

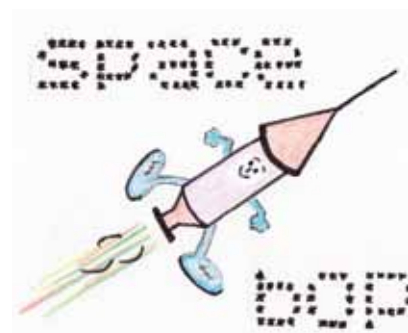
De betekenis van de SPACE BOP-studieresultaten voor de klinische praktijk

De meerwaarde van botulinetoxine in de behandeling van kinderen met CP

F.C. Schasfoort, J.B.J. Bussmann, H.J. Stam, namens de SPACE BOP-studiegroep

De afgelopen jaren is vanuit de afdelingen Revalidatiegeneeskunde van het Erasmus MC en het VUmc en in samenwerking met een aantal revalidatiecentra de SPACE BOP-studie uitgevoerd. SPACE BOP staat voor *SP*astic *ce*rebral *p*alsy: *C*ost *E*ffectiveness of *B*otulinum toxin and *P*hysiotherapy (financiering ZonMw Doelmatigheidsonderzoek).

Het doel van SPACE BOP was om de meerwaarde van botulinetoxine injecties (BoNT-A) te bepalen in het veelvuldig toegepaste combinatiebehandeltraject van BoNT-A gevolgd door een periode intensieve functionele fysiotherapie met, indien nodig, gipsredressie en/of EVOs (iFT). Deze meerwaarde werd onderzocht bij 65 ambulante basisschoolkinderen (4-12 jaar) met een spastische cerebrale parese (CP). We hebben een pragmatische multicenter trial uitgevoerd waarin de behandelresultaten en kosten van de volledige combinatiebehandeling (BoNT-A+iFT) vergeleken zijn met de behandelresultaten en kosten van alleen iFT-behandeling, zonder botulinetoxine-injecties. De primaire uitkomstmaten waren grof motorisch functioneren, dagelijkse fysieke activiteit en kwaliteit van leven. Secundaire uitkomstmaten waren range of motion, spasticiteit, functionele kracht, gangbeeld, loopsnelheid en pijn. Hoewel onze studie methodologisch gezien op bepaalde punten niet optimaal was - onder andere strikte handhaving van een RCT-design bleek onhaalbaar - lijken de resultaten eenduidig. Zowel direct na het afronden van 12 weken fysiotherapie als 12 weken daarna lieten bovengenoemde uitkomstmaten op groepsniveau zien dat BoNT-A+iFT niet effectiever was dan de (alleen) iFT-behandeling. De kosten van de BoNT-A+iFT-behandeling waren significant



hoger (€ 2781). Momenteel bekijken we of responders en non-responders te onderscheiden zijn.

We hebben gemerkt dat deze resultaten voor de meeste klinici die betrokken zijn bij BoNT-A-behandeling op het eerste gezicht behoorlijk contra-intuïtief zijn en in tegenspraak lijken met het onderzoek dat tot dusver is verricht. Wanneer men echter kritisch naar de bestaande literatuur op het gebied van effectiviteit van BoNT-A kijkt, dan zijn ze een stuk minder verrassend dan ze lijken. Eerder onderzoek is namelijk tot dusver zodanig van opzet geweest dat er eigenlijk alleen een uitspraak gedaan kon worden over de effectiviteit van BoNT-A *plus* (dat wil zeggen gecombineerd met) additionele interventie(s) van variabele inhoud en intensiteit. De gevonden meerwaarde van die combinatie is in het verleden (vrijwel) zonder uitzondering vertaald naar en gepresenteerd als de meerwaarde ('stand-alone'-effect) van BoNT-A, terwijl dergelijke interpretatie als fundamenteel onjuist kan worden beschouwd. Hetzelfde fenomeen - het toeschrijven van positieve effecten aan BoNT-A - kan wellicht ook (onbewust) een rol spelen in de klinische praktijk, vooral omdat er (inter)nationale consensus is dat BoNT-A nooit een op zichzelf staande behandeling zou mogen zijn.

SPACE BOP is de eerste studie die heel specifiek naar de meerwaarde van BoNT-A heeft gekeken, waarbij er in beide interventiegroepen sprake was van een qua

Dr. F.C. (Fabienne) Schasfoort, senior onderzoeker, afdeling Revalidatiegeneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

Dr. J.B.J. (Hans) Bussmann, onderzoekslid, afdeling Revalidatiegeneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

Prof. dr. H.J. (Henk) Stam, afdelingshoofd afdeling Revalidatiegeneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

inhoud en intensiteit vergelijkbare combinatie van welomschreven additionele interventies (gebaseerd op *best available evidence* en representatief voor de Nederlandse behandelpraktijk). Eind 2015 heeft ZonMw een Verspreidings- en implementatie Impuls (VIMP)-subsidie verleend om de betekenis van de SPACE BOP-resultaten voor de (inter)nationale klinische behandelpraktijk verder vorm te geven. Een belangrijk onderdeel hiervan is een nationale *invitational conference*, die begin november zal worden georganiseerd. Het doel van die bijeenkomst is om met een aantal voortrekkers op het gebied

van onderzoek en (BoNT-A) behandeling van spastische CP-overeenstemming te bereiken over wat de gevonden resultaten betekenen voor het werkveld. Begin 2017 zal er vervolgens een meer open informatiebijeenkomst worden georganiseerd voor belanghebbenden.

Meer informatie is te vinden op <https://survey.erasmusmc.nl/botex/> of te verkrijgen via f.schasfoort@erasmusmc.nl

Tolpermyo®

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten, Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING: Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten 50 mg tolperisonhydrochloride per filmomhulde tablet. Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten 150 mg tolperisonhydrochloride per filmomhulde tablet. Hulpstof(fen) met bekend effect: Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten 1,44 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet, Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten 5,4 mg lactosemonohydraat per filmomhulde tablet. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. FARMACEUTISCHE VORM: Filmomhulde tablet. Tolpermyo 50 mg filmomhulde tabletten: witte, ronde filmomhulde tabletten, met aan de ene zijde de aanduiding 50 en aan de andere zijde een speciale code. Het breukoppervlak is wit. Tolpermyo 150 mg filmomhulde tabletten: witte, ronde filmomhulde tabletten, met aan de ene zijde de aanduiding 150 en aan de andere zijde een speciale code. Het breukoppervlak is wit. KLINISCHE GEDEGENS Therapeutische indicaties: Symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen. Dosering en wijze van toediening: Volwassenen: De toediening van Tolpermyo filmomhulde tabletten moet volgens de individuele behoefte en tolerantie van de patiënt aangepast worden. De gebruikelijke dagelijkse dosering is 150-450 mg verdeeld over 3 doses oraal in te nemen. Pediatriche patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van tolperison bij kinderen zijn niet vastgesteld. Patiënten met een nierfunctiestoornis: Ervaring bij patiënten met een nierfunctiestoornis is beperkt en er is een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen in deze patiëntengroep. Daarom wordt individuele titratie met een nauwlettende controle van de conditie en nierfunctie van de patiënt aanbevolen bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis. Het gebruik van tolperison wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Patiënten met een leverfunctiestoornis: Ervaring bij patiënten met een leverfunctiestoornis is beperkt en er is een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen in deze patiëntengroep. Daarom wordt individuele titratie met een nauwlettende controle van de conditie en leverfunctie van de patiënt aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Het gebruik van tolperison wordt afgeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Wijze van toediening: Het geneesmiddel dient na de maaltijd te worden ingenomen met een glas water. Onvoldoende voedselopname kan de biologische beschikbaarheid van tolperison verminderen. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof voor het chemisch vergelijkbare opium of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. - Myasthenia gravis. - Borstvoeding. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie: Farmacokinetische geneesmiddelinteractie-onderzoeken met het CYP2D6-substraat dextromethorfan wijzen erop dat gelijktijdige toediening van tolperison de bloedspiegel kan verhogen van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals thioridazine, tolterodine, venlafaxine, atomoxetine, desipramine, dextromethorfan, metoprolol, nebivolol en perflorazine. In-vitro-experimenten in humane microsomen en humane hepatocyten wezen niet op significante remming of inductie van andere CYP-iso-enzymen (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4). Verhoging van blootstelling aan tolperison wordt niet verwacht na gelijktijdige toediening van CYP2D6-substraten en/of andere geneesmiddelen als gevolg van de diversiteit van de metabole routes van tolperison. De biologische beschikbaarheid van tolperison wordt verlaagd wanneer het wordt ingenomen zonder voedsel, daarom wordt consistente toediening in relatie tot maaltijden aanbevolen (zie ook rubrieken 4.2 en 5.2). Hoewel tolperison een centraal werkende verbinding is, is het vermogen van tolperison om sedatie te veroorzaken laag. In het geval van gelijktijdige toediening met andere centraal werkende spierrelaxanten dient dosisverlaging van tolperison te worden overwogen. Tolperison versterkt het effect van nifluminezuur. Daarom dient verlaging van de dosis van nifluminezuur of andere NSAIDs te worden overwogen in geval van gelijktijdige toediening. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding: Zwangerschap: Bij diervoorproeven werden geen teratogene effecten van tolperison aangetoond. Omdat er geen resultaten van onderzoek op mensen voorhanden zijn en er slechts een beperkt aantal casusbeschrijvingen in verband met het gebruik van tolperison tijdens de zwangerschap beschikbaar zijn, kan Tolpermyo filmomhulde tabletten tijdens de zwangerschap enkel gebruikt worden (voornamelijk in het eerste trimester van de zwangerschap) indien de verwachte voordelen eenduidig opwegen tegen het eventuele risico voor de foetus. Borstvoeding: Wegens het ontbreken van gegevens betreffende de overgang van tolperison in de moedermelk, is het gebruik van tolperison tijdens de borstvoeding gecontra-indiceerd. Beïnvloeding van de rivaardigheid en het vermogen om machines te bedienen: Tolpermyo heeft geen invloed op de rivaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die duizeligheid, slaperigheid, aandachtstoornis, epilepsie, wazig zicht of spierzwakte ondervinden terwijl zij tolperison gebruiken, dienen hun arts te raadplegen. Bijwerkingen: Het veiligheidsprofiel van tabletten die tolperison bevatten, wordt ondersteund door gegevens over meer dan 12.000 patiënten. Conform deze gegevens zijn de vaakst betrokken systeem/orgaanklassen: huid- en onderhuidaandoeningen, algemene aandoeningen, zenuwstelselaandoeningen en maagdarmsstelselaandoeningen. In postmarketinggegevens vertegenwoordigen overgevoeligheidsreacties, samenhang met waken, en overgevoeligheidsreacties 50-60% van de gerapporteerde gevallen. De meerderheid van de gevallen betreft niet-ernstige en zelfbeperkende aandoeningen. Levensbedreigende overgevoeligheidsreacties worden zeer zelden gerapporteerd. De frequentie van bijwerkingen wordt gerangschikt volgens onderstaande overeenkomst: Soms (>1/1000) Zelden (<1/1000) Zeer zelden (<1/10.000) Zeer zelden (<1/10.000) met bekend effect (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Onderstaand toont de bijwerkingen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen met hun frequenties. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: zeer zelden Anemie Lymfadenopathie. Immunusysteem/aandoeningen: zelden Overgevoeligheidsreactie Anafylactische reactie, zeer zelden Anafylactische shock. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: soms Anorexia, zeer zelden Polydipsie. Psychische stoornissen: soms Slaapeloosheid Slaapstoornissen, zelden Verminderde Activiteit Depressie, zeer zelden Verwardheid. Zenuwstelselaandoeningen: soms Hoofdpijn, duizeligheid, Slaperigheid, zelden Aandachtstoornis, Tremor, Stuiptrekking, Gevoelsuitval, Zintuiglijke, stoornissen, lethargie. Oog/aandoeningen: zelden Oogaandoeningen, zelden Oogaandoeningen, zelden Punctus, Vertigo, Hartaandoeningen: zelden Angina pectoris, Tachycardia, Palpatie, Bloeddrukverlaging, zeer zelden Bradycardia. Bloedvataandoeningen: soms Hypotomie, zelden Blozen. Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum/aandoeningen: zelden Dyspneu, Neusbloeding, Tachypneu. Maagdarmsstelselaandoeningen: soms Buikpijn, Diarree, Droge mond, Dyspepsie, Misselijkheid, zelden Epigastrische pijn, Obstipatie, Opgeblazenheid, Overgeven. Lever- en galaandoeningen: zelden Lichte leverbeschadiging. Huid- en onderhuidaandoeningen: zelden Allergische dermatitis, Overvloedige, transpiratie, Jeuk, Netelroos, Huiduitslag, zelden Urticaria, Gevoel van warmte, Pruritus, Nieuwvormige, Nieuwvormige, Nieuwvormige, Nieuwvormige/aandoeningen: soms Spierzwakte, Myalgie, Pijn in armen en benen. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen, zelden Last van armen en benen, zeer zelden Osteopenie. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: soms Asthenie (zwakte), Malaise (vermoeidheid) en zelden Gevoel van warmte, Irritabiliteit, verveel van dorst, zeer zelden Pijn op de borst. Onderzoeken: zelden Stijging bilirubine, Afwijkingen, leverenzymen, Afname aantaltrombocyten, Toename aantal witte bloedlichaampjes, zeer zelden Verhoogde creatinine. Melding van vermoedelijke bijwerkingen. Het is belangrijk om toediening van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingen centrum, lareb@ardw.nl. AR: 11/10/15. 1) Stamenova et al 2005, 2) Farmacotherapeutisch rapport tolperison (Tolpermyo), 3) Graces et al. Traditional pharmacological treatments for spasticity part II.



Op eigen benen staan. Daar tekent zij voor.

Liliane Fonds

Het Liliane Fonds helpt haar met protheses en revalidatie. Helpt u mee? Lilianefonds.nl

open de wereld voor een kind met een handicap