

Behandling af spasticitet med botulinumtoksin hos børn med cerebral parese

Ea Serie Lundegaard Madsen, Stig Sonne-Holm, Christian Wong, Derek Curtis & Jesper Bencke



STATUSARTIKEL

Ortopædkirurgisk
Afdeling,
Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V07140409

Cerebral parese (CP) er en følge af en hjerneskade, der er opstået før, under eller op til to år efter fødslen og kategoriseres som spastisk, dyskinetisk eller ataktisk. CP behandles med en kombination af fysisk træning, medicin og kirurgi.

I Danmark består den medicinske behandling bl.a. af injektioner, der indeholder botulinumtoksin (BTX)-A, der giver en lokal afslapning af den injicerede muskel. Injektionerne gives til børn med lokaliseret spasticitet i få muskler.

BTX-A hæmmer frigivelsen af acetylkolin og blokerer derved den neuromuskulære transmission [1, 2], hvilket medfører muskelrelaksation.

Det er dog kun en reversibel blokade, da der sker en nydannelse af endeplader ved *sprouting*, og effekten ophører efter tre måneder. BTX-A er af Sundhedsstyrelsen frigivet til behandling af flg. lidelser i bevægeapparatet torticollis, dynamisk spidsfodsdeformitet pga. spasticitet som følge af cerebral parese hos børn over to år og spasticitet i overekstremiteterne som følge af slagtilfælde hos voksne. Dette betyder, at når BTX-A anvendes til børn under to år eller til andre muskler end dem, der indgår i spidsfodsdeformitet, sker det *off label*. Gennem de seneste år er antallet børn, der har cerebral parese og bliver behandlet med BTX-A, steget til trods for en svag evidens for, at der reelt set er en effekt af behandlingen på funktionelle dagligdagsaktiviteter [3]. At anvendelsen af BTX-A i sin tid blev udvidet til at omfatte patienter med cerebral parese, stammer fra positive resultater hos patienter med torticollis, der er præget af dystoni i halssens muskler [4].

BEHANDLING I DANMARK

I Tabel 1 ses en opgørelse af, hvor mange procent af

TABEL 1

Børn med cerebral parese i Danmark behandlet eller ikke behandlet med botulinumtoksin-A, opgjort i procent efter fødselsår.

Fødselsår	Behandlet	Ikke behandlet	Uoplyst
1995-1998	37,20	62,16	0,64
1999-2003	50,50	49,25	0,45

de børn, der er født med CP i årene 1995-2003, der er blevet behandlet med BTX-A, inden de er blevet seks år.

75-90% af børnene med CP har en spastisk CP [5], der her defineres ved øget muskeltonus og hyperrefleksi. Det formodes, at det er spasticiteten og dystonien, som BTX-A har effekt på, så længe den øgede muskeltonus ikke har bevirket kontraktur af musklerne.

Indikationer og retningslinjer for behandling med botulinumtoksin

Børn med CP vurderes efter Gross Motor Function Classification System (GMFCS), der beskriver de grovmotoriske funktioner hos børnene. Hos børn med gangfunktion, GMFCS I-III, kan indikationerne for behandling være tågang, »saksning« af benene, smerter pga. spasticitet eller hamstrings-/psoasspasticitet, der hæmmer gangfunktionen.

Hos børn uden gangfunktion, GMFCS IV-V, kan indikationerne være problemer i stående eller liggende stilling pga. spasticitet, hypertoni eller kontraktilitet, besværliggørelse af dagligdagsaktiviteter eller smerter. Der findes til dato ingen nationale retningslinjer for anvendelsen af BTX-A til behandling af børn med CP.

Dosis og injektionssteder

Ved hver behandling bør der foretages en individuel dosisberegning. Denne dosisberegning er baseret på det samlede antal enheder både pr. behandlingsforløb og pr. muskel, de samlede enheder pr. kg kropsvægt og enheder pr. injektion.

I Danmark anvendes der hyppigt 1-6 enheder/kg/muskel afhængigt af musklens størrelse og med maksimale doser på 12-15 enheder/kg, hvilket svarer til totale doser på 400-600 enheder. Ud fra kliniske undersøgelser og endnu bedre efter en ganganalyse hos de børn, der har gangfunktion, dvs. GMFCS I-III, udvælges det, hvilke muskler der skal injiceres. Den pågældende muskelbug palperes og injektionsstedet kan være midt i muskelbugen. Mere optimalt er det imidlertid at vælge injektionsstedet ud fra anatomiske studier af, hvor der er en ophobning af endeplader i musklen [6]. Normalt anbefales det, at dosis til

FAKTABOKS

Et øget antal børn med cerebral parese behandles med botulinumtoksin-A-injektioner.

Injektionerne bør gives ultralydvejledt; dette er dog ikke fast procedure.

De færreste børn med cerebral parese har ren spasticitet/dystoni i de afficerede muskler, hvilket er det, botulinumtoksin-A har effekt på.

Det er ikke muligt at komme med en endegyldig konklusion, før behandlingen er revideret og standardiseret.

en enkelt muskel fordeles på to injektionssteder, hvis dosen overstiger 50 enheder for den pågældende muskel. Ud over dosisstørrelse kan effekten muligvis være afhængig af inoculumstørrelse [7]. I Danmark er det almindeligt at opløse doserne i 1 ml saltvand.

Injektionsmetode

I Danmark er en meget udbredt injektionsmetode at placere kanylen i musklen for efterfølgende passivt at foretage den bevægelse, som musklen udfører. Vipper kanylen, er den formentlig korrekt placeret. Større sikkerhed opnås ved elstimulation gennem kanylen, så man kan se, om den aktive bevægelse svarer til musklens funktion. Den største nøjagtighed opnås ved ultralydvejledt at lokalisere den pågældende muskel og herefter placere kanylen (**Figur 1**). Ultralydvejledt injektion er ved en randomiseret undersøgelse påvist at give bedre klinisk resultat end elstimulationsvejledt injektion [8]. Ved dystone muskler er elektromyografi at foretrække.

Behandling med BTX-A kræver gentagne injektioner, der kan være smertefulde. Det kan være hensigtsmæssigt at anvende analgetika evt. kombineret med sederingsmidler ved injektionerne. Behandlingsregimet varierer fra barn til barn afhængigt af dets alder, GFMCS-niveau, antallet af muskler, der skal behandles, og resurserne på de enkelte institutioner. I Danmark udføres behandlingen oftest i universel anæstesi af hensyn til smerter, og for at barnet kan ligge stille, da injektionerne skal gives med stor nøjagtighed, for at den/de afficerede muskler bliver behandlet optimalt. Det anbefales i europæisk konsensus[9], at behandlingen med BTX-A aldrig står alene, men kombineres med forskellige konservative behandlingsmuligheder som f.eks. fysisk træning.

Effekt og effektparametre

Effekten af BTX-A-injektioner kan evalueres på forskellig vis. Den normale, subjektive, kliniske vurdering af spasticitet, som med Ashworth- eller Tardieu-skala, samt ledvinkelmålinger og Gross Motor

Function Measure (GMFM), er hyppigt anvendt til evaluering af den kliniske effekt. Men også objektive målinger, såsom spasticitetsgrad og passiv stivhed af muskelsenekomplekserne, kan foretages vha. isokinetiske dynamometre [10, 11]. Ligeledes kan gangfunktionen evalueres objektivt før og efter BTX-A-injektioner ved anvendelse af tredimensionelle biomekaniske ganganalyser. Med momenter, power og en biomekanisk ganganalyse kan man få objektive, isolerede målinger af ledvinkler f.eks. omkring ankelleddet ved fodisæt eller midt i standfasen, eller man kan beregne sammensatte, overordnede parametre for gangfunktionen. Endvidere benyttes iltoptagelsesmålinger til vurdering af overordnet energiforbrug.

DISKUSSION

Man har i flere studier påvist en klinisk effekt af BTX-A-injektioner på spasticitet, ledbevægelighed og gangfunktion, men kun få har undersøgt effekten i randomiserede studier. I randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede studier er der fundet positiv effekt på passiv ledbevægelighed [12, 13], spasticitet [14, 15] og GMFM [12, 14], men der er også studier, hvor man ikke har fundet nogen effekt på energiforbrug [12] eller spasticitet ved klinisk evaluering [16].

Også i studier med objektive kvantitative målinger af gangfunktion efter behandling med BTX-A har man fundet positiv effekt på ledbevægelighed under

FIGUR 1

Den største nøjagtighed ved injektion af botulinumtoksin opnås ved først at lokalisere den pågældende muskel vha. ultralyd.

gang [17-19]. Det er dog ikke undersøgt, om bedringen af ledbevægelighed også har betydning for ganghastighed og udholdenhed. På den anden side fandt *Baker* [14] i et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie kun meget begrænset effekt i gastrocnemiusmuskellængden under gang efter behandling med BTX-A, mens *Bandholm et al* [16] i det eneste randomiserede og blindede danske studie af BTX-A-behandlingers effekt på gangfunktionen ligeledes ingen effekt fandt på ankelledsbevægelighed under gang. Så selvom der synes at være effekt på kliniske målinger af ledbevægelighed og spasticitet, synes der at være mere tvivl om effekten på objektive, funktionelle mål under gangfunktion.

De langsigtede effekter er kun begrænset undersøgt. *Moore et al* [20] fandt i et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie med evaluering efter et og to år ingen effekt på GMFM ved gentagne behandlinger med BTX-A. Ligeledes er de eventuelle kortvarige effekter, som er fundet på ledbevægeligheden, muligvis ikke langvarige hos det enkelte barn. I langtidsstudier såsom *Tedroffs* [21] har man ikke kunnet påvise nogen effekt på udviklingen af kontrakturer.

De divergerende resultater kan skyldes forskellige faktorer. Det kan diskuteres, om definitionen og målingen af spasticitet for behandlingen kan gøres præcist nok. Hos de børn, der selekteres til behandlingen, skal kontrakturer udelukkes, for at BTX-A har optimal effekt. *Alhusaini* [10] konkluderede, at hvis der hos det enkelte barn forekommer øget passiv stivhed, er der kun marginal effekt af BTX-A-injektionerne. Man har i flere studier påvist, at børn med CP relativt tidligt får muskelforandringer og kontrakturer [11, 22]. Dette har betydning for den kliniske evaluering af spasticiteten, når børnene undersøges mhp. BTX-A-behandling, da det vil være meget vanskeligt at påvise spasticitet hos de børn, der endnu ikke har fået muskelforandringer. I tråd med dette viste *Willerslev-Olsen* [11], at det kun er ganske få børn, der har ren spasticitet i de afficerede muskler, hvilket kan komplicere beslutningsprocessen.

Proceduren, der anvendes ved selve injektionen, kan ligeledes influere på behandlingseffekten, da præcisionen af injektionen er afgørende for effekten. I flere studier [9, 23] anbefales det, at injektionerne gives ultralydvejledt eller som minimum bliver givet ved elstimulation. Det er ikke dette, der i praksis viser sig at være rutineproceduren. I en spørgeskemaundersøgelse fra Italien med 210 behandlere, der rutinemæssigt gav BTX-A-injektioner, fremgik det, at kun 25-35% af behandlerne anvendte ultralyd til placering af kanylen, og langt fra alle anvendte objektiv registrering, såsom ganganalyse ved måling af effekten

[24]. Der foreligger ikke en lignende dansk undersøgelse.

Kombinationen af dosis og opløsningsvolumen kan også have en betydning for effekten på såvel kliniske som funktionelle parametre. De doser, der typisk anvendes i Danmark, modsvarer internationale doser, idet 3-6 enheder/kg/muskel er internationalt anbefalet [9], men det er muligt, at lidt større doser tillades internationalt med totale doser på 20-30 enheder/kg kropsvægt [9]. I flere studier har man påvist effekt på kliniske mål af ledbevægelighed og spasticitet [14, 25, 26], hvor den bedste effekt kommer ved doser omkring 6 enheder/kg kropsvægt pr. injiceret muskel, altså i den høje ende af det anbefalede. Man har kun i få studier undersøgt effekten af større doser på gangfunktionen. *Baker et al* [14] fandt kun minimal effekt i form af 1-2% længere gastrocnemiuslængder under gang hos dem, der havde fået større doser, mens *Polak et al* [27] fandt større effekt på gastrocnemiuslængder hos dem, der fik større doser, omkring ti enheder/kg pr. triceps surae, doser der altså oversteg de højeste doser i studiet fra *Baker et al* [14].

I Danmark opløser man hyppigt doserne i 1 ml, mens man i de fleste studier opløste i 2 ml eller større volumener. Hvis dosis opløses i større volumener formodes den at ramme flere endepåder, til gengæld øges risikoen for spredning af BTX-A til andre muskler eller blodkar [28]. Man har kun i få studier undersøgt effekten af opløsningsvolumen. *Lee et al* [29] fandt med en dosis på tre enheder/kg opløst i hhv. 2 ml eller 8 ml ingen forskel i effekten på gangfunktion, ledbevægelighed eller spasticitet, mens *Hu et al* [30] fandt bedre effekt på ledbevægelighed og muskeltonus i opløsninger på 5 ml end i 1 ml-opløsninger med samme dosis på 3-6 enheder/kg/muskel.

KONKLUSION

Behandling af børn med CP med BTX-A indebærer, at barnet skal lægges i fuld anæstesi, typisk 1-2 gange årligt i en periode. En sådan behandling bør retfærdiggøres med grundig videnskabelig evidens for den ønskede effekt. Vores oversigt over tilgængelig litteratur viser, at mens der nok er overvejende tendens til en effekt på kliniske og subjektive effektparametre, er der mere tvivl om effekten på objektive funktionelle mål af dagligdagsaktiviteter, som f.eks. gang.

Der synes at være behov for at optimere injektionsmetoderne, så alle injektioner foregår ultralydvejledt, og det bør også diskuteres, om vi anvender den rette dosis og opløsningsvolumen ift. internationale erfaringer. Ydermere viser vores oversigt, at der er behov for mere viden om, hvorvidt de gældende indikationer er præcise nok, idet en mere præcis skel-

nen mellem ren spasticitet, hypertoni og kontrakturer kan have betydning for effekten af behandlingen.

Til slut må det pointeres, at der er et stort behov for ordentligt kontrollerede studier, hvor man undersøger langtidseffekten af behandlingen, evalueret på parametre, der er relevante ift. barnets daglige funktionsniveau og udvikling, som baggrund for en diskussion om procedurer for behandling med BTX-A til børn med CP.

SUMMARY

Ea Serie Lundegaard Madsen, Stig Sonne-Holm, Christian Wong, Derek Curtis & Jesper Bencke:

Treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin A

Ugeskr Læger 2015;177:V07140409

Over the latest 30 years there has been an increasing use of botulinum toxin A injections in the lower limbs in children with cerebral palsy. However, the conclusions regarding effect of treatment in both randomized controlled and non-controlled trials have been inconclusive. One explanation may be that children with cerebral palsy do not always exhibit pure spasticity and/or dystonia of the affected muscles. Furthermore, the dose, injection volume and injection technique may vary from study to study. The evidence for the effect is so small that careful consideration on whether to continue this treatment regimen or not is needed.

KORRESPONDANCE: Jesper Bencke, Ortopædkirurgisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre. E-mail: jesper.bencke@regionh.dk

ANTAGET: 5. november 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTEK.DK: 12. januar 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftek.dk

LITTERATUR

- Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. *J Physiol* 1949;109:10-24.
- Grumelli C, Verderio C, Pozzi D et al. Internalization and mechanism of action of clostridial toxins in neurons. *Neurotoxicology* 2005;26:761-7.
- Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001408.
- Camargo CH, Teive HA, Becker N et al. Botulinum toxin type A and cervical dystonia: a seven-year follow-up. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:745-50.
- Dodd KJ, Imms C, Taylor NF. *Physiotherapy and occupational therapy for people with cerebral palsy*. London: Mac Keith Press, 2010.
- van Campenhout A, Molenaers G. Localization of the motor endplate zone in human skeletal muscles of the lower limb: anatomical guidelines for injection with botulinum toxin. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:108-19.
- Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I, Ruiz PJ. Treating spastic equinus foot from cerebral palsy with botulinum toxin type A: what factors influence the results? *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:554-63.
- Kwon JY, Hwang JH, Kim JS. Botulinum toxin in a injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:279-86.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS et al. The updated European Consensus 2009 on the use of botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:45-66.
- Alhusaini AA, Crosbie J, Shepherd RB et al. Mechanical properties of the plantar flexor musculotendinous unit during passive dorsiflexion in children with cerebral palsy compared with typically developing children. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:e101-e106.
- Willerslev-Olsen M, Lorentzen J, Sinkjaer T et al. Passive muscle properties are altered in children with cerebral palsy before the age of 3 years and are difficult to distinguish clinically from spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:617-23.
- Bjornson K, Hays R, Graubert C, et al. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics* 2007;120:49-58.
- Koman LA, Mooney JF III, Smith BP et al, BOTOX Study Group. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Orthop* 2000;20:108-15.
- Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:666-75.
- Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000;83:481-7.
- Bandholm T, Jensen BR, Nielsen LM et al. Neurorehabilitation with versus without resistance training after botulinum toxin treatment in children with cerebral palsy: a randomized pilot study. *NeuroRehabilitation* 2012;30:277-86.
- Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I et al. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol* 2001;8(suppl 5):75-87.
- Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL et al. Effect of multilevel botulinum toxin a and comprehensive rehabilitation on gait in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2007;36:30-9.
- Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture* 1999;10:1-9.
- Moore AP, Ade-Hall RA, Smith CT et al. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology* 2008;71:122-8.
- Tedroff K, Granath F, Forssberg H et al. Long-term effects of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:120-7.
- Nordmark E, Hagglund G, Lauge-Pedersen H et al. Development of lower limb range of motion from early childhood to adolescence in cerebral palsy: a population-based study. *BMC Med* 2009;7:65.
- Schroeder AS, Berweck S, Lee SH et al. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy – a short review of different injection techniques. *Neurotox Res* 2006;9:189-96.
- Smania N, Colosimo C, Bentivoglio AR et al. Use of botulinum toxin type A in the management of patients with neurological disorders: a national survey. *Funct Neurol* 2013;28:253-8.
- Wang Y, Gao B. A dose-response relationship research on botulinum toxin type A local intramuscular injections of lower extremity spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst* 2008;24:545-7.
- Wissel J, Heinen F, Schenkel A et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high-dose" versus "low-dose" treatment. *Neuropediatrics* 1999;30:120-4.
- Polak F, Morton R, Ward C et al. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:551-5.
- Lim EC, Seet RC. Botulinum toxin: description of injection techniques and examination of controversies surrounding toxin diffusion. *Acta Neurol Scand* 2008;117:73-84.
- Lee JH, Sung IY, Yoo JY et al. Effects of different dilutions of botulinum toxin type A treatment for children with cerebral palsy with spastic ankle plantar flexor: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2009;41:740-5.
- Hu GC, Chuang YC, Liu JP et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of the spastic gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy: a randomized trial comparing two injection volumes. *Clin Rehabil* 2009;23:64-71.