

NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING

Hoofdstuk 1

De glandula submandibularis is verantwoordelijk voor het grootste percentage van de speekselproductie. Het is dan ook aannemelijk dat het verwijderen van deze speekselklieren door middel van een 'bilateral submandibular gland excision' (SMGE) een positief effect heeft op kwijlen. Speeksel geproduceerd door de glandula submandibularis kan gereduceerd worden op verschillende manieren: 1) door het blokkeren van de neurologische innervatie (bijvoorbeeld met intraglandulaire botuline toxine injecties); 2) door het verleggen (submandibular duct relocation, SMDR) of onderbinden (ductus ligatie, 2-DL) van de afvoergang (ductus Whartoni) van de glandula submandibularis of 3) door het verwijderen van de glandula submandibularis in zijn totaliteit (SMGE). Het verleggen van de ductus Whartoni (SMDR), werd tot op heden veelal gezien als de eerste keuze behandeling bij ernstig zichtbaar speekselverlies (anterieur kwijlen) indien een chirurgische behandeling nodig geacht werd.

In het eerste hoofdstuk onderzochten we het objectieve en subjectieve resultaat van SMGE op anterieur kwijlen in kinderen. De mate en ernst van het kwijlen kan worden uitgedrukt in subjectieve en objectieve uitkomstmaten. Als subjectieve uitkomstmaat werd gebruik gemaakt van de Thomas-Stonell and Greenberg Classificatie, waarin onderscheid kan worden gemaakt tussen de 'Drooling Severity' en 'Drooling Frequency'. Daarnaast is er een subjectieve visuele analoge schaal (VAS, range 0-100) voor de ernst van het zichtbare kwijlen over de afgelopen twee weken, beoordeeld door ouders en verzorgers. Als objectieve uitkomstmaat hanteerden we de Drooling Quotient (DQ). Deze maat wordt geobjectiveerd door gespecialiseerde logopedisten. De DQ geeft weer welk percentage van een vastgestelde tijd er sprake is van zichtbaar speekselverlies.

Bovengenoemde uitkomstmaten werden bij elke patiënt geëvalueerd op drie tijdstipmomenten: voorafgaande (baseline) aan SMGE, en zowel 8 als 32 weken na de interventie. We spreken van een 'klinisch succesvol' resultaat indien er $\geq 50\%$ afname is van de objectieve DQ en/of een afname van 2 standaarddeviaties op de subjectieve VAS na interventie. We vonden een significante afname van zowel DQ als VAS op 8 en 32 weken. Dit resulteerde in een succespercentage van 63% na 32 weken.

Op basis hiervan concludeerden we dat het verwijderen van de glandula submandibularis een effectieve behandeling is voor kwijlen bij kinderen en adolescenten met een neurologische ontwikkelingsstoornis. SMGE kan dan ook gezien worden als een alternatieve behandeling voor anterieur speekselverlies indien een SMDR gecontra-indiceerd is.

Hoofdstuk 2

In hoofdstuk 1 zagen we dat het objectieve effect van een SMGE tot 32 weken bij het merendeel van de patiënten goed aanhield, echter we zagen ook een afname van het subjectieve effect tussen 8 en 32 weken postoperatief. Dit was de aanleiding voor een lange-termijn studie, waarin we hebben bekeken



of het subjectieve effect van SMGE over verloop van tijd aan bleef houden of verder afnam. Als primaire uitkomstmaat hanteerden we de VAS voor anterieur kwijlen en de 'Thomas-Stonell and Greenberg' classificatie.

We evalueerden het effect in een historisch cohort van 61 patiënten door middel van een vragenlijst, waarvan 35 patiënten (57%) respondeerden. De mediane follow-up duur was 313 weken (range 123-502 weken). We vonden een aanhoudend significant succes op beide subjectieve uitkomstmaten, maar we zagen ook een terugloop in het resultaat over de tijd. Zo vonden we o.a. dat 17% van de kinderen een aanvullende behandeling nodig had voor het speekselverlies op de lange termijn. Op de vraag of de ouders/verzorgers op de lange termijn een SMGE zouden aanbevelen aan lotgenoten, antwoorde echter 66% instemmend.

Op basis van deze studie konden we concluderen dat SMGE bij het merendeel van de patiënten succesvol is op de lange termijn, echter dat er een onbegrepen risico is op een hinderlijke terugloop van het effect op kwijlen en hiervoor aanvullende behandeling noodzakelijk kan zijn.

Hoofdstuk 3

Een SMGE is een extra-orale interventie en gaat dus gepaard met een zichtbaar litteken in de hals regio, net onder de kaaklijn. Dit terwijl de alternatieve chirurgische behandelingen voor kwijlen (SMDR of 2-DL) beide intra-orale behandelingen zijn, en dus geen zichtbaar litteken geven in de hals. In het derde hoofdstuk onderzochten we of het externe, zichtbare, litteken een bezwaar is voor deze behandeling in relatie tot de uitkomst van deze behandeling.

De POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) was de primaire uitkomstmaat voor deze studie. Deze gevalideerde vragenlijst werd verstuurd naar 26 ouders en verzorgers, waarvan er 25 respondeerden. De littekens werden tevens beoordeeld door een geblindeerde hoofd-hals chirurg aan de hand van foto's van de littekens gemaakt door ouders/verzorgers.

Van de ouders en/of verzorgers beoordeelden 96% de littekens als acceptabel en 19 van de 25 waren over het algemeen tevreden met de uitkomst van de behandeling. Er werd geen correlatie gevonden tussen de uitkomst van de behandeling en tevredenheid met de littekens. Succes, was zoals verwacht, gecorreleerd met een afname op de 'Thomas-Stonell and Greenberg' classificatie en met een afname van luchtweginfecties in het geval van posterieur kwijlen.

We concludeerden dat de externe littekens geen bezwaar hoeven te zijn voor deze behandeling. Dit is een belangrijke aanvulling tijdens onze informed consent procedure, wanneer er samen met ouders/verzorgers gekozen moet worden voor een extra- of intraorale chirurgische benadering.

Hoofdstuk 4

Er zijn twee chirurgische alternatieve behandelingen voor SMGE: 2-DL (two-duct ligation, ofwel het onderbinden van de ductus Whartoni) of SMDR (submandibular duct relocation, ofwel het verleggen van de ductus Whartoni). Alle behandelingen hebben hun eigen voors- en tegens. Zo heeft 2-DL een kortere operatieduur, en is na SMDR één nacht geïntubeerde opname ter observatie van de luchtweg op de Intensive Care Unit aanbevolen. Daarnaast is er een minder invasief alternatief, namelijk intra-glandulaire botuline toxine injecties. Het effect van deze injecties werkt echter uit over de tijd, en herhaaldelijke injecties onder algehele narcose zijn dan ook vaak noodzakelijk. Over het effect van botuline toxine injecties, SMDR en SMGE op anterieur kwijlen was reeds bewijsvoering in verscheidene wetenschappelijke publicaties, voor de behandeling van anterieur kwijlen door middel van 2-DL was nog weinig tot geen bewijsvoering bekend.

In dit hoofdstuk onderzochten we het effect van intra-glandulaire botuline toxine injecties in vergelijking met 2-DL voor de behandeling van anterieur kwijlen. Als primaire uitkomstmaat werd gekeken naar het behandelingseffect op basis van een algemene succesdefinitie: $\geq 50\%$ afname van DQ of VAS na 32 weken. We vergeleken wederom een baseline meting met het effect na 8- en 32 weken. Drieënvijftig patiënten met een gemiddelde leeftijd van 11 jaar werden geïnccludeerd in de analyse. Na 8 weken zagen we een algemeen succespercentage van 88%. Na 32 weken vonden we een significant verschil tussen het behandelingseffect met 2-DL en botuline toxine injecties (63% succes na 2-DL en 27% succes na botuline toxine injecties). Het behandelingseffect nam dus aanzienlijk af over de tijd. Deze afname konden we niet met zekerheid verklaren. Daarnaast zagen we na 2-DL meer 'adverse events' en postoperatieve klachten in vergelijking met intra-glandulaire botuline toxine injecties.

We concludeerden in deze studie dat 2-DL een effectievere behandeling is dan botuline toxine injecties voor anterieur kwijlen, echter met een hoger risico op postoperatieve klachten en complicaties. Bovendien is er een risico op een afname van het effect tussen 8 en 32 weken na de ingreep.

Hoofdstuk 5

In eerdere hoofdstukken zagen we dat er in een aanzienlijk percentage sprake is van een afname van het behandelingseffect op kwijlen, en de chirurgische behandeling daarmee niet succesvol is. Dit hoofdstuk heeft als doel het effect van revisie chirurgie te beoordelen. Er zijn verschillende theorieën waarom een chirurgische behandeling voor kwijlen niet succesvol zou kunnen zijn. Zo kan er sprake zijn van chirurgisch falen na 2-DL, doordat er alternatieve afvoergangen worden gevormd die in de mond uitkomen of kan er sprake zijn van compensatoire toename van speekselvloed door de andere speekselklieren. Daarnaast zijn er ook nog een scala aan andere patiënt gerelateerde factoren die theoretisch een belangrijke rol kunnen spelen op de ernst van het kwijlen, te denken aan o.a. houding, mondmotoriek en comorbiditeit (allergieën, gastro-oesofageale reflux etc.).



In deze studie hebben we 10 patiënten, waarbij de primaire behandeling een teleurstellend effect gaf, verder geanalyseerd. Bij alle patiënten was de primaire behandeling gericht op de ductus Whartoni, de afvoergang van de glandula submandibularis. Acht patiënten ondergingen 2-DL als primaire behandeling, 2 patiënten SMDR. We onderzochten of een herbehandeling aan de glandula submandibularis, door middel van SMGE een vermindering van het kwijlen gaf. Deze behandeling werd uitgevoerd in 7 patiënten. In de overige patiënten werd een behandeling aan de glandula parotis uitgevoerd; de afvoergang werd onderbonden. Na 32 weken bleek een herbehandeling slechts bij 3 patiënten succesvol te zijn, gedefinieerd als een vermindering van 50% op de VAS en/of DQ op 32 weken post-interventie. Er werd geen verschil gevonden tussen de techniek van herbehandeling.

Een referentie cohort werd gebruikt om te controleren voor klinische variabelen. Er waren significant meer gevallen met ernstige malocclusie (50% vs. 21%, $P=0.047$) en zeer ernstige spraakstoornissen (80% vs. 42%, $P=0.042$) in het huidige cohort.

We concluderen dat het hoge recidiefpercentage hoogst waarschijnlijk niet alleen wordt veroorzaakt door chirurgisch falen of de vorming van alternatieve afvoergangen, omdat een SMGE als revisie chirurgie niet leidde tot een behandelingsucces. De klinische variabelen malocclusie en spraakstoornissen zouden de uitkomst kunnen beïnvloeden, echter is hiervoor aanvullend onderzoek noodzakelijk. Daarnaast is aanvullend onderzoek nodig om te onderzoeken of er sprake is van compensatoire hypersalivatie door o.a. de glandula parotis na submandibulaire klierchirurgie.

Hoofdstuk 6

We maken onderscheid tussen anterieur (zichtbaar) kwijlen en posterieur kwijlen. Over de behandeling van anterieur kwijlen is reeds veel onderzoek verricht. Posterieur kwijlen is daarentegen een veel minder bekend fenomeen. We spreken van posterieur kwijlen indien speeksel over de tongbasis naar de oropharynx loopt, zonder adequate slikreflex. Er is sprake van een verhoogde kans op speeksel aspiratie en daarmee gepaard gaande recidiverende luchtweginfecties en blijvende longschade.

We onderzochten in dit hoofdstuk het effect van submandibulaire klierchirurgie op posterieur kwijlen. We vergeleken drie soorten behandelingen: SMGE, 2-DL en intra-glandulaire botuline toxine injecties. We analyseerden 92 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 9 jaar (range 1-21 jaar). De primaire uitkomstmaat was een VAS-score voor posterieur kwijlen (schaal 0-10). We vergeleken wederom baseline met 8- en 32 weken na behandeling. Als secundaire uitkomstmaat analyseerden we of er sprake was van een afname van luchtweginfecties.

Drieënzestig patiënten ondergingen botuline toxine injecties, 16 patiënten SMGE en 13 patiënten 2-DL. In de totale groep van 92 patiënten werd een significante afname op de VAS gezien. In een subanalyse zagen we het grootste en langst aanhoudende effect na behandeling door middel van SMGE, dit in vergelijking met de andere twee behandelingen.

We concludeerden dat in het geval van ernstig posterieur kwijlen SMGE de aanbevolen behandeling van eerste keuze is, maar dat er nog veel onderzoek nodig is op het gebied van posterieur kwijlen.

Hoofdstuk 7

Kwijlen bij kinderen verdient een multidisciplinaire aanpak. In onze kliniek is het multidisciplinaire 'Saliva Control Team' al meer dan 20 jaar actief in de behandeling van deze groep kinderen. Gedurende de jaren is er dan ook veel ervaring op gedaan en zijn er vele wetenschappelijke studies gepubliceerd. Deze ervaring en kennis heeft gezorgd voor een persoonsgerichte, geïndividualiseerde benadering van elke patiënt. In dit hoofdstuk presenteerde we onze ervaring over de afgelopen jaren, waarin we in 20 jaar tijd 1643 consulten hebben verricht en 816 patiënten behandelden.

We begonnen in 2000 met de behandeling van kwijlen door middel van intraglandulaire botuline toxine injecties en hebben ons palet aan behandelingen gedurende de jaren langzaam verder uitgebreid. We leerden onder andere dat een chirurgische behandeling voor anterieur kwijlen op zijn plaats is vanaf de leeftijd van 10-12 jaar. We zagen ook dat SMGE over de jaren toenemend populair werd, enerzijds doordat we er meer ervaring mee opdeden, maar bovenal omdat het nagenoeg even effectief bleek te zijn als SMDR. Daarnaast nam de populariteit van deze ingreep toe door zijn relatieve simpliciteit, korte opname duur en de toenemende bekendheid als eerste keuze behandeling voor posterieur kwijlen. De minder invasieve ductus ligaties toonden tevens een stijgende lijn; echter ten gevolge van een onbegrepen hoog recidief percentage is de positie van deze behandeling nog niet geheel duidelijk.

Concluderend, presenteerden we in dit hoofdstuk onze ervaringen door de jaren heen. We zagen o.a. dat: 1) er over de jaren meerdere chirurgische behandelingen zijn ontwikkeld voor kwijlen, ieder met zijn eigen indicaties, 2) ons team steeds bewuster en beter is in persoonsgerichte zorg en 3) het multidisciplinaire karakter van ons team essentieel is voor een goede behandelkeuze en evaluatie hiervan.

Discussie en conclusie

In dit proefschrift onderzochten we het effect van SMGE op anterieur en posterieur kwijlen in kinderen met een neurologische ontwikkelingsstoornis.

We kunnen concluderen dat een bilaterale glandula submandibularis extirpatie de primaire behandeling is indien er sprake is van 1) ernstig zichtbaar kwijlen met een progressieve faryngeale slikstoornis, voorbij de leeftijd van 10-12 jaar; 2) indien een rerouting van de ductus Whartoni om welke reden dan ook gecontra-indiceerd of niet gewenst; 3) in het geval er sprake is van posterieur kwijlen.

Tijdens het schrijven van dit proefschrift zagen we ook enkele hiaten, welke aandacht behoeven in toekomstig wetenschappelijk onderzoek. Zo beschreven we het onderbelichte probleem van posterieur kwijlen, een aandoening welke kan leiden tot blijvende longschade én waar nog altijd veel kinderen met een cerebrale parese aan komen te overlijden. Vroegtijdige herkenning en behandeling is dan ook



essentieel. Herkenning van posterieur kwijlen is echter zeer uitdagend voor zowel ouders/verzorgers als professionals, aangezien symptomen niet altijd even evident zijn en aanvullende diagnostiek moeilijk uitvoerbaar is. Het is dan ook van hoge prioriteit dat er de komende jaren onderzoek gedaan wordt naar deze aandoening en de effecten van verschillende behandelingen, o.a. op de langere termijn.

Ten tweede is het nog altijd niet duidelijk waarom er sprake is van een groot recidief percentage van kwijlen na primaire behandeling, zoals meerdere malen naar voren komt in dit proefschrift. In ons behandelteam proberen we te werken naar het kunnen voorspellen van succes per individu, dan wel falen van een behandeling. Er zijn verschillende theorieën waarom het elimineren van submandibulair speeksel door het verwijderen van deze klieren onvoldoende helpt, echter bewijsvoering ontbreekt. Het ontwikkelen van een behandelprotocol voor 'non-responders' door toekomstig onderzoek is dan ook zeer gewenst, en sluit aan op onze persoonsgerichte benadering.

Dit proefschrift is slechts een puzzelstukje in de ontwikkeling van een gepersonaliseerde benadering voor de behandeling van kwijlen. We hebben laten zien dat een glandula submandibularis extirpatie een belangrijke behandeling is voor zowel anterieur als posterieur kwijlen. Er zijn echter nog vele vragen welke een antwoord behoeven, met name op het gebied van posterieur kwijlen.