

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
3 februari 2009

Uw kenmerk
GMT/VDG 2909435

Datum
29 juni 2009

Ons kenmerk
PAK/29025821

Behandeld door
mw dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Vergoeding diazepam bij spierspasmen

Geachte heer Klink,

In de brief van 3 februari 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een advies over de vergoeding van benzodiazepinen voor patiënten met neuromusculaire aandoeningen en voor patiënten met ziekten van het centrale zenuwstelsel (zoals Multiple Sclerose).

Aanleiding van dit verzoek was de pakketmaatregel over benzodiazepinereceptor-agonisten, bij welke de vergoeding met ingang van 1 januari 2009 wordt beperkt tot een viertal specifieke indicaties. Spasmen dan wel spierkrampen vallen daar niet onder. Voor de behandeling van spasmen en spierkrampen die bij de bovengenoemde neurologische ziekten kunnen optreden, zien artsen het gebruik van benzodiazepinen als spierslapper een belangrijke behandeloptie.

Omdat het CVZ in de eerdere adviezen (2007 en 2008) geen melding heeft gemaakt over deze toepassing van benzodiazepinen, wilt u hierover een advies van het CVZ. In het bijzonder of de argumenten om benzodiazepinen als slaapmiddel uit het pakket te halen, ook van toepassing zijn voor deze groep patiënten.

De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de medisch inhoudelijke beoordeling onlangs afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over de vergoeding van diazepam bij spierspasmen vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de vergoedingsvoorwaarden voor diazepam uit te breiden met de indicatie spierspasmen ten gevolge van een neurologische aandoening, maar uitsluitend voor een subgroep hiervan. Door het ontbreken van een groepseffect is deze vijfde vergoedingsindicatie niet van toepassing voor andere benzodiazepinereceptor-agonisten.

Achtergrond maatregel benzodiazepinen

In het Pakketadvies 2007 rapporteerde het CVZ reeds dat benzodiazepinen (medicatie bij slaap- en angststoornissen) in ons land de meest voorgeschreven geneesmiddelen zijn, terwijl de nationale en internationale richtlijnen alleen kortdurend gebruik aanbevelen. Deze middelen worden ten onrechte vaak chronisch gebruikt.

Terwijl bij langdurig gebruik de werkzaamheid afneemt, blijven sommige bijwerkingen aanwezig. Als deze middelen medisch inadequaat worden voorgeschreven, leidt dit tot gewenning met alle mogelijke gevolgen. Bovendien zijn er aanzienlijke kosten mee gemoeid. Het CVZ adviseerde daarom, onder meer op basis van consultaties onder de belanghebbende partijen, de vergoeding van benzodiazepinen te beperken tot een aantal indicaties.

Over de vergoeding van medisch noodzakelijk kortdurend gebruik van benzodiazepinen het volgende. Uit de reacties van de partijen is gebleken dat er op dat moment geen uitvoerbare mogelijkheden zijn zonder al te veel administratieve lasten zodat deze toepassing van benzodiazepinen in de vergoeding kan blijven. Doordat de behandelduur dan meestal beperkt blijft tot maximaal 1 maand, bedragen de kosten hiervoor eenmalig 12 tot 16 euro per gebruiker voor de hele ziekteduur. Kortdurend medisch noodzakelijk gebruik komt voor eigen rekening.

Diazepam bij spierkrampen

Geen van de benzodiazepinen is geregistreerd voor een toepassing bij spierkrampen. In de literatuur zijn ook geen gecontroleerde klinische studies hiervoor beschikbaar. De NHG-Farmacotherapeutische richtlijn *Nachtelijke spierkrampen in de benen* geeft voor nachtelijke spierkrampen in de benen alleen hydrokinine in overweging en noemt diazepam of andere benzodiazepinen niet. Het CVZ is van mening dat de vergoedingsindicaties van diazepam niet uitgebreid hoeft te worden met de toepassing bij spierkrampen.

Achtergrond van de medicamenteuze behandeling van spasticiteit

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas 2009 zijn bij spasticiteit (MS¹, ALS, dwarslaesie, CVA) baclofen en tizanidine de middelen van eerste keus. Hoewel diazepam ook effectief kan zijn, wordt de toepassing ervan doorgaans belemmerd door de sterke sedering die de benodigde hoge doses met zich meebrengen. Bij minder ernstige symptomatologie, zoals spierspasmen door pijn, kan worden gekozen voor een lage dosering diazepam. Dantroleen moet vanwege zijn bijwerkingen, zoals het risico van soms fatale leverfunctiestoornissen en spierzwakte, worden beschouwd als een werkzaam reservemiddel indien andere medicamenteuze behandelingen hebben gefaald. Bij meer ernstige invaliderende spasticiteit komen meer invasieve behandelingen met botulinetoxine en intrathecaal baclofen in aanmerking. Botulinetoxine heeft met name een plaats bij focale spierspasmen (dystonie).

Uitkomsten CFH beoordeling

Bij de behandeling van spierspasmen heeft diazepam een therapeutische minderwaarde ten opzichte van baclofen. Bij de behandeling van spierspasmen gaat de voorkeur uit naar baclofen, dat minder bijwerkingen heeft.

Verder ziet de CFH een beperkte plaats voor diazepam bij therapieresistente spierspasmen bij niet ambulante patiënten met neurologische aandoeningen zoals MS, CVA, ruggenmergletsel of cerebrale parese. Specifieke onderzoeksgegevens bij deze patiënten ontbreken echter. Bij lage rugpijn is er geen plaats voor diazepam.

De CFH heeft geconcludeerd dat er onvoldoende gegevens zijn om te spreken van een groepseffect van benzodiazepinen.

Beantwoording vraag minister:

Zijn de argumenten om benzodiazepinen als slaapmiddel uit het pakket te halen ook van toepassing voor de groep patiënten met spierspasmen?

¹ MS: multiple sclerose; ALS: amyotrofe lateraal sclerose, CVA: cerebro vasculair accident

De CFH heeft het volgende geconcludeerd:

Het is aannemelijk dat de extra nadelige effecten die bij langdurig gebruik van benzodiazepinen bij slapeloosheid of angststoornissen naar voren zijn gekomen, zoals de kans op afhankelijkheid, tolerantie en onttrekkingverschijnselen zich ook bij een langdurige behandeling van spierspasmen zullen voordoen.

Omdat een verminderde spiertonus de mobiliteit kan belemmeren, is met al deze spierverslappende middelen terughoudendheid geboden bij ambulante patiënten. De plaats van spasmolytica is daarom beperkt tot patiënten die vanwege ernstige spasticiteit niet meer mobiel zijn en bij wie er grote kans is dat de nadelen van de behandeling niet groter zijn dan de voordelen. Op grond hiervan is er geen farmacotherapeutische reden om diazepam bij ernstige spierspasmen bij deze chronische aandoeningen uit te sluiten.

Omdat de werkzaamheid van diazepam bij spierspasmen optredend bij niet-neurologische aandoeningen onvoldoende is aangetoond, komt de CFH tot de conclusie dat de plaats van diazepam beperkt is tot ernstige spierspasmen bij niet ambulante patiënten met chronische neurologische aandoeningen zoals MS, CVA, ruggenmergletsel of cerebrale parese.

Het CVZ onderschrijft de conclusies van de CFH.

Reactie belanghebbende partijen

In de bestuurlijke consultatie is aan acht belanghebbende partijen om commentaar gevraagd. Vijf partijen hebben een schriftelijke reactie gegeven op het voorstel. Deze zijn: de Chronisch zieken en Gehandicapten Raad Nederland (CG-raad), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). Actavis BV, Bogin en de Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen hebben geen gehoor gegeven aan de oproep om bestuurlijk commentaar.

Onder de partijen die hun standpunt kenbaar hebben gemaakt is er brede steun voor het voorstel om de vergoedingsvoorwaarden voor diazepam te verbreden.

Twee partijen, te weten de NPCF en de CG-raad, zijn voorts van mening dat deze verbreding verder verruimd kan worden.

De NPCF is van mening dat de beperking tot "niet-ambulante patiënten" niet noodzakelijk is. De CG-raad is van mening dat het advies van het CVZ minder ver reikt dan de vraagstelling van de minister. De minister vraagt immers om aandoeningen en verschijnselen als gevolg van de aandoening (spierspasmen). Het CVZ-advies is beperkt tot de verschijnselen en uitsluitend het middel diazepam. Ook vindt de CG-raad dat er onvoldoende rekening is gehouden met de gebruikerservaring wat leidt tot een beperkte conclusie. De CG-raad ziet graag een uitbreiding in de vergoeding zowel op het gebied van de aandoeningen alsook in het aantal middelen.

Tot slot heeft ZN nog een tekstueel voorstel gedaan voor de formulering van de nadere voorwaarden. Dit voorstel van ZN heeft het CVZ overgenomen.

Overwegingen CVZ:

- De CFH ziet een beperkte plaats voor diazepam bij een subgroep patiënten met spierspasmen. Het gaat om niet ambulante patiënten met therapieresistente spierspasmen ten gevolgen van neurologische aandoeningen zoals MS, CVA, ruggenmergletsel of cerebrale parese.
- Volgens de CFH is hier geen sprake van een bewezen groepseffect van benzodiazepinen bij spierspasmen. Behalve diazepam zijn andere benzodiazepinen hiervoor ook niet geregistreerd. De uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden kan beperkt worden tot uitsluitend diazepam.
- Er is brede steun onder de belanghebbende partijen om de vergoedingsvoorwaarden voor diazepam uit te breiden. Als is deze verbreding voor twee partijen nog onvoldoende.

- Het CVZ deelt de opvatting van de CG-raad en de NPCF niet dat het advies te smal is en dat de vergoedingsvoorwaarden voor groep van benzodiazepinereceptor-agonisten verder verruimd moet worden. Het verzoek gaat over het inzetten van benzodiazepinen bij spasmen en spierkrampen die *ten gevolge van* een neurologische aandoening kunnen optreden. Dit zijn dus verschijnselen van een onderliggende ziekte. Op deze onderliggende neurologische aandoeningen zelf (zoals MS, dwarslaesie etc.) zijn benzodiazepinen ook niet werkzaam. Verder is het advies gebaseerd op de therapeutische plaats van deze middelen. De motivatie hiervoor is terug te vinden in het betreffende farmacotherapeutisch rapport. Bij de beoordeling is de inbreng van partijen verwerkt en het CVZ/CFH heeft alle relevante, beschikbare gegevens meegewogen bij de beoordeling. Voorts is het CVZ het eens met de CG-raad dat de ervaring van de patiënt en experience based studies van waarde kunnen zijn bij de beoordeling, zeker als deze onderzocht is in een gecontroleerde setting via objectieve en toetsbare maatstaven. Echter, op basis van de nu beschikbare gegevens zou een andere conclusie, zonder verdere onderbouwing, te voorbarig zijn.
- De titel van de nadere voorwaarden “benzodiazepinereceptor-agonisten in de enterale toedieningsvorm” leidde in de praktijk tot discussie. Voor een verzekerde is het niet altijd duidelijk dat met de zinsnede “in enterale toedieningsvorm” wordt bedoeld “de orale of rectale toedieningsvorm”. Voor de helderheid stelt het CVZ voor de titel hierop aan te passen.
- Het is niet bekend wat de precieze omvang is van de beoogde patiëntengroep. Volgens de GIP-databank gebruikten in 2007 13.923 mensen baclofen en 2.793 mensen tizanidine. Daar het hier om een kleine subgroep binnen deze populatie gaat, schat het CVZ dat de groep die in aanmerking komt voor een vergoeding voor diazepam beperkt zal zijn.
- Uitvoerbaarheid. In de voorbereidende fase heeft het CVZ overwogen een aparte nadere voorwaarde toe te kennen aan diazepam. Dit stuit op bezwaar van Zorgverzekeraars Nederland. Het regelen van de aanspraak op twee plaatsen kan leiden tot onduidelijkheden in de praktijk. Aan de hand van het voorstel van ZN is de uitbreiding van de nadere voorwaarden voor diazepam vervolgens ondergebracht in de bestaande voorwaarden. Er is een specifieke omschrijving van de indicatie en de beoogde doelgroep, bovendien gaat het hier om een kleine groep verzekerden. Het CVZ verwacht niet dat er onoverkomelijke problemen zullen zijn in de uitvoering.

Advies ACP

De Adviescommissie Pakket heeft het conceptadvies besproken in haar vergadering van 8 mei jl. Nadat de reacties van de belanghebbende partijen zijn ontvangen, is dit onderwerp nogmaals behandeld door de commissie in een schriftelijke ronde. De ACP stemt in met het voorstel en geeft een positief advies aan de Raad van Bestuur van het CVZ.

Bij haar advies heeft de ACP het volgende overwogen:

Door de strikte verwijzing naar de vraag van de minister kunnen bezwaren van belanghebbende partijen in het gedrang komen. Daarom acht de commissie het punt over aandoeningen, zoals ingebracht door de CG-raad, van belang. Ook het moeizaam kunnen afwijken van de richtlijnen kan zorgen dat het individu in het gedrang komt. Bij experience based evidence vanuit een gebruikersoogpunt is de benodigde bewijsvoering vaak lastig te verkrijgen, dit maakt de inbreng van de stakeholders moeilijk. Om die reden ziet de ACP een meerwaarde in de vertegenwoordiging van patiënten/cliëntenperspectief in de Regieraad.

Besluit Raad van Bestuur van het CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH, na het horen van de belanghebbende partijen alsook het advies van de ACP besluit de Raad van Bestuur van het CVZ dit advies aan de minister uit te brengen.

Het CVZ adviseert de vergoedingsvoorwaarden voor diazepam uit te breiden door de formulering van de nadere voorwaarden voor de groep benzodiazepinen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering als volgt aan te passen:

57. Benzodiazepinereceptor-agonist in de orale of rectale toedieningsvorm

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die

- a) dit geneesmiddel gebruikt als
 - 1) onderhoudsbehandeling bij epilepsie of als behandeling bij epileptisch insult,
 - 2) behandeling van angststoornissen, waarbij medicamenteuze therapie met ten minste twee antidepressiva overeenkomstig de geldende richtlijnen, heeft gefaald,
 - 3) behandeling bij multipole psychiatrische problematiek, waarbij behandeling met hoge doses benzodiazepinen noodzakelijk is,
 - 4) palliatieve sedatie bij terminale zorg; of
- b) uitsluitend indien het diazepam betreft: niet ambulante is en dit middel gebruikt als spierrelaxans bij therapieresistente spierspasmen ten gevolge van een neurologische aandoening.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport diazepam bij de indicatie spierspasmen

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel oraal diazepam. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met baclofen en met andere spierrelaxantia. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De werkzaamheid van diazepam bij spierspasmen optredend bij niet-neurologische aandoeningen is onvoldoende aangetoond.

De werkzaamheid van diazepam bij spierspasmen optredend bij neurologische aandoeningen is onderzocht in aantal kleine, kortdurende dubbelblind gecontroleerd, gerandomiseerde onderzoeken bij MS, CVA, spastische cerebrale parese en ruggenmergletsel. In deze onderzoeken was de werkzaamheid van diazepam op de spasticiteit niet significant verschillend ten opzichte van baclofen, tizanidine en dantroleen. Er is echter twijfel over de klinische relevantie van de uitkomstmaten in deze studie. In geen van deze studies kon een verbetering van de functionele status aan diazepam worden toegeschreven. Een werkzaamheid ten opzichte van placebo is verder alleen in kortdurende RCT's bij patiënten met spierspasmen optredend bij ruggenmergletsel en cerebrale parese aangetoond.

In de direct vergelijkende, kortdurende onderzoeken treden bij diazepam meer bijwerkingen op dan bij baclofen, met name zwakte en sedatie. Over verschillen tijdens langdurig gebruik en ten opzichte van tizanidine en dantroleen zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

De plaats van diazepam is beperkt tot ernstige spierspasmen bij niet ambulante patiënten met chronische neurologische aandoeningen zoals MS, CVA, ruggenmergletsel of cerebrale parese. De voorkeur gaat uit naar baclofen, dat minder bijwerkingen heeft. Vanwege het risico op verslaving en afnemende werkzaamheid bij langdurig gebruik wordt aangeraden het gebruik conform de 1B-tekst te beperken tot enkele maanden.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van spierspasmen heeft diazepam een therapeutische minderwaarde ten opzichte van baclofen. De CFH ziet een beperkte plaats voor diazepam bij therapieresistente spierspasmen bij niet ambulante patiënten met neurologische aandoeningen zoals MS, CVA, ruggenmergletsel of cerebrale parese. Specifieke onderzoeksgegevens bij deze patiënten ontbreken echter.

2. Inleiding

Diazepam

<i>Geneesmiddel</i>	Stesolid ; Diazepam
<i>Samenstelling</i>	Tablet 2 mg, 5 mg, 10 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	spierspasmen
<i>Dosering</i>	Volwassenen: 2-10 mg 3-4x/dag; kinderen 0,12-0,8 mg/kg verdeeld over 4 giften; zie tabel 1
<i>Werkingsmechanisme</i>	Benzodiazepine, toegepast als hypnoticum, anxiolyticum, spierrelaxans en anticonvulsivum. Klysma's zijn geïndiceerd, indien een acute werking is vereist en de i.v. toediening ongewenst of onmogelijk is.
<i>Bijzonderheden</i>	geen

Tabel 1: indicatie-omschrijving spasmen en dosering in de 1B-teksten van de verschillende preparaten.

	Indicatie omschrijving spasmen in de 1B-tekst	dosering
Diazepam 2, 5 10 mg tablet van Katwijk; Diazepam 2, 5, 10 mg tablet (RVG 11686-8)	Spierspasmen	2-10 mg 3-4x/dag; kinderen 0,12-0,8 mg/kg verdeeld over 4 giften
Diazepam (Stesolid) 2, 5, 10 mg tablet	Als adjuvans bij spierspasmen	Oraal: 5-10 mg 3x/dag
Diazepam ratiopharm 2, 5, 10 mg tablet; idem van PHC	Spierspasmen	5-10 mg 3x/dag

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Spierspasmen of spasticiteit treden op bij verschillende neurologische aandoeningen. Het komt frequent voor bij progressieve neurologische aandoeningen zoals multiple sclerose (MS) en amyotrofe lateraalsclerose (ALS), maar ook bij niet progressieve aandoeningen zoals ruggenmergletsel (dwarslaesie), cerebrovasculair accident (CVA) en spastische cerebrale parese. In veel gevallen is de spasticiteit een uiting van het zenuwstelsel om een specifieke of algemene spierzwakte te compenseren¹.

Spasticiteit bij MS.

Spasticiteit treedt naar schatting bij 40-60% van de patiënten met MS op. Het is een belangrijke factor voor het verminderde functioneren in de gevorderde stadia van MS. In de vroege fasen van MS als de patiënt nog ambulante is, is de spasticiteit vaak een compenserende factor, als een tegenhanger van de spierzwakte die bij MS vaak optreedt.

Spastische cerebrale parese. Spasticiteit treedt op bij 80 % van de patiënten met cerebrale parese². Cerebrale parese komt naar schatting voor bij 2 op de 1000 kinderen. Het is een niet-progressieve bewegings- en houdingsstoornis. De achtergrond is divers.

CVA. In de acute fase heeft 80-90% van de patiënten een spastische parese in ten minste één van de ledematen³.

Behandeling

Volgens het **Farmacotherapeutisch Kompas**⁴ zijn bij spasticiteit (MS, ALS, dwarslaesie, CVA) baclofen en tizanidine de middelen van eerste keus. Hoewel diazepam ook effectief kan zijn, wordt de toepassing ervan doorgaans belemmerd door de sterke sedering die de benodigde hoge doses met zich meebrengen. Bij minder ernstige symptomatologie, zoals spierspasmen door pijn, kan worden gekozen voor een lage dosering diazepam. Dantroleen moet vanwege zijn bijwerkingen, zoals het risico van soms fatale leverfunctiestoornissen en spierzwakte, worden beschouwd als een werkzaam reservemiddel indien andere medicamenteuze behandelingen hebben gefaald. Bij meer ernstige invaliderende spasticiteit komen meer invasieve behandelingen botulinetoxine en intrathecaal baclofen in aanmerking. Botulinetoxine heeft met name een plaats bij focale spierspasmen (dystonie).

In een overzichtartikel (**Dones, 2006**) wordt de volgende conclusie getrokken:

- dantroleen wordt vanwege bijwerkingen als spierzwakte en levertoxiciteit afgeraden.
- diazepam heeft vanwege bijwerkingen alleen een plaats bij nachtelijke spierspasmen
- oraal baclofen en tizanidine hebben maar een beperkt effect en behoorlijk wat bijwerkingen

Richtlijnen

-In de **NICE-richtlijn over MS (2004)**⁵ wordt bij aanhoudende spasticiteit of spierspasmen (neuro)fysiotherapie zoals strekoefeningen aanbevolen. Pas bij pijnlijke, invaliderende spasticiteit of spierspasmen, wordt farmacotherapie in overweging gegeven. De eerste keusmiddelen zijn baclofen of (het in Nederland niet voor deze indicatie geregistreerde) gabapentine. Alleen als

behandeling met deze middelen niet succesvol is of de bijwerkingen niet wordt verdragen komen in aanmerking; tizanidine, diazepam, clonazepam of dantroleen.

In de **Richtlijnen van de EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (2005)**⁶ wordt voor de behandeling van spasticiteit baclofen en tizanidine aangeraden en voor de behandeling van spierkramp kininesulfaat. Benzodiazepinen zoals diazepam worden in deze richtlijn alleen genoemd voor behandeling van angst.

-De **Richtlijn diagnostiek en behandeling van kinderen met spastische cerebrale parese (2006)**⁷ stelt dat van de diverse orale middelen voor spasticiteit bij kinderen met cerebrale parese (CP), alleen placebogecontroleerde studies beschikbaar zijn met baclofen en dantroleen. Het oordeel in de richtlijn is dat baclofen voor de behandeling van spasticiteit bij kinderen met cerebrale parese effectief is en er geen plaats is voor dantroleen. De achtergrond is dat in deze studies baclofen wel en dantroleen niet een in vergelijking met placebo een verbetering van de tonus en de actieve en passieve Range of Motion (ROM) liet zien. De ROM is de bewegingsuitslag. De andere middelen zijn onvoldoende onderzocht om iets over de effectiviteit te kunnen zeggen. In de **CBO-richtlijn Beroerte (1999)** wordt bij spasticiteit bij onvoldoende resultaat van fysiotherapie als medicatie eerst baclofen, dantrolene, tiazinide geadviseerd; vervolgens tot een zenuwblokkade (botuline toxine, phenol). In de concept-richtlijn '**Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte**' (2007)⁸ wordt over spasticiteit of de behandeling daarvan niets meer opgemerkt. Ook in de **NHG-standaard CVA (2004)**⁹ wordt geen aandacht besteed aan spasticiteit of aan spierverslappende middelen.

-In de CBO-richtlijn **Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1 (2006)**¹⁰ wordt bij dystonie, myoclonieën of spierspasmen aanbevolen om een behandeling te starten met:

- baclofen
- diazepam of clonazepam op geleide van effect en bijwerkingen

Wel wordt in deze richtlijn de kanttekening aangebracht dat voor geen van de bovengenoemde motorische verschijnselen met oraal te gebruiken spierrelaxantia gecontroleerd medicamenteus onderzoek bestaat. Alleen 3 descriptieve onderzoeken naar de bewegingsstoornissen bij patiënten met CRPS-I beschrijven dat een klein aantal patiënten met dystonie/spasmen voordeel ervaart van een behandeling met benzodiazepinen en hoge doseringen baclofen. De mate van verbetering wordt in het merendeel van de onderzoeken niet gespecificeerd.

-In de concept-CBO-richtlijn '**Lumbosacraal Radiculair Syndroom**' (2008)¹¹ wordt aanbevolen spierontspanners als benzodiazepinen niet als behandeling voor te schrijven, hoewel dit wel op grote schaal gebeurt. Men vindt echter geen RCT's voor deze toepassing en concludeert dat er geen aanwijzingen zijn dat spierontspanners symptoomverlichting geven bij het lumbosacraal radiculair syndroom.

-In de **NHG-standaard Aspecifiek lage rugpijn**¹² (2005) M54 worden spierverslappende middelen – met inbegrip van hoge doses benzodiazepinen – bij acute en chronische lagerugpijn afgeraden vanwege de bijwerkingen (met name sufheid en duizeligheid). Men heeft geen bruikbare onderzoekgegevens gevonden van in Nederland verkrijgbare benzodiazepinen in doses waarbij de bijwerkingen aanvaardbaar zijn.

-In de **richtlijn 'Whiplash'**(2008)¹³ wordt voor het subacute stadium, waarbij langer durende pijn en verhoogde spierspanning een rol spelen, mogelijk enig effect van spasmolytische medicatie verondersteld. Het spasmolyticum eperison en de benzodiazepine tetrazepam bij mensen met chronische nekklachten (niet specifiek WAD) gunstig werken, maar van diazepam werd geen effect op de pijnklachten aangetoond (Peloso 2004).

In de **revalidatiegeneeskundige richtlijn ataxie van Friedreich (2003)**¹⁴ wordt behandeling met spasmolytica in overweging gegeven bij een patiënt met ataxie van Friedreich, die spasticiteit ontwikkelt, die hinder geeft bij het dagelijks functioneren. Welke middelen dit betreft en over een eventuele voorkeur wordt niets opgemerkt.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De gebruikelijke behandeling voor matige spierspasmen bestaat naast diazepam uit baclofen, dantroleen en tizanidine. Baclofen wordt in het algemeen gezien als het middel van eerste keus. Het is geregistreerd voor spierspasmen van spinale of cerebrale origine. De registratie van dantroleen bij spierspasmen is beperkt tot spasticiteit die niet reageert op andere anti-spastische medicatie.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 30 januari 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "Muscle Spasticity/drug therapy"[Mesh] AND diazepam.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van diazepam bij spierspasmen is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Criteria

Werkzaamheid.

De Ashworth schaal is de meest bekende schaal waarop spasticiteit en hypertonie worden gemeten. Het is een 5 puntenschaal van 0 (normaal) tot 4 (immobiel); toegepast op de 8 groepen spieren van voeten, benen, armen en hand betekent dit een totaalscore die kan variëren van 0-32. In klinisch onderzoek wordt een afname met tenminste 25% in de spiertonus (gemeten met de Ashworth schaal) als klinisch relevant beschouwd⁵. Hoewel er aanwijzingen zijn voor een goede interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de Ashworth- en de gemodificeerde Ashworth schaal, blijkt dit bewijs niet generaliseerbaar naar alle diagnose- en leeftijdsgroepen. De reproduceerbaarheid van de gemodificeerde Ashworth schaal is matig⁷.

De Tardieu schaal meet een snelheids-afhankelijke weerstand bij passief bewegen, echter deze methode is ingewikkeld en zeer tijdrovend. De aangepaste Tardieu schaal wordt gebruikt voor objectivering van de spasticiteit.

De richtlijn van de revalidatieartsen⁷ stelt dat voor de overige meetinstrumenten ieder bewijs voor betrouwbaarheid ontbreekt met name de test-hertest betrouwbaarheid. De meeste instrumenten zijn niet toegesneden op het meten van een belangrijk gegeven bij spasticiteit (snelheids-afhankelijke weerstand bij passief bewegen). Bovendien ontbreekt doorgaans de standaardisatie van de meetmethoden en zijn de scoringsinstructies niet eenduidig.

Effectiviteit.

Voor de meeste patiënten zal verbetering van de functionele capaciteit en -beweging klinisch relevanter zijn dan verbetering van de spiertonus. De uitkomstmaat dient zich naast de verbetering van de spasticiteit te richten op functionele beweging en kwaliteit van leven. ADL activiteiten en kwaliteit van leven zijn in de onderzoeken echter zelden op een gestandaardiseerde wijze bepaald.

Toepassingsgebied

Spasticiteit bij MS

In een Cochrane review over middelen bij spasticiteit bij MS (**Shakespeare, 2003**)¹⁶ zijn 39 dubbelblinde gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken met een duur van tenminste 7 dagen geïncludeerd, waarvan 26 placebogecontroleerde onderzoeken en 13 vergelijkende onderzoeken. Slechts in 15 van deze onderzoeken was de Ashworth schaal gebruikt. Van de 8 placebogecontroleerde onderzoeken die de Ashworth schaal gebruikten, kwam maar in 3 studies een statistisch significant verschil ten opzichte van placebo naar voren. In de overige studies werden niet gevalideerde maten gebruikt en uit de functionele beoordelingen kon geen conclusie worden getrokken.

In een systematische review van het NHS R&D HTA programma naar medicamenteuze behandeling voor spasticiteit en pijn bij MS (**Beard, 2003**)¹⁷ was voor de 4 middelen voor spasticiteit: baclofen, dantroleen, diazepam en tizanidine vanwege de grote variatie in uitkomstmaten een meta-analyse van de studie-uitkomsten niet mogelijk.

Tabel 2. Dubbelblinde RCT's van diazepam bij patiënten met (voornamelijk) MS.

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/dag)	N	Verandering op de Ashworth schaal (benen)	resultaat op andere uitkomstmaten
Carlidge (1974)¹⁸, crossover, 2 weken, 22-61 jaar	diazepam 15 diazepam 30 baclofen 30 baclofen 60	40 40	2,9 naar 2,2 (n.s.) 1,8 (n.s.) 2,9 naar 2,4 1,6	11 patiënten konden de hoge dosis baclofen niet verdragen en 14 niet de hoge dosis diazepam. Zowel patiënten als behandelaars gaven vaker de voorkeur aan baclofen.
From (1975)¹⁹, crossover, 4 weken, 38-68 jaar	diazepam 10-40 baclofen 30-120	16 16	2,7 naar 1,9 (n.s.) 2,5 naar 1,8	Geen significante verschillen in verandering van spasmen en op clonus; de meeste patiënten gaf na afloop de voorkeur aan baclofen boven diazepam
Roussan (1985)²⁰, crossover, 5 weken	Diazepam 6-40 Baclofen 15-80	13/7*** 13/7***	-	Op de globale beoordeling van spasmen, beweging, activiteiten en pijn door zowel patiënt als behandelaar waren er geen opvallende onderlinge verschillen. Er was na afloop geen significant verschil in voorkeur door arts of patiënt.
Schmidt (1976)²¹, crossover, 4 weken	diazepam 4-20 dantroleen 50-300	46 46	-	Geen significante verschillen op 10 fysiologische functies(als spasticiteit, clonus) ; 28% van de patiënten gaf na afloop de voorkeur aan diazepam en 48% de voorkeur aan dantroleen.
Rinne (1980)²², 6 weken	diazepam 7,5-22,5 tizanidine 6-18	15 15	Geen significant verschil	
Wilson, 1966²³, crossover; 2 weken	diazepam 8 diazepam 16 placebo	21/16* 21/16* 21/16*	-	Beide doses waren ten opzichte van placebo significant werkzaam op de spasticiteit. Tussen beide doses was geen significant verschil.
Neil (1966), enkel-blind crossover, 2 weken, 49-62 jaar	diazepam 8-24 placebo	21/4** 21/4**	-	3 van de 4 patiënten met MS gaven aan een grotere verbetering met diazepam te ervaren dan met placebo

n.s. geen significant verschil -niet gemeten * 4 van de 21 patiënten had MS

** 7 van de 13 patiënten had MS

*** 4 van de 21 patiënten had MS

In de studie van **Carlidge, 1974** hadden 34 patiënten MS en 2 waarschijnlijk MS. De andere patiënten hadden ruggenmergletsel. Alle patiënten hadden een score van 3 of meer op de Ashworth schaal in tenminste 1 been en gemiddeld was de score tenminste 2,9.

In de studie van **From, 1975** zijn alleen in de kliniek opgenomen patiënten met MS met een ziekte duur van 3-40 jaar en met spasticiteit van vooral de benen ingesloten. Slechts 2 patiënten konden lopen. De gemiddelde score op de Ashworth schaal in de benen was gemiddeld 2,5 per been.

In de studie van **Roussan, 1985** hadden 7 patiënten MS, de andere ruggenmergletsel. Na elke 5 weken durende behandelperiode werd de behandeling abrupt gestopt en werden de patiënten in de 3 weken durende medicatievrije periode elke week beoordeeld op rebound spasmen. Rebound spasmen traden na gebruik van baclofen op bij 7 patiënten en na gebruik van diazepam bij 3.

In de studie van **Schmidt, 1976** waren alleen niet-opgenomen patiënten met MS met matig tot ernstige spasticiteit ingesloten, de meeste waren ambulante (11 zaten in een rolstoel, 17 gebruikten een stok), maar zonder ernstige spierzwakte in de benen. Zowel de dagdosis van diazepam als van dantroleen werd verdeeld over 4 giften. Er waren op de meeste uitkomstmaten geen significante verschillen tussen diazepam en dantroleen, alleen verminderde dantroleen de reflexen meer en gaf het meer meetbare spierzwakte. Sufheid, onbalans en verminderde coördinatie werden vaker gemeld bij diazepam dan bij dantroleen. Hoewel direct na de studie meer patiënten de behandeling wilden voortzetten met dantroleen dan met diazepam, verdween dit verschil na 6 maanden gebruik.

In de studie van **Rinne, 1980** waren patiënten met matig tot ernstige spasticiteit ingesloten. De patiënten in de diazepamarm hadden al gemiddeld 12 jaar MS en die in de tizanidine-arm gemiddeld 7 jaar, waardoor de beide armen niet goed vergelijkbaar zijn.

In de studie van **Wilson, 1966** zaten 16 patiënten met MS. De spasticiteit van de onderste ledematen werd beoordeeld door een klinische beoordelaar. In de discussie komt naar voren dat na de studie een 15 patiënten (14 met MS) diazepam bleven gebruiken en dezen werden tot 18 maanden vervolgd. De gemiddelde onderhoudsdosis bleek 20-30 mg/dag, met echter grote onderlinge verschillen. Bij 3 patiënten namen de spierspasmen af, zodat ze na 2-3 maanden met

diazepam stopten. Bij 3 patiënten trad tolerantie op. In de discussie komt naar voren dat de schrijvers voor het onderdrukken van de spasmen de dagelijkse oefeningen van het grootste belang achten. De belangrijkste waarde van diazepam schrijft men toe aan het mogelijk maken of voorzette n van de bewegingsoefeningen.

Verder is diazepam maar in één enkelblinde studie (Neil, 1966)²⁴ vergeleken met placebo. In deze studie zaten maar 4 patiënten met MS; dezen hadden een ziekte duur van 9-11 jaar met ernstige spasticiteit aan de benen.

Discussie:

Er komen in de kortdurende vergelijkende RCT's geen significante verschillen met de andere spasmolytica naar voren. In veel studies worden geen (gevalideerde) uitkomstmaten beschreven. Na afloop van de studie wordt door de patiënt en de behandelaar vaker de voorkeur gegeven aan baclofen boven diazepam. Voor de werkzaamheid bij MS kan weinig waarde worden gehecht aan de studie met placebo (Neil).

De conclusie van het Cochrane review over middelen bij spasticiteit bij MS (Shakespeare, 2003) is dat de (onderlinge) werkzaamheid en verdraagbaarheid van deze middelen bij MS slecht is gedocumenteerd. Men kan daarom geen aanbevelingen doen met betrekking tot voorkeurmiddelen. De noodzaak om te behandelen moet beter worden begrepen en gevoelige, gevalideerde uitkomstmaten om de spasticiteit te meten moeten worden ontwikkeld.

In de systematische review van het NHS R&D HTA programma naar medicamenteuze behandeling voor spasticiteit en pijn bij MS (Beard, 2003) is ook de conclusie dat er weinig bewijs is voor de effectiviteit van de 4 middelen voor spasticiteit: baclofen, dantroleen, diazepam en tizanidine. Geen enkele studie beschrijft een verbetering van de functionele status. Voor botulinetoxine en intrathecaal baclofen is er meer bewijs voor een vermindering van spasticiteit en zijn er tevens aanwijzingen voor een functioneel voordeel. Beide zijn echter invasieve en dure behandelingen, waarvan de toepassing beperkt is tot meer ernstige invaliderende spasticiteit.

Ook in een overzichtsartikel van Paisly, 2002²⁵ over spasticiteit bij MS is de conclusie dat baclofen, tizanidine en diazepam werkzaam zijn gebleken in vermindering van de spierspasmen, maar dat er weinig bewijs is dat dit het functioneren van de patiënt verbetert.

In een overzichtsartikel van Rode, 2003²⁶ is de conclusie dat de werkzaamheid van benzodiazepinen bij spasticiteit vergelijkbaar is met baclofen, maar dat bijwerkingen als sufheid vaker optreden.

Conclusie:

In de kortdurende vergelijkende RCT's bij patiënten met spierspasmen bij MS zijn geen significante verschillen met de andere spasmolytica baclofen, tizanidine en dantroleen naar voren gekomen. Veel uitkomstmaten in de studies zijn niet goed gedocumenteerd en gevalideerd. Geen van de studies levert informatie over de invloed van de behandeling op ADL. Er is weinig bewijs dat dit het functioneren van de patiënt verbetert. Na afloop van de studie wordt door de patiënt en de behandelaar vaker de voorkeur gegeven aan baclofen boven diazepam dan omgekeerd.

Toepassingsgebied

Spasticiteit bij niet progressieve neurologische aandoeningen zoals ruggenmergletsel, CVA en spastische cerebrale parese

-In een systematische review van orale middelen bij spasmen (tizanidine, baclofen, dantroleen, diazepam en gabapentine) bij niet progressieve neurologische ziekte (Montané, 2004)²⁷, waren 12 studies meegenomen: 6 bij CVA, 3 bij ruggenmergletsel en 3 bij spastische cerebrale parese. Diazepam was als behandeling slechts in 2 studies meegenomen. De conclusie van deze systematische review is dat het bewijs voor werking van de middelen beperkt en zwak is.

-In een Cochrane review over middelen bij spasmen bij ruggenmergletsel (Taricco, 2003²⁸)²⁹ waren 9 studies meegenomen, waarvan maar 1 met diazepam (Corbett, 1972). De conclusie van deze systematische review is dat er onvoldoende bewijs is voor een rationele behandeling van spasmen bij ruggenmergletsel. Voor de middelen baclofen, diazepam en gabapentine is geen bewijs voor een klinisch significant effect. In 2 studies was intrathecaal baclofen gemeten op de Ashworth schaal en op ADL significant werkzamer dan placebo zonder bijwerkingen. Tizanidine was in 1 studie significant werkzamer op de Ashworth schaal en niet op ADL; bijwerkingen waren sufheid en droge mond.

-In een systematische review over RTC's met tizanidine (Groves, 1998³⁰) met uitkomsten op de Ashworthschaal waren 3 vergelijkende studie met diazepam opgenomen. Een kleine studie met 16 MS patiënten en 2 kleine studies met patiënten met cerebrale laesies. De herkomst van deze studies is onduidelijk; er zijn geen referenties naar publicaties. In deze 3 studies was in de diazepamarm de totale Ashworthschore na 6 weken behandeling gemiddeld met $5,6 \pm 3,9$ punten

afgenomen (van 13,5 naar 7,9) en in de tizanidine-arm met $4 \pm 4,3$ punten (van 12,8 naar 8,6); het onderlinge verschil was niet significant.

Tabel 3. Dubbelblinde RCT's van diazepam bij patiënten met een niet progressieve neurologische aandoening

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/dag)	N	Verandering op		Andere uitkomstmaten
			Gemodificeerde Ashworth schaal	Willekeurige beweging	
Bes (1988) ³¹ ; 8 weken; CVA; 18-77 jaar	diazepam 30 tizanidine 24	54 51	-	-	Verbetering van loopafstand: T>DZ; op stretch reflex, spiersterkte, klinische bepaling geen verschil
Corbett (1972) ³² ; cross-over; 2 weken; ruggenmergletsel	diazepam tot 45 amobarbital tot 270 placebo	22 22 22	-	-	DZ> P en A op globale indruk volgens 3 beoordelaars
Mathew (2005) ³³ ; 15-20 dagen; < 12 jaar	diazepam 0.5/1 diazepam 1/2 placebo	60 60 60	13,3 8,6 0,5	13,2 9,6 0,6	Dosisafhankelijke verbetering van de motorische functie
Nogen (1976) ³⁴ ; cross-over; deel I: 3 weken; deel II; 3 weken; 2-8 jaar	diazepam 30 dantroleen 24	22 22	-	-	Deel I : dantroleen was werkzaam in 9 kinderen en diazepam in 7, en bij 4 waren beide even werkzaam. Deel II: bij 8 kinderen was de combinatie werkzaam dan monotherapie.
Neil (1966), enkelblind cross-over; 2 weken, 14-57 jaar	diazepam 8-24 placebo	21/14* 21/14*	-	-	8 van de 14 patiënten met ruggenmergletsel gaven aan een grotere verbetering met diazepam te ervaren dan met placebo; 2 gaven de voorkeur aan placebo

*14 van de 21 patiënten had ruggenmergletsel -niet gemeten
DZ=diazepam T=tizanidine A=amobarbital

In de studie van **Bes, 1988** was de achtergrond van de 105 patiënten met hemiplegie bij 89 een CVA en bij 16 een trauma aan het hoofd. De studie-uitval bedroeg 22%. De patiënten op tizanidine hadden na 8 weken behandeling een statistisch significante verbetering van de loopafstand; de patiënten op diazepam niet. Tussen beide groepen was er echter geen significant verschil in functionele status.

In de studie van **Corbett, 1972** bij patiënten met ruggenmergletsel bedroeg de studieuitval 0 %. De leeftijd is niet vermeld. De uitkomstmaten staan niet in de studie beschreven.

In de studie van **Mathew, 2005** bij kinderen met spastische cerebrale parese uit India, jonger dan 12 jaar met een gewicht van max 15 kg werden twee lage doseringen diazepam vergeleken met placebo. In deze studie werd tot max 2 mg diazepam eenmaal per dag voor het slapengaan gegeven, terwijl de standaarddosis 1-3 mg 2-3x per dag is. De studieuitval bedroeg 4 %. De afname van de spiertonus gemeten op de gemodificeerde Ashworth schaal was significant en dosisafhankelijk; $p < 0,001$. Ook de motorische functie verbeterde: het kind maakt makkelijker passieve en spontane willekeurige bewegingen; de gemeten verschillen worden significant genoemd en dosisafhankelijk.

In de studie van **Nogen, 1976** bij kinderen uit de VS van 2-8 jaar met spastische cerebrale parese werd in de eerste fase op dubbelblinde wijze de werkzaamheid van diazepam vergeleken met die van dantroleen. In de tweede fase werd open label diazepam getitreerd aan de in de eerste fase vastgestelde optimale dosering dantroleen. Er waren geen vaste uitkomstmaten die voor elke patiënt op eenzelfde wijze werden bepaald. Voor elke patiënt werd een therapeutisch doel geformuleerd. Evaluatie was gericht op ADL activiteiten en afname van spierspasmen.

In de enkel blinde studie (**Neil, 1966**)³⁵ waarin diazepam is vergeleken met placebo, waren 14 patiënten met ruggenmergletsel opgenomen; in alle gevallen waren de spasmen in de eerste 12 maanden na het letsel ontstaan.

De studie van **Glass, 1974**³⁶, met patiënten met verschillende achtergrond van spasticiteit (naast CVA ook ruggenmergletsel en MS), is niet meegenomen in dit overzicht omdat de blindering niet is aangegeven.

Discussie:

In de studie van **Bes, 1988** is de loopafstand als functionele uitkomstmaat opgenomen, hierop scoorde diazepam echter niet significant verschillend ten opzichte van de uitgangswaarde en tizanidine wel. In de studies van Corbett, Mathew en Neil komen ten opzichte van placebo significante en soms dosisafhankelijke effecten van diazepam naar voren. Een manco van deze studies is dat een effect op het functioneren (ADL) niet op gestandaardiseerde wijze is bepaald. Een kanttekening bij de studie van Mathew is dat in deze studie de uitgangswaarden van gemodificeerde Ashworthschaal niet in de publicatie worden beschreven. De auteurs geven aan dat het in ontwikkelingslanden in verband met de kosten een goede optie is om met behulp van kortdurend gebruik van diazepam fysiotherapie in te stellen. In de discussie beschrijven zij de klinische praktijk van een cyclisch gebruik van een lage dosis diazepam gedurende 4 weken, waarna een 2 weken durende geneesmiddelvrije periode wordt ingelast om het ontstaan van tolerantie te voorkomen. Zij beschrijven diazepam maximaal gedurende 3 cycli toe te passen. Een manco van veel studies is dat de grootte van het effect niet is beschreven. Verder is bij alle studies de onderzoeksduur te kort voor een chronische aandoening.

In de systematische review van orale middelen bij spasmen bij niet progressieve neurologische ziekte (CVA, ruggenmergletsel en spastische cerebrale parese (**Montané, 2004**) was de conclusie dat het bewijs voor werking van tizanidine, baclofen, dantroleen, diazepam en gabapentine beperkt en zwak is. De onderzoeken zijn klein, van korte duur en van onvoldoende methodologische kwaliteit, waardoor geen onderlinge voorkeur kan worden aangegeven. Verder zijn er geen gegevens over de kwaliteit van leven. Als er een effect is, lijkt dit erg beperkt, terwijl bijwerkingen vaak optreden.

Conclusie:

In kortdurende RCT's bij patiënten met spierspasmen bij ruggenmergletsel en cerebrale parese komen ten opzichte van placebo significante en soms dosisafhankelijke effecten van diazepam naar voren. In kortdurende vergelijkende RCT's bij patiënten met spierspasmen bij CVA, en cerebrale parese zijn geen significante verschillen met andere spasmolytica als tizanidine en dantroleen naar voren gekomen. Veel uitkomstmaten in de studies zijn niet goed gedocumenteerd en gevalideerd. Er is weinig bewijs dat diazepam het functioneren van de patiënt verbetert.

Toepassingsgebied

Lokale spierspasmen

Tabel 4. Dubbelblinde RCT's van diazepam bij patiënten met een niet-neurologische aandoening

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/dag)	N	Verandering op		Andere uitkomstmaten
			Gemodificeerde Ashworth schaal	Willekeurige beweging	
Hennies (1981) ³⁷ ; 1 week; 18-70 jaar	diazepam 15 tizanidine 12	15 15			op pijn en beweging: T>DZ; op ADL score: T - 86% en DZ -67%

In de studie van **Hennies, 1981** zijn ambulante patiënten met pijnlijke spasmen in rug en nek opgenomen; patiënten met reumatische aandoeningen waren uitgesloten. Uitkomstmaten waren ondermeer pijn, spierspanning, dagelijkse activiteiten (ADL). Deze uitkomstmaten zijn in de studie niet goed beschreven; ook ontbreken verwijzingen. Tizanidine scoorde op pijn en beweging significant beter dan diazepam.

Discussie:

- De studie van **Hennies, 1981** is de enige gepubliceerde RCT met diazepam bij spierspasmen bij een niet-neurologische aandoening. Hierin scoorde diazepam op pijn en beweging significant minder dan tizanidine.
- In een overzichtsartikel over de plaats van benzodiazepinen bij neurologische en musculaire aandoeningen (**Botvin, 1983**)³⁸ ziet men geen plaats voor diazepam bij acute en chronische pijnen en krampen van skeletspieren. Diazepam zou niet werkzaam zijn dan aspirine.
- Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van spierrelaxantia bij de behandeling van bij CRPS-I voorkomende bewegingsstoornissen zoals dystonie en spierspasmen⁷.

Conclusie:

De werkzaamheid van diazepam bij spierspasmen optredend bij niet-neurologische aandoeningen is onvoldoende aangetoond.

Algehele conclusie:

De werkzaamheid van diazepam bij spierspasmen optredend bij niet-neurologische aandoeningen is onvoldoende aangetoond.

De werkzaamheid van diazepam bij spierspasmen optredend bij neurologische aandoeningen is onderzocht in aantal kleine, kortdurende dubbelblind gecontroleerd, gerandomiseerde onderzoeken bij MS, CVA, spastische cerebrale parese en ruggenmergletsel. In deze onderzoeken was de werkzaamheid van diazepam op de spasticiteit niet significant verschillend ten opzichte van baclofen, tizanidine en dantroleen. Er is echter twijfel over de klinische relevantie van de uitkomstmaten in deze studie. In geen van deze studies kon een verbetering van de functionele status aan diazepam worden toegeschreven. Een werkzaamheid ten opzichte van placebo is verder alleen in kortdurende RCT's bij patiënten met spierspasmen optredend bij ruggenmergletsel en cerebrale parese aangetoond.

4.b. Bijwerkingen

Diazepam: Vooral in het begin sufheid, slaperigheid, spierslapte, hoofdpijn, duizeligheid, dubbelzien. Na één tot twee weken neemt dit af. Bij kinderen en ouderen kunnen soms rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressief gedrag en nachtmerries ontstaan.

Baclofen: Vooral in het begin: slaperigheid, sufheid, misselijkheid en duizeligheid. Verder zwakte, paresthesie, droge mond, diarree, hoofdpijn, verwardheid.

Tizanidine: meestal duizeligheid en droge mond en minder frequent toename van leverenzymen.

Dantroleen: veel bijwerkingen waaronder vooral zwakte, duizeligheid, maagdarmklachten en malaise. Verder kunnen leverproblemen optreden.

In de studie van **Cartlidge, 1974** traden bij diazepam meer bijwerkingen op dan bij baclofen, met name zwakte en sedatie.

In de studie van **From, 1975** traden meer bijwerkingen op bij diazepam dan bij baclofen, met name sedatie.

In de studie van **Schmidt, 1976** moest men bij 15 van de 42 patiënten de dosis verlagen vanwege bijwerkingen. Dantroleen veroorzaakte al in lage dosering spierzwakte en diazepam pas in hogere dosering. Diazepam verminderde de snelheid van de handbeweging en van wandelen. Sufheid, onbalans en verminderde coördinatie werden vaker gemeld bij diazepam dan bij dantroleen.

In de studie van **Rinne, 1980** was de verdraagbaarheid van tizanidine significant groter dan die van diazepam. Met name ernstige spierzwakte en sufheid traden vaker op bij gebruik van diazepam dan bij tizanidine.

In de studie van **Corbett, 1972** bij patiënten met spastische cerebrale parese hadden er in de diazepamarm 27% last van bijwerkingen, vergeleken met 9% bij amobarbital en 14% op placebo.

In de studie van **Bes, 1988** bij patiënten met CVA hadden er in de diazepamarm 72% last van bijwerkingen, vergeleken met 88% bij tizanidine.

In de studie van **Neil, 1966** had geen van de patiënten op placebo en 62% die diazepam gebruikten last van sufheid, waardoor in sommige gevallen de dosering niet verder kon worden verhoogd, deze moest worden verlaagd of het middel gestaakt.

In de studie van **Wilson, 1966** wordt tolerantie beschreven tijdens open, voortgezet gebruik van diazepam bij 3 van de 15 patiënten. Tolerantie voor baclofen is niet opgetreden bij langdurig gebruik in de studie van Roussan, 1985; na 4 jaar gebruik was er een dosisverhoging nodig van gemiddeld 40 mg per dag naar 60 mg per dag, die niet noodzakelijk aan tolerantie kon worden toegeschreven.

Discussie:

In alle direct vergelijkende studies met baclofen en diazepam treden bijwerkingen vaker op bij diazepam, met name sedatie en zwakte. Dantroleen veroorzaakt meer spierzwakte dan diazepam. Er zijn aanwijzingen dat bij diazepam wel tolerantie optreedt en bij baclofen niet. De conclusie van een overzichtsartikel van **Rode, 2003** over spasticiteit is dat bijwerkingen als sufheid vaker optreden dan met baclofen, en benzodiazepinen alleen zijn aangewezen als er ook sprake is van angst.

Conclusie:

In de direct vergelijkende, kortdurende onderzoeken treden bij diazepam meer bijwerkingen op dan bij baclofen, met name zwakte en sedatie. Over verschillen tijdens langdurig gebruik en ten opzichte van tizanidine en dantroleen zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn in de studies geen gegevens over de kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

De ervaring met diazepam en de andere spasmolytica is ruim.

4.e. Toepasbaarheid

Diazepam wordt met betrekking tot de toepasbaarheid het beste vergeleken met baclofen.

Tabel 5: Inventarisatie verschillen in toepasbaarheid tussen diazepam en baclofen

	diazepam	baclofen
Andere geregistreerde indicaties	Angst. Slaapstoornissen. Adjuvans bij epilepsie Status epilepticus. Koortsconvulsies bij kinderen. Acute onthoudingsverschijnselen na staken van alcoholgebruik. Tetanus. Obstetrie: pre-eclampsie en eclampsie. Anesthesie: premedicatie, sedatie voor belastende therapeutische ingrepen en onderzoeken.	Geen.
Contra-indicaties	Myasthenia gravis. Overgevoeligheid voor benzodiazepinen. Ernstige respiratoire insufficiëntie. Slaapapneusyndroom. Ernstige leverinsufficiëntie.	geen
Waarschuwingen	De NHG adviseert diazepam in 4 weken af te bouwen door elke week de dosering met 25% van de uitgangsdosis te verminderen. Langdurig gebruik van diazepam wordt in het algemeen afgeraden.	-Bij plotseling stoppen van een langdurige behandeling kunnen hallucinaties, epileptische aanvallen en een tijdelijke verergering van de spierkramp ontstaan. Beëindiging van een behandeling dient, indien mogelijk, geleidelijk plaats te vinden (gedurende 1-2 weken). -Controle van leverenzymen en glucosewaarden bij leverziekten c.q. diabetes mellitus. Bij epilepsie is controle aangewezen.
Interacties	-Alcohol en andere centraal dempende stoffen versterken het centrale effect. De euforie en daardoor de psychische afhankelijkheid van opioïden kan worden versterkt. -Bij gelijktijdig gebruik van disulfiram en stoffen met een remmende invloed op leverenzymen (m.n. CYP3A4) zoals cimetidine, ketoconazol, itraconazol, claritromycine, ciprofloxacine, isoniazide, fluvoxamine, fluoxetine en omeprazol dient men rekening te houden met een verlengde en versterkte sedatie. -Rifampicine, fenytoïne en metoprolol kunnen door enzyminductie (CYP3A4) de werking van diazepam verminderen. -Bij gelijktijdig gebruik van lithium dient men verdacht te zijn op hypothermie.	-Gelijktijdig gebruik van alcohol, tricyclische antidepressiva en centraal depressieve stoffen kan de centrale bijwerkingen versterken. -antihypertensiva vanwege bloeddrukverlagend effect van baclofen.
	tizanidine	dantroleen
Andere geregistreerde indicaties	Spasmen van skeletspieren (bij aandoeningen van de wervelkolom, na chirurgische ingrepen aan het bewegingsapparaat)..	Pre- en postoperatieve profylaxe van maligne hyperthermie.
Contra-indicaties	Significante leverfunctiestoornissen	Leverfunctiestoornissen. Cardiale aandoeningen. Wanneer de spastische toestand een onmisbare rol vervult bij het verrichten of handhaven van de lichamelijke functies

Waarschuwingen	-Bij dagdoses van 12 mg of meer gedurende de eerste vier maanden de leverfunctie controleren, evenals bij symptomen van hepatische disfunctie zoals misselijkheid, anorexie of moeheid. Bij aanhoudende ALAT- of ASAT-serumniveaus van meer dan driemaal de bovengrens van het normale bereik de behandeling staken. -Bij ouderen en bij mensen met nierfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden. -Vanwege beperkte ervaring niet toepassen bij kinderen.	-In het begin van de behandeling en om de 2-3 maanden de leverfuncties controleren. Bij gestoorde leverfunctie de therapie onderbreken. -Voorzichtigheid is geboden bij gestoorde longfunctie (vooral bij obstructieve longziekten) en bij gebruik van sedativa. -Tijdens behandeling zonnebaden vermijden, vanwege fotosensibiliteit. -Er zijn onvoldoende gegevens omtrent toepassing bij kinderen onder 2 jaar.
Interacties	-Alcohol en andere centraal dempende stoffen versterken het centraal depressieve effect -Antihypertensiva en diuretica vergroten het risico van hypotensie en bradycardie. -Gelijktijdig gebruik met de CYP1A2-remmers fluvoxamine en ciprofloxacin is gecontra-indiceerd. Gelijktijdig gebruik met andere CYP1A2-remmers, zoals amiodaron, mexiletine, propafenon, cimetidine, norfloxacin, rofecoxib en orale anticonceptiva wordt ontraden.	- bij gelijktijdig gebruik van oestrogenen (vooral bij vrouwen boven 35 jaar) treden leverfunctiestoornissen mogelijk sneller op.

Discussie:

Gebruik van baclofen en diazepam mag geen van beiden plotseling worden gestaakt; baclofen met name om het pijnlijke spastische rebound te voorkomen (**Roussan, 1985**). Langdurig gebruik van diazepam wordt in het algemeen afgeraden. De NHG adviseert diazepam in 4 weken af te bouwen door elke week de dosering met 25% van de uitgangsdosis te verminderen.

Conclusie:

Diazepam heeft een bredere toepasbaarheid vanwege het bredere indicatiegebied dan baclofen. Deze is ook veel breder dan tizanidine en dantroleen.

4.f. Gebruiksgemak

Diazepam wordt in de onderzoeken meestal 3-4 maal daags gedoseerd; op grond van de lange halfwaardetijd zou in de praktijk maar 2 maal daagse dosering nodig zijn. Baclofen wordt ook 3 maal daags gedoseerd.

Conclusie:

Tussen diazepam en baclofen zijn geen opvallende verschillen in gebruiksgemak.

5. Overige overwegingen**5.a. Kosten**

Tabel 4. Kostenoverzicht middelen bij spierspasmen; bron: FK januari 2009.

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
Diazepam tabl. 2/5/10 mg	10 mg	1,26
Baclofen tabl. 10/25 mg	50 mg	10,70
Tizanidine tabl. 2/4 mg	12 mg	19,04
Dantrium caps. 25/50 mg	100 mg	82,33

6. Waarde van diazepam bij spierspasmen/spasticiteit**6.a. Vragen vanuit VWS**

In een brief van 3 februari 2009 vraagt de minister van VWS het CVZ advies over de vergoeding van diazepam voor de indicatie spasme/spierkramp. In het bijzonder wordt gevraagd of de argumenten om benzodiazepinen als slaapmiddel uit het pakket te halen, zoals kans op verslaving (afhankelijkheid) en afnemende effectiviteit bij langdurig gebruik, ook van toepassing zijn voor deze indicatie.

De uit deze brief verder voortkomende therapeutisch inhoudelijke vragen die het CVZ aan de CFH voorlegt:

- wat is de plaats van de benzodiazepinen bij de behandeling van spierkrampen en spierspasmen/spasticiteit.
- Is er sprake is van een groepseffect van benzodiazepinen bij spierspasmen.

6.b. Antwoord CFH

Kans op afhankelijkheid en afnemende effectiviteit bij langdurig gebruik

Het is aannemelijk dat de extra nadelige effecten die bij langdurig gebruik van benzodiazepinen bij slapeloosheid, angststoornissen naar voren zijn gekomen, zoals de kans op afhankelijkheid, tolerantie en onttrekkingverschijnselen zich ook bij een langdurige behandeling van spierspasmen zullen voordoen. In de 1b-tekst van diazepam tabletten³⁹ is ten aanzien van de tolerantie geen beperking voor toepassing bij slaap- of angststoornissen opgenomen. De tekst bevat de volgende waarschuwing: 'De werkzaamheid van benzodiazepinen kan na herhaald en langdurig gebruik van diazepam enigszins afnemen.' In de studie van **Wilson, 1966** wordt tolerantie beschreven tijdens open, voortgezet gebruik van diazepam bij 3 van de 15 patiënten. Ten aanzien van de kans op afhankelijkheid wordt in de 1b-tekst van diazepam tabletten (RVG 11686-8) het volgende opgemerkt: 'Het risico van afhankelijkheid neemt toe met de hoogte van de dosis en duur van de behandeling. Daarom dient de behandeling met diazepam als anxiolyticum te worden beperkt tot ten hoogste enkele maanden en als slaapmiddel 1 tot 2 weken, ten hoogste 2 maanden, aangezien de kans op afhankelijkheid op die termijn klein is'. Over een aangepaste behandelduur bij de behandeling van spierspasmen is niets opgenomen. Ook in de 1b-tekst van Stesolid is alleen de gebruiksduur als anxiolyticum en als slaapmiddel beperkt vanwege de kans op afhankelijkheid bij langdurig gebruik. Een studie naar het gebruik diazepam bij Amerikaanse oorlogsveteranen die diazepam gebruikten voor spierspasmen bij ruggenmergletsel levert wel aanwijzingen voor afhankelijkheid bij deze indicatie⁴⁰.

Groepseffect.

De algemene opvatting is dat verschillen in anxiolytische, spierrelaxerende, anticonvulsieve en hypnotische eigenschappen tussen benzodiazepinen niet overtuigend zijn aangetoond. De variatie per patiënt en dosis zou belangrijker zijn dan de variatie per preparaat. Het voordeel van een langwerkende benzodiazepineagonist zoals diazepam is dat het risico op onthoudingsverschijnselen waarschijnlijk minder hoog is dan bij korterwerkende benzodiazepinen. Diverse benzodiazepinen zoals chloordiazepoxide, clorazepinezuur (= clorazepaat), en prazepam worden net als diazepam omgezet in de langwerkende metaboliet desmethyldiazepam. Verder is van de benzodiazepinen alleen diazepam geregistreerd voor spierspasmen. Van de benzodiazepinen is met name diazepam onderzocht in dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij spierspasmen. Een search in medline ("Spasm"[Mesh] OR "Muscle Spasticity"[Mesh]) AND benzodiazepines) leverde geen andere RCT's met andere benzodiazepinen op dan die met diazepam. Van clorazepinezuur (= clorazepaat)⁴¹, prazepam⁴² en clonazepam^{43, 44} zijn in enkele kleine, en soms open onderzoeken aanwijzingen voor werkzaamheid gevonden. Deze onderzoeken zijn niet in een van de systematische reviews meegenomen. In het dubbelblinde cross-over onderzoek van **Lossius, 1985** bij 8 patiënten met spierspasmen door MS of encefalopathie had clorazepinezuur na 10 dagen vergeleken met placebo een gunstig effect op de enkelreflex. In het dubbelblinde cross-over onderzoek van **Levine, 1969** bij 16 patiënten met spierspasmen bij MS zijn er aanwijzingen voor een effect van prazepam (10-25 mg/dag) ten opzichte van placebo op de polygrafisch (EMG) gemeten spierspanning. In het dubbelblinde cross-over onderzoek van **Dahlin, 1993** bij 12 kinderen met spastische cerebrale parese zijn er aanwijzingen voor een effect van een lage dosering i.m. clonazepam (0,02 mg/kg i.m.) In een open onderzoek (**Cendrowski, 1977**) was de werkzaamheid van clonazepam vergelijkbaar met die van baclofen, maar met meer vermoeidheid en sedatie. Clonazepam wordt in enkele richtlijnen genoemd naast diazepam, nl in de **NICE-richtlijn over MS** en de **CBO-richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1 (2006)**.

De conclusie is dat er onvoldoende gegevens zijn om te spreken een groepseffect van benzodiazepinen. Als er al sprake is van een groepseffect dan geldt dit alleen voor de langwerkende benzodiazepinen, waarvoor er vanuit onderzoek aanwijzingen zijn voor een effect en die in richtlijnen worden genoemd. Gezien het ontbreken van voldoende goed opgezet onderzoek bij de andere benzodiazepinen dan diazepam en het ontbreken van een geregistreerde dosering of een dosering die door klinisch onderzoek wordt ondersteund, is er echter geen reden om andere benzodiazepinen voor deze indicatie in te zetten.

Plaats in de behandeling.

Lage rugpijn

Voor het in de praktijk veelvuldige gebruik van spierrelaxantia zoals diazepam bij lage rugpijn ontbreken de nodige onderzoeksgegevens. Het wordt in Nederlandse richtlijnen (NHG, CBO) unaniem ontraden.

Spierkrampen.

Geen van de benzodiazepinen is geregistreerd voor spierkrampen. In een search in medline (Muscle AND (cramps OR cramp) AND Benzodiazepines) kwamen geen gecontroleerde klinische studies naar voren, alleen enkel case-reports. De **NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Nachtelijke spierkrampen in de benen**⁴⁵ geeft voor nachtelijke spierkrampen in de benen alleen hydrokinine in overweging en noemt diazepam niet.

Spierspasmen

Het effect van diazepam bij spierspasmen komt in de gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met MS, CVA ruggenmergletsel en spastische cerebrale parese als beperkt en zwak naar voren, net als dat van de andere middelen die zijn geregistreerd voor spierspasmen, baclofen, dantroleen en tizanidine. Tegenover dit beperkte effect hebben deze middelen als nadeel behoorlijk wat bijwerkingen die de toepassing beperken, zoals spierzwakte en sufheid. Verder is het aannemelijk dat de verslavende effecten, tolerantie en onttrekkingverschijnselen, die bij langdurig gebruik van benzodiazepinen bij slapeloosheid en angststoornissen naar voren zijn gekomen, zich ook bij een langdurige behandeling van spierspasmen zullen voordoen. De conclusie van de meeste meta-analyses en systematische reviews is dat er te weinig gegevens zijn om een onderlinge voorkeur uit te spreken tussen de geregistreerde middelen baclofen, dantroleen, tizanidine en diazepam. In de meeste richtlijnen heeft diazepam daarentegen gezien zijn bijwerkingen een plaats als middel van tweede keus na baclofen. De behandeling van spierspasmen is symptomatisch en mede gezien de grote verschillen in de achterliggende aandoeningen en patiëntkarakteristieken erg individueel. Verder is van belang dat de behandeling in eerste instantie gericht moet zijn op verbetering van ADL activiteiten. Omdat de verminderde spiertonus de mobiliteit kan belemmeren, is met al deze middelen terughoudendheid geboden bij ambulante patiënten. Bij nachtelijke spierspasmen bij patiënten met een dwarslesie kan er een indicatie bestaan voor kortdurend gebruik van diazepam in een lage dosering. De plaats van spasmolytica is daarom beperkt tot patiënten die vanwege ernstige spasticiteit niet meer mobiel zijn en bij wie er grote kans is dat de nadelen van de behandeling niet groter zijn dan de voordelen. Op grond hiervan is er geen farmacotherapeutische reden om diazepam bij ernstige spierspasmen bij deze chronische aandoeningen uit te sluiten.

Conclusie:

De plaats van diazepam is beperkt tot ernstige spierspasmen bij niet ambulante patiënten met chronische neurologische aandoeningen zoals MS, CVA, ruggenmergletsel of cerebrale parese. De voorkeur gaat uit naar baclofen, dat minder bijwerkingen heeft. Vanwege het risico op verslaving en afnemende werkzaamheid bij langdurig gebruik wordt aangeraden het gebruik conform de 1B-tekst te beperken tot enkele maanden.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Bij de behandeling van spierspasmen gaat de voorkeur uit naar baclofen, dat minder bijwerkingen heeft. De plaats van diazepam is beperkt tot therapieresistente spierspasmen bij niet ambulante patiënten met neurologische aandoeningen zoals MS, CVA, ruggenmergletsel of cerebrale parese. Bij lage rugpijn is er geen plaats voor diazepam.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 april 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 3B10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

8. Literatuur

- ¹ Dones I, Nazzi V, Broggi G. The guidelines for the diagnosis and treatment of spasticity. *J Neurosurg Sci* 2006; 50: 101-5.
- ² Howard DC. Anti Spastic Medication for Spasticity in Cerebral Palsy (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD002260. DOI: 10.1002/14651858.CD002260.
- ³ Richtlijn Beroerte, gebaseerd op de uiteindelijke resultaten van de richtlijnbijeenkomst Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO op 30 juni 1999. CBO
- ⁴ CVZ. Farmacotherapeutisch Kompas 2009.
- ⁵ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004.
- ⁶ Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with good practice points. *Eur J Neurol* 2005; 12: 921-38.
- ⁷ Nederlandse Vereniging van revalidatieartsen. Richtlijn diagnostiek en behandeling van kinderen met spastische cerebrale parese. Utrecht. 2006.
- ⁸ CBO. conceptrichtlijn 'Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte'. 2007. www.cbo.nl
- ⁹ NHG. NHG standaard CVA. M81. oktober 2004.
- ¹⁰ EBRO/CBO-richtlijn Complex Regionaal Pijn Syndroom type 1. 2006. Van Zuiden Communications.
- ¹¹ CBO. Cconceptrichtlijn 'Lumbosacraal Radiculair Syndroom' 2008. www.cbo.nl
- ¹² NHG. NHG-standaard Aspecifiek lage rugpijn. M54. maart 2005
- ¹³ Richtlijn Diagnostiek en behandeling van mensen met Whiplash associated disorder I/II. 2008 Nederlandse Vereniging voor Neurologie .
- ¹⁴ Revalidatiegeneeskundige richtlijn ataxie van Friedreich. 2003, Vereniging Spierziekten Nederland
- ¹⁵ Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases. A systematic review. *Neurologie* 2004; 63: 1357-63.
- ¹⁶ Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001332. DOI: 10.1002/14651858.CD001332.
- ¹⁷ Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-111.
- ¹⁸ Cartlidge NE, Hudgson P, Weightman D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. *J Neurol Sci* 1974;23:17-24.
- ¹⁹ From A, Heltberg A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975; 51:158-66.
- ²⁰ Roussan M, Terrence C, Fromm G. Baclofen versus diazepam for the treatment of spasticity and longterm follow-up of baclofen therapy. *Pharmatherapeutica* 1985;5:278-84.
- ²¹ Schmidt RT, Lee RH, Spehlmann R. Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:350-6.
- ²² Rinne UK. Tizanidine treatment of spasticity in multiple-sclerosis and chronic myelopathy. *Curr Ther Res Clin Exp* 1980;28:827-36.
- ²³ Wilson La, McKechnie AA. Oral diazepam in the treatment of spasticity in paraplegia a double-blind trial and subsequent impression. *Scott Med J* 1966; 11: 46-51.
- ²⁴ Neill RW. Diazepam in the relief of muscle spasm resulting from spinal-cord lesions. *Ann Phys Med* 1966;Suppl:33-8.
- ²⁵ Paisley S, Beard S, Hunn A, et al. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002; 8: 319-29.
- ²⁶ Rode G, Maupas E, Luaute J, et al. [Medical treatment of spasticity] Traitements medicamenteux de la spasticite. *Neurochirurgie* 2003; 49(2-3 Pt 2): 247-55.
- ²⁷ Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases. A systematic review. *Neurologie* 2004; 63: 1357-63.
- ²⁸ Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art.No.: CD001131. DOI: 10.1002/14651858.CD001131.
- ²⁹ Taricco M, Pagliacci MC, Telaro E, et al. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury: results of a Cochrane systematic review. *Eura Medicophys* 2006; 42: 5-15.
- ³⁰ Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther* 1998; 15: 241-51.
- ³¹ Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, et al. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin* 1988; 10: 709-18.
- ³² Corbett M, Frankel HL, MicaelisL. A double blind, cross-over trial of valium in the treatment of spasticity. *Paraplegia* 1972; 10: 19-22.
- ³³ Mathew A, Mathew MC, Thomas M, et al. The efficacy of diazepam in enhancing motor function in children with spastic cerebral palsy. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 109-13.
- ³⁴ Nogen AG. Medical treatment for spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Brain* 1976; 2(5): 304-8.
- ³⁵ Neill RW. Diazepam in the relief of muscle spasm resulting from spinal-cord lesions. *Ann Phys Med* 1966;Suppl:33-8.
- ³⁶ Glass A, Hannah A. A comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *Paraplegia* 1974; 12: 170-4.
- ³⁷ Hennies OL. A new skeletal muscle relaxant (DS103-282) Compared to diazepam in the treatment of muscle spasm of local origin. *J Int Med Res* 1981; 9: 62-8.

- ³⁸ Botvin Madoresky JG. The role of benzodiazepines in the management of neurological and muscular disorders. *J Psychoactive Drugs* 1983; 15(1-2): 45-8.
- ³⁹ Aanhangsel 1 b-tekst DIAZEPAM 2 - 5 - 10 tabletten. Wise Pharmaceuticals, 20 mei 2004.
- ⁴⁰ Broderick CP, Radnitz CL, Bauman WA. Diazepam usage in veterans with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1997; 20: 406-9.
- ⁴¹ Lossius, R, Dietrichson P, Lunde PK. Effect of clorazepate in spasticity and rigidity: a quantitative study of reflexes and plasma concentrations. *Acta Nuerol Scand* 1985; 71: 190-4.
- ⁴² Levine IM, Jossmann PB, Friend DG et al. Prazepam in the treatment of spasticity. A quantitative double-blind evaluation. *Neurology* 1969; 19: 510-6.
- ⁴³ Dahlin M, Knutsson E, Nergårdh A. Treatment of spasticity in children with low dose benzodiazepine. *J Neurol Sci.* 1993 Jul;117(1-2):54-60.
- ⁴⁴ Cendrowski W, Sobczyk W. Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity. *Eur Neurol.* 1977;16(1-6):257-62.
- ⁴⁵ NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Nachtelijke spierkrampen in de benen. *Huisarts Wet* 2008; 51: 491-5.