

Erfaringer med botulinumtoksininjeksjoner mot spastisitet hos barn

Sammendrag

Bakgrunn. Behandling med botulinumtoksininjeksjoner er en av flere nyere behandlingsformer rettet mot spastisitet. Vi viser omfanget slik behandling gitt til barn med cerebral parese har fått ved Barneavdelingen, Akershus universitetssykehus, og vurderer fordeler og ulemper ved å gi behandlingen ved en lokal barneavdeling.

Materiale og metode. 88 barn med cerebral parese i alderen 14 måneder til 16 år fikk behandling med botulinumtoksin A i perioden 1.3. 2000–31.12. 2004. Ved undersøkelse før og etter injeksjonen vurderte vi bevegelsesmønster, spastisitet og passiv leddbevegelighet. Bivirkninger og uønskede virkninger av behandlingen ble overvåket fortløpende.

Resultater. Vi gjennomførte 273 behandlinger. 59 barn fikk injeksjon bare i underekstremitet, 14 fikk injeksjon bare i overekstremitet og 15 fikk injeksjon både i underekstremitet og overekstremitet. Ingen fikk alvorlige bivirkninger relatert til toksinet eller til injeksjonsprosedyren.

Fortolkning. Vurdering av indikasjon for behandling med botulinumtoksin hører med i den medisinske oppfølgingen av barn med cerebral parese. Behandlingen kan trygt gjennomføres ved lokal barneavdeling. Injeksjon i overflatiske muskler i underekstremitetene er teknisk enkelt, mens injeksjon i små og/eller dypereliggende muskler krever et visst behandlingsvolum.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Kjersti Ramstad*
kjersti.ramstad@rikshospitalet.no

Anne Bergsjø Karstensen
Knut Risberg

David Kristian Bergsaker
Barneavdelingen, seksjon for habilitering
Akershus universitetssykehus
1474 Nordbyhagen

Finn Fredrik Sommer
Rikshospitalet
Barnenevrologisk seksjon, Berg Gård

* Nåværende adresse:
Rikshospitalet
Barnenevrologisk seksjon, Berg Gård
Bergsalleen 21
0854 Oslo

Botulinumtoksin blokkerer spesifikt og irreversibelt acetylkolinfrisettingen i nevro-muskulære endeplater. Resultatet av en intramuskulær injeksjon er derfor minsket muskeltonus. Etter 3–4 måneder er nevro-muskulær signaloverføring reetablert. Clostridium botulinum type A nevrotoksinkompleks markedsføres i Norge under navnene Botox og Dysport. Spissfot som følge av cerebral parese hos gående barn over to år er godkjent indikasjon, og 200 enheter Botox anbefales som høyeste totaldose i preparatomtalen som er godkjent av Legemiddelverket. Produsenten av Botox anbefaler 12 enheter/kg eller 400 enheter som høyeste totaldose. Generelle retningslinjer for dosering eksisterer ikke. I samsvar med internasjonale erfaringer er bruksområdet utvidet, og bruk av høyere totaldose enn angitt fra produsenten forekommer (1).

I studier av barn med cerebral parese er effekten av injeksjoner i m. gastrocnemius mest undersøkt (2–11). Virkning av injeksjon i hasesemusklene (hamstring) (12), hofteadduktorer (13), m. tibialis posterior (14, 15) og i overekstremitetene (16, 17) er også beskrevet. I en svensk populasjonsbasert undersøkelse av barn med cerebral parese født 1994–95 hadde en av tre fått behandling med botulinumtoksin før åtte års alder (18). Injeksjoner med botulinumtoksin A kombineres alltid med fysioterapi/ergoterapi og ofte med ortoser eller gips (spissfot). Forbigående smerte i tykkleggen etter injeksjon i m. triceps surae er den hyppigst rapporterte bivirkningen (19). Det er ikke kjent om behandlingen kan ha bivirkninger på lang sikt, men det er ikke funnet grunnlag for å advare mot gjentatte injeksjoner (20, 21).

Hvert år får vi i overkant av 120 nye tilfel-

ler av cerebral parese i Norge (22). Mange leger vil få kontakt med pasientgruppen, fordi oppfølgingen er langvarig og involverer både kommunehelsetjeneste og spesialisthelsetjeneste.

Ved Akershus universitetssykehus, Barneavdelingen, seksjon for habilitering, innførte vi behandling med intramuskulære botulinumtoksininjeksjoner gradvis fra våren 2000. Seksjonen har ansvar for Akershus fylke med 488 618 innbyggere og 105 478 barn i alderen 0–14 år (tilsvarende 11,6 % av landets barnebefolkning), og får henvist majoriteten av barn med cerebral parese (23). Vi beskriver våre erfaringer med botulinumtoksinbehandling. Formålet er å dokumentere omfanget behandlingen har fått og å vurdere fordeler og ulemper ved å gi behandlingen ved en lokal barneavdeling.

Materiale og metode

Alle barn med cerebral parese som fikk behandling med botulinumtoksin i perioden 1.3. 2000–31.12. 2004 ble inkludert prospektivt. Behandling ble gitt på indikasjon, uten økonomiske eller andre begrensninger. Materialet består av 88 barn (51 gutter og 37 jenter) i alderen 14 måneder til 16 år, bosatt i Akershus fylke. Alle fikk injeksjoner med Botox. Seksjonens fire overleger gav injeksjonene. Vi registrerte injiserte muskler, bivirkninger og uønskede virkninger fortløpende. Fra og med 15.8. 2003 (periode 2) registrerte vi i tillegg dose og barnets kroppsvekt. Klinisk undersøkelse før injeksjon omfattet vurdering av bevegelsesmønster, spastisitet, muskelkraft, maksimal leddbevegelighet ved passiv bevegelse (range of movement, ROM) og selektiv motorisk kontroll i aktuelle muskelgrupper. Bevegelsesmønsteret ble dokumentert med videoopptak. Grovmotorisk funksjon grupperte vi etter et klassifikasjonssystem for cerebral parese (Gross Motor Function Classification System) (24), vist i tabell 1.

Hvis vi fant spastisitet som medførte unormalt bevegelsesmønster, fare for utvik-

! Hovedbudskap

- Botulinumtoksinbehandling kan trygt gis ved lokal barneavdeling
- Evaluering av behandlingseffekt stiller store krav til samarbeid og langsiktig oppfølging

ling av fikserte feilstillinger i ledd, redusert motorisk funksjon eller smerter eller som gjorde perineal hygiene eller ortosebruk vanskelig, vurderte vi botulinumtoksinbehandling. Mente vi at reduksjon av spastisitet i enkeltmuskler eller muskelgrupper tilgjengelige for injeksjon ville påvirke en eller flere av disse faktorene i gunstig retning, gav vi botulinumtoksininjeksjon i aktuelle muskler. Omtrent en måned etter første gangs injeksjon reiste fysioterapeut og/eller ergoterapeut til barnehage/skole for å vurdere behandlingseffekt og justere supplerende behandling sammen med behandlende fysioterapeut/ergoterapeut i kommunen. To til tre måneder og seks måneder etter første injeksjon tok vi barnet til kontroll på sykehuset, med samme undersøkelsesprosedyre som før injeksjonen. Etter andre gangs injeksjon var oppfølgingen mer individuelt tilpasset. Behandlende lege bad foreldrene melde fra ved mistanke om bivirkninger eller uønskede virkninger også utenom kontroll.

Før injeksjon fikk barnet lokalbedøvende krem på aktuelle innstikkssteder og midazolam i standard premedikasjonsdose. Vi identifiserte musklene i underkstremitet og overarm ved hjelp av anatomiske landemerker og palpasjon. For m. tibialis posterior og for underarms- og håndmuskler brukte vi i tillegg muskelstimulator.

Resultater

Vi gjennomførte 273 behandlinger (derav 84 behandlinger i 2004), og injiserte i 1–8 muskler per gang (median tre). Hvert barn fikk behandling 1–11 ganger (median tre). Antall barn som fikk injeksjon i underkstremitet, overkstremitet eller begge deler, gruppert etter type cerebral parese og grov-

Tabell 1 Grovmotorisk funksjon – klassifikasjonssystem for cerebral parese (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Nivåene representerer det høyeste nivået av mobilitet som barnet forventes å oppnå mellom seks og 12 års alder

Nivå I	Går uten begrensninger – begrensninger i mer avanserte grovmotoriske ferdigheter
Nivå II	Går uten ganghjelpemiddel – begrensninger ved gange utendørs og i lokalsamfunnet
Nivå III	Går med ganghjelpemiddel – begrensninger ved gange utendørs og i lokalsamfunnet
Nivå IV	Begrensninger ved selvstendig forflytning – barnet blir kjørt eller bruker elektrisk rullestol utendørs og i lokalsamfunnet
Nivå V	Muligheten til selvstendig forflytning er svært begrenset, selv ved bruk av teknisk hjelpemiddel

motorisk funksjon, går frem av tabell 2. Tabell 3 viser dose per muskel gitt i de hyppigst injiserte muskler (periode 2). Totaldosen Botox per behandling (periode 2) varierte mellom 35 og 700 enheter (median 200 enheter), tilsvarende 1,3–29,4 enheter/kg kroppsvekt (median 11,0 enheter/kg). Vi gav totaldose > 400 enheter fem ganger (til tre barn) og > 12 enheter/kg 54 ganger (til 34 barn).

Foreldrene til to barn rapporterte om forbigående smerte i tykkleggen etter injeksjon i m. triceps surae. En pasient fikk forbigående svekkelse av håndgrepet etter injeksjon i fingrenes bøyemuskler. Injeksjon i underkstremitetene gav forbigående ustøhet og redusert gangfunksjon i uakseptabel grad i ett tilfelle. En fikk svekket ekstensjonskraft i håndleddet i seks uker, én fikk vablete utslett rundt injeksjonsstedet og én fikk feber om kvelden etter injeksjon av 150 enheter Botox (8,3 enheter/kg). Pasienten var feberfri og uten andre symptomer påfølgende dag.

Diskusjon

Før behandlingen startes, må det utarbeides klare mål. Det er støtte i litteraturen for at in-

jeksjoner med botulinumtoksin gir endring langs dimensjonen kroppsstrukturer (f.eks. passiv leddbevegelighet) i den internasjonale klassifikasjonen av funksjon, funksjonshemming og helse fra Verdens helseorganisasjon (25). I habilitering ønsker vi også behandlingsmål langs dimensjonen aktivitet (f.eks. å gå fem meter på flatt gulv uten støtte) og helst langs dimensjonen deltakelse (f.eks. økt samlek med andre barn). Behandlingsmålet kan ligge langt frem i tid (f.eks. unngå utvikling av fiksert kontraktur i kneledd), og flere tiltak rettet mot samme behandlingsmål settes oftest inn samtidig. Dette, sammen med barnets fysiologiske utvikling av motoriske ferdigheter, gjør det vanskelig å isolere og beskrive effekten av behandling med botulinumtoksin både for enkeltpasienter og på gruppenivå. I vårt materiale gav vi i tillegg injeksjonene i mange og ulike muskelgrupper til barn med ulik grad av spastisitet og svært ulik motorisk funksjon.

Generelle retningslinjer for dosering er ikke fastsatt. Vi tok utgangspunkt i produsentens anbefalinger, men gav i noen tilfeller høyere dose etter individuell vurdering og hadde ikke negative erfaringer med det.

Tabell 2 Antall barn med cerebral parese behandlet med botulinumtoksin A gruppert etter type cerebral parese, grovmotorisk funksjon og injeksjonssted

Type cerebral parese (ICD-10-diagnosenummer i parentes)	Grovmotorisk funksjon nivå I	Grovmotorisk funksjon nivå II	Grovmotorisk funksjon nivå III	Grovmotorisk funksjon nivå IV	Grovmotorisk funksjon nivå V	Totalt antall barn
Spastisk tetraplegi (G 80.0)	0	0	0	0	3 underkstremitet	3
Spastisk diplegi (G 80.1)	10 underkstremitet	7 underkstremitet	5 underkstremitet 2 overkstremitet/ underkstremitet	1 8 overkstremitet underkstremitet	1 1 underkstremitet	34
Spastisk hemiplegi (G 80.2)	13 overkstremitet 17 underkstremitet 15 overkstremitet/ underkstremitet	3 underkstremitet	0	0	0	48
Dyskinetisk cerebral parese (G 80.3)	0	0	0	1 underkstremitet	1 underkstremitet	2
Uspesifisert infantil cerebral parese (G 80.9)	0	0	0	1 underkstremitet	0	1
Totalt antall barn	55	10	7	11	5	88

Tabell 3 Dose botulinumtoksin A per behandling (enheter Botox/kg kroppsvekt) i de hyppigst injiserte muskler i perioden 15.8. 2003–31.12. 2004

	Median	Spredning
Totaldose	11	1,3–29,4
<i>Muskel(gruppe)</i>		
Gastrocnemius	5,1	1,7–7,8
Soleus	2,9	1,0–5,8
Mediale hasesene (hamstring)	4,2	2,6–6,9
Hofteadduktorgruppen	3,5	2,0–5,6
Pronator teres	1,5	0,7–2,3

Ved noen sentre gjøres alle botulinumtoksininjeksjoner EMG-veiledet for å sikre injeksjon på steder med størst antall motoriske endeplater (26). Andre finner det tilstrekkelig å palperer ut større muskler og injisere der muskelbruken er størst (1). Treffsikkerheten når nålen plasseres ved hjelp av anatomiske landemerker og palpasjon er funnet å være akseptabel bare for injeksjoner i m. gastrocnemius, men den kliniske betydningen av unøyaktig innstikk er usikker (27). Injeksjon i større overflatiske muskler er teknisk sett en svært enkel prosedyre, som etter vårt syn trygt kan utføres ved enhver barneavdeling/barnepoliklinikk der man er vant til å håndtere intramuskulære injeksjoner og premedikasjon for medisinske prosedyrer. Ved injeksjon i små og dypereliggende muskler er det ønskelig med bruk av muskelstimulator eller ultralyd for å lokalisere muskelen. Dette krever et visst behandlingsvolum som små barneavdelinger neppe har befolkningsgrunnlag til å opparbeide.

Effektivt samarbeid mellom barnelege, ortopedisk kirurg og ortopediingeniør ser vi som en nødvendig betingelse for å gi botulinumtoksinbehandling. Enten behandlingen gis ved ortopedisk avdeling eller ved barneavdeling, bør flere enn én overlege ved avdelingen ha behandlingskompetanse, mener vi. Innføring av botulinumtoksinbehandling påfører avdelingen nye medikamentutgifter, men det er ikke sikkert at ressursbruken til oppfølging og behandling av pasientgruppen økes utover innkjørings- og opplæringsperioden. Det er vist at samordnet oppfølging og bruk av tilgjengelige behandlingsalternativer inklusive botulinumtoksin har ført til færre hofteleksjoner og redusert bruk av kirurgi (18, 26, 28).

Vurdering av indikasjon for botulinumtoksinbehandling hører etter vårt syn med i den medisinske oppfølgingen av barn med spastisk cerebral parese, selv om nytten av slik behandling er mangelfullt dokumentert (20, 21). Alle leger som har oppfølgingsansvar for pasientgruppen, må derfor ha kunnskap om at behandlingsformen er tilgjengelig. Databasert ganganalyse er tatt i klinisk bruk som en del av beslutningsgrunnlaget før kirurgisk behandling (29). Vi tror at økt

bruk av slik analyse vil bedre beslutningsgrunnlaget også for botulinumtoksinbehandling i underekstremitetene.

Kontinuitet i oppfølgingen fra spesialisthelsetjenesten vurderer vi som det beste argumentet for å tilby behandling med botulinumtoksin også ved lokal barneavdeling. Fysioterapi/ergoterapi foregår på barnets hjemsted. Vi tror at den lokale barneavdelingen med nærhet til kommunehelsetjenesten er i best posisjon til å påvirke terapeutens arbeid i en retning som gir fysioterapi/ergoterapi og behandling med botulinumtoksin optimal synergieffekt.

Det er mye vi ikke vet om hva som er best behandling og best bruk av begrensede ressurser til barn og unge med cerebral parese. Systematisk langtidsoppfølging av pasientgruppen er etter vårt syn nødvendig for å etablere og holde på kunnskap om hva som er god behandling tilpasset norske forhold. Nasjonale retningslinjer for oppfølging og behandling bør vurderes som et virkemiddel for å sikre barn og unge med spastisk cerebral parese et godt og likeverdig behandlingstilbud, uavhengig av hvor de bor.

Manuskriptet ble godkjent 8.12. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Finn Fredrik Sommer har fått støtte fra Allegran til konferansedeltakelse. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Berweck S. Treatment of cerebral palsy with botulinumtoxin. I: Heinen F, red. Principles, clinical practice, atlas. Bonn: Child & Brain, 2003.
- Boyd RN, Pliatsios V, Starr R et al. Biomechanical transformation of the gastrocnemius muscle with botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 32–41.
- Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998; 18: 304–11.
- Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 386–96.
- Eames NW, Baker R, Hill N et al. The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 226–32.
- Flett PJ, Stern LM, Waddy H et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 71–7.
- Koman LA, Mooney JF III, Smith B et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 489–95.
- Koman LA, Mooney JF III, Smith BP et al. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 299–303.
- Koman LA, Mooney JF III, Smith BP et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop* 2000; 20: 108–15.
- 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.

- Satila H, Iisalo T, Pietikainen T et al. Botulinum toxin treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing two injection sites. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 355–65.
- Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM et al. Botulinum toxin A in hamstring spasticity. *Gait Posture* 1999; 10: 206–10.
- Pidcock FS, Fish DE, Johnson-Greene D et al. Hip migration percentage in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 431–5.
- Sanchez-Carpintero R, Narbona J. Botulinum toxin in spastic infantile cerebral palsy: results in 27 cases during one year. *Rev Neurol* 1997; 25: 531–5.
- Mousny M, Allington N. Botulinum A in the treatment of equinus dynamic spasticity in children with cerebral palsy. Preliminary study. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1999; 85: 156–63.
- Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG et al. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 185–93.
- Friedman A, Diamond M, Johnston MV et al. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 53–9.
- Hagglund G, Andersson S, Duppe H et al. Prevention of severe contractures might replace multi-level surgery in cerebral palsy: results of a population-based health care programme and new techniques to reduce spasticity. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14: 268–72.
- Wong V. Evidence-based approach of the use of botulinum toxin type A (BTX) in cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 85–96.
- 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.
- Wasiak J, Hoare B, Wallen M. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003469.
- Skjeldal OH. Cerebral parese. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1565.
- Ramstad K, Blom US. Barn med cerebral parese henvis til en tverrfaglig habiliteringsenhet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1235–6.
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 214–23.
- Internasjonal klassifikasjon av funksjon, funksjonshemming og helse. Fullversjon og kortversjon. Oslo: WHO, Sosial- og helsedirektoratet, KITH, 2003.
- Westbom L, Hagglund G, Lundkvist A et al. Nya behandlingsmetoder vid spasticitet och dystoni hos barn med cerebral pares kräver multidisciplinärt samarbete. *Samlat grepp ger goda resultat. Läkartidningen* 2003; 100: 125–30.
- Chin TY, Natrass GR, Selber P et al. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 286–91.
- Hagglund G, Andersson S, Duppe H et al. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy. The first ten years of a population-based prevention programme. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 95–100.
- Loferad B, Terjesen T, Skaaret I. Ganganalyse. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2014–6.