

VU Research Portal

Intrathecal baclofen treatment in children with neurological disorders

Bonouvrié, L.A.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bonouvrié, L. A. (2019). *Intrathecal baclofen treatment in children with neurological disorders*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



SAMENVATTING

Cerebrale bewegingsstoornissen omvatten een breed spectrum aan uittingsvormen waarbij ook de ernst erg uiteenlopend is. Dit proefschrift richt zich op ernstig aangedane kinderen. Dit zijn kinderen met cerebrale parese (CP) die geclassificeerd worden op de Gross Motor Functioning Classification System (GMFCS) in niveau IV en V, of kinderen met progressieve neurologische aandoeningen (PND) die net zo ernstig aangedaan zijn in hun motorisch functioneren. Deze kinderen kunnen niet zelfstandig lopen, of kunnen helemaal niet lopen, en gebruiken voornamelijk een (elektrische) rolstoel voor mobiliteit.

Bewegingsstoornissen bij kinderen worden voornamelijk veroorzaakt door dysfunctie van het in ontwikkeling zijnde brein door beschadigingen of aanlegstoornissen. De International Classification of Functioning, disability and health for Children and Youth (ICF-CY) kan gebruikt worden als kader om de complexiteit van problemen die optreden bij cerebrale bewegingsstoornissen te omvatten. De ICF-CY maakt verbinding tussen het niveau van lichaamsfuncties en structuren (bijv. spasticiteit of dyskinesie), welke kunnen leiden tot problemen op het gebied van activiteiten in het dagelijks leven of participatie in de maatschappij zoals mobiliteit, zelfverzorging, communicatie en leervaardigheid. Activiteiten en participatie kunnen daarnaast nog worden beïnvloed door omgevingsfactoren, waaronder de beschikbaarheid van hulp bij persoonlijke verzorging en hulpmiddelen voor mobiliteit.

De meest voorkomende oorzaak van cerebrale bewegingsstoornissen en lichamelijke beperkingen in de kindertijd is CP. Spastische en dyskinetische CP zijn de twee meest voorkomende bewegingsstoornissen (respectief 72-91% en ongeveer 15% van CP). Spastische en dyskinetische bewegingsstoornissen kunnen daarnaast ook veroorzaakt worden door PND. De meeste onderliggende diagnoses van PND zijn zeldzaam.

Wanneer spasticiteit of dystonie ernstig zijn en een negatieve invloed hebben op comfort, kwaliteit van leven of activiteiten in het dagelijks leven, zal als eerste stap orale farmacologische behandeling overwogen worden. Als dit onvoldoende werkt, zal de volgende stap invasieve behandelopties omvatten. Eén van deze opties is intrathecale baclofen (ITB). Met deze behandeling wordt baclofen intrathecally afgegeven door middel van een geïmplanteerde micro-infusie pomp (Medtronic Synchromed II). De pomp wordt subcutaan geplaatst, meestal in het linker onder kwadrant van het abdomen. Een katheter verbindt de pomp met de intrathecale ruimte waar de baclofen wordt afgegeven.

Er is enig bewijs voor het korte termijn effect van ITB in de behandeling van spasticiteit bij kinderen met spastische CP. Dit bewijs wordt geleverd door gerandomiseerde trials waarbij intrathecale baclofen middels eenmalige bolus wordt toegediend. Voor het effect van ITB bij kinderen met dyskinetische CP, is de bewijskracht laag. Voor PND is het onduidelijk wat het effect is, en wat de bewijskracht voor het effect is.

Het eerste doel van deze thesis was om te onderzoeken wat het effect is van ITB bij patiënten met dyskinetische CP. De primaire focus lag hierbij op het effect op individuele behandeldoelen, in het bijzonder op het niveau van activiteiten en participatie, en omgevingsfactoren. Secundair lag de focus op het niveau van lichaamsfuncties en structuren (dystonie, choreoathetose, spasticiteit, pijn, comfort). Het tweede doel van deze thesis was om het effect en de huidige bewijskracht te beschrijven voor behandeling met ITB bij PND op alle niveaus van de ICF-CY.

Hoofdstuk 2 bevat een beschrijvend review over dyskinetische CP. Bij dyskinetische CP zijn dystonie en choreoathetose vaak simultaan aanwezig. Dystonie is hierin meestal dominant. De meeste behandelopties richten zich op de behandeling van dystonie. Er is slechts weinig bekend over de behandeling van choreoathetose. Het wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van orale farmacologische middelen voor zowel dystonie als choreoathetose is zwak. Neuromodulatie met bijvoorbeeld ITB of deep brain stimulation (DBS) zijn een volgende stap in de behandeling. ITB wordt gebruikt om pijn te verminderen, comfort te verbeteren, deformiteiten te voorkomen en de verzorging te vergemakkelijken. Dystonie vermindert door ITB, maar dit leidt niet tot veranderingen in de onafhankelijkheid bij het uitvoeren van dagelijkse activiteiten. Het effect van DBS op dystonie is variabel en meestal slechts zeer beperkt bij patiënten met secundaire dystonie (dystonie veroorzaakt door hersenschade zoals bij dyskinetische CP). Ondanks dat dystonie bij sommige patiënten verbetert, is het niet duidelijk wat het effect op het functioneren en de kwaliteit van leven is. Multicenter studies zijn nodig om meer bewijs te krijgen voor beide neuromodulatie-opties.

Hoofdstuk 3 beschrijft de resultaten van een placebo gecontroleerde pilotstudie naar de effecten van ITB bij vier patiënten met dyskinetische CP. Dit werd gedaan tijdens een ITB proefbehandeling via een externe lumbale katheter. Na het afronden van de reguliere proefbehandeling, ontvingen zij gerandomiseerd en geblindeerd intrathecale baclofen of intrathecale placebo gedurende vier opeenvolgende dagen. Individuele problemen van het dagelijks leven werden gescoord op een visual analogue scale (VAS) van 0 (geen problemen) tot 10 (onmogelijk om te doen). Het scoren werd op drie tijdpunten gedaan: voor het starten van de behandeling, tijdens de proefbehandeling



en tijdens geblindeerde behandeling met ITB of placebo. Secundaire uitkomstmaten waren dystonie (Barry-Albright-Dystonia Scale (BADs)), pijn (VAS), en comfort (VAS). Het klinisch significante verschil werd beoordeeld. Zowel problemen in het dagelijks leven als dystonie verbeterden bij alle patiënten tijdens de proefbehandeling. Pijn en comfort verbeterden bij twee patiënten en verslechterde bij één. Tijdens de pilot waren er enkele serieuze complicaties, waardoor betrouwbare beoordeling tijdens de geblindeerde fase moeilijk was. Ondanks deze beperking en de beperkte bewijskracht van deze studie, waren de resultaten veelbelovend genoeg om een klinische trial te starten.

De intrathecale baclofen bij dyskinetische cerebrale parese (IDYS) trial, is een multicenter, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde en placebo gecontroleerde trial met het doel bewijs te leveren voor het effect van ITB bij dyskinetische CP. Het studieprotocol staat beschreven in **hoofdstuk 4**. Patiënten met dyskinetische CP, GMFCS IV en V, die in aanmerking komen voor ITB werden geïncludeerd. Nadat er baseline metingen gedaan waren, werden patiënten gerandomiseerd middels blok randomisatie (2:2) om gedurende drie maanden placebo of ITB te krijgen via een geïmplanteerde micro-infusie pomp. Na drie maanden, werden wederom metingen gedaan. De primaire uitkomstmaat was het behalen van individuele behandeldoelen waarvoor gebruikt gemaakt is van Goal Attainment Scaling (GAS). Secundaire uitkomstmaten waren: dystonie (BADs en Dyskinesia Impairment Scale (DIS)), spasticiteit (spasticiteit test (SPAT) en Hoffmann reflex (H-reflex)), range of motion (ROM), pijn (VAS), comfort (VAS) en de verandering van het risico op slaap gerelateerde ademhalingsproblemen (middels een vragenlijst). Bijwerkingen en complicaties werden gemonitord. Power berekeningen zijn gedaan en er waren 13 patiënten per groep nodig om genoeg power te verkrijgen.

De resultaten van de IDYS trial worden beschreven in **hoofdstuk 5**. Op basis van de power-analyse en rekening houdend met mogelijke uitval werden er 18 patiënten per groep geïncludeerd. Data voor GAS-analyse was beschikbaar voor 16 patiënten in de placebo groep en 17 in de ITB groep. De gemiddelde GAS-score na drie maanden was significant beter voor ITB in vergelijking met placebo. De DIS dystonie subscore en dystonie rust subscore lieten een significant verschil zijn, ten gunste voor ITB. Het verschil werd veroorzaakt door een toename van dystonie in de placebo groep, in vergelijking met een onveranderde score in de ITB groep. Voor de andere secundaire uitkomstmaten, werd geen verschil tussen de groepen gevonden. Bijwerkingen en complicaties, zowel type als aantal, waren gelijk tussen de groepen. Met de IDYS trial, leveren we een hoog niveau van bewijskracht voor het effect van ITB op het behalen van individuele behandeldoelen bij patiënten met dyskinetische CP. Huidige

klinische observatie schalen voor het scoren van dystonie zijn mogelijk beperkt in het gebruik door de nog onbekende test-hertest betrouwbaarheid. Er is behoefte aan betrouwbaardere uitkomstmaten om veranderingen in dystonie bij patiënten met ITB te meten.

Hoofdstuk 6 geeft de resultaten weer van een systematische literatuurstudie naar het effect van ITB bij patiënten met PND in de kindertijd. In totaal zijn zes studies gevonden. Vijf waren case reports en één was een case serie. De bewijskracht is derhalve laag. Uitkomstmaten waren voornamelijk op het niveau van lichaamsfuncties en structuren. Spasticiteit werd in drie studies objectief gemeten en verbeterde in al deze studies tijdens ITB. Daarnaast werd gerapporteerd dat pijn verminderd. Op het niveau van activiteiten en participatie werden geen structurele uitkomstmaten gebruikt. Subjectieve verbetering van kleden, hygiënische verzorging en positioneren in een rolstoel werd beschreven.

Eén van de studies geïnccludeerd in het review in hoofdstuk 2 rapporteert de tevredenheid over ITB bij zes patiënten met PND. Dit onderzoek staat beschreven in **hoofdstuk 7**. De gemiddelde follow up tijd van deze patiënten was 3.3 jaar (SD 2.9). Ouders werd gevraagd of zij tevreden waren met ITB (ja/nee/deels) en of ze een rapportcijfer (VAS) konden geven voor hun tevredenheid van 0 (slechtste score) tot 10 (beste score). Vier ouders gaven aan tevreden te zijn met ITB, een was deels tevreden en een was niet tevreden. De gemiddelde tevredenheidsscore (VAS) was 7.5 (SD 1.6, range 6-10). Aangezien ouders matige tot goede tevredenheid rapporteerden, concluderen we dat ITB waardevol kan zijn in de behandeling van patiënten met PND.

Intrathecale baclofen wordt gebruikt voor de behandeling van spastische CP, dyskinetische CP en PND. CP en PND hebben overeenkomstige symptomen, maar de etiologie en het ziektebeloop is erg verschillend. In **hoofdstuk 8** werd het verschil tussen deze groepen voor het effect van ITB op verschillende domeinen (mobiliteit, persoonlijke verzorging, comfort en communicatie) beoordeeld. Tevredenheid werd gescoord (VAS). Verzorgers van 68 patiënten vulden de vragenlijst in. Er waren 39 patiënten met spastische CP, 13 met dyskinetische CP en 16 met PND. De PND groep had de kortste follow-up tijd. De PND groep scoorde significant slechter voor het effect op mobiliteit en comfort. Het effect op persoonlijke verzorging en communicatie was gelijk voor alle groepen. Bij ongeveer 80% voldeed de behandeling aan de verwachtingen. Tevredenheidsscores waren gelijk tussen de groepen. Gezien de progressieve karakter van PND en de korte follow-up tijd voor deze groep in vergelijking met de CP groepen,



is het interessant om te zien op welke manier het effect aanwezig blijft naarmate de follow up langer is.

Hoofdstuk 9 bevat een kritische beschouwing van de bevindingen van de studies in dit proefschrift. ITB leek veelbelovend voor de behandeling van dyskinetische CP maar de bewijskracht was laag. Met de resultaten van de IDYS trial leveren we een hoog niveau van bewijskracht voor de effectiviteit van ITB op het behalen van individuele behandeldoelen. Het meten van dyskinesie met de huidig beschikbare methoden is lastig en zou daarom niet primair gebruikt moeten worden voor evaluatie van behandeling. Het behalen van individuele behandeldoelen geeft meer betrouwbare informatie over het werkelijke behandel-effect. Andere opties voor het meten van de ernst van dystonie moeten in de toekomst onderzocht worden. Daarnaast zijn studies nodig die het lange termijn effect en de invloed van behandel en patiënt karakteristieken beoordelen. Een (inter)nationaal register, zoals het Nederlands CP register, zorgt voor een goede basis voor een prospectief, longitudinaal cohort onderzoek waarin voldoende patiënt aantallen en harmonisatie van uitkomstmaten gewaarborgd zijn.

Voor patiënten met PND is de bewijskracht voor het effect van ITB laag. Echter lijken de meeste patiënten wel profijt te hebben van ITB. Op grond van deze bevindingen zijn wij van mening dat ITB overwogen moet worden als deel van het palliatieve beleid. Internationale trials met een langere follow up periode en grote patiënt aantallen zijn nodig om informatie te verschaffen over onder andere adequate selectie van patiënten en het geschikte moment van starten van ITB.