehandeling met tetrabenazine worden overwogen. Cave: depressie (contraindicatie).

3.3 Effectiviteit van chirurgie in de behandeling van CD

3.3.1. Neurochirurgisch ingrijpen bij CD

Ongeveer 25% van de CD patiënten reageren onvoldoende op de BTX behandeling.[xii] Bij ernstige vormen van cervicale dystonie, die veel beperkingen geven en niet of onvoldoende verbeteren op BTX eventueel gecombineerd met orale farmacotherapie en/of paramedische behandeling, kan een chirurgische behandeling overwogen worden.

3.3.2. Mogelijke operatietechnieken

Operatief ingrijpen kan door middel van:

1. Continue dubbelzijdige diepe hersenstimulatie van de globus pallidus interna (GPi-DBS) of de nucleus subthalamicus (STN-DBS). Bij deze ingrepen wordt dubbelzijdig een elektrode aangebracht in de GPi of de STN, die onderhuids wordt verbonden met een elektrische impulsgenerator. Vervolgens wordt er continu elektrisch gestimuleerd met een laaggevolteerde stroom.
2. Selectieve perifere zenuwdenervatie volgens Bertrand.[xiii] Hierbij worden de spieren die bij de dystonie betrokken zijn gedenerveerd.

3.3.3. Evidentie voor een keuze van een operatietechniek

Hoe effectief en veilig is stimulatie van de globus pallidus interna (GPi-DBS) of de nucleus subthalamicus (STN-DBS) bij de behandeling van ernstige vormen van CD, die veel beperkingen geven en niet of onvoldoende verbeteren op BTX en/of orale farmacotherapie?

3.3.3.1 Effect van globus pallidus interna DBS (GPi-DBS) op CD

Er is één gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek gepubliceerd met 16 primaire cervicale dystonie patiënten die een dubbelzijdige (GPi-DBS) hebben ondergaan. Er is gerandomiseerd voor ‘echte’ continue elektrische stimulatie of ‘schijn’ stimulatie gedurende een periode van drie maanden. De patiënt en de beoordelaar van de primaire uitkomstmaat, de Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Schale (BFMDRS)-motore deel waren blind voor de uitkomst van de randomisatie. In dit onderzoek was continue dubbelzijdige GPi-DBS significant effectiever dan ‘schijn stimulatie.[xiv]
Een Canadees onderzoek uit 2007 omvat 10 patiënten uit vijf academische centra met ernstige CD die onvoldoende op medicatie reageerde en die GPi-DBS ondergingen. Het effect van de GPi-DBS is gescoord aan de hand van gemengde videobeelden van de preoperatieve toestand, zes en twaalf maanden na de operatie. Deze beelden werden gescoord door twee beoordelaars die blind waren

voor de tijdsopname van de videobeelden. Een verbetering van de Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) werd gebruikt als primaire uitkomstmaat. De zes en twaalf maanden score lieten een significante verbetering van de cervicale dystonie zien. Invaliditeit en pijn werden gescoord aan de hand van een vragenlijst die door de patiënt werd ingevuld, deze waren verbeterd post operatief. Bij vier patiënten werden geringe voorbijgaande bijwerkingen gezien die bestonden uit slik- en spraakproblemen gedurende de eerste weken postoperatief. Deze bijwerkingen verbeterden na het aanpassen van de stimulatieparameters. Eén patiënt ondervond zwakte van het gelaat die verdween voor de eerste drie maanden visite. Bij twee andere patiënten werden veranderingen bij het neuropsychologisch onderzoek gevonden die geen invloed hadden op het dagelijks leven of beroepsuitoefening.[xv]

Een prospectief onderzoek naar het effect van de GPi-DBS bij primaire en secundaire dystonieën met behulp van een geblindeerde beoordelaar bevatte ook vier patiënten met een primaire cervicale dystonie. Videobeelden van preoperatieve toestand en zes maanden postoperatief van deze vier patiënten werden in voor de beoordelaar onbekende volgorde volgens de BFMDRS gescoord. Er was een significante verbetering na zes maanden vergeleken met de uitgangsscore. Bijwerkingen werden niet gerapporteerd. [xvi]

3.3.3.2 Effect van nucleus subthalamicus DBS (STN-DBS) op CD

In twee cohort studies, bestaande uit respectievelijk drie en negen patiënten, is gekeken naar de effectiviteit van continue diepe hersenstimulatie van de nucleus subthalamicus (STN-DBS).[xvii] [xviii]

Het onderzoek van Kleiner-Fisman (2007) omvatte vier patiënten, waarvan drie een zeer goed effect hadden van de behandeling en één patiënt met een zeer ernstige retrocollis en lordose geen verbetering liet zien. Bij drie van de vier patiënten was er een vermindering van pijnklachten. Eén patiënt ontwikkelde na de operatie een depressie en een gefixeerde dystonie van één ledemaat. Verder beschrijft men geen klinisch relevante bijwerkingen.

Ostrem (2011) rapporteerde de resultaten bij negen CD patiënten. De STN-DBS toonde een duidelijke verbetering van de TWSTRS na 12 maanden zonder ernstige bijwerkingen. Beide studies maakten gebruik van videobeelden die gescoord werden door een beoordelaar die onbekend was met de toestand van de patiënt. Videobeelden van de pre-operatieve toestand en 12 maanden follow-up werden gebruikt.

Conclusie

Niveau 3	GPi-DBS lijkt een effectieve behandeling voor CD patiënten die onvoldoende reageren op de behandeling met BTX, al dan niet gecombineerd met orale medicatie. **B**, Kupsch, 2006 **B**, Kiss, 2007

	C, Pretto, 2008
Niveau 3	Mogelijk is de STN een doelstructuur voor DBS bij patiënten met CD die onvoldoende reageren op de behandeling met BTX, al dan niet gecombineerd met orale medicatie. **C**, Kleiner-Fisman, 2007 **C**, Ostrem, 2011

Aanbeveling

Op basis van pathofysiologische overwegingen, klinische ervaringen en extrapolatie van de resultaten bij primaire gegeneraliseerde dystonie wordt de GPi als doelstructuur gebruikt voor de implantatie van de DBS-electroden bij CD patiënten.
Uit verder onderzoek moet duidelijk worden of de STN ook als doelstructuur kan worden gebruikt of mogelijk de GPi kan vervangen.
De werkgroep is van mening dat stimulatie van de GPi alleen bij een selecte groep van patiënten met ernstige klachten van CD die niet of onvoldoende verbeteren op BTA en orale farmacotherapie en veel beperkingen geven overwogen kan worden. Hiervoor moet de patiënt verwezen worden naar een behandelcentrum dat ervaring heeft met functionele stereotaxie (AMC te Amsterdam, Haga ziekenhuis te Den Haag, MST te Enschede, UMCG te Groningen, UMCM te Maastricht) bij dystonie patiënten.

3.3.3.3 Effect van de selectieve perifere denervatie (SPD) volgens Bertrand op CD

De meest uitgevoerde perifere chirurgische behandeling bij CD is de selectieve perifere denervatie (SPD) ook wel bekend als de procedure volgens Bertrand of als selectieve dorsale ramisectomie. Bij deze procedure worden de spieren die betrokken zijn bij de onvrijwillige bewegingen bij CD gedenerveerd. Daarnaast worden soms 1 of meerdere nekspieren doorgenomen, een myotomie. De andere nekspieren worden intact gelaten voor stabiliteit van het hoofd en om normale vrijwillige bewegingen van de nek en het hoofd te kunnen blijven maken. Denervatie wordt unilateraal of, indien noodzakelijk, bilateraal uitgevoerd en wordt vaak verricht aan de sternocleidomastoideus (SCM), splenius, semispinalis, diepe kleine rotators, en de levator scapulae. De betrokken zenuwtakjes die operatief worden doorgenomen zijn de dorsale takjes van C1 tot C6 en de n. accessorius. De trapezius en scalenus worden over het algemeen niet gedenerveerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het effect en de veiligheid van de SPD is nooit onderzocht in geblindeerde- of in vergelijkende studies. Wel zijn verschillende retrospectieve case studies gepubliceerd (twee waarbij meer dan 200 patiënten zijn geincludeerd)[xix] [xx] en een prospectieve studie met 33 patiënten.[xxi]

Ongeveer een tot tweederde van de patiënten bereikt een acceptabele goede verbetering van de klachten. Echter, in deze studies zijn de studieresultaten alleen gebaseerd op subjectieve evaluaties of aangepaste algemene uitkomstschalen en details over follow up evaluaties ontbraken vaak. Soms werd beschreven dat patiënten een bijkomende chirurgische behandeling nodig hadden ten gevolge van een gebrek aan effect van de SPD. De noodzaak van een heroperatie was geen uitkomstmaat. De follow-up van de meeste studies was kort (1-3 maanden) of werd niet beschreven. [xxii] [xxiii] [xxiv] [xxv] [Bertrand, 1993].
Bij sommige patiënten keerden de dystonie klachten terug, soms zelfs na een, in eerste instantie succesvolle, SPD procedure. Dystone contracties kunnen terugkeren in de gedenerveerde spieren doordat de zenuwen opnieuw verbindingen maken.

Er zijn een aantal kanttekeningen te plaatsen bij de studies die hierboven genoemd zijn. Zo had het grootste deel van de geincludeerde patiënten een korte ziekteduur en was men niet eerder behandeld met BTX of was nog gevoelig voor de behandeling. Tegenwoordig worden alle CD patiënten eerst behandeld met BTX, het falen van de BTX behandeling is een voorwaarde voor inzetten van een chirurgische behandeling. Het falen van de BTX behandeling kan meerdere redenen hebben, waaronder een ernstige of complexe vorm van dystonie en/of skelet misvormingen. Het is daarom onwaarschijnlijk dat de geplubiceerde data de huidige situatie goed weergeven. (Albanese 2011, NICE guidelines, Braun, 2002, cohen-gadol, 2003).
Patiënten met een pure torticollis reageren beter op SPD dan patiënten met een laterocollis, antecollis of met een ingewikkelder dystonie patroon (Taira 2003).

Veel patiënten ondervinden bijwerkingen van de ingreep. Deze waren over het algemeen mild van aard en bestonden bij het grootste deel van de patiënten uit sensorische klachten. (Bertrand 1993, Chen 2000, Munchau 2001, Braun 2002, Taira 2003). Andere bijwerkingen die genoemd worden zijn, dysesthesie en neuropathische pijn, die vaak afnemen na verloop van tijd, slikklachten, verergering van de dystonie en/of tremor en instabiliteit van het hoofd met een stijf gevoel aan de nek bij onbedoeld doornemen van de n. accessorius naar de trapezius. (Bertrand 1993 ford 1998, Munchau 2001, Braun 2002, Taira 2003, Cohen-gadol 2003, Huh 2010).

Bertrand versus GPI-DBS
In een studie werd bij 16 patiënten de uitkomst na SPD vergeleken met de uitkomst van 7 patiënten die GPi DBS ondergingen, een patiënt was behandeld met SPD en DBS. Er was geen groot verschil in motorische verbetering, maar patiënten met DBS hadden een grotere vermindering van pijnklachten. (Huh, 2010)
Voor beide chirurgische ingrepen geldt dat bevredigende resultaten voor een groot deel afhangen van de training en ervaring van de chirurg. Er zijn een aantal voordelen van SPD ten opzichte van

DBS; SPD is minder duur en er is geen risico op een hersenbloeding of infectie in het centraal zenuwstelsel. In de richtlijn voor de diagnose en behandeling van primaire dystonie geschreven door de European Federation of Neurological Societies (EFNS) is alleen een studie met bewijsniveau C beschreven om het gebruik van SPD te ondersteunen. Het lijkt een veilige procedure met zeldzame en minimale bijwerkingen, terwijl bewijsniveau B beschikbaar is om DBS te definiëren als een goede behandeloptie voor CD na falen van de behandeling met BTX. [xxvi] [xxvii]

Conclusie

Niveau 3	SPD kan een matig tot uitstekende verbetering van de CD klachten geven. Bij een groot deel van de patiënten is deze verbetering tijdelijk. **B**, Bertrand Surg Neurol, 1993 **B**, Chen, 1998 **B**, Munchau brain, 2001
Niveau 3	SPD in vergelijking met GPi-DBS laat een vergelijkbaar effect zien op de motorische klachten, DBS gaf een grotere vermindering van pijnklachten. De bijwerkingen bij DBS kunnen ernstiger van aard zijn. **B**, Huh, 2010
Niveau 4	Patiënten met een pure torticollis reageren beter op SPD dan patiënten met een laterocollis, antecollis of met een ingewikkelder dystonie patroon. **D**, expert opinion

Aanbeveling

SPD is ongeschikt voor patiënten met een antecollis, aan deze patiënten groep zou DBS aangeboden kunnen worden. SPD zou alleen aan een geselecteerde groep CD patiënten (patiënten die een verhoogd risico op complicaties na DBS hebben) aangeboden moeten worden, afhankelijk van het persoonlijke risico profiel. De keuze voor een chirurgische behandeling zou uitvoerig met de patiënten moeten worden besproken. De behandeling dient altijd uitgevoerd te worden door een multidisciplinair behandelteam op een neurochirurgische afdeling. Het AMC te Amsterdam, het Haga ziekenhuis te Den Haag, het MST te Enschede, het UMCG te Groningen, het UMCM te Maastricht kunt u hiervoor benaderen.

Bij patiënten die ongevoelig zijn voor BTX lijkt behandeling met DBS een betere keuze dan SPD.

3.4. Effectiviteit van paramedische interventies in de behandeling van CD.

Welke paramedische behandelingen zijn effectief om stoornissen, beperkingen of participatieproblemen bij mensen met CD te verminderen?

3.4.1 Fysiotherapie

Veel patiënten met CD worden verwezen voor een paramedische behandeling. Er is echter niet bekend wat een goede paramedische behandeling is voor specifieke vormen van dystonie, omdat hiernaar slechts op beperkte schaal wetenschappelijk onderzoek gedaan is van meestal onvoldoende kwaliteit. Er zijn wel aanwijzingen dat botuline-injecties in combinatie met fysiotherapie bij CD effectiever zijn dan BTX alleen.[xxviii]

Een ander probleem bij de behandeling van CD is het gebrek aan expertise onder paramedici op het gebied van dystonie. Dit wordt deels veroorzaakt door gebrek aan scholing, mede omdat richtlijnen voor paramedische behandeling ontbreken. Een tweede belangrijk probleem is het doorgaans lage behandelvolume van de individuele therapeut; vermoedelijk behandeld slechts een klein deel van de fysiotherapeuten in Nederland hooguit enkele patiënten met een dystonie. Dit is een onvoldoende basis om goede expertise op te bouwen en onderhouden.[xxix] Het doel van fysiotherapie is een normale stand van het hoofd te bewerkstelligen, het verminderen van pijn en preventie van contracturen en vergroeiingen in de hals en wervelkolom.[xxx]
In een systematische review werd het effect van paramedische behandelingen op verschillende vormen van primaire dystonie, waaronder CD, in kaart gebracht.[xxxi] In het onderstaande wordt beschreven wat de uitkomsten waren van deze review.

3.4.1.1 De effectiviteit van biofeedback door EMG

Wetenschappelijke onderbouwing

Het doel van biofeedback is om meer vrijwillige controle te krijgen over de dystone spieren. De effectiviteit van biofeedback door EMG is onderzocht in verschillende studies.
Korein et al. hebben een prospectieve studie verricht naar auditieve en visuele EMG feedback onder 80 CD patiënten. Een klinische significante verbetering van de dystonie, gemeten met EMG en neurologisch onderzoek voor en na, werd bereikt bij 56% van de patiënten. Helaas verdween de verbetering bij 40% van de patiënten in de follow up periode van 4 jaar.[xxxii]
In meerdere, kleine studies bij CD werd een vermindering van spieractiviteit gemeten met EMG, gevonden na biofeedback. Klinische verschillen werden niet gevonden in deze studies[xxxiii,xxxiv xxxv]

De RCT van Duddy et al. vergeleek relaxatietherapie met relaxatietherapie met EMG biofeedback. Deze studie liet geen toegevoegde waarde zien van EMG feedback op de ernst van de dystonie gemeten met subjectieve scoringslijsten en EMG van de dystone spieren. (Duddy, 1995)

Conclusie

Niveau 3	Op basis van de huidige evidentie is het aannemelijk dat EMG feedback voor het verbeteren van vrijwillige controle over de dystone spieren bij CD, *niet* effectief is. **C,** Leplow, 1990 **C**, Cleeland, 1973 **C**, Korein, 1976 **B**, Duddy, 1995 **B**, Jahanshahi, 1991

Aanbeveling

EMG feedback wordt niet aanbevolen voor de behandeling van CD.

3.4.1.2 De effectiviteit van oefentherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies gevonden die de effecten van oefentherapie alleen hebben onderzocht. Een case report en twee RCT's hebben de effecten van een oefenprogramma op de symptomen van CD onderzocht in combinatie met BTX injecties. In alle drie de artikelen wordt beschreven dat de BTX dosis na het oefenprogramma verlaagd kan worden zonder nadelige effecten op de klachten. Door de combinatie van oefenprogramma's met andere medische en paramedische behandelingen is het niet mogelijk iets over de klinische effecten van de verschillende oefenprogramma's afzonderlijk te zeggen.[xxxvi] [xxxvii] (Tassoreli, 2006)

Een oefenprogramma dat in Nederland veel gebruikt wordt bij CD is de methode van Bleton.[xxxviii] [xxxix] De methode is gericht op het trainen van de antagonisten, het handhaven van neutrale hoofdposities en het vrijwillig en gecontroleerd bewegen van het hoofd in ADL situaties. De effectiviteit van deze methode is nog onvoldoende wetenschappelijk bewezen.

Conclusie

	De effectiviteit van oefentherapie als zelfstandige behandeling is onvoldoende bewezen. Oefentherapie in combinatie met andere

Niveau 3	interventies zoals het rekken van dystone spieren en BTX injecties lijkt effectief in het verminderen van disability scores en pijn bij patiënten met CD. **D**, Ramdharry, 2006 **B**, Tassoreli, 2006 **B**, El Bahrawy, 2009
Niveau 3	Oefentherapie bij patiënten met CD kan bijdragen aan een verlaging van de BTX dosis zonder klinisch, nadelige effecten. **B**, Tassoreli, 2006

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat oefentherapie in combinatie met andere interventies, zoals het rekken van dystone spieren en BTX injecties, nuttig kan zijn. Wel is de werkgroep van mening dat oefentherapie functioneel moet zijn, gericht op het handhaven van neutrale hoofdposities en het vrijwillig en gecontroleerd bewegen van het hoofd in ADL situaties. Hierbij kan het trainen van antagonistische spieren en bewegingen in de tegenovergestelde richting van de dystone activiteit zinvol zijn.

Voor de intensiteit en frequentie van de oefentherapie bestaat nog geen eenduidigheid.

3.4.1.3 De effectiviteit van relaxatietherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur zijn twee kleine enkel geblindeerde RCT's en een case report gevonden die de effecten van relaxatietherapie op CD hebben onderzocht. Een case report en een RCT vonden alleen vermindering van de EMG activiteit van spieren en het andere RCT vond een subjectieve verbetering van de dystonie. (Jahanshahi, 1991) [xl] [xli]

Hoewel er geen bewijs is voor de effectiviteit van relaxatietherapie op de symptomen van CD, is er wel sterk bewijs dat relaxatietherapie effectief is om de symptomen van angst en depressiviteit te verminderen.[xlii] [xliii] Zoals eerder aangeven zijn angst en depressiviteit veelvoorkomende klachten bij CD die in ieder geval een subjectieve verergering van de CD symptomen veroorzaken. [xliv] (Novak, 2010) Relaxatietherapie kan op deze wijze bijdragen aan de vermindering van angst en depressieklachten en mogelijk op de subjectieve vermindering van CD symptomen.

Conclusie

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs dat relaxatietherapie effectief is om de symptomen van CD te verminderen. Wel zijn er aanwijzingen dat relaxatietherapie in combinatie met oefentherapie effectief kan zijn om de symptomen van CD te verminderen. **B**, Jahanshahi, 1991 **B**, Duddy, 1995 **C**, Spencer, 1991
Niveau 2	Het is bewezen dat relaxatietherapie angst en depressie klachten kan verminderen die tevens veel voorkomend zijn bij CD patiënten. **A,** Jorm, 2008 **B**, Jahanshahi, 1991

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat relaxatietherapie, met name bij de CD patiënten met angst en depressie, een goede aanvulling kan zijn voor het behandelprogramma als het in combinatie met oefentherapie gegeven wordt.

3.4.1.4 De effectiviteit van massage

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies gevonden die de effecten van massage bij CD hebben onderzocht.
Alleen de RCT van Tassoreli et al. beschrijft het gebruik van diepe massage van de cervicale musculatuur als onderdeel van het fysiotherapie programma in combinatie met BTX injecties. Er wordt echter niet beschreven welke musculatuur behandeld wordt. Indien de geïnjecteerde musculatuur behandeld wordt, moet er afgevraagd worden hoe zinvol het is om een spier te masseren die al op chemische wijze tot ontspanning is gebracht.

Conclusie

Niveau: ontbreekt	Er zijn geen studies gevonden die de effecten van massage bij CD hebben onderzocht.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat massage van de dieper gelegen musculatuur, indien er geen BTX injecties hebben plaatsgevonden, is af te raden omdat door de hogere intensiteit van deze

massage, de dystone activiteit juist kan toenemen (expert opinion DystonieNet fysiotherapeuten consensus groep). Het uitvoeren van lichtere, oppervlakkige massages lijkt tevens niet zinvol omdat hierdoor de dieper gelegen musculatuur niet bereikt wordt. Op basis van deze overwegingen wordt massage daarom niet aanbevolen.

3.4.1.5 De effectiviteit van rekken

Wetenschappelijke onderbouwing

Vanuit de literatuur zijn er geen aanwijzingen dat het rekken van de aangedane musculatuur op zichzelf effectief is op de ernst van de dystonie. Wel zijn er aanwijzingen dat passief rekken in combinatie met andere interventies zoals oefentherapie effectief kan zijn. Twee RCT's van Tassorelli et al. en El Bahwrahy et al. lieten zien dat een gecombineerde korte intensieve behandeling met BTX injecties, oefentherapie en passief rekken van de dystone musculatuur een beter effect heeft op de stand van het hoofd, de ernst van de dystonie en ADL functioneren dan BTX injecties alleen.

Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs dat passief rekken van de dystone spieren op zichzelf effectief is bij de behandeling van dystonie. Passief rekken in combinatie met oefentherapie en BTX injecties kan wel effectief kan zijn om de stand van het hoofd, de ernst van de dystonie en het ADL functioneren te verbeteren. **B**, Tassoreli, 2006 **B**, El Bahrawy, 2009

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om het passieve rekken te combineren met oefentherapie en BTX injecties.

3.4.1.6 De effectiviteit van teweegbrengen van passieve arthrogene bewegingen in wervelkolom en schoudergordel

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij het teweegbrengen van passieve bewegingen wordt onderscheid gemaakt tussen mobilisaties en manipulaties. Mobilisaties zijn langzame ritmische bewegingen die over kleine of grote amplitudes in een gewricht plaatsvinden. Manipulaties zijn snelle bewegingen over kleine amplitudes die in het gewricht plaatsvinden.[xlv]

Er zijn geen studies gevonden die de effecten van mobilisaties in de wervelkolom en het schoudergewricht op CD hebben onderzocht. Wel is er een case report gevonden van Kukurin et al. die het teweegbrengen van passieve bewegingen in de wervelkolom heeft onderzocht bij een patiënt met CD.[xlvi] De interventie betrof chiropractische manipulaties van de TWK en eerste rib en van de atlas en C1. Deze procedure werd gedurende 54 sessies herhaald met een verbeterde stand van het hoofd tot gevolg.

Er zijn geen studies gevonden die de effecten van mobilisaties in de wervelkolom en het schoudergewricht op CD hebben onderzocht.

Conclusie

Niveau 4	Het teweegbrengen van passieve bewegingen in de gewrichten van de wervelkolom kan mogelijk de stand van het hoofd verbeteren van patiënten met CD. **D**, Kukurin, 2004
Niveau ontbreekt	Er zijn geen studies gevonden die de effecten van mobilisaties in de wervelkolom en het schoudergewricht op CD hebben onderzocht

Aanbeveling

Het teweegbrengen van passieve bewegingen in de gewrichten van de wervelkolom kan nuttig zijn bij de behandeling van mobiliteitsbeperkingen die het gevolg zijn van langdurige standsafwijkingen en van compensatoir beweeggedrag bij CD.

Het teweegbrengen van manipulaties wordt afgeraden vanwege gebrek aan bewijskracht en de mogelijkheid tot verergering van de dystonie.

3.4.1.7 De effectiviteit van elektrische stimulatie / TENS

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een studie gevonden die de effecten van elektrische stimulatie en vibratietherapie bij 11 patiënten met CD heeft onderzocht. Bij vijf patiënten werd er verminderde spieractiviteit gemeten gedurende de stimulatie. Dit effect verdween direct na het stoppen met stimuleren. [xlvii]

Hoewel pijn een belangrijke beperkende factor is in ongeveer 75% van de CD patiënten, zijn er geen studies gevonden naar de effecten van fysische therapie in engere zin op de pijn bij CD.[xlviii] [xlix]
Met fysische therapie wordt electro therapie bedoeld; elektrische stimulatie / TENS.
In een meta-analyse van Johnson et al. wordt aangetoond dat Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS) effectiever is voor de behandeling van chronische musculoskeletale pijn dan placebo behandeling.[l]

Conclusie

Niveau 4	Er is onvoldoende bewijs dat elektrische stimulatie effectief is om meer vrijwillige controle te krijgen over de dystone spieren bij CD. **C**, Leis, 1992
Niveau ontbreekt	Er is geen bewijs gevonden dat Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS) effectief is voor de behandeling van pijn bij CD.
Niveau 4	TENS is effectiever voor de behandeling van chronische musculoskeletale pijn dan placebo behandeling. **A1**, Johnson, 2007

Aanbeveling

Vanwege het gebrek aan evidentie worden elektrische stimulatie en TENS niet aanbevolen bij de behandeling van CD om meer vrijwillige controle te krijgen over de dystone spieren.

3.4.1.8 De effectiviteit van nekbrace

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een case report gevonden waarin het effect van een nekbrace op CD is beschreven. In de studie van Cavanaugh et al. krijgt een CD patiënt een op maat gemaakte nekbrace van gips om het hoofd in een neutrale positie te houden. Als resultaat wordt er beschreven dat de patiënt minder

beperkt is in het uitvoeren van haar ADL taken. [li] Bracing met een harde halskraag moet door een specialist worden aangelegd.

Conclusie

Niveau 4	Er is onvoldoende bewijs dat een nekbrace effectief is om een neutrale positie van het hoofd te handhaven. **D**, Cavanaugh, 1976

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat langdurige immobilisatie het spiercorset van de nek kan verzwakken waardoor de dystone stand van het hoofd nog meer de overhand zal krijgen. Verder bestaat het risico dat de huid kan beschadigen door de constante druk van de kin en de nek tegen tegen de nekbrace als gevolg van de dystone houding. Op basis van deze bevindingen raad de werkroep het gebruik van een nekbrace niet aan.

3.4.1.9 De effectiviteit van vibratietherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur zijn 1 studie en 1 case report gevonden die de effecten van vibratietherapie bij CD hebben onderzocht. In totaal werd er van de 12 patiënten maar bij 1 patiënt een positief resultaat gevonden: deze patiënt was na 15 minuten stimuleren enkele minuten in staat het hoofd recht te houden. Effecten op langere termijn werden niet beschreven.[lii] (Jahanshahi, 2000)

Conclusie

Niveau 4	Er is onvoldoende bewijs dat vibratietherapie effectief is om meer vrijwillige controle te krijgen over de dystone spieren bij patiënten met CD. **C**, Leiss, 1992 **D**, Karnath, 2000

Aanbeveling

Vanwege het gebrek aan evidentie wordt vibratietherapie niet aanbevolen bij de behandeling van CD om meer vrijwillige controle te krijgen over de dystone spieren.

3.4.2 Gedragstherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Psychologische factoren zoals spanning en verlegenheid of onbehaaglijk gevoel lijken een toename van 80% van de ernst van de dystone klachten te kunnen geven. (Jahanshahi, 2000)
Er zijn weinig studies verricht naar het effect van psychologische behandelingen bij cervicale dystonie. Mogelijke interventies zijn cognitieve gedragstherapie en hypnotherapie. Gedragstherapie kan gericht zijn op acceptatie van de klachten en beperkingen. De effectiviteit van deze interventies op de dystonie symptomen is echter onvoldoende bewezen.
In 2005 is er een case-report verschenen waarbij goed effect van cognitieve gedragstherapie is beschreven. De pijn, het discomfort en de abnormale stand van de nek verminderden.[liii]
Er is 1 ongecontroleerde studie verschenen waarbij het effect van een gedrags- en hypnotherapie bij 45 patiënten met CD werd geëvalueerd (10 zittingen a één uur over een periode van 3 maanden). De Tsui verbeterde met drie punten of meer bij 15 van de patiënten (=48%) en patiënten vonden dat na afloop van de behandeling hun hoofd rechter stond. Voor de behandeling rapporteerden zij een scheefstand van 7.7 (op een 10-puntschaal), na de behandeling is dit gedaald met 21% naar 6.1. De patiënten rapporteerden geen verbetering van de tremor, de pijn of de moeheid.[liv]

Conclusie

Niveau 3 of 4	Er zijn aanwijzingen dat hypnotherapie de Tsui verbetert en de stand van het hoofd subjectief verbetert bij patiënten met CD. **C**, Reinders, 1996
Niveau 3 of 4	Er zijn aanwijzingen dat cognitieve gedragstherapie de pijn, het discomfort en de abnormale stand van de nek vermindert bij patiënten met CD. **C**, Faircloth, 2006

Aanbeveling

Cognitieve gedragstherapie en hypnotherapie zijn behandelingen die mogelijk van nut kunnen zijn in de behandeling van patiënten met CD. De werkgroep beveelt aan om deze behandelingen alleen te overwegen als aanvullende behandeling als er een negatieve discrepantie lijkt te bestaan tussen de ernst van de klachten en de lijdensdruk voor de patiënt.

Hoofdstuk 4
Behandeling van cervicale dystonie met botulinetoxine

4.1.1 Werking van botulinetoxine (BTX)

BTX wordt uitgescheiden door de gram-negatieve bacterie *Clostridium botulinum*. Er worden zeven subtypen van BTX onderscheiden, waarvan BTX- type A, B en E giftig zijn voor de mens. BTX bindt zich aan perifere cholinerge zenuwuiteinden in de neuromusculaire overgang en wordt door middel van endocytose in het neuron opgenomen. Hierdoor wordt de uitstoot van acetylcholine door het motorneuron in de synapsspleet geblokkeerd en kan geen neuromusculaire prikkeloverdracht plaatsvinden.
BTX A en BTX B worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met verschillende aandoeningen, zoals CD, schrijverskramp en blefarospasme. Na intramusculaire (i.m.) injectie ontstaat een lokale spierverlamming met (reversibele) atrofie. Herstel van de neuromusculaire prikkeloverdracht vindt geleidelijk plaats, doorgaans na twaalf weken, wanneer nieuwe zenuwuiteinden uitgegroeid zijn en weer contact hebben gemaakt met het spiermembraan.[lv]

Er zijn twee verschillende producten BTX A beschikbaar, deze worden door twee bedrijven geproduceerd onder de naam Botox® (Allergan bv) en Dysport® (Ipsen bv). Deze producten bevatten hetzelfde toxine, maar verschillen door de toegevoegde stoffen voor het conserveren en de oplosbaarheid van het toxine. In Nederland is één type BTX B beschikbaar: Neurobloc® (Elan Pharma Bv)

Beide BTX A producten worden als gevriesdroogd poeder geleverd voor intramusculaire injectie. De dosis BTX wordt beschreven in internationale eenheden (IE), die is afgeleid van de gemiddelde dodelijke dosis bij muizen (LD_{50}) na intra-abdominale injectie. Eén IE Botox® is niet gelijk aan één IE Dysport® (zie paragraaf 4.1.5). Een flacon Botox® bevat 100 IE zuiver hemagglutinine-complex (overeenkomend met ongeveer 6 nanogram zuivere toxine) en 500 microgram menselijke eiwitten, terwijl een flacon Dysport® 500 IE hemagglutinine-complex (overeenkomend met 12,5 nanogram toxine) en 125 microgram menselijk eiwit bevat. (www.fk.cvz.nl; www.cbg-meb.nl)

4.1.2 Effect van BTX A injecties op de standsafwijking en/of onwillekeurige bewegingen bij cervicale dystonie (CD) in vergelijking met placebo

Wetenschappelijke onderbouwing

In 3 randomized controlled trials (RCTs) met in totaal 113 CD patiënten werd behandeling met BTX A vergeleken met placebo (injecties fysiologisch zout?). Verbetering werd gedefinieerd als een

afname van tenminste 3 punten op de Tsui schaal in week 3-6. Deze verbetering deed zich voor bij 32/56 (57%) van de patiënten die met BTX A werden behandeld versus 13/57 (23%) van de patiënten die met placebo werden behandeld (p=0.0002). Enige verbetering op de Tsui of de TWSTRS (gerapporteerd in 6 RCT's met in totaal 353 patiënten) deed zich voor bij 97/174 (56%) patiënten die waren behandeld met BTX A in vergelijking met 31/179 (17%) van de patiënten die met placebo werd behandeld (p<0.00001). [lvi]

Conclusie

Niveau 1	BTX A verbetert de standsafwijkingen en/of onwillekeurige bewegingen bij CD. **A1**, Snaith en Wade, 2008

Aanbeveling

BTX is een effectieve behandeling voor de behandeling van standsafwijkingen en/of onwillekeurige bewegingen bij CD.

4.1.3 Effect van BTX A op pijn in vergelijking met placebo bij CD patiënten

Wetenschapppelijke onderbouwing

In 5 RCTs met in totaal 162 patiënten met CD, rapporteerden 60/84 (71%) patiënten vermindering van pijn in de BTX A groep in vergelijking met 9/78 (12%) patiënten in de placebo groep (p<0.00001). (Snaith and Wade, 2008)

Conclusie

Niveau 1	BTX A vermindert de pijnklachten bij CD. **A1**, Snaith en Wade, 2008

Aanbeveling

BTX is een effectieve behandeling voor pijn bij CD.

4.1.4 Effect van de twee beschikbare BTX A producten (Botox versus Dysport) op de klachten van CD.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een dubbelblind onderzoek verricht door Odergren et al. werd bij 73 CD patiënten gerandomiseerd voor Botox of Dysport (dosisverhouding 1:3 IE). De Tsui score liet in week 4 een vergelijkbaar effect zien; in de Dysport groep verbeterden 29 patiënten (49%), in de Botox groep

waren dat 28 patiënten (44%). De werkingsduur was ook vergelijkbaar: Dysport werkte gemiddeld gedurende 83.9 dagen en Botox werkte gemiddeld 80.7 dagen. Tijdens de studie rapporteerden 22 van de 38 (58%) Dysport patiënten in totaal 39 bijwerkingen, in de Botox groep rapporteerden 24 van de 35 (69%) patiënten in totaal 56 bijwerkingen (p=0.35).[lvii]

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de twee beschikbare BTX A producten (Botox en Dysport) een vergelijkbare verbetering op CD klachten geven. **A2**, Odergren, 1998.

Aanbeveling

Het lijkt niet uit te maken welk middel BTX A (Botox of Dysport) gebruikt wordt in de behandeling van CD.

4.1.5 De omrekeningsfactor voor de twee beschikbare botulinetoxine A producten (Botox en Dysport)

Wetenschappelijke onderbouwing

Ondanks een meer dan 25 jarige ervaring in het gebruik van BTX A zijn er een beperkt aantal studies verschenen die de verschillende doseringen Dysport en Botox met elkaar hebben vergeleken om de juiste omrekenfactor te vinden. Wohlfarth et al hebben in 2008 een elektrofysiologische vergelijking verricht tussen Botox en Dysport. In dit onderzoek werden 79 gezonde controles dubbelblind gerandomiseerd in een van de 18 behandelgroepen. De behandelgroepen verschilden in de dosis die per injectie werden toegediend en in concentratie (hoge concentratie 100 U/ml of lage concentratie 50 U/ml). Daarbij werden verspreidingskenmerken en veiligheid van de twee types BTX A onderzocht. Zij komen tot de conclusie dat Dysport en Botox een vergelijkbare, significante afname veroorzaken van de actiepotentiaal (CMAP) van de spier. Er werd een statistisch model met CMAP gegevens van de spieren gebruikt, uit dit model kwam een bio-equivalentie naar voren van 1 IE Botox:1.57 IE Dysport (95% CI:0.77-3.20 IE). De auteurs van dit stuk pleiten voor een maximale verhouding van 1:3.

Conclusie

Niveau 2	Elektrofysiologisch is het waarschijnlijk dat een verhouding van de internationale eenheden (I.E.) Botox:Dysport van 1:3 binnen de statistische foutmarges valt. **A2**, Wohlfarth, 2008

Aanbeveling:

Een verhouding van 1:3 lijkt het beste de verhoudingen weer te geven, maar met een equivalentie van 1 IE Botox ten opzichte van 4 IE Dysport is het in de praktijk eenvoudig om de doseringen van Botox naar Dysport om te rekenen. Vanwege het gebrek aan goede klinische vergelijkingsstudies en de eenvoud wordt in deze behandelrichtlijn daarom geadviseerd deze verhouding van 1 IE Botox met 4 IE Dysport met een afronding naar beneden aan te houden. Geadviseerd wordt om met één product te werken.

De volgende BTA oplossing wordt geadviseerd;
Dysport poeder voor injectievloeistof (Ipsen) 500 IE oplossen in 2,5 ml NaCl 0,9%= 200 IE per ml= 20 IE per 0,1 ml
Botox poeder voor injectievloeistof (Allergan) 100 IE oplossen in 2,0 ml NaCl 0,9%= 50 IE per ml= 5 IE per 0,1 ml

Met de bovenstaande oplossing ontstaat er een verhouding van 1:4, de totale hoeveelheid geïnjecteerde vloeistof voor Botox en Dysport is gelijk, wat de veiligheid bevordert. Door een combinatie van factoren, zoals de precieze hoeveelheid vloeistof bij oplossen en de biologische variatie van de BTX kan de uiteindelijke concentratie 20% variëren.[lviii]

4.1.6 Effect en veiligheid van BTX-A in vergelijking met BTX-B bij patiënten met CD

Wetenschappelijke onderbouwing

In drie studies met in totaal 270 CD patiënten werd geen verschil gevonden in effect op de totale TWSTRS en subscores (ernst van dystonie, beperkingen en pijnscore) tussen behandeling met BTX A en B. Ook was de werkingsduur van BTX A en BTX B niet significant verschillend, maar in studie was er een trend dat BTX A een langer effect had dan BTX B: 13 weken vergeleken met 11,7 weken voor BTX B (p=0.095). (Snaith en Wade, 2008) (Pappert and Germanson, 2008)
Een studie (n=31) vergeleek verschillende doseringen BTX A en een andere studie deed hetzelfde voor verschillende doseringen BTX B (N=92) bij patiënten met CD. In beide studies werd voor alle uitkomstmaten een trend gezien van een beter effect bij een hogere dosering botulinetoxine. Dit ging wel ten koste van een significant hoger aantal bijwerkingen (droge mond en slikproblemen) in de hoge dosering groep. (Snaith en Wade, 2008)

Conclusie

Niveau 1	BTX A en BTX B hebben een vergelijkbaar effect en een vergelijkbare werkingsduur. **A1**, Snaith en Wade, 2008

Aanbeveling

Omdat er veel meer ervaring is met BTX A en omdat BTX A makkelijker beschikbaar is zouden patiënten met CD in eerste instantie met BTX A behandeld moeten worden.
Indien er sprake is van ongevoeligheid voor BTX A dan kan overwogen worden om over te stappen op BTX B.

4.2 Indicatie voor behandeling met botulinetoxine

Botulinetoxine is de meest toegepaste behandeling bij CD. De behandeling met BTX kan gestart worden als de diagnose CD is gesteld en de patiënt in het dagelijks leven beperkingen ervaart. De last van de dystonie moet invoelbaar zijn. Bij een ziektelast die groter is dan de uiterlijke kenmerken doet vermoeden, kan eventueel ook psychologische begeleiding ingeschakeld worden. Wachten met starten van de behandeling kan leiden tot het ontstaan van contracturen en veranderingen in gewrichten, tussenwervelschijven of botstructuren. (Moore, 2003) Belangrijk is dat de patiënt realistische verwachtingen heeft van de BTX behandeling. De patiënt moet derhalve goed geïnformeerd worden en er moeten realistische behandeldoelen worden geformuleerd door de behandelaar.

4.2.1 Doel van de behandeling met botulinetoxine

Het doel van injecteren van BTX is de ernst van de CD te verminderen zonder bijwerkingen te veroorzaken.[lix lx]

De voornaamste doelstellingen van de BTX behandeling zijn;

- verminderen van dystone spiercontracties in nek- en halsspieren waardoor de stand van het hoofd verbetert en een betere functie van de nek wordt bewerkstelligd
- verminderen van beperkingen door CD
- verminderen van pijn in de nek- en halsstreek
- preventie van contracturen en veranderingen in gewrichten, tussenwervelschijven of botstructuren.

4.3 Contra-indicaties van botuline behandeling

4.3.1 Hoe veilig is de BTX behandeling bij zwangere CD patiënten?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is veel geschreven over het effect van BTX, maar er is weinig bekend over het effect van BTX op het ongeboren kind. Er zijn twee case reports verschenen van vrouwen met botulisme tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Beide vrouwen zijn bevallen van gezonde kinderen. Van 1 van de kinderen is beschreven dat het een normale ontwikkeling doormaakte in het 1e levensjaar[lxi] Een ander case report beschrijft een jonge vrouw waarbij de botuline behandeling voor haar CD werd gecontinueerd tijdens haar vier zwangerschappen. Uit die ongecompliceerde zwangerschappen zijn vier voldragen kinderen geboren. Er was geen indicatie van cognitieve of motorische ontwikkelachterstand gedurende de follow-up periode (tot 5 jaar voor het oudste kind).[lxii] In dierstudies bleek er geen sprake van schadelijkheid bij normale dosis BTX. (Briggs et al. Drug in Pregnancy and Lactation 8 th edition). In 2006 verscheen een artikel waarbij 900 artsen die BTX gebruiken werd gevraagd of zij patiënten hebben behandeld met BTX tijdens de zwangerschap. De 396 artsen die reageerden bleken in totaal zestien zwangere vrouwen met BTX behandeld te hebben, voornamelijk in het eerste trimester. Er werd de artsen niet gevraagd naar de reden waarom de BTX behandeling werd gecontinueerd tijdens de zwangerschap. De artsen werd wel gevraagd of zij een goed gevoel hadden om de BTX behandeling bij zwangere patiënten te continueren. Van de twaalf artsen had één arts daar geen probleem mee en vijf artsen voelden zich er enigszins ongemakkelijk bij. Een vrouw had een miskraam, de andere vrouwen bevielen van gezonde kinderen na een voldragen zwangerschap.[lxiii] Het overall risico op een miskraam door welke oorzaak dan ook bedraagt 15-20%.[lxiv]

Conclusie

Niveau 4	Het effect van BTX op het ongeboren kind is onvoldoende onderzocht en dient daarom zomogelijk in de zwangerschap te worden voorkomen. DystonietNet consensusgroep, 2010

Aanbeveling:

Geadviseerd wordt om geen BTX te geven tijdens de zwangerschap. Er is geen harde contra-indicatie voor het gebruik van BTX na de eerste 3 maanden van de zwangerschap.

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd (16-50 jaar) moet gevraagd worden of zij zwanger zijn, voordat er een behandeling met BTX wordt gegeven. Deze patiënten moet worden verteld dat het onbekend is of behandeling met BTX een risico vormt voor het ongeboren kind.

4.3.2 Veiligheid van BTX in de behandeling van CD patiënten tijdens de lactatieperiode

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies gevonden naar het gebruik van botulinetoxine tijdens de lactatieperiode. De fabrikanten raden BTX gebruik in de lactatieperiode af omdat er onvoldoende gegevens zijn over veiligheid. Het lijkt onwaarschijnlijk dat botulinetoxine in de systemische circulatie komt en nog onwaarschijnlijker dat het in de moedermelk komt.[lxv] Het risico voor het kind zou hierdoor nihil zijn.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn geen studies gedaan naar het effect van BTX op het zogende kind, om neveneffecten uit te sluiten is de werkgroep daarom van mening dat BTX behandeling tijdens de lactatieperiode dient te worden vermeden. DystonietNet consensusgroep, 2010

Aanbeveling:

Geadviseerd wordt om geen botulinetoxine te geven tijdens de lactatie periode, tenzij de klachten van de patiënte zo ernstig zijn, dat de voordelen tegen het mogelijke risico opwegen.
Het is van belang dat aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd (16-50 jaar) wordt gevraagd of zij borstvoeding geven. Patiënten zouden op de hoogte moeten worden gesteld dat er onvoldoende gegevens zijn om risico's van de botulinetoxine behandeling op het zogende kind uit te sluiten.

4.3.3 Hoe te handelen bij patiënten die overgevoelig zijn voor botulinetoxine?

Wetenschappelijke onderbouwing

Onder overgevoeligheid wordt verstaan; hinderlijke klachten die ontstaan als een reactie op de BTX behandeling. Verschijnselen kunnen zijn:

- griepachtige verschijnselen
- jeuk
- benauwdheids klachten
- huiduitslag
- algemene zwakte

- anafylactische reactie

Onduidelijk is hoe vaak deze verschijnselen zich voordoen. Costa beschrijft dat deze klachten zich in frequentie even vaak voordeden bij patiënten die met BTX werden behandeld in vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld.[lxvi]
Er zijn geen artikelen bekend waarin gekeken is naar de meest effectieve en veilige interventies bij overgevoeligheidsreacties van de BTX behandeling bij patiënten met CD. In de bijwerkingendatabank van Lareb is 1 geval van overgevoeligheid, 1 melding van een ademstilstand en 1 melding van een overlijden, waarbij een oorzakelijk verband niet zeker is. Met andere woorden, overgevoeligheid en andere ernstige allergische bijwerkingen worden heel weinig beschreven. Het is echter niet onmogelijk dat iemand een anafylactische shock krijgt. Deze reactie treedt in de regel binnen een ½ uur na de behandeling op. De andere overgevoeligheids reacties bemerkt de patiënt na 18-24 uur.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn aanwijzingen dat overgevoeligheid voor BTX weinig voorkomt. Het is echter niet onmogelijk dat iemand een acute allergische reactie krijgt, daarom zouden een antihistaminicum en een auto-injector met epinefrine (EpiPen®) aanwezig moeten zijn in de botuline behandelkamer. DystonietNet consensusgroep, 2010

Aanbeveling:
In Nederland wordt deze behandeling voor CD alleen in het ziekenhuis uitgevoerd. Mocht dit in de toekomst veranderen, dan is het raadzaam om de eerste behandelingen wel altijd in het ziekenhuis of in nauw contact met een ziekenhuis uit te voeren. Tijdens het eerste consult moet gevraagd worden of de patiënt bekend is met allergieën. Indien patiënten behandeld worden, moet de behandelaar een antihistaminicum en een auto-injector met epinefrine (EpiPen®) voorhanden hebben om toe te dienen bij een acute allergische reactie.
De BTX behandeling dient te worden gestaakt als de patiënt in hinderlijke mate overgevoelig blijkt voor BTX. Mogelijk kan er dan wel dan een ander merk BTX worden gebruikt. Zonodig wordt een consult gevraagd bij de afdeling medicijn allergie van de dermatologie.
Patiënten zouden op de hoogte moeten worden gesteld dat er mogelijk een overgevoeligheidsreactie kan optreden na BTX behandeling.

4.3.4 Hoe veilig is de BTX behandeling bij CD patiënten die cumarinederivaten (fenprocoumon/marcoumar, acenocoumarol) gebruiken?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen reviews of RCT's bekend waarin complicaties worden beschreven ten gevolge van gebruik van coumarinederivaten (marcoumar, acenocoumarol e.a.) door CD patiënten die met botulinetoxine worden behandeld.

Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat het risico op bloedingen bij gebruik van coumarinederivaten door patiënten met CD die met botulinetoxine behandeld worden onvoldoende is onderzocht. DystonietNet consensusgroep, 2010

Aanbeveling:

Geadviseerd wordt om geen BTX te injecteren in de diepe musculatuur zoals de obliquus inferior en de m.longus colli bij een patiënt met CD die cumarinederivaten gebruikt. Mocht er een hematoom ontstaan tijdens het injecteren, is het niet mogelijk dit af te drukken in de diepe spieren. De behandeling van de overige spieren lijkt geen probleem.

Het gebruik van trombocytenaggregatieremmers zoals o.a. ascal, persantin en acetylsalicylzuur cardio tabletten lijkt geen belemmering te vormen.

4.4 Cervicale dystonie meetschalen

4.4.1 Subjectieve meetschalen

Het is essentieel om het effect van de botuline behandeling vast te leggen in het dossier van de patiënt. Een belangrijke vraag aan de patiënt is dan ook hoe zij het effect van de behandeling hebben ervaren. En zo ja, hoelang het effect merkbaar bleef? Ook is het belangrijk om te weten of de patiënt bijwerkingen heeft ondervonden van de botuline behandeling. En zo ja, welke bijwerkingen dat waren en hoelang deze bijwerkingen aanwezig waren? Het beste is om dit na te vragen aan de hand van een vragenlijstje omdat patiënten niet altijd weten wat ze onder bijwerkingen kunnen verstaan. De antwoorden op deze vragen en de uitkomst van het afnemen van een objectieve meetschaal bepalen samen of en hoe de botuline behandeling wordt voorgezet of aangepast.

Een voorbeeld van een subjectieve meetschaal is de Visuel Analoge Schaal (VAS).[lxvii] De patiënt geeft hierbij zelf op een schaal van 0-10 de ernst van de cervicale dystonie aan. Een score van 0 geeft aan dat de patiënt geen klachten heeft van de dystonie en een score van 10 geeft de meest ernstige hinder weer die de patiënt zich kan voorstellen.

4.4.2 Objectieve meetschalen

Welke meetinstrumenten kunnen worden gebruikt om de (gezondheid) problemen bij patiënten met CD in kaart te brengen en het effect van de behandeling te evalueren?

Wetenschappelijke verantwoording;

Door Novak et al is in 2010 een literatuuronderzoek verricht naar CD specifieke meetschalen. Dertien meetschalen zijn beschreven. Deze meetschalen zijn beoordeeld op hun validiteit, betrouwbaarheid en gevoeligheid om veranderingen van de klachten te meten, ook na BTX A behandeling. Uit de selectie van dertien meetschalen kwamen twee meetschalen naar voren die op alle eigenschappen positief scoorden; de Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)[lxviii] en de Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58). Beide schalen meten de ernst van de dystonie, beperkingen en pijn. In de CDIP-58 zijn daarnaast vragen opgenomen over psychosociaal functioneren, stemming, slaap en mobiliteit.

De Tsui Torticollis Rating Scale is een veel gebruikte meetschaal om de stand van het hoofd, de nek en schouders in kaart te brengen. Tevens wordt gekeken naar de aanwezigheid van tremor en/of jerks, er wordt niet gekeken naar pijn en beperkingen. De schaal is eenvoudig en snel af te nemen, betrouwbaar en gevoelig om veranderingen in CD klachten te meten na de behandeling

met BTX A. Daarbij moet aangemerkt worden dat de schaal waarschijnlijk minder valide is, dan bijvoorbeeld de TWSTRS of de CDIP-58.[lxix]
De Visuel Analoge Schaal (VAS) is een lineaire, analoge schaal waarop de patiënt zelf aangeeft wat de ernst is van de klachten (ernst van dystonie of ernst van de pijn). De score die gegeven kan worden is een score van 0-10. In een kleine dubbelblind onderzoek bij patiënten met ernstige en relatieve constante pijn ten gevolge van maligne klachten met metastasen werd de VAS pijnscore vergeleken met de verbal rating scale voor pijn. De VAS score weerspiegelt beter wat een patiënt op dat ogenblik aan pijnklachten voelt in vergelijking met de verbal rating scale. (Ohnhaus, 1975) In een andere kleine vergelijkende studie bij patiënten met chronische niet maligne pijn, werden twee types VAS schalen met elkaar vergeleken; de absolute VAS, de lineaire, analoge schaal zoals bovenbeschreven en een vergelijkende VAS waarbij patiënten mogen aangeven hoeveel minder pijn zij hebben na een behandeling. In deze studie wordt geconcludeerd dat de absolute VAS minder gevoelig is voor bias en daarom beter gebruikt kan worden in de klinische praktijk.[lxx]

Conclusie

Niveau 1	De TWSTRS en de CDIP-58 zijn valide en betrouwbare meetschalen die gevoelig zijn om veranderingen in de ernst van de CD na de BTX A behandeling te meten. **A1**, Novak, 2010.
Niveau 2	De Tsui Torticollis Rating Scale is een betrouwbare en gevoelige meetschaal om veranderingen in de ernst van de CD door de BTX A behandeling te meten. **A2**, Tsui, 1986
Niveau 3	De VAS score weerspiegelt beter wat een patiënt op dat ogenblik voelt in vergelijking met de verbal rating scale. **B**, Ohnhaus, 1975
Niveau 3	De absolute VAS is minder gevoelig voor bias dan de vergelijkende VAS en is daardoor in de klinische praktijk beter bruikbaar. **B,** Carlsson, 1983

Aanbeveling

Voor aanvang van de eerste botuline behandeling wordt geadviseerd de Tsui Torticollis Rating Scale, (zie bijlage 1), de Visueel Analoge Schaal (VAS) score als meetinstrumenten te gebruiken om veranderingen in de ernst van de dystonie en het effect van de BTX A behandeling bij patiënten met CD in kaart te brengen. Eventueel kan Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

(TWSTRS) hieraan toegevoegd worden (zie bijlage 2). Het afnemen van de TWSTRS vraagt training. Hiervoor is een training video beschikbaar die een uur en 25 minuten duurt. De video demonstreert de 10 categorieën van de TWSTRS scale, met van elke categorie verbale en visuele voorbeelden hoe te scoren. De video is te verkrijgen bij het secretariaat van de Internationale Movement Disorder Society; http://www.movementdisorders.org/publications/audio_visuals.php.[lxxi]

Bij de vervolgconsulten wordt geadviseerd om de volgende meetinstrumenten af te nemen om gezondheidsproblemen en het effect van de BTX A behandeling bij patiënten met CD in kaart te brengen;

1. Tsui Torticollis Rating Scale,
2. Visueel Analoge Schaal (VAS) score. (evt verbale vorm?)

4.5 Eerste botuline toxine behandeling bij cervicale dystonie

4.5.1 Electromyografie (EMG) tijdens botuline behandeling

Is de behandeling bij patiënten die voorafgaand aan de botulinetoxine behandeling een polymyografisch EMG (pEMG) ondergaan effectiever dan zonder voorafgaand pEMG?

Wetenschappelijke onderbouwing

Eén gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) werd gevonden. Comella et al hebben in 1992 de waarde van polymyografisch EMG als toevoeging bij het klinische onderzoek naar de spierselectie voor de BTX behandeling bij patiënten met CD onderzocht.[lxxii].Zij randomiseerden 52 CD patiënten in twee groepen; een pEMG groep en een klinisch evaluatie groep. In de pEMG groep werden de spieren geselecteerd op basis van klinisch onderzoek en een pEMGpolymyografisch EMG van nek- en halsspieren, vervolgens werden de spieren onder EMG geleiding geïnjecteerd met BTX. In de klinische evaluatie groep werden spieren alleen geselecteerd op basis van klinisch onderzoek, vervolgens werden de spieren geïnjecteerd zonder EMG geleiding. Er werd een gemiddelde verbetering van 14 % op de Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTR) gevonden in de pEMG groep vergeleken met 5% in de klinische evaluatie groep. Dit verschil in de mate van verbetering is significant en waarschijnlijk een gecombineerd effect van een betere identificatie van dystone spieren met pEMG en het nauwkeuriger injecteren van dystone spieren door de EMG geleiding.

Verschillende studies hebben gekeken hoe goed de betrokken dystone spieren in de nek en hals bij patiënten met CD geïdentificeerd worden. In deze studies werd een polymyografisch EMG vergeleken met het alleen klinische selecteren van te behandelen spieren. Van Gerpen en Brans (Van Gerpen et al, 2000 & Brans et al, 1998) concludeerden dat zonder EMG 41% van de dystone spieren zouden worden gemist en 25% van de niet betrokken spieren als dystoon zouden worden beoordeeld.[lxxiii] [lxxiv]De conclusie was dat klinisch onderzoek alleen niet voldoende zou zijn om te behandelen dystone spieren te identificeren bij patiënten met CD.

In twee andere studies (Deuschl, 1992 & Dressler, 2000) werden patiënten verdeeld in groepen met vergelijkbare standsafwijkingen. Op basis van de standsafwijking werd de betrokkenheid van verschillende spieren voorspeld en vergeleken met de spierselectie door middel van het polymyografisch EMG. Geconcludeerd werd dat verschillende combinaties van spierbetrokkenheid kunnen leiden tot vergelijkbare standsafwijkingen. Bij deze studies werd alleen de abnormale stand gebruikt om dystone spieren te identificeren en werd er geen rekening gehouden met andere factoren zoals spierhypertrofie, pijn en het palperen van spieren.[lxxv][lxxvi]

Conclusie

Niveau 2	De verbetering van de dystone klachten en de pijn lijkt groter in studies waarbij de spieren geselecteerd werden op basis van klinisch onderzoek en een polymyografisch EMG. **A2**, Comella, 1992
Niveau 3	Studies tonen aan dat polymyografie EMG andere spieren als dystoon classificeert dan klinische evaluatie van patiënten met CD. **B**, Van Gerpen, 2000 ; Brans, 1998
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat lichamelijk onderzoek alleen niet voldoende is om dystone spieren te identificeren. **B**, Van Gerpen, 2000 & Brans, 1998

Aanbevelingen;
Het verdient de voorkeur om een pEMG voor aanvang van de eerste BTX behandeling bij patiënten met CD uit te voeren om dystone spieren te identificeren.
Indien men hier niet voor kiest dan wordt aanbevolen om na 3 behandelingen bij geen of onvoldoende behandeleffect, een pEMG uitvoeren (3 maanden na laatste BTX-injecties) en aan de hand van de uitkomst van het pEMG het BTX behandelplan evt. aan te passen

Is de BTX behandeling van patiënten met CD onder gelijktijdige EMG registratie effectiever dan zonder gelijktijdige EMG registratie?

Wetenschappelijke onderbouwing

In de studie van Comella is ook gekeken naar de toegevoegde waarde van gelijktijdige EMG registratie tijdens het injecteren van BTX A bij patiënten met CD. Er werd een verbetering van 14 % op de Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTR) gevonden in de polymyografie EMG groep vergeleken met 5% in de klinische evaluatie groep. Deze significant grotere verbetering is waarschijnlijk een effect van betere identificatie van dystone spieren en het nauwkeuriger appliceren van BTX in de geselecteerde dystone spieren.

Speelman et al. hebben aangetoond dat zonder EMG geleiding in 17-53% van de gevallen een geselecteerde spier niet zou worden geïnjecteerd. Dit was met name het geval bij de dieper gelegen spieren, zoals de levator scapulae maar gold in mindere mate ook voor oppervlakkig gelegen spieren, zoals de sternocleidomastoideus. Indien de botuline onder EMG geleiding wordt toegediend is het mogelijk een lagere dosis BTX te appliceren waardoor het aantal en de ernst van de bijwerkingen afnemen.[lxxvii] Ervaring van de behandelaar speelt hier waarschijnlijk een rol.
Het injecteren van BTX onder EMG geleiding is met name nuttig in het geval van diepere en atrofische spieren, bij obese patiënten, bij patiënten met ernstige dystonie en schokken of tremor en indien eerdere behandelingen met BTX zonder gelijktijdige EMG registratie onvoldoende effect hebben gegeven. Ook lijkt het in de praktijk bij patiënten meer vertrouwen te geven in de doelmatigheid van de behandeling.
Als nadelen van het gebruik van het EMG bij de BTX behandelingen worden vermeld een toename van de kosten, de tijd en meer ongemak (door het zoeken naar de spier) bij de patiënt.[lxxviii] Maar, de mogelijke extrakosten als gevolg van het gebruik van de EMG registratie worden gecompenseerd door een vermindering van de BTX doseringen als gevolg van een betere selectie van betrokken spieren. (ongepubliceerde studie).

Conclusie

Niveau 2	De verbetering van de dystone klachten en de pijn lijkt hoger in studies waarbij geïnjecteerd werd met gelijktijdige EMG registratie. **A2**, Comella, 1992

Aanbeveling:

Het verdient de voorkeur om de BTX behandeling bij patiënten met CD uit te voeren onder EMG geleiding.

4.5.2 Behandelaar van patiënten op het botuline spreekuur

Is de BTX-A behandeling van patiënten met CD door een gespecialiseerd verpleegkundige dystonie net zo effectief als wanneer de behandeling wordt uitgevoerd door een neuroloog?

Wetenschappelijke verantwoording

Een gerandomiseerd onderzoek onder 89 patiënten met verschillende vormen van dystonie, waaronder ook CD, in Groot Brittannië heeft uitgewezen dat de botuline behandeling gegeven door een getrainde nurse practitioner net zo effectief is als door een neuroloog.[lxxix]

De botuline behandeling van patiënten met dystonie werd in het AMC, in Nijmegen en in Leiden oorspronkelijk door de neuroloog verricht. Binnen deze behandeling heeft een taakverschuiving plaatsgevonden naar de gespecialiseerde verpleegkundige. Patiënten tevredenheidonderzoek in het AMC onder 247 patiënten heeft uitgewezen dat de patiënten tevredenheid op bijna alle onderzochte items toenam sinds de komst van de gespecialiseerd verpleegkundige als behandelaar van patiënten op het botuline spreekuur. Het bleek dat de botuline behandeling zowel door de neuroloog als door de gespecialiseerde verpleegkundige goed uitgevoerd werd. De verpleegkundige werd als laagdrempelig ervaren en had meer tijd voor de patiënt. [lxxx]

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat een goed opgeleide gespecialiseerd verpleegkundige de BTX behandeling bij patiënten met CD net zo effectief kan uitvoeren als een neuroloog. **A2**, Whitaker, 2001

Aanbeveling

Het is, zeker voor centra met veel dystonie patiënten, te overwegen om een goed getrainde gespecialiseerd verpleegkundige de BTX behandeling van patiënten met CD te laten verrichtten.

Het intramusculair toedienen van medicatie is een handeling die volgens de wet BIG, onder bepaalde voorwaarden, door verpleegkundigen uitgevoerd mag worden.[lxxxi]

De nek en hals zijn plaatsen waar verpleegkundigen normaliter niet injecteren. De BTX behandeling moet, indien de gespecialiseerd verpleegkundige of een neuroloog in opleiding, de behandeling uitvoeren, aan de volgende voorwaarden voldoen;

- Behandeling moet plaatsvinden *in opdracht (schriftelijk) van* een neuroloog
- Behandelaar moet *bekwaam* zijn, door opleiding en training

- De behandeling wordt verricht volgens de *behandelrichtlijn* en word per patiënt zo nodig aangepast
- De neuroloog is *bereikbaar* voor overleg en *beschikbaar* voor tussenkomst.
- Duidelijke afspraken zijn gemaakt over welke marges er zijn om de dosering naar eigen inzicht te verhogen of te verlagen. Bij wijzigingen in de overige medicatie en andere medische vragen moeten patiënten een afspraak maken bij de neuroloog.

4.5.3 Randvoorwaarden voor behandelen met botuline toxine

- Iedereen die BTX toedient moet bekwaam zijn. Deze bekwaamheid wordt bijvoorbeeld verkregen door het voltooien van een botuline vaardigheidstraining en theoretische scholing en is met name zinvol voor de behandelaar die begint met het uitvoeren van de BTX behandeling. Een BTX vaardigheidstraining wordt twee maal per jaar in Nederland georganiseerd. De cursus vindt nu plaats in het AMC in Amsterdam, maar dit kan mogelijk in de toekomst ook in andere behandelcentra.
- De kwaliteit van de behandeling zal toenemen indien de ervaring van de behandelaar toeneemt en voldoende patiënten worden behandeld. Het advies is daarom om als nieuw centrum pas te starten met het behandelen van CD patiënten met BTX indien er uitzicht is op een doorgroei naar tenminste 30 patiënten. Bij voorkeur moet dit binnen 2 jaar gerealiseerd worden.
- Om de continuïteit te waarboren wordt geadviseerd om met minstens 2 behandelaars te zijn, bij ziekte en vakantie kunnen de BTX behandelingen dan doorgaan.

4.5.4 Voorlichting van patiënt bij eerste botuline behandeling

Geadviseerd wordt om voor aanvang van de BTX behandeling de patiënt goed voor te lichten over de behandeling. Dit dient mondeling te worden gedaan, aangevuld met schriftelijke informatie.

Aanbeveling:

De volgende punten moeten voor aanvang van de BTX behandeling in een voorlichtingsgesprek besproken worden:

- Werking van BTX.
- Verwachtte effect van de behandeling. In de meeste gevallen is het effect na een 1^{e} behandeling niet optimaal. Meerdere, drie tot vier, behandelmomenten zijn nodig om de patiënt goed in te stellen.
- Patiënt informeren over mogelijk ontstaan van bijwerkingen en wat hieraan te doen, zoals parese, slikproblemen, griepachtige verschijnselen, droge mond en verandering van stem.

Adviseer de patiënt contact op te nemen indien er slikproblemen, problemen met ademen en parese ontstaan.

- Gang van zaken tijdens de behandeling en de behandelintervallen.
- Bereikbaarheid bij vragen of problemen. Overweeg om een visitekaartje mee te geven met daarop naam en telefoonnummer van contactpersoon.
- Informatiefolder van de dystonie patiënten vereniging meegeven (spasmodische torticollis en behandeling met BTX). Deze folders zijn kosteloos te bestellen bij de patiënten vereniging.
- Bij vrouwelijke patiënten navragen of sprake is van zwangerschap of lactatie, informeren dat dit een contra-indicatie is voor botuline behandeling.
- Bij patiënt informeren naar gebruik van coumarinederivaten, informatie geven over hogere kans op hematoom na injectie.
- Bij patiënt informeren naar allergieën.
- Het is aan te raden in het patiënten dossier te noteren welke voorlichting er aan de patiënt gegeven is, zodat hier in latere instantie geen twijfel over kan ontstaan.
- Afspraak voor telefonisch consult 4-6 weken na de eerste botuline behandeling.

4.5.5 Spierselectie voor behandeling met botulinetoxine

De juiste spieren dienen voor de botuline behandeling te worden geselecteerd. De anamnese van de patiënt geeft daarbij veel informatie; welke afwijkende stand van het hoofd geeft de grootste hinder, welke beweging is moeilijk uit te voeren en welke spieren zijn pijnlijk? Onontbeerlijk daarbij is een goed lichamelijk onderzoek waarbij gekeken wordt naar de stand van het hoofd en eventueel hypertone spieren worden gepalpeerd. Daarbij wordt geïnventariseerd welke spieren op basis van het klinisch beeld dystoon zijn. Probeer het lichamelijk onderzoek te doen terwijl de patiënt rechtop staat, de patiënt moet hierbij proberen om de stand van het hoofd niet te corrigeren. Soms is het nuttig om de patiënt een stukje te laten lopen of de patiënt voor te laten doen welke stand het hoofd meestal aanneemt. Daarnaast is het vastleggen van de toestand van de patiënt op video goed om later evt. met de patiënt te kunnen bekijken hoe de toestand aanvankelijk was. Het verdient de voorkeur om naast het klinisch onderzoek een polymyografisch EMG voor aanvang van de eerste BTX behandeling bij patiënten met CD uit te voeren om dystone spieren te identificeren, zie paragraaf 4.5.2

Aanbeveling:

Voor het optimaal selecteren van de spieren wordt geadviseerd de volgende meetschalen af te nemen;

- Visueel Analoge Schaal (VAS) score

- Tsui Torticollis Rating Scale

Het wordt aanbevolen om een deel van het klinisch onderzoek op video vast te leggen.
- Het verdient de voorkeur om naast het klinisch onderzoek een polymyografisch EMG voor aanvang van de eerste BTX behandeling bij patiënten met CD uit te voeren om dystone spieren te identificeren, zie paragraaf 4.5.2

Zie voor het starten van de botuline behandeling de behandel startschema's, schema 1 en 2 op pagina 50 en 51.

4.5.6 Botuline startdosering bij cervicale dystonie

Welke start dosering botuline toxine per spier wordt geadviseerd bij patiënten met CD?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is in de literatuur een gerandomiseerd dubbel blind onderzoek gevonden waarin de optimale dosis Dysport (BTX-A) werd onderzocht bij CD patiënten.[lxxxii] Drieënzeventig patiënten werden gerandomiseerd om placebo, 250 IE, 500 IE, of 1000 IE Dysport toegediend te krijgen, verdeeld over verschillende spieren afhankelijk van een klinische evaluatie van de standsafwijking. De grootste verbetering vond men in de groep die werd behandeld met 1000 IE Dysport. Helaas had deze groep ook significant meer last van bijwerkingen. Men adviseerde in het artikel om met een totale startdosering van 500 IE Dysport te beginnen. Wissel et al. hebben in een gerandomiseerd dubbel blind onderzoek onder 68 patiënten met een CD geconcludeerd dat een startdosering van 500 IE Dysport bij het grootste deel van de patiënten de klachten verbeterde.[lxxxiii] Door Brans (1995) is beschreven dat een dosis van 60-80 IE Dysport (of15-20 IE Botox) per spier verdeeld over twee injecties voldoende moet zijn om een duidelijke vermindering van dystone hyperactiviteit te bewerkstelligen bij CD. Met een gemiddelde totale hoeveelheid van 200-400 I.E. Dysport bij een gemiddelde Tsui score van 10 punten kon de cervicale dystonie succesvol behandeld worden. In het onderzoek concludeert Brans dat een lagere dosis BTX een vergelijkbaar effect geeft op de CD klachten. Hij suggereert dat een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat de BTX behandelingen altijd onder EMG geleiding plaatsvonden. Het gebruik van een lagere dosis botulinetoxine zorgde duidelijk voor minder bijwerkingen in vergelijking met het gebruik van hogere doseringen botulinetoxine.[lxxxiv]

Slikproblemen (zie paragraaf 4.7.1) zijn een veelvoorkomende bijwerking: 7,1% van de CD patiënten heeft last van slikklachten na behandeling met de orginele Botox, 3,4% bij de huidig gebruikte Botox, 19,4% bij Dysport en 15,6% bij gebruik van Myobloc ($p<0.001$). Dit suggereert dat de producten verschillen in hun neiging zich te verspreiden naar omliggende spieren, waaronder de slikspieren. De neiging tot verspreiding van BTX kan mogelijk veroorzaakt worden door de verschillen in samenstelling en biochemische aspecten zoals de grote van de eiwitmoleculen. De

data moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat ze gebaseerd zijn op een review van studies die verschilden in de patiënten selectie, botuline dosering, geïnjecteerde spieren enz.[lxxxv] De slikproblemen ontstaan waarschijnlijk op basis van verspreiding van de BTX naar de slikspieren. Injecties in de sternocleidomastoideus worden met name geassocieerd met het ontstaan van slikproblemen, vooral als deze bilateraal worden behandeld. (Moore, 2002) Hinderlijke zwakte van de nekextensoren is een veelvoorkomende bijwerking van de behandeling met BTX en wordt beschreven in 10 RCTs; 62/339 (18%) patiënten in de BTX-A groep vergeleken met 9/266 (3%) patiënten in de placebo groep: p<0.00001).[lxxxvi]

Conclusie

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat een gemiddelde startdosering van 60-80 IE Dysport (of 15-20 IE Botox) per spier bij de behandeling van CD voldoende moet zijn om een duidelijke vermindering van dystone hyperactiviteit te bewerkstelligen. **B**, Brans, 1995 DystonietNet consensusgroep, 2010

Aanbeveling

- Het verdient de voorkeur om met een dosering van 60-80 IE Dysport (of 15-20 IE Botox) per spier te starten. De m. levator scapulae, de m. scalenus medius en posterior en de m. obliquus inferior vormen hierop een uitzondering. Zie de behandel startschema's op pagina 50 en 51.

- Het is aan te bevelen voorzichtig te zijn met het bilateraal injecteren van de sternocleidomastoideus en semispinalis in verband met de kans op het ontstaan van bijwerkingen. (Moore, 2003)

- De volgende algemene opmerkingen kunnen bij het bepalen van de hoogte van de BTX dosis in ogenschouw worden genomen;

- De totale individuele dosis BTX om een bepaald effect te bereiken is bij jongere atletisch gebouwde mannen en/of ernstig aangedane patiënten over het algemeen hoger in vergelijking met tengere vrouwelijke patiënten.
- Patiënten met een groter spiervolume hebben over het algemeen een hogere dosis BTX nodig voor een goed effect.

In de behandel startschema's (schema 1 en 2) is een range per spier aangegeven omdat de dosis afhankelijk is van de ernst van de klachten, de grootte van de aangedane spier en de lichaamsbouw van de patiënt. Indien de maximale dosis, zoals beschreven in het behandelschema, bereikt is zal het minder waarschijnlijk zijn dat er bij hogere doseringen effect zal optreden. Indien bij deze

maximale dosering geen bijwerkingen zijn gevonden, maar onvoldoende verbetring, dan is het geoorloofd om hoger te doseren, mits goed gedocumenteerd en reden van afwijking van het protocol genoteerd.

Na drie behandelingen waarbij geen of onvoldoende behandeleffect is geconstateerd kan worden overwogen om een (nieuw) polymyografisch EMG te doen en aan de hand daarvan een nieuw BTX behandelschema op te stellen.

schema1

Botuline Dysport behandelschema voor cervicale dystonie
4 I.E. Dysport = 1 I.E. Botox
Startschema
Rotatie type
-M. Sternocleidomastoideus, contralateraal: 2x30-40 I.E. max. 200 IE
-M. Splenius capitis, ipsilateraal: 2x 40-50 I.E., max. 250 IE
Bij onvoldoende effect in beide spieren dosis evenveel ophogen; 20 IE per spier. Indien 2x ophogen geen effect, overweeg de M. Obliquus capitis inferior, ipsilateraal te injecteren met 1x 40-60 IE, max 60 IE
Nelg of lateroflexie type
-M. Levator scapulae, ipsilateraal 1x 40-60 I.E., max. 100 IE
-M. Scalaenus posterior of M. Scalaenus medius, ipsilateraal 1x 40-60 IE, max. 100 IE
- evt. op basis van klinlek en/of EMG;
-M. Sternocleidomastoideus laterale kop, ipsilateraal: 2x 30-40 I.E., max. 200 IE
-M. Trapezius, ipsilateraal: 2x30-40 IE, max. 200 IE
Retrocollis type
-M. Semispinalis, bilateraal: 2x30-40 I.E., max. 200 IE
Bij onvoldoende effect; dosis in beide spieren met 20 IE ophogen.
Indien geen effect, overweeg diepe m. paraspinale spieren: bilateraal 2x30-40 I.E. en de M. Splenius capitis 2x40-50 I.E. evt. in stappen verhogen tot maximaal 2x80 IE Dysport
Antecollis type
-M. Sternocleidomastoideus, bilateraal: 2x30 I.E.
Bij onvoldoende effect patiënt verwijzen naar expertise centrum voor evaluatie stereotaxie en/of botuline behandeling
Cervicale dystonie met tremor
Ja-knik tremor+ cervicale dystonie
-Cervicale dystonie component+
-M. Sternocleidomastoideus bilateraal 2x20 IE of 1x 40 IE
-M. Semispinalis bilateraal 2x 20 IE of 1x 40 IE
Bij onvoldoende effect, overweeg om M. Splenius capitis te behandelen
Nee-schud tremor+ Cervicale dystonie
-Cervicale dystonie component+
-M. Splenius capitis bilateraal 2x 40-50 I.E., max. 250 IE,
Bij onvoldoende effect dosis ophogen; 20 IE per spier. Indien 2x ophogen geen effect, overweeg de M. Obliquus capitis inferior, bilateraal te injecteren met 1x 40-60 IE, max 60 IE

schema 2

Botuline Botox behandelschema voor cervicale dystonie
4 I.E. Dysport = 1 I.E. Botox
Startschema
Rotatie type
-M. Sternocleidomastoideus, contralateraal: 2x 7,5-10 I.E. max. 50 IE
-M. Splenius capitis, ipsilateraal: 2x 10-12,5 I.E., max. 62,5 IE
Bij onvoldoende effect in beide spieren dosis eventeel ophogen; 5 IE per spier. Indien 2x ophogen geen effect, overweeg de M. Obliquus capitis inferior, ipsilateraal te injecteren met 1x 10-15 IE, max 15 IE
Neig of lateroflexie type
-M. Levator scapulae, ipsilateraal 1x 10-15 I.E., max. 25 IE
-M. Scalaenus posterior of M. Scalaenus medius, ipsilateraal 1x 10-15 I.E., max. 25 IE
- evt. op basis van kliniek en/of EMG;
-M. Sternocleidomastoideus laterale kop, ipsilateraal: 2x 7,5-10 I.E., max. 50 IE
-M. Trapezius, ipsilateraal: 2x 7,5-10 IE, max. 50 IE
Retrocollis type
-M. Semispinalis, bilateraal: 2x 7,5-10 I.E., max. 50 IE
Bij onvoldoende effect; dosis in beide spieren met 5 IE ophogen. Indien geen effect, overweeg diepe m. paraspinale spieren; bilateraal 2x 7,5-10 I.E. en de M. Splenius capitis 2x 10-12,5 IE evt. in stappen verhogen tot maximaal 2x20 IE Botox
Antecollis type
-M. Sternocleidomastoideus, bilateraal: 2x7,5 I.E.
Bij onvoldoende effect patiënt verwijzen naar expertise centrum voor evaluatie stereotaxie en/of botuline behandeling
Cervicale dystonie met tremor
Ja-knik tremor+ cervicale dystonie
-Cervicale dystonie component+
-M. Sternocleidomastoideus bilateraal 2x5 of 1x10 IE
-M. Semispinalis bilateraal 2x 5- I.E. of 1x 10 IE
Bij onvoldoende effect, overweeg om M. Splenius capitis te behandelen
Nee-schud tremor+ Cervicale dystonie
-Cervicale dystonie component+
-M. Splenius capitis bilateraal 2x 10-12,5 I.E., max. 62,5 IE,
Bij onvoldoende effect dosis ophogen; 5 IE per spier. Indien 2x ophogen geen effect, overweeg de M. Obliquus capitis inferior, bilateraal te injecteren met 1x 10-15 IE, max 15 IE

4.5.7 Is de BTX A behandeling van patiënten met CD effectiever indien er meerdere BTX A injecties per (multi point) spier worden gegeven in vergelijking met een enkele injectie (single point) per spier?

Wetenschappelijke onderbouwing

In 1992 is een vergelijkende studie onder 49 patiënten verricht waarbij blijkt dat meerdere injecties per spier effectiever zijn dan een enkele injectie per spier. Pijn, standsafwijking, beweeglijkheid van de nek en verbetering van het uithoudingsvermogen in het uitvoeren van activiteiten verbeterden meer met de multi point injecties, dan met de single point injectie.[lxxxvii] Mogelijk hebben patiënten door meer injecties een groter placebo effect. Novak et al beschrijven in een internationale consensus statement dat de experts van de consensus workshop beschrijven om afhankelijk van de grootte van de spier 1-4 injectie per spier te geven. (Novak, 2010) Ook Moore et al. adviseren om in grootte en lange spieren meerdere injecties te geven en de dosis over die injecties te verdelen. (Moore, 2003)

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat multi point BTX A injecties effectiever zijn dan single point BTX A injectie in de behandeling van patiënten met CD. **B**, Borodic, 1992

Aanbeveling:

Geadviseerd wordt om bij grote spieren de BTX injecties over meerdere injectieplaatsen in een spier te verspreiden. Zie hiervoor het botuline behandelschema op pagina 50 en 51.

4.6 Continueren van de BTX behandelingen

Het is essentieel om de effecten van de BTX behandelingen vast te leggen in het dossier van de patiënt, zowel de subjectieve- als de objectieve effecten.

Aanbeveling:

Geadviseerd wordt om bij de vervolg behandelingen de volgende punten in kaart te brengen;

- Heeft de patiënt effecten van de BTX behandeling ervaren en zo ja, welke en hoelang waren deze merkbaar.
- Zijn er bijwerkingen ontstaan na de BTX behandeling? En zo ja, welke bijwerkingen waren dat, hoe ernstig waren deze en hoelang waren deze bijwerkingen aanwezig? Zie voor interventiemogelijkheden; ‘mogelijke bijwerkingen van BTX’
- Neem de Visueel Analoge Schaal (VAS) score af.

- Neem de Tsui Torticollis Rating Scale af.
- Bij onduidelijk effect kan overwogen worden om de patiënt 4-6 weken na de botuline behandeling op de poli te laten terugkomen om te inventariseren hoe het effect van de behandeling is.
- Indien er geen of weinig effect is geweest kan overwogen worden om per spier de BTX dosis te verhogen, zie hiervoor het botuline behandelschema. Het is beter om de dosis te verhogen dan het interval tussen de behandelingen te verkorten. Het geven van een 'booster dosis' wordt ten stelligste ontraden, vanwege de verhoogde kans op vorming van antistoffen die ongevoeligheid veroorzaken.

Op grond van bovenstaande bevindingen wordt bepaald hoe de behandeling wordt gecontinueerd. Er is een duidelijke relatie tussen een hogere dosis BTX en een objectieve en subjectieve verbetering van de klachten, en tussen een hogere dosering BTX en een hogere kans op bijwerkingen. (Novak, 2010).

4.6.1 Wat is het meest veilige en minimale behandelinterval bij de BTX A behandeling bij patiënten met CD

Wetenschappelijke onderbouwing

Chapman et al (2007) hebben in een review artikel de werkingsduur van de vier bekende groepen BTX (originele Botox, huidig gebruikte Botox, Dysport en Myobloc) beschreven. Er zijn aanwijzingen dat Botox langer werkt dan Dysport; de 'originele Botox®' had een gemiddelde effectduur van 88,3 dagen, de huidig gebruikte Botox® 104,3 dagen, Dysport® 75,7 dagen en Myobloc® 91,2 dagen. Een probleem bij de interpretatie van deze gegevens was dat veel van deze studies niet beschreven welke definitie was gebruikt voor effectduur. Definities die gebruikt werden waren behandelinterval, duur van het maximale effect, totale duur van de respons en terugval naar baseline scores van de Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS).[lxxxviii]

Truong et al, beschrijven in een review artikel dat de gemiddelde effectduur van Dysport (tijd tussen behandeling en de terugval van de totale TWSTRS score binnen 10% van de baseline score) 22,8 weken betrof.[lxxxix] In een Cochrane review beschrijft Costa dat 14% van de patiënten (24/170) na 12-13 weken opnieuw werden geïnjecteerd met Botox (oplossing 100 IE/1 ml) en 86% van de patiënten 14-16 weken na de eerste BTX A (Botox) behandeling opnieuw werden geïnjecteerd.[xc]

Er zijn in de literatuur geen gegevens gevonden over het meest veilige BTX behandelinterval bij patiënten met CD die ook voor andere vormen van dystonie worden behandeld. De vorming van antilichamen lijkt afhankelijk te zijn van het aantal BTX behandelingen en de totale dosis per behandeling.[xci] Zie paragraaf 4.8.2.

Conclusie

Niveau 1	De effectduur van BTX A bij patiënten met CD ligt gemiddeld tussen de 88.3 en 104.3 dagen. **A1**, Chapman, 2007 **A1**, Costa, 2005 **A2**, Truong, 2005

Aanbeveling:

- Een gemiddeld behandelinterval van 12-16 weken wordt geadviseerd. Indien het behandelinterval kan worden verlengd dan is er geen bezwaar om dat te proberen.
- Het geven van “booster” injecties tussen de botuline behandelingen door, wordt sterk afgeraden, vanwege de kans op antistofvorming.
- Een behandelinterval van minder dan 2 maanden wordt sterk afgeraden.
- Indien de patiënt voor meerdere aandoeningen met BTX wordt behandeld is het waarschijnlijk raadzaam om deze behandelingen te synchroniseren rond dezelfde periode.

4.7 Mogelijke bijwerkingen van botuline toxine

4.7.1 Slikproblemen

Wat is de meest effectieve en veilige strategie bij het ontstaan van slikproblemen na de BTX-A behandeling bij patiënten met CD?

Wetenschappelijke onderbouwing

In een review van Chapman et al. is gekeken naar de prevalentie en de ernst van slikproblemen. Zeventig open-label studies en RCTs zijn samengevoegd, wat resulteerde in 13.159 behandelingen bij 4638 patiënten met CD. Geincludeerde studies gebruikten verschillende doseringen en merken botulinetoxine (orginele Botox, de nieuwe generatie Botox, Dysport en Myobloc). De resultaten werden gewogen door het aantal behandelingen per studie. (Chapman, 2007)
Slikproblemen zijn een veelvoorkomende bijwerking: 7,1% van de CD patiënten heeft last van slikklachten na behandeling met de orginele Botox, 3,4% bij de nieuwe generatie Botox, 19,4% bij Dysport en 15,6% bij gebruik van Myobloc ($p<0.001$). Dit suggereert dat de producten verschillen in hun neiging zich te verspreiden naar omliggende spieren, waaronder de slikspieren. De neiging tot verspreiding van botulinetoxine kan mogelijk veroorzaakt worden door de verschillen in samenstelling en biochemische aspecten zoals de grote van de eiwitmoleculen. De data moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat ze gebaseerd zijn op een review van studies die verschilden in de patiënten selectie, botuline dosering, geïnjecteerde spieren enz. (Chapman, 2007)

De slikproblemen ontstaan waarschijnlijk op basis van verspreiding van de botulinetoxine naar de slikspieren. Injecties in de sternocleidomastoideus worden met name geassocieerd met het ontstaan van slikproblemen, vooral als deze bilateraal worden geïnjecteerd. (Moore, 2002) De slikproblemen ontstaan gemiddeld zeven dagen na de behandeling en verdwijnen geleidelijk weer na twee tot drie weken. De klachten zijn vaak mild van aard, het aanpassen van de voeding is vaak niet nodig. Ernstige slikproblemen ontstaan in minder dan 5% van de gevallen met slikproblemen en heel zelden is een ziekenhuisopname noodzakelijk waarbij patiënten soms een voedingssonde nodig hebben. (Moore, 2002)

Conclusie

Niveau 4	Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de meest effectieve en veilige interventies bij het behandelen van slikproblemen na de botulinetoxine behandeling bij patiënten met CD. De werkgroep is van mening dat bij slikklachten de BTX dosis in de sternocleidomastoideus aangepast moet worden. DystonietNet consensusgroep, 2010

Aanbevelingen;

In het geval van het ontstaan van slikproblemen na de botulinetoxine behandeling bij patiënten met CD verdient het de voorkeur om bij de eerstvolgende behandeling de dosis in de sternocleidomastoideus te halveren, mits de klachten zijn verdwenen. Indien de klachten niet zijn verdwenen is het aan te raden de dosis 1x over te slaan en de keer daarop te halveren. Bij de behandeling daarna verdient het de voorkeur om de dosis in de sternocleidomastoideus met de helft te verlagen ten opzichte van de behandeling die de slikklachten veroorzaakte en hoger in de sternocleidomastoideus te injecteren.

Het is belangrijk dat patiënten met CD die behandeld worden met BTX goed worden geïnformeerd over het mogelijk ontstaan van slikproblemen. Zij moeten worden geïnstrueerd contact met het botulinetoxine behandelcentrum op te nemen, indien moeilijkheden met slikken ontstaan.

4.7.2 Zwakte van de nekextensoren (parese)

Wat is de meest effectieve en veilige strategie bij het ontstaan van parese na de BTX-A behandeling bij patiënten met CD?

Wetenschappelijke onderbouwing

Hinderlijke zwakte van de nekextensoren is een veelvoorkomende bijwerking van de behandeling met botulinetoxine en wordt beschreven in 10 RCTs; 62/339 (18%) patiënten in de BTX-A groep

vergeleken met 9/266 (3%) patiënten in de placebo groep: p<0.00001). (Snaith en Wade, 2008) De klachten zijn meestal mild en verdwijnen over het algemeen binnen een aantal weken (Moore, 2002). Deze klachten kunnen ook aanleiding geven tot slikstoornissen of verlies van controle over de stand van het hoofd.
Er is geen bewijs om een zachte nekkraag voor te schrijven of af te raden. Er lijkt ook geen bezwaar om een zachte nekkraag tijdelijk een aantal uren op de dag te gebruiken, deze kan verlichting geven bij klachten van een parese. (Novak, 2010)

Conclusie

Niveau 4	Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de preventie en meest effectieve en veilige interventies bij het behandelen van parese na de botulinetoxine behandeling bij patiënten met CD. De werkgroep is van mening dat bij parese de BTX dosis in de nekextensoren (semispinalia) aangepast moet worden. DystonietNet consensusgroep, 2010
Niveau 4	Er lijkt geen bezwaar om een zachte nekkraag tijdelijk een aantal uren op de dag te gebruiken, deze kan verlichting geven bij klachten van een parese. DystonietNet consensusgroep, 2010 **C**, Novak, 2010

Aanbevelingen

In het geval van het ontstaan van hinderlijke parese in de nekextensoren na de BTX behandeling bij CD verdient het de voorkeur om bij de eerstvolgende BTX behandeling de dosis in de semispinalis te halveren, mits de klachten zijn verdwenen. Indien de klachten niet zijn verdwenen is het aan te raden de dosis 1x over te slaan en de keer daarop te halveren. De behandeling daarna wordt aangeraden de botuline dosis met de helft te verlagen ten opzichte van de behandeling die de parese veroorzaakte.
Het is belangrijk dat patiënten met CD die behandeld worden met botulinetoxine goed worden geïnformeerd over het mogelijk ontstaan van overmatige zwakte van de nekspieren.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat langdurige immobilisatie het spiercorset van de nek verzwakken waardoor de dystone stand van het hoofd nog meer de overhand zal krijgen. Er lijkt geen bezwaar om een zachte nekkraag tijdelijk een aantal uren op de dag te gebruiken, deze kan verlichting geven bij klachten van een parese.

4.7.3 Pijn aan de nek

Welke behandeling kan overwogen worden bij CD patiënten, die ondanks behandeling met BTX A (blijven) klagen over pijn aan de nek en/of pijn bij de aanhechtingsplaats van een spier?

Wetenschappelijke onderbouwing

Ongeveer 75% van de patiënten met CD heeft klachten van pijn aan de nek en schouders. onafhankelijk van of er behandeling met BTX A plaatsvindt.(Novak, 2010) Pijnklachten verminderen bij 71% van de patiënten na de BTX A behandeling in vergelijking met 12% van de patiënten na een behandeling met placebo. (Snaith&Wade, 2008)

In de verrichte search zijn geen reviews en RCT's gevonden waar interventies bij pijn aan de aanhechtingsplaats van de spieren zijn onderzocht.

Conclusie

Niveau: onbreekt	Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de meest effectieve en veilige interventies bij het behandelen van pijn aan de aanhechtingsplaats van spieren.

Aanbevelingen

De DystonietNet consensusgroep is van mening dat in uitzonderlijke gevallen het plaatselijk infiltreren van Depo-Medrol (1cc) met lidocaine 1% (3 cc) oplossing bij de aanhechtingsplaats van de spier zinvol kan zijn bij het behandelen van pijn aan de aanhechtingsplaats van de spieren bij CD patiënten.

Depo-Medrol is een langwerkend corticosteroïd met anti-inflammatoire werking. Lidocaïne is een lokaal anaestheticum. De Depo-Medrol (methylprednisolon)/lidocaine injecties kunnen tegelijk gegeven worden met de BTX A behandeling, met een minimale behandelinterval van 3 weken. De Depo-Medrol/lidocaine oplossing kan door middel van lokaal infiltreren van de pijnlijke aanhechtingsplaats. Maximaal 4 cc oplossing per injectieplaats.

Zwangerschap/lactatie

Over het gebruik van Depo-Medrol (methylprednisolon)/lidocaine tijdens zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven zijn deze schadelijk gebleken. Neonaten van moeders die tijdens zwangerschap aanzienlijke doses corticosteroïden hebben ontvangen, moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van een insufficiënt hypofyse-bijnierschorssysteem. Het advies is om het middel alleen op strikte indicatie te gebruiken. [xcii]

4.7.4 Droge mond/keelpijn

Wat is het meest effectief en veilig om te doen in het geval van ontstaan van droge mond/keelpijn na de BTX-A bij patiënten met CD?

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur worden verschillende aantallen genoemd van CD patiënten met klachten van een droge mond en keelpijn na de behandeling met BTX A. In 6 RCT's worden deze klachten gerapporteerd; 42/216 (19%) van de met BTX A behandelde patiënten in vergelijking met 15/185 (8%) van de patiënten die met placebo werden behandeld; p=0.002). (Snaith&Wade, 2008) Vaak verdwijnt deze klacht na ongeveer 3 weken.[xciii] Waarschijnlijk wordt deze bijwerking veroorzaakt door een effect van de BTX op het cholinerge systeem van de speekselklieren. In de verrichte search zijn geen reviews en RCT's gevonden waarin interventies bij droge mond en keelpijn zijn onderzocht.

Conclusie

Niveau: ontbreekt	Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de preventie en meest effectieve en veilige interventies bij het behandelen van droge mond en keelpijn na de behandeling met BTX A.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat na het ontstaan van klachten van een droge mond en keelpijn na de BTX A behandeling bij CD er beperkte mogelijkheden zijn om de behandeling aan te passen. Indien de klachten heel ernstig zijn en de last van de patiënt groter is dan een positief effect op de CD kan overwogen worden om de BTX A dosering te verlagen of de behandeling te staken. De patiënt kan tevens geadviseerd worden om de mond vochtig te houden door regelmatig water te drinken en/of een zuurtje te nemen. De patiënt mag tevens extra attent zijn wat betreft de mondhygiëne. Het is belangrijk dat patiënten met CD die behandeld worden met BTX A goed worden geïnformeerd over het mogelijk ontstaan van een droge mond en/of zere keel.

4.7.5 Verandering van stem/ een hese stem

Wat is het meest effectief en veilig om te doen in het geval van ontstaan van verandering van stem/ een hese stem na de BTX-A behandeling bij patiënten met CD?

Wetenschappelijke onderbouwing

Klachten van veranderingen aan de stem en/of een hese stem werden in 2 RCT's beschreven; 15/210 (7%) patiënten die met BTX A behandeld werden hadden hier last van in vergelijking met

4/90 (4%) met placebo behandelde patiënten; p=0.05.[xciv] Onduidelijk is of de hoogte van de BTX dosering en de type BTX A daar een rol in spelen. In de verrichte search zijn geen reviews en RCT's gevonden waarin interventies bij verandering aan de stem en/of een hese stem bij de behandeling met BTX A bij patiënten met CD zijn onderzocht.

Conclusie

Niveau ontbreekt	Verandering van stem en/of hese stem is een zeldzame bijwerking. Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de meest effectieve en veilige interventies bij het behandelen hiervan.

Aanbevelingen

De DystonietNet consensusgroep is van mening dat na het ontstaan van klachten als verandering van stem/ een hese stem het niet nodig is om de BTX A behandeling aan te passen. Indien de klachten ernstig zijn kan overwogen worden om de BTX A dosering in de anterieure spieren te verlagen of de behandeling niet verder te continueren.
Het is belangrijk dat patiënten met CD die behandeld worden met BTX A goed worden geïnformeerd over het mogelijk ontstaan van veranderingen aan de stem. Zij moeten zijn geïnstrueerd contact op te nemen met het BTX A behandelcentrum, indien moeilijkheden met praten of verandering aan de stem ontstaan.

4.7.6 Algemene malaise/griepverschijnselen

Wat is het meest effectief en veilig om te doen in het geval van ontstaan van algemene malaise/griepverschijnselen na de BTX A behandeling bij patiënten met CD?

Wetenschappelijke onderbouwing

Costa beschrijft in zijn review dat er geen significant verschil werd gevonden in het voorkomen van bijwerkingen als algehele malaise, futloosheid, slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn tussen de groep CD patiënten behandeld met BTX en met placebo. (Costa, 2005)
De ervaring van neurologen met jarenlange expertise in de behandeling met BTX A is dat deze klachten wel degelijk voorkomen, maar dat de klachten vaak binnen een paar dagen tot weken verdwijnen en geen relatie lijken te hebben met de hoogte van de dosering. (Snaith&Wade, 2008).

Conclusie

Niveau: ontbreekt	Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de meest effectieve en veilige interventies bij het behandelen van algemene malaise en griepverschijnselen die ontstaan na de BTX A behandeling.

Aanbeveling:

De DystonietNet consensusgroep is van mening, dat het overstappen op een ander BTX A. middel te overwegen is in het geval van het herhaaldelijk ontstaan van hinderlijke, algemene malaise/griepverschijnselen na de BTX A behandeling bij patiënten met CD

4.7.7 Overgevoeligheid

Wat is het meest effectief en veilig om te doen in de BTX A bij patiënten met CD in het geval van ontstaan van overgevoeligheid?

Wetenschappelijke onderbouwing

In de verrichte search zijn geen reviews en RCT's gevonden waar interventies bij overgevoeligheid voor BTX A zijn onderzocht. In de bijwerkingendatabank van Lareb zijn één geval van overgevoeligheid, één melding van een ademstilstand en één melding van een overlijden gedaan, waarbij een oorzakelijk verband niet zeker is. Met andere woorden, overgevoeligheid komt heel weinig voor. Het is echter niet onmogelijk dat een patiënt een anafylactische shock ontwikkeld na behandeling met BTX. De BTX A oplossingen bevatten humane eiwitten voor de conservering en oplossing van het toxine.

Conclusie

Niveau 4	Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de meest effectieve en veilige interventies bij het behandelen van overgevoeligheid voor BTX A bij patiënten met CD. Overgevoeligheidreacties na behandeling met BTX A zijn mogelijk driemaal voorgekomen in Nederland. Bijwerkingendatabank Lareb, 2010

Aanbeveling:

De DystonietNet consensusgroep adviseert om voor de eerste BTX A behandeling bij patiënten met CD in kaart te brengen of de patiënt bekend is met allergieën. Op de behandellocatie moet de behandelaar epinefrine (EpiPen) en clemastine (Tavegil) voor handen hebben om toe te kunnen dienen bij een allergische reactie.

Tevens is het belangrijk dat patiënten met CD die behandeld worden met BTX A goed worden geïnformeerd over het mogelijk ontstaan van een overgevoeligheidsreactie. Zij zouden moeten worden geïnstrueerd direct contact op te nemen met het botulinetoxine behandelcentrum, indien klachten ontstaan zoals huiduitslag, problemen met ademen en spierzwakte. (Novak, 2010)

4.7.8 Injectiepijn

Wat is het meest effectief en veilig om te doen bij patiënten met CD in het geval van ontstaan van injectiepijn na de BTX A behandeling?

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij gerandomiseerd onderzoek tussen BTX A en placebo zijn er geen aanwijzingen dat er meer injectiepijn voorkomt in de BTX A groep. (Novak, 2010) Indien injectiepijn zich voordoet is deze pijn over het algemeen een aantal dagen aanwezig en zelden een reden voor patiënten de BTX A behandeling te beëindigen. (Moore, 2003)

Conclusie

Niveau: ontbreekt	Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de meest effectieve en veilige interventies bij het behandelen van injectiepijn bij patiënten met CD.

Aanbeveling:

De DystonietNet consensusgroep adviseert om bij injectiepijn de patiënt een koud of warm kompres te adviseren, eventueel in combinatie met paracetamol.

4.8 Geen effect van de BTX behandeling

4.8.1 Welke interventies zijn het meest effectief indien de BTX A behandeling bij patiënten met CD niet effectief is?

Het kan gebeuren dat patiënten niet reageren op de BTX behandeling. We noemen die patiënten non-responders. Er zijn twee groepen non-responders te onderscheiden;

- Primaire non- responders**:** Een primaire non-responder is iemand die vanaf de eerste BTX behandeling niet reageert. Dat wil zeggen dat na de BTX behandeling er geen spieratrofie optreedt, er geen verbetering van de klachten zijn, geen bijwerkingen en geen verandering in het EMG. Dit komt overigens weinig voor.(Smith Semin, 2004, Moore, 2002)
- Secundaire non-responders: Een secundaire non-responder is iemand die wel minimaal twee keer positief heeft gereageerd op de BTX behandeling maar dat op een zeker moment het effect objectief tegenvalt of geheel verdwijnt en er ook geen bijwerkingen worden gemeld. (Kessler, 1999)

Er worden in de literatuur, naast het starten van orale medicatie of een chirurgische behandeling (zie paragraaf 3.2 en 3.3), geen adviezen gegeven over de meest effectieve interventies als de BTX behandeling bij patiënten met CD niet effectief is.
Het niet slagen van de BTX behandeling bij CD patiënten kan verschillende oorzaken hebben. Er kan sprake zijn van antilichaamvorming, dit komt overigens weinig voor. (Smith Semin, 2004) Vaker spelen andere factoren een rol, zoals een andere aandoening dan CD, spieractiviteit van spieren met een anatomische locatie die moeilijk te injecteren is (antecollis), contracturen of abnormaliteiten aan het skelet of een smal therapeutisch kader; waarbij er weinig ruimte is de dosis BTX te verhogen in verband met het ontstaan van bijwerkingen. Ook kan er verandering optreden van de betrokken dystone spieren, waardoor spieren die eerst niet betrokken waren bij de dystonie waren, dat na verloop van tijd wel worden.[xcv] Onrealistische verwachtingen van de patiënt kunnen ook een rol spelen. Er kan sprake zijn van een verschil tussen subjectieve en objectieve respons. Patiënten die na de eerste behandeling een duidelijk klinische respons lieten zien kunnen opnieuw net zo een grote verbetering verwachten bij de daarop volgende BTX behandeling. Zij kunnen soms ‘vergeten’ zijn hoe de situatie voor de BTX behandeling was.
Tevens kan er een fout gemaakt zijn in de bereiding van de BTX of in de administratie.

In sommige gevallen kunnen patiënten die ongevoelig zijn (geworden) voor Dysport behandeld worden met Botox en vica versa. In andere gevallen kunnen patiënten die ongevoelig zijn voor BTX A soms succesvol behandeld worden met BTX B. In een studie (N=63) werd bij patiënten die ongevoelig waren voor BTX A onderzocht of er een verbetering van de klachten optrad na starten

van de behandeling met BTX B. Patiënten met verschillende aandoeningen werden geincludeerd waaronder 36 patiënten met CD. Van deze groep kon bij 11 patiënten met behulp van bloedonderzoek antilichamen aangetoond worden. Dertien (36%) van de CD patiënten had na de vijfde behandeling een redelijk tot goed effect van de behandeling (meer dan drie punten verschil op de TWSTRS) ten opzichte van de baseline meting. De andere 23 patiënten had geen of een zeer matige respons van de behandeling en/of had last van onacceptabele bijwerkingen.[xcvi]

Conclusie

Niveau ontbreekt	Er worden in de literatuur geen adviezen gegeven over de meest effectieve interventies als de BTX behandeling bij patiënten met CD niet effectief is. Starten van orale medicatie en chirurgische behandeling kunnen overwogen worden.

Aanbeveling:

- Indien de patiënt vanaf de eerste BTX behandeling niet reageert op de behandeling is het van groot belang om opnieuw de klachten van CD te beoordelen en te evalueren of de juiste spieren zijn geïnjecteerd. Een primaire non responder komt heel weinig voor.
- Duidelijke patiënten informatie verstrekken en daarbij haalbare behandeldoelstellingen formuleren minimaliseert onrealistische verwachtingen van de patiënt en het voortijdig staken van de BTX behandeling.
- Geadviseerd wordt bij onvoldoende effect de BTX dosis te verhogen tot maximale hoogte per spier, zie de BTX behandelschema's.
- Overwogen kan worden om de patiënt 3-4 weken na de BTX behandeling op de poli te laten komen om het effect van de behandeling objectief te evalueren.
- Na drie behandelingen waarbij geen of onvoldoende behandeleffect is geconstateerd kan overwogen worden om een (nieuwe) polymyografie te doen. Aan de hand van de uitkomst kan een nieuw BTX behandelschema opgesteld worden.
- Als er twijfel is aan de werkzaamheid van BTX is het raadzaam om een EDB (Extensor Digitorum Brevum) test te verrichten. Antistoffen kunnen niet in Nederland worden bepaald.
- Patiënt kunnen verwezen worden naar een expertise centrum, om de BTX behandeling te evalueren of om te evalueren of patiënt in aanmerking kan komen voor operatieve behandeling. In het bijzonder bij patiënten met een antecollis kan stereotaxie overwogen worden, vanwege het snel optreden van bijwerkingen bij de bilaterale BTX behandeling van de sternocleidomastoideus en omdat bij antecollis vooral de m. longus capitis en longus colli

betrokken zijn. Deze spieren zijn moeilijk te bereiken voor BTX toediening en de kans op complicaties van de behandeling lijk relatief groot.

- Zie paragraaf 4.8.4 voor lijst van expertise centra.

4.8.2 Welke interventies zijn effectief ter preventie van de vorming van antilichamen tegen BTX bij patiënten met CD?

Wetenschappelijke onderbouwing

In sommige gevallen vormt het immuunsysteem antilichamen waardoor patiënten ongevoelig raken voor BTX (secundaire non-responders). In een studie met een lange termijn (gemiddeld 4 jaar) follow-up bleken 17 van de 303 patiënten (5,6%) secundaire non-responders. Bij 9 van deze 17 patiënten konden antilichamen aangetoond worden (3%).[xcvii] De vorming van antilichamen lijkt afhankelijk te zijn van het behandelinterval en de totale dosis per behandeling. (Smith Semin, 2004, Kessler, 1999) Risicofactoren zijn mogelijk hoge doseringen botulinetoxine, een behandelinterval van minder dan 3 maanden en met name het tussendoor geven van extra botuline (boosterinjecties) (Moore, 2003)

Indien een patiënt antistoffen heeft opgebouwd is dat gedurende een lange periode een probleem. Indien de antistoffen verdwenen zijn is het gemakkelijk ze opnieuw te activeren. Er worden in de literatuur een beperkt aantal adviezen gegeven over de meest effectieve interventies bij het voorkomen van antilichaam vorming ten gevolge van de BTX behandeling bij patiënten met CD; een behandelinterval van 12-16 weken wordt geadviseerd, vermijd boosterinjecties, gebruik de laagst mogelijke dosis BTX, gebruik bij voorkeur geen verschillende BTX middelen door elkaar en indien de patiënt voor meerdere aandoeningen met BTX wordt behandeld is het raadzaam om deze behandelingen te synchroniseren rond dezelfde periode en steeds hetzelfde BTX middel te gebruiken.(Moore, 2002)

Conclusie

Niveau 3	Risicofactoren voor het ontwikkelen van antistoffen bij CD lijken een korte BTX behandelinterval, het geven van boosterinjecties en een hoge totale behandeldosis BTX A te zijn. **B,** Smith Semin, 2004 **B**, Kessler, 1999
Niveau 3	De minimale effectieve dosis BTX A bij de behandeling van CD zou gebruikt moeten worden. Mogelijk verlaagt dit de kans op het ontwikkelen van antistoffen tegen BTX A. **B**, Smith Semin, 2004

	B, Kessler, 1999
Niveau 3	Het BTX A behandelinterval van CD zou langer moeten zijn dan 10 weken, een interval van 12-16 weken heeft de voorkeur. Mogelijk verlaagt dit de kans op het ontwikkelen van antistoffen tegen BTX A. **B**, Kessler, 1999

Aanbeveling:

- Een behandelinterval van 12-16 weken wordt geadviseerd. Probeer eventueel het behandelinterval te verlengen .
- Het geven van boosterinjecties tussen de BTX behandelingen door wordt ten sterkste afgeraden, indien deze binnen een tijdsinterval van 10 weken plaatsvinden.
- Geadviseerd wordt om de laagst mogelijke dosis BTX te geven die een goed effect geeft.
- Gebruik bij voorkeur één BTX middel voor alle behandelingen van een patiënt, gebruik geen verschillende middelen door elkaar.
- Indien de patiënt voor meerdere aandoeningen met BTX wordt behandeld is het raadzaam om deze behandelingen te synchroniseren rond dezelfde periode en steeds hetzelfde BTX middel te gebruiken.
- Goede informatie over wat de patiënt kan verwachten van de botuline behandeling is belangrijk, evenals het zorgvuldig navragen van het effect van de behandeling.

4.8.3 Klinische tests voor falen van de behandeling met BTX A

Verschillende klinische tests zijn beschikbaar in het geval van falen van de behandeling met BTX A.

- **Extensor Digitorum Brevis (EDB) test**

De amplitude van de spieractie potentiaal (CMAP) van de EDB wordt bepaald. De test is objectief. [xcviii]

Beschrijving van EDB test

Temperatuur van de te testen voet moet tenminste 32℃ zijn.

Afleiden van de M. Extensor Digitorum Brevis (EDB)

Er worden 2 oppervlakte elektroden op de EDB geplaatst: een referentie-elektrode op het 5^{e} metatarsophalangeale gewricht en een actieve elektrode op de spierbuik (anatomisch:1/3-2/3 afstand van laterale malleolus en MTP5). Zoek de plek waar de CMAP amplitude het hoogst is door de actieve elektrode te verschuiven en noteer deze plek.

Stimulatie

1. Enkel:.

2. Bij het fibulakopje (ter controle van de CMAP amplitude):.

Injectie

Injecteer 40 IE Dysport of 10 IE Botox in de EDB, noteer hoe gemeten en CMAP amplitude.

Test

Herhaal de CMAP bepaling na 14 dagen (zelfde lokalisatie van de elektrodes). BTX is effectief indien CMAP afname >50%. Indien er sprake is van een afname minde dan 50% is er niet altijd sprake van een doorslaggevend bewijs dat BTX niet werkzaam is.

- **Frontalis antibody test (FTAT)**

Bij deze test wordt er 2x20 IE Dysport of 2x 15 IE Botox geïnjecteerd in de m. frontalis. Indien de BTX A werkzaam is, dan is na 2-3 weken een asymmetrie zichtbaar als de patiënt het voorhoofd probeert te fronzen. Deze asymmetrie van het gezicht kan een aantal weken of maanden aanwezig blijven, patiënten dienen hierover te worden geïnformeerd (Moore 2002).

- **Antistof bepaling**

Antistoffen kunnen niet in Nederland worden bepaald.

Aanbeveling

De DystonietNet consensusgroep adviseert om de EDB test te verrichten om in kaart te brengen of BTX A werkzaam is bij patiënten. Patiënten ondervinden nauwelijks hinder van zwakte van de EDB, terwijl zwakte van de m. frontalis cosmetisch gezien minder charmant is.

4.8.4 Expertise centra voor behandeling van cervicale dystonie

De volgende expertise centra kunnen in geval van vragen of problemen geconsulteerd worden;

Academisch Medisch Centrum Amsterdam (AMC)

Contactpersoon; Dr. J.H.T.M. Koelman, neuroloog

Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

Contactpersoon; Prof. Dr. J.J. van Hilten, neuroloog

Universitair Medisch Centrum Nijmegen St. Radboud (UMCN)

Contactpersoon; Dr. B. van de Warrenburg, neuroloog

Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

Contactpersoon; Prof. Dr. M.A.J. de Koning-Tijssen, neuroloog

Hoofdstuk 5 Anatomie van de nekmusculatuur en plaatsbepaling injectie

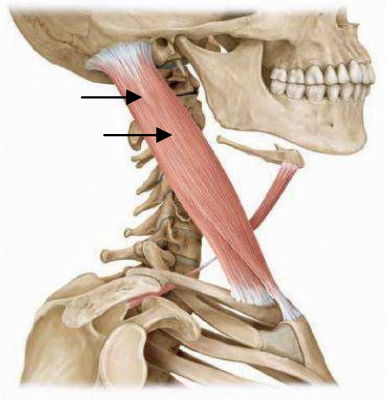
Meer dan vijftig spieren zijn betrokken bij de bewegingen van het hoofd en de nek. (Moore, 2002) Dit maakt het hoofd mogelijk de drie basisbewegingen uit te voeren: flexie-extensie, rotatie en neigen (zie onder).
Bij een cervicale dystonie kunnen betrokkenheid van de spieren bij de dystonie in de loop van het ziekte proces variëren.
De belangrijkste spieren die betrokken zijn bij een cervicale dystonie en door de bereikbaarheid voor BTX behandeling in aanmerking komen zijn;

m. sternocleidomastoideus
m. splenius capitis
m. semispinalis capitis
m. paraspinalis spieren
m. levator scapulae
m. scalenus medius/posterior
m.trapezius
m.oliquus capitis inferior

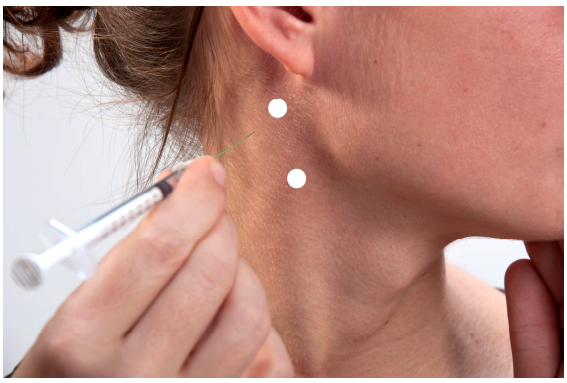
Injectieplaatsen per spier

5.1 m. sternocleidomastoideus

Functie;
unilateraal: rotatie naar contralateraal, lateroflexie naar ipsilateraal, anteflexie
bilateraal: anteflexie



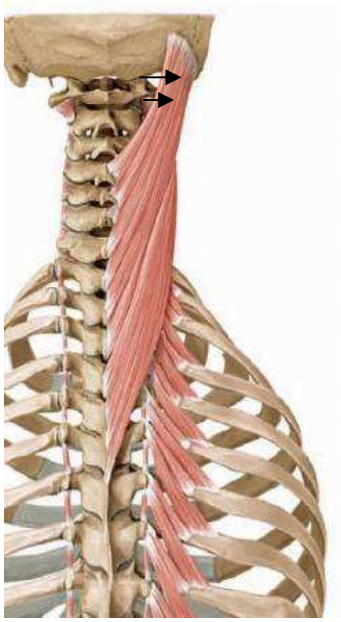
Injectieplaats;
Bij injecties op twee plaatsen wordt geadviseerd om één injectie in het eerste ⅓ deel en de tweede injectie op de helft van de spier te geven. Indien lager in de spier wordt geïnjecteerd lijkt de kans op slikproblemen groter omdat bij verspreiding van de botuline toxine de slikspieren in de nabijheid liggen.



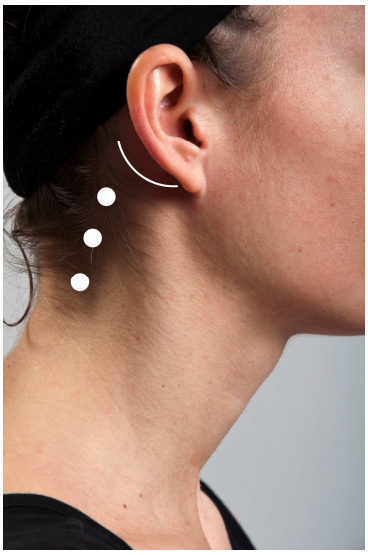
Advies:
Beluister het EMG tijdens het injecteren, indien er geen activiteit te horen is kan de patiënt gevraagd worden het hoofd rustig naar de contralaterale zijde te draaien. De spier ligt oppervlakkig.

5.2 m. splenius capitis

Functie;
unilateraal: lateroflexie, rotatie naar ipsilateraal
bilateraal: extensie



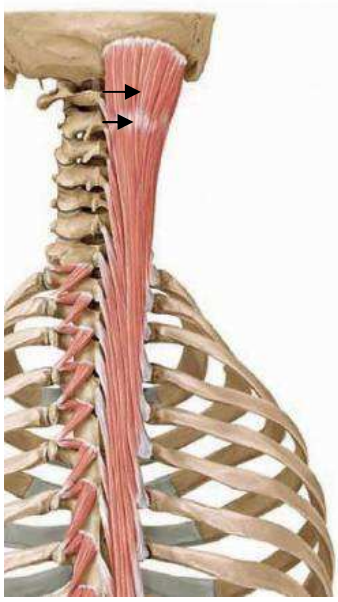
Injectieplaats;
Lokaliseer het proc. mastoideus (gemarkeerd met het halve maandje in de onderstaande foto) en de rand van de sternocleidomastoideus. Posterior van de m. sternocleidomastoideus ligt de splenius capitis, de eerste injectie mag daar gegeven worden. Vervolgens de lengterichting van de spier volgen, schuin naar achteren en beneden. Vervolgens 1,5 cm verder de tweede injectie geven.



Advies;
Beluister het EMG tijdens het injecteren, indien er geen activiteit te horen is kan de patiënt gevraagd worden het hoofd naar de ipsilaterale zijde te draaien.

5.3 m. semispinalis capitis/m. paraspinalis

Functie;
unilateraal: rotatie van het hoofd naar contralateraal
bilateraal: extensie

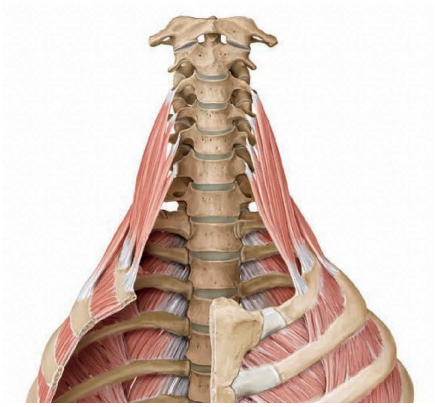


Injectieplaats;
Bij injecties op twee plaatsen wordt geadviseerd om één injectie ongeveer 1 cm onder de haargrens te geven en de tweede injectie ongeveer 2-2,5 cm daaronder.

Advies;
De semispinalis wordt bedekt door de trapezius, onder de semispinalis ligt de m. paraspinalis. Voor de patiënt is het prettig als bij het injecteren de kin richting de borst wordt gehouden, de spieren zijn dan het meest ontspannen. Indien bij het injecteren geen EMG activiteit te horen is dan kan de patiënt worden gevraagd om het hoofd rustig naar achteren te bewegen, de behandelaar kan daarbij tegendruk uitoefenen door de hand tegen het achterhoofd te houden.

5.4 m. scalenus posterior/medius

Functie;
Unilateraal; lateroflexie
bilateraal: heft ribben (hulpademhalingsspier)

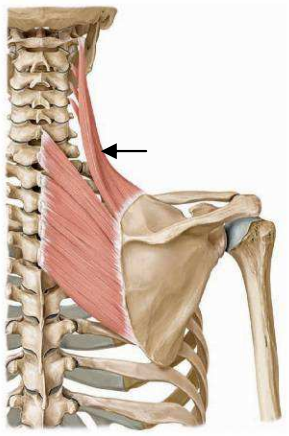


Injectieplaats;
De scalenus is te vinden tussen de sternocleidomasoideus en de m. levator.

Advies;
Indien de naald in de m. scalenus is gebracht kan de patiënt gevraagd worden om zo diep mogelijk in te ademen. Omdat de scalenus een hulpademhalingsspier is zal de spieractiviteit duidelijk te horen moeten zijn op het EMG. Over het algemeen wordt òf de scalenus posterior òf de scalenus medius behandeld. Beide spieren hebben dezelfde functie.

5.5 m. levator scapulae

Functie;
schoudergordel: elevatie, laterorotatie schouderblad.
wervelkolom: extensie schouder (bij gefixeerde schoudergordel)

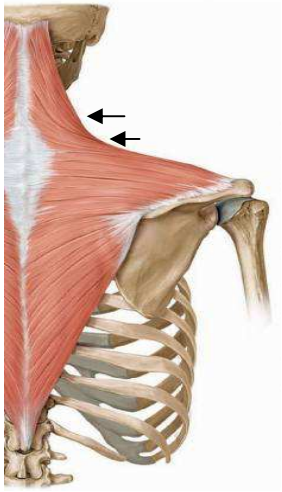


=Injectieplaats;
De levator scapulae wordt over het algemeen op één plek geïnjecteerd.

Advies;
De levator scapulae ligt direct ventraal vanaf de rand van de trapezius. Bij tengere patiënten is de levator goed te zien indien de behandelde schouder wordt opgeheven. Indien bij het injecteren geen EMG activiteit te horen is kan de patiënt worden gevraagd om de schouder op te heffen, eventueel kan de behandelaar tegendruk geven aan de schouder.

5.6 m. trapezius

Functie;
unilateraal: elevatie van de schouder, laterotatie scapula
bilateraal: extensie (halswervelkolom)

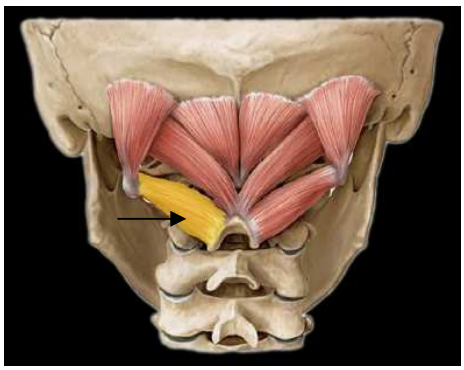


Injectieplaats;
Geadviseerd wordt de trapezius bij de basis van de nek te behandelen met botuline. Dit kan met èèn injectie of met twee injecties.

Advies;
De trapezius ligt oppervlakkig en is over het algemeen aan de basis van de nek goed te palperen. Waarschijnlijk speelt de trapezius geen grote rol bij de afwijkende stand van het hoofd, wel lijkt de spier vaak pijnklachten te geven. Pijn kan een indicatie zijn om de trapezius met botuline te behandelen.

5.7 m. obliquus capitis inferior

Functie;
unilateraal: rotatie hoofd (en altas) naar ipsilateraal
bilateraal: extensie



Injectieplaats;
De obliquus capitis inferior wordt pp één plek geïnjecteerd.

Advies;
Om de spier correct aan te prikken wordt geadviseerd om als oriëntatiepunten, de proc. mastoideus en de 2e halswervel te nemen. In het midden van deze oriëntatiepunten dient geïnjecteerd te worden in de richting van het contralaterale oog.

Het gebruik van coumarinederivaten vormt een contra- indicatie voor het behandelen van deze spier, zie paragraaf 4.3.4

Bijlage 1 Tsui Torticollis Rating Scale

Figuur 1: Tsui Torticollis Rating Scale

A. Amplitude van standafwijking

	0	1	2	3
Rotatie	afwezig	<15º	15-30º	>30º
Lateroflexie	afwezig	<15º	15-30º	>30º
Ante/retroflexie	afwezig	mild	matig	ernstig

B. Intermitterend x1
Constant x2

C. Afwijkende schouderstand

Afwezig	0
Mild en intermitterend	1
Mild en constant, of ernstig en intermitterend	2
Ernstig en constant	3

D. Tremor/jerks hoofd

	1	2
Ernst	mild	ernstig
Duur	incidenteel	continu

TOTALE TSUI SCORE = (A x B) + C + D (0 – 25 punten)

Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)[1]

PRESENTED BY WE MOVE™ | © 2002

I. Torticollis Severity Scale

A. Maximal Excursion

1. Rotation *(turn: right or left)*
0 = None [0°]
1 = Slight [< 1/4 range, 1°– 22°]
2 = Mild [1/4 – 1/2 range, 23°– 45°]
3 = Moderate [1/2 – 3/4 range, 46°– 67°]
4 = Severe [>3/4 range, 68°–90°]

2. Laterocollis *(tilt: right or left, exclude shoulder elevation)*
0 = None [0°]
1 = Mild [1°–15°]
2 = Moderate [16°–35°]
3 = Severe [> 35°]

3. Anterocollis/Retrocollis *(a or b)*
a. Anterocollis
0 = None
1 = Mild downward deviation of chin
2 = Moderate downward deviation (approximates ½ possible range)
3 = Severe (chin approximates chest)
b. Retrocollis
0 = None
1 = Mild backward deviation of vertex with upward deviation of chin
2 = Moderate backward deviation (approximates ½ possible range)
3 = Severe (approximates full range)

4. Lateral shift *(right or left)*
0 = Absent
1 = Present

5. Sagittal shift *(forward or backward)*
0 = Absent
1 = Present

B. Duration Factor *(Weighted x 2)*

0 = None
1 = Occasional deviation (< 25% of the time, most often submaximal)

2 = Occasional deviation (< 25% of the time, often maximal) **or** Intermittent deviation (25% – 50% of the time, most often submaximal)
3 = Intermittent deviation (25% –50% of the time, often maximal) **or** Frequent deviation (50% –75% of the time, most often submaximal)
4 = Frequent deviation (50% –75% of the time, often maximal) **or** Constant deviation (>75% of the time, most often submaximal)
5 = Constant deviation (>75% of the time, often maximal)

C. Effect of Sensory Tricks
0 = Complete relief by one or more tricks
1 = Partial or only limited relief by tricks
2 = Little or no benefit from tricks

D. Shoulder Elevation/Anterior Displacement
0 = Absent
1 = Mild (< 1/3 possible range, intermittent or constant)
2 = Moderate (1/3 – 2/3 possible range and constant, > 75% of the time) **or** Severe (> 2/3 possible range and intermittent)
3 = Severe and constant

E. Range of Motion *(without aid of sensory tricks)*
0 = Able to move to extreme opposite position
1 = Able to move head well past midline but not to extreme opposite position
2 = Able to move head barely past midline
3 = Able to move head toward but not past midline
4 = Barely able to move head beyond abnormal posture

F. Time *(up to 60 seconds) for which patient is able to maintain head within 10° of neutral position without using sensory tricks (mean of two attempts)*
0 = > 60 seconds
1 = 46–60 seconds
2 = 31–45 seconds
3 = 16–30 seconds
4 = < 15 seconds

II. Disability Scale (maximum = 20)
A. Work *(occupation or housework/home management)*
0 = No difficulty
1 = Normal work expectations with satisfactory performance at usual level of occupation but some interference by torticollis
2 = Most activities unlimited, selected activities very difficult and hampered but still possible with satisfactory performance
3 = Working at lower than usual occupation level; most activities hampered, all possible but with less than satisfactory performance in some activities
4 = Unable to engage in voluntary or gainful employment; still able to perform some domestic

responsibilities satisfactorily
5 = Marginal or no ability to perform domestic responsibilities

B. Activities of Daily Living *(e.g., feeding, dressing, or hygiene, including washing, shaving, makeup, etc.)*
0 = No difficulty with any activity
1 = Activities unlimited but some interference by torticollis
2 = Most activities unlimited, selected activities very difficult and hampered but still possible using simple tricks
3 = Most activities hampered or laborious but still possible; may use extreme tricks
4 = All activities impaired; some impossible or require assistance
5 = Dependent on others in most self-care tasks

C. Driving
0 = No difficulty (or has never driven a car)
1 = Unlimited ability to drive but bothered by torticollis
2 = Unlimited ability to drive but requires tricks (including touching or holding face, holding head against head rest) to control torticollis
3 = Can drive only short distances
4 = Usually cannot drive because of torticollis
5 = Unable to drive and cannot ride in a car for long stretches as a passenger because of torticollis

D. Reading
0 = No difficulty
1 = Unlimited ability to read in normal seated position but bothered by torticollis
2 = Unlimited ability to read in normal seated position but requires use of tricks to control torticollis
3 = Unlimited ability to read but requires extensive measures to control torticollis **or** is able to read only in nonseated position (e.g., lying down)
4 = Limited ability to read because of torticollis despite tricks
5 = Unable to read more than a few sentences because of torticollis

E. Television
0 = No difficulty
1 = Unlimited ability to watch television in normal seated position but bothered by torticollis
2 = Unlimited ability to watch television in normal seated position but requires use of tricks to control torticollis
3 = Unlimited ability to watch television but requires extensive measures to control torticollis **or** is able to view only in nonseated position (e.g., lying down)
4 = Limited ability to watch television because of torticollis
5 = Unable to watch television more than a few minutes because of torticollis

F. Activities Outside the Home *(e.g., shopping, walking about, movies, dining, and other recreational activities)*
0 = No difficulty

1 = Unlimited activities but bothered by torticollis
2 = Unlimited activities but requires simple tricks to accomplish
3 = Accomplishes activities only when accompanied by others because of torticollis
4 = Limited activities outside the home; certain activities impossible or given up because of torticollis
5 = Rarely if ever engages in activities outside the home

III. Pain Scale (maximum = 20)

A. Severity of Pain Rate the severity of neck pain due to st during the last week on a scale of 0 –10 where a score of 0 represents no pain and 10 represents the most excruciating pain imaginable. Score calculated as: (worst + best + (2*usual))/4

Best ____
Worst ____
Usual ____

B. Duration of Pain

0 = None
1 = Present < 10% of the time
2 = Present 10% –25% of the time
3 = Present 26% – 50% of the time
4 = Present 51% –75% of the time
5 = Present > 76% of the time

C. Disability Due to Pain

0 = No limitation or interference from pain
1 = Pain is quite bothersome but not a source of disability
2 = Pain definitely interferes with some tasks but is not a major contributor to disability
3 = Pain accounts for some (less than half) but not all of disability
4 = Pain is a major source of difficulty with activities; separate from this, head pulling is also a source of some (less than half) disability
5 = Pain is the major source of disability; without it most impaired activities could be performed quite satisfactorily despite the head pulling

1. Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.:1994;211-237.

This rating scale is provided by we move.
Additional scales and assessment forms are available at **www.wemove.org** (http://www.wemove.org)
©WE MOVE™

TWSTRS Examination Record [TO BE COMPLETED BY THE EXAMINER]

WE MOVE
WORLDWIDE EDUCATION AND AWARENESS FOR MOVEMENT DISORDERS

Patient _____ Chart No. _____

Date _____ (MONTH / DAY / YEAR) Time _____ AM PM

©WE MOVE™ 2002

I. Torticollis Severity Scale (MAXIMUM = 35)

A. Maximal Excursion — Rate maximum amplitude of excursion asking patient not to oppose the abnormal movement; examiner may use distracting or aggavating maneuvers. When degree of deviation is between scores, choose the higher of the two.							SCORE
1. Rotation	0	1	2	3	4		
2. Laterocollis	0	1	2	3			
3. Anterocollis or Retrocollis							
a. Anterocollis	0	1	2	3			
b. Retrocollis	0	1	2	3			
4. Lateral shift	0	1					
5. Sagittal shift	0	1					
B. Duration Factor *(Weighted x 2)*	0	1 (x 2)	2 (x 2)	3 (x 2)	4 (x 2)	5 (x 2)	
C. Effect of Sensory Tricks	0	1	2				
D. Shoulder Elevation/Anterior Displacement	0	1	2	3			
E. Range of Motion	0	1	2	3	4		
F. Time	0	1	2	3	4		
						SUBTOTAL SEVERITY	

II. Disability Scale (MAXIMUM = 30)

A. Work	0	1	2	3	4	5	
B. Activities of Daily Living	0	1	2	3	4	5	
C. Driving	0	1	2	3	4	5	
D. Reading	0	1	2	3	4	5	
E. Television	0	1	2	3	4	5	
F. Activities Outside the Home	0	1	2	3	4	5	
						SUBTOTAL DISABILITY	

III. Pain Scale (MAXIMUM = 20)

A. Severity of Pain (worst + best + (2*usual))/4	Best ____		Worst ____		Usual ____		
B. Duration of Pain	0	1	2	3	4	5	
C. Disability Due to Pain	0	1	2	3	4	5	
INJECTION RECORD ON REVERSE SIDE						SUBTOTAL PAIN	

TOTAL TWSTRS SCORE

PHYSICIAN'S SIGNATURE

Bijlage 3 Procedure botuline behandeling

Benodigdheden voor botuline behandeling

Benodigdheden	Opmerkingen
Benodigdheden voor injectie; - Flacon 10 ml NaCl 0,9% - 5 ml spuit (voor oplossen van botuline, bijv. BD Plastipak 5ml) - Opzuignaald (BD Blunt fill needle 1,2mm x 40mm) - 1 ml spuitjes voor injecties (BP Plastipak 1ml) - EMG naalden (Botox EMG 37mmX27G Allergan, disposable hypodermic needle electrode) - botulinetoxine Benodigdheden voor EMG; - Elektrode gel spectra 360 of elektrodes for resting EMG (kant-en-klaar, geen gel nodig) - EMG apparatuur en KNF laborant Benodigdheden overig; - Watjes - Naaldencontainer - Vuilnisbak - Pleisters - Kartonnen bekkens - Botuline behandelformulieren (papier of digitaal)	
Controleer of het correcte merk BTX wordt gebruikt, controleer de dosering en verval datum van de BTX.	

Werkwijze

Voorbereiding	Opmerkingen
Handen wassen en drogen of desinfecteren	Handenreiniging en handen desinfectie kunnen bij patiënten met een normale weerstand als gelijkwaardige methoden worden beschouwd. Bij visuele verontreiniging van de handen moeten de handen worden gewassen met water en zeep, om zichtbaar vuil en lichaamsgeuren te verwijderen. [xcix]
Maak de botulinetoxine klaar en zuig het met de opzuignaald op in de 5 ml spuit **Oplossing;** **Dysport** poeder voor injectievloeistof 500 IE oplossen in 2,5 ml NaCl 0,9%= 200 IE per ml= 20 IE per 0,1 ml **Botox** poeder voor injectievloeistof 100 IE oplossen in 2,0 ml NaCl 0,9%= 50 IE per ml= 5 IE per 0,1 ml	Let op steriliteit; desinfecteer z.n. de dop/stop

Voorbereiding	Opmerkingen
Verdeel de opgeloste BTX vervolgens van de 5 ml spuit naar 1 ml spuitjes, deze zijn bij het injecteren makkelijker omdat er beter getitreerd kan worden	
Verwijder de opzuignaald in de naaldenbeker en plaats de intramusculaire/EMG naald op de injectiespuit	
Neem de benodigdheden in een bekken mee naar de patiënt	
Uitvoering	**Opmerkingen**
Overtuig u dat u de handeling bij de juiste patiënt gaat uitvoeren	
informeer de patiënt, neem de Tsui – en de VAS score af.	O.a. over het doel, de werking en de mogelijke bijwerking(en)
Selecteer de spieren voor injectie en deel uw keuze mee aan de patiënt	
Waarborg de privacy van de patiënt	
Help de patiënt in de juiste houding	Houding van de patiënt: zo ontspannen mogelijk en in zittende houding
Ontbloot de injectieplaats of laat de patiënt dit zelf doen	
	De Werkgroep Infectie Preventie is van mening dat bij patiënten met een normale gastheerweerstand tegen infecties huid desinfectie achterwege kan worden gelaten bij intramusculaire injecties.De werkgroep acht in alle gevallen desinfectie van de huid wel van belang bij patiënten met verminderde weerstand tegen infecties., met name bij patiënten met granulocytopenie.[c]
Neem de injectiespuit in de ene hand en verwijder de beschermdop van de naald met de andere hand	Ontlucht de spuit tot er een druppeltje aan de punt van de intramusculaire/EMG naald zit
Breng de naald met een snelle en soepele beweging, loodrecht in de huid.	
Fixeer de injectiespuit met de hand	
Trek de zuiger iets omhoog bij injecteren om te beoordelen of de naald niet in een bloedvat zit.	
Indien duidelijke spiereactiviteit te horen is, injecteer	Indien geen spieractiviteit> onjuiste positie> opnieuw

Uitvoering	Opmerkingen
de juiste hoeveelheid BTX langzaam in de geselecteerde dystonische spieren.	aanprikken. Zie ook 4.8
Geef met een droog gaasje lichte tegendruk op de insteekplaats	De naald na toedienen van de laatste injectie niet terugsteken in de beschermdop, maar weggooien in de naaldenbeker
Controleer de insteekopening op bloeden en hematoomvorming	Plak eventueel een pleister; het masseren van de insteekplaats is niet zinvol.
Nazorg	**Opmerkingen**
Ruim de materialen op	
Handen wassen en drogen of desinfecteren	
Let op de reactie van de patiënt	
Zorg dat de patiënt een vervolgafspraak maakt, een behandelinterval van 3 maanden wordt geadviseerd	Indien langer onder behandeling, evt aanpassen interval, maar niet korter dan twee maanden. Geen 'booster injecties'.
Lege of halflege ampullen BTX mogen niet in de gewone afvalbak gegooid worden. Voor een veilige vernietiging, dienen ongebruikte flacons met een kleine hoeveelheid water te worden geautoclaveerd. Alle gebruikte flacons, injectiespuiten en -naalden dienen eveneens te worden geautoclaveerd. Als alternatief voor autoclaveren kan het chemisch inactiveren door een 0,5% hypochloriet-oplossing worden toegepast. Eventueel achtergebleven of gemorst BTX worden geïnactiveerd met behulp van 0,5% hypochloriet-oplossing.(Moore, 2003)	

Verslaglegging	Opmerkingen
Documenteer de TSUI, de VAS, het effect van de vorige BTX behandeling en eventuele bijwerkingen. Documenteer de gegeven IE botulinetoxine in de verschillende spieren.	
Zorg dat de behandelende huisarts en/of andere verwijzer eenmaal per jaar door middel van een brief op de hoogte wordt gehouden van de behandeling.	
Houdbaarheid botuline; Dysport is na opgelost te zijn gedurende 8 uur fysisch-chemisch stabiel bij 2-8℃ Botox is nadat het is opgelost gedurende 24 uur	

Verslaglegging	Opmerkingen
stabiel bij 2-8℃	

Referenties

i Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. Adv Neurol. 1998;78:1-10.

ii Moore, A.P. and Naumann, M - Handbook of Botulinum Toxin Treatment, Wiley-Blackwell; 2nd Edition edition (31 Jan 2003)

iii Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. Brain 1998; 121(Pt4):547-60.

iv Novak I. Campbell L., Boyce M. , V.S.C. Fung. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonie and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement. European Journal of Neurology 2010, 17 (suppl. 2), 94-108.

v EBRO handleiding, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. November 2007

vi Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. Neurology 1986;36:160-4.

vii Brans JW, Lindeboom R. Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER et al. Botlinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. Neurology 1996; 46 1066-72.

viii Jankovic J. Treatmens of dystonia. Lancet Neurol 2006; 5:864-72.

ix Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. .Mov Disord. 1988;3(1):46-60

x Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. .Clin Neuropharmacol. 1992 Aug;15(4):276-88.

xi Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. Neurology. 1997 Feb;48(2):358-62.

xii Moore, A.P. and Naumann, M - Handbook of Botulinum Toxin Treatment, Wiley-Blackwell; 2nd Edition edition (31 Jan 2003)

xiii Bertrand, C.M. Surgery of involuntary movements, particularly stereotactic surgery: reminiscences. Neurosurgery 2004, 55, p. 698-703.

xiv Kupsch E, Benecke R, Müller J, Trottenberg T. Schneider GH. Poewoe, W. ea. Pallidal Deep-Brain stimulation in primary generalized of segmental dystonia. The New England Journal of Medicine. November 2006. 1978-1990.

xv Kiss ZHT, Doig-Beyaert D., Eliasziw M. Tsui J. Haffenden A, Suchowersky O. The Canadia multicentre study of deep brain stmulation for cervical dystonia. Brain, 2007. 130 p. 2879-2886.

xvi Pretto TE, Dalvi A, Kang UJ, Penn, RD. A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. J. Neurosurg 109:405-409, 2008.

xvii Kleiner-Fisman G, Liang LGS, Moberg PJ. Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. J Neurosurg 107:29-36, 2007

xviii Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, Volz MM, Heath SL, Starr, PA Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. Neurology 2011;76;870

xix Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical technique, results, and observations in 260 cases. Surg Neurol 1993; 40(2):96-103

xx Chen X, Ma A, Liang J, Ji S, Pei S. Selective denervation and resection of cervical muscles in the treatment of spasmodic torticollis: long-term follow-up results in 207 cases. Stereotact Funct Neurosurg 2000; 75(2-3):96-102.

xxi Munchau A, Palmer JD, Dressler D, O'Sullivan JD, Tsang KL, Jahanshahi M et al. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. Brain 2001; 124(Pt 4):769-783.

xxii Braun V, Richter HP. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: 13-year experience with 155 patients. J Neurosurg 2002; 97(2 Suppl):207-212.

xxiii Taira T, Kobayashi T, Takahashi K, Hori T. A new denervation procedure for idiopathic cervical dystonia. J Neurosurg 2002; 97(2 Suppl):201-206.

xxiv Cohen-Gadol AA, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Swenson MA, McClelland RL, Davis DH. Selective peripheral denervation for the treatment of intractable spasmodic torticollis: experience with 168 patients at the Mayo Clinic. J Neurosurg 2003; 98(6):1247-1254.

xxv Huh R, Han IB, Chung M, Chung S. Comparison of treatment results between selective peripheral denervation and deep brain stimulation in patients with cervical dystonia. Stereotact Funct Neurosurg 2010; 88(4):234-238

xxvi Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.

xxvii Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoiardo M, Valls-Solè J. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol. 2006 May;13(5):433-44

xxviii Tassorelli C, Mancini F, Balloni L , Pacchetti C, Sandrini G, Nappi G, et al. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: An integrated approach to idiopathic cervical dystonia. Mov Disord 2006;21:2240-2243.).
xxix J.D. Speelman. Enquête onder fysiotherapeuten over de CD patiënten die onder behandeling zijn. Indien u hier meer over wilt weten kunt u contact opnemen.

xxx Bleton, J.P. Torticollis spasmodica, revalidatiehandleiding. ISBN 2-87671-225-5

xxxi Delnooz CC, Horstink MW, Tijssen MA, van de Warrenburg BP. Paramedical Treatment in Primary Dystonia: A Systematic Review. Mov Disord 2009; 15:2187-2198.

xxxii Korein J, Brudny J. Integrated EMG feedback in the management of spasmodic torticollis and focal dystonia: a prospective study of 80 patients. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis. 1976;55:385-426

xxxiii Leplow B. Heterogeneity of biofeedback training effect in spasmodic torticollis: a single-case approach. Behav Res Ther. 1990;28(4):359-65.

xxxiv Cleeland CS. Behavioral technics in the modification of spasmodic torticollis. Neurology. 1973 Nov;23(11):1241-7

xxxv Jahanshahi M, Sartory G, Marsden CD. EMG biofeedback treatment of torticollis: a controlled outcome study. Biofeedback Self Regul. 1991 Dec;16(4):413-48.

xxxvi Ramdharry G. Case Report: Physiotherapy cuts the dose of botulinum toxin. Physiother Res Int 2006;11:117-22.
xxxvii El-Bahrawy MN, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Abdel-Alim AM. Cervical dystonia: Abnormal head posture and its relation to hand function. Egypt J Neurol, Psychiatr Neurosurg 200946(1):203-208. Available from: URL: http://www.ejnpn.org/Articles/455/2009461024.pdf

xxxviii Bleton J-P. Physiotherapy of focal dystonia: A physiotherapist's personal experience. Eur J Neurol 201017(SUPPL. 1):107-112.

xxxix Bleton JP. Physiotherapy for spasmodic torticollis. In: Bouvier G, Soultrait de F, Molina-Negro P, editors. Spasmodic Torticollis, Clinical aspects and treatment.Paris: Expressions Sante; 2006.

xl Duddy J. Lack of influence of EMG feedback in relaxation training for spasmodic torticollis. Clin Rehabil 1995;9:297-303.

xli Spencer J, Goetsch VL, Brugnoli RJ, Herman S. Behavior therapy for spasmodic torticollis: a case study suggesting a causal role for anxiety. J Behav Ther Exp Psychiatry 1991 Dec;22(4):305-11.

xlii Jorm AF, Morgan AJ, Hetrick SE. Relaxation for depression. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD007142.

xliii Borkovec TD, Costello E. Efficacy of applied relaxation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. J Consult Clin Psychol 1993 Aug;61(4):611-9.

xliv Jahanshahi M. Factors that ameliorate or aggravate spasmodictorticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:227-229.

xlv Maitland G, Hengeveld E, Banks K, English K. Maitland's vertebral manipulation. 6th ed. Woburn: Butterworth heinemann; 2001.

xlvi Kukurin GW. Reduction of cervical dystonia after an extended course of chiropractic manipulation: a case report. J Manipulative Physiol Ther 2004;27:421-6.

xlvii Leis AA, Dimitrijevic MR, Delapasse JS, Sharkey PC. Modification of cervical dystonia by selective sensory stimulation. J Neurol Sci 1992 Jul;110(1-2):79-89.

xlviii Chan J, Brin M, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord 1991;6:119-26.

xlix Lowenstein DH, Aminoff MJ. The clinical course of spasmodic torticollis. Neurology 1988;38:530-2.

l Johnson M, Martinson M. Efficacy of electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pain 2007 Jul;130(1-2):157-65.

li Cavanaugh JA, Janet V, PLT OTR. Retrocollis: Management with orthoplast adapted orthosis. Arch Phys Med Rehabil 1976;57:301-3.

lii Leis AA, Dimitrijevic MR, Delapasse JS, Sharkey PC. Modification of cervical dystonia by selective sensory stimulation. J Neurol Sci 1992 Jul;110(1-2):79-89.

liii Faircloth S., Reid S. A cognitive-behavioral approach to the management of idiopathic cervicale dystonia. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry. 37, 2006; 239-246.

liv Reinders M., Hoogduin C.A.L., Speelman J, Horstink M., Roos R. Die effekte von hypnose und verhaltenstherapie bei torticollis spasticus. Experimentelle und klinische hypnose 12 (2), 113-121, 1996.

lv Chapman M.A., Barron R., Tanis D.C., Gill C.E. Charles P.D. Comparison of botulinum neurotoxin preparations for the treatment of cervical dystonia. Clinical Therapeutics. 2007 29, 1325-1337.

lvi Snaith, A., Wade, D., 2008. Dystonia. Clin.Evid.(Online.) 2008.

lvii Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. J neuro Neurosurg Psychiatry. 1998 Jan;64(1):6-12.

lviii Productinformatie van Ipsen Farmaceutica december 2011

lix Tarsy, D., Simon, K.K. Dystonia. The New England Journal of Medicine. 2006;355:818-29.

lx Jankovic J., Botulinum Toxin Therapy for Cervical Dystonia. Neurotoxicity Research, 2006, VOL 9. p. 145-148.

lxi Robin L., Herman D., Redett R. Botulism in a pregnant woman. The New England Journal of Medicine. September 1996. Volume 335. Number 11. 823-824.

lxii Newman WJ., Davis TL., Padaliya BB. Covington CD., Gill, CE., Abramovitch AI, Charles D.P., Botulinum toxin type A therapy during pregnancy. Movement disorders. Vol. 19, No 11, 2004. 1384-1385.

lxiii Morgan J.C., Lyer S.S., Moser E.T., Singer S., Sethi K.D. Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating psysicians. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77:117-119

lxiv Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review) The Cochrane Library 2011, Issue 3.

lxv Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy en Lactation. 8th edition 2008.

lxvi Costa J, Espirito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. Cochrane Database of Systematic reviews 2005 Issue 1 Art. No CD003633 DOI10.1002/14651858

lxvii Ohnhaus, E.E., Adler, R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. Pain 1 1975. 379-384.

lxviii Tarsy D, Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. Mov. Disord. 1997. 12, 100-102.

lxix Tsui JK. Eisen A. Stoesl AJ. Calne S. Calne DB/ Double blind study of botulinum toxin is spasmdic torticollis. Lancet 1986; 2:245-7.

lxx Carlsson, A. Assessment of chronic pain. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. Pain. 1983 May;16(1):87-101.

lxxi Consky E., Basinski A, Belle L., Ranawaya R., Lang A. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS). Neurology 1990;40 (suppl.1):445.

lxxii Comella, C. L., et al. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. Neurology 42.4 (1992): 878-82.

lxxiii Van Gerpen, J. A., et al. Utility of an EMG mapping study in treating cervical dystonia.
Muscle Nerve 23.11 (2000): 1752-56.

lxxiv Brans, J. W., et al. Electromyography in cervical dystonia: changes after botulinum and trihexyphenidyl. Neurology 51.3 1998: 815-19.

lxxv Deuschl, G., et al. Clinical and polymyographic investigation of spasmodic torticollis. J.Neurol. 239.1 1992: 9-15.

lxxvi Dressler, D. Electromyographic evaluation of cervical dystonia for planning of botulinum toxin therapy. Eur.J.Neurol. 7.6 (2000): 713-18.

lxxvii Speelman J.D., Brans J.W.M. Cervical Dystonia and Botulinum Treatment: Is Electromyographic Guidance Necessary? Movement disorder vol. 10, No 6, p. 802. 1995

lxxviii Brin F.M., Hallett, M., Jankovic J. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. 2002 p. 361-364.

lxxix Whitaker J. e.a. Botulinum toxin for people with dystonia treated by an outreach nurse practitioner: a comparative study between a home and a clinic treatment service. Archives of Physical Medicine and rehabilitation. Vol 82, April 2001. P 480-484.

lxxx Postma M, Overbeeke-Bakker v J. Botuline behandeling door verpleegkundig consulent dystonie.
Een patiënten tevredenheidonderzoek naar het handelen van de verpleegkundig consulent dystonie.
TvZ Tijdschrift voor Verpleegkundigen. 2011, nr 6:63-67.

lxxxi Raad BIG, Stappenplan voorbehouden handelingen. ISBN 90-5635-0757,1996.

lxxxii Poewe W, Deuschl G, Nebe A, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group J Neurol Neurosurg Psychary 1998;64:13-17.

lxxxiii Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, et al. Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport (Clostridium botulinum toxin type A haemaglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. J Neurol 2001;248: 1073-1078.

lxxxiv Brans JWM, deBoer IP, Aramideh M, et al. BTX in cervical dystonia: low dosage with electromyographic guidance. J. Neurol 1995;242:529-534.

lxxxv Chapman, M.A., Barron, R., Tanis, D.C., Gill, C.E., Charles, P.D., 2007. Comparison of botulinum neurotoxin preparations for the treatment of cervical dystonia. Clin.Ther. 29, 1325-1337.

lxxxvi Snaith, A., Wade, D., 2008. Dystonia. Clin.Evid.(Online.) 2008.

lxxxvii Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M. Botulinum a toxin for spasmodic torticollis: multiple vs single injection points per muscle. Head Neck. 1992 Jan-Feb;14(1):33-7. PubMed PMID: 1624292.

lxxxviii Chapman M.A., Barron R., Tanis D.C., Gill C.E. Charles P.D. Comparison of botulinum neurotoxin preparations for the treatment of cervical dystonia. Clinical Therapeutics. 2007 29, 1325-1337.

lxxxix Truong D, Duane D, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, Lew MR, Rodnitzky RL, Danisis FO, Sutton JP, Charles PD, Hauser RA, ASheean FL. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord. 2005 Jul;20(7):783-91.

xc Costa J. Espirito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia (review). Cochrane Database of Systematic reviews 2005 Issue 1 art NO CD003633 DOI 10.1002/14651858.pub2

xci Smith, A.G., 2004. Pearls and pitfalls in the therapeutic use of botulinum toxin. Semin.Neurol 24, 165-174.
xcii Farmacotherapeutisch kompas. Editite 2008, CVZ College voor Zorgverzekeringen

xciv Snaith, A., Wade, D., 2008. Dystonia. Clin.Evid.(Online.) 2008.

xcv Smith, A.G.,Semin. 2004. Pearls and pitfalls in the therapeutic use of botulinum toxin. Neurol 24, 165-174.

xcvi Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, Whitaker J. The use of botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to botulinum toxin type-A -- initial experiences. Eur J Neurol. 2005 Dec;12(12):947-55.

xcvii Kessler, K.R., Skutta, M., Benecke, R., 1999. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. J.Neurol 246, 265-274.
xcviii Gordon PH, Gooch CL, Greene PE. Extensor digitorum brevis test and resistance to botulinum toxin type A. Muscle Nerve. 2002 Dec;26(6):828-31.

xcix Daha T. Hygieniste Werkgroep Infectiepreventie. T(H)IP-DOC - Tijdschrift voor Hygiene en Infectiepreventie. Artikel is bijgewerkt november 2010 op de website van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP).

c Daha T. Poetsen van de huid voor injectie is een ritueel. Verpleegkunde Nieuws. Augustus 1995. Artikel is bijgewerkt november 2010 op de website van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP).