

Utvärdering av behandling av barn med cerebral pares med botulinumtoxin i gastrocnemius.

Karolin Persson

Bakgrund:

Cerebral pares (CP) är en samlingsbeteckning för fysisk funktionsnedsättning som är orsakad av en icke-progressiv hjärnskada som uppstått under graviditeten, förlossningen eller före två års ålder. CP drabbar cirka 1 av 500 barn¹ vilket innebär att CP är den vanligaste orsaken till rörelsehinder hos barn. Barn med CP är en grupp med mycket olika symtom, svårighetsgrad och associerade skador. En av konsekvenserna till att hjärnans kontroll och styrning av skelettmuskulatur inte fungerar är spasticitet. Spasticitet definieras som hastighetsberoende ökning i toniska sträckreflexer med överdrivna senreflexer. Spasticitet är ett problem som ofta påverkar barnets funktion och ger risk för kontrakturutveckling, höftluxation och skolios².

I behandlingsarsenalen för spasticitet hos barn med CP ingår sjukgymnastik, ortoser, baklofenpump, selektiv dorsal rhizotomi och Botulinumtoxin A (BxA). BxA produceras av bakterien *Clostridium Botulinum*. Det finns sju olika serotyper av toxinet (A-G) varav BxA är den som anses vara mest potent och den som är mest studerad för kliniskt bruk. BxA utövar sin effekt genom att förhindra presynaptisk frisättning av acetylkolin från nervterminalen. Den kliniska effekten kan ses inom ett par dagar efter injektionen och varar normalt sett 3-4 månader, varefter acetylkolinfrisättningen åter fungerar³.

Behandling med BxA blev 1998 godkänt för barn med CP. Behandling med BxA är således relativt ny och samtidigt kostsam, utvärdering är därför väsentligt. Barn som behandlats med BxA i Lund har följts med ett standardiserat uppföljningsprotokoll.

CPUP är ett nationellt kvalitetsregister för barn och ungdomar med CP⁴. I CPUP-registret finns uppgifter för totalpopulationen barn med CP i Skåne och Blekinge födda 1990 och senare.

Vi har utvärderat behandlingsresultaten efter injektioner av BxA i gastrocnemius genom analys av uppföljningsprotokollen. Barnen som ingår i studien har jämförts avseende subdiagnos och GMFCS med totalpopulationen i CPUP.

Material och Metod:

I studien ingår barn med CP födda efter 1990 som är bosatta i Skåne eller Blekinge och som har fått BxA injektioner i gastrocnemius under perioden november 2001 - juni 2006. Under perioden har 68 barn som uppfyllt dessa kriterier fått 185 behandlingar med BxA i gastrocnemius. Av dessa har för 63 barn (153 behandlingar) uppföljningsformulär returnerats. I 13 av behandlingarna var protokollet ofullständigt ifyllt och i 10 av protokollen gjordes utvärderingen efter mer än 4 månader. Dessa 23 protokoll har exkluderats. Kvar blev 58 barn som tillsammans fått 130 behandlingar. I de fall där barnets båda ben behandlats (73 st) har bara det ben med sämst utgångsläge analyserats.

Behandlingen har givits enligt fastställda rekommendationer, det vill säga cirka 6 E Botox® per kg kroppsvikt. I 24 av behandlingarna gavs samtidigt botulinumtoxin i hamstrings- och/eller adduktormuskulaturen.

Barnen har delats in med avseende på subdiagnos enligt Hagberg⁵ (Tabell 1) och grad av grovmotorisk funktion enligt Gross Motor Function Classification System⁶ (GMFCS) (Tabell 2).

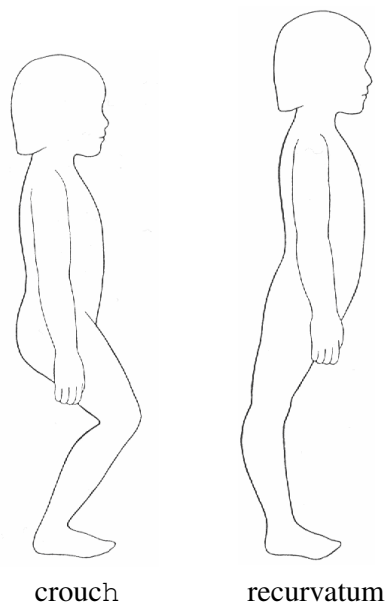
Tabell 1. Indelning i subdiagnos enligt Hagberg⁵ samt fördelningen i studiematerialet

	Antal barn
Hemiplegi	20
Diplegi	33
Tetraplegi	2
Ataxi	0
Atetos	0
Dystoni	4

Tabell 2. Klassificering enligt Gross Motor Function Classification System (GMFCS) samt fördelningen i studiematerialet.

		Antal barn
Nivå I	Går utan begränsningar; inskränkningar i mer avancerade grovmotoriska färdigheter.	26
Nivå II	Går utan gånghjälpmedel; begränsningar vid gång utomhus och ute i samhället.	12
Nivå III	Går med gånghjälpmedel; begränsningar vid gång utomhus och ute i samhället.	9
Nivå IV	Begränsningar i förmågan att förflytta sig själv; barnet transporteras eller använder elrullstol utomhus och ute i samhället.	7
Nivå V	Förmågan till självständig förflyttning är mycket begränsad även vid användning av tekniska hjälpmedel.	5

De studerade protokollen är ifyllda av barnets sjukgymnast på barnhabiliteringen före behandling och 3 månader efter behandling (se bilaga 1 och 2). Det finns två versioner av protokoll som använts. De skiljer sig åt med avseende på att på den senare versionen kompletterats med information om knäledens position (crouch, normalt eller recurvatum, Figur 1) samt att skalan för fotisättning modifierats.



Figur 1. Knäledens position vid crouch och recurvatum.

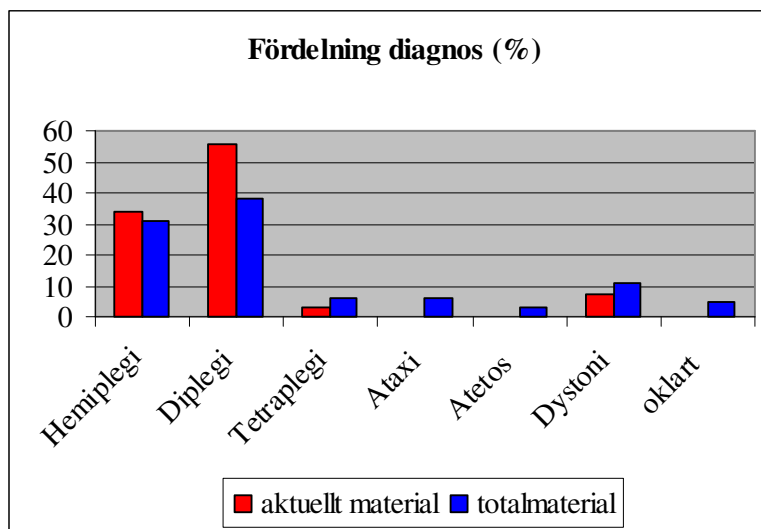
Resultaten är analyserade utifrån vilket mål man haft med behandlingen. Vid genomgång av protokollen identifierades fyra mål; 1. förbättrad gång, 2. förbättrad rörlighet, 3. underlätta ortosbehandling, 4. smärtfrihet. Vissa barn har haft mer än ett mål med behandlingen. För samtliga mål har den subjektiva bedömningen om målet uppnåtts utvärderats efter 3 månader. För mål 1 har även mätningar av fotisättning, crouch och recurvatum utvärderats. Av de 103 behandlingar där förbättrad gång var målet användes det gamla protokollet i 70 behandlingar och det nya i 33 behandlingar. Av de nya protokollen var 24 ifyllda med avseende på crouch och recurvatum. För mål 2 har rörligheten i fotleden med flekterat respektive extenderat knä samt om barnet blivit gipsat i samband med behandlingen eller inte utvärderats.

Uppgifterna i CPUP-databasen baseras på 553 barn med CP i Skåne och Blekinge.

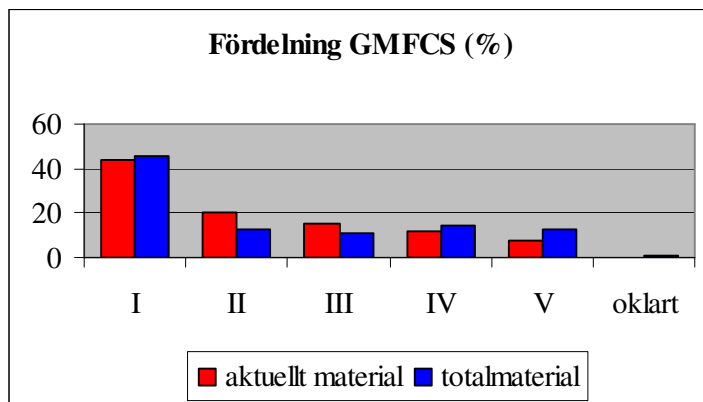
Statistisk analys av rörelseförmåga är gjord med Student's T-test.

Resultat

Fördelningen av undersökningsmaterialet avseende subdiagnos och GMFCS-nivå i förhållande till CPUP-materialet ses i Figur 2 och 3.

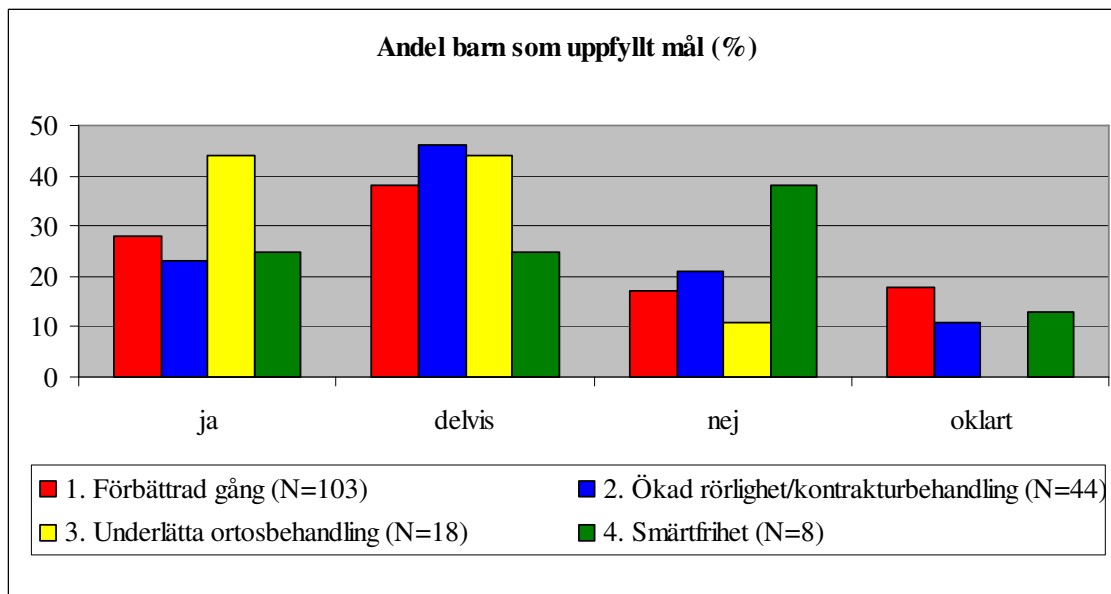


Figur 2. Fördelning av subdiagnos enligt Hagberg. Fördelning i CPUP för jämförelse.



Figur 3. Fördelning av grovmotorisk funktion enligt (GMFCS. Fördelning i CPUP för jämförelse.

Av de 130 behandlingar som utförts har det i en tredjedel (40 st) angetts att målet uppnåtts. I en tredjedel (46 st) av behandlingarna har målet delvis uppnåtts. I 23 fall var protokollen inte ifyllda med avseende på uppnått mål och i 21 fall angavs att målet inte uppnåtts. Andelen barn som uppnått fastställt mål varierar beroende på typ av mål (Figur 4).



Figur 4 . Andelen barn (%) behandlade med botulinumtoxin i gastrocnemius som uppnått fastställt mål vid utvärdering efter 3 månader.

Vid 103 behandlingar var målet förbättrad gång. 29 bedömdes ha uppfyllt målet helt, 39 delvis, 17 bedömdes inte ha uppfyllt målet och i 18 av protokollen var det inte ifyllt om målet hade uppnåtts eller inte.

Fotisättningen förbättrades vid 35 behandlingar, var oförändrad vid 55 behandlingar och vid 8 behandlingar hade fotisättningen försämrats. I 5 protokoll var fotisättning inte ifylld.

Crouch förbättrades (minskade) vid 3 behandlingar. I de övriga 19 protokollen var crouch oförändrat. Recurvatum förbättrades (minskade) efter 1 behandling, försämrades efter 1 behandling och i övriga 20 behandlingar var recurvatum oförändrat.

Vi såg inte någon signifikant skillnad i måluppfyllelse eller fotisättning med avseende på subdiagnos eller GMFCS-nivå. Andelen barn som uppnått fastställt mål visade ingen skillnad med avseende på barnets ålder vid behandling (Tabell 3).

Tabell 3. Fördelning av måluppfyllelse (förbättrad gång) med avseende på barnets ålder.

	< 5 år		5-9 år		>9 år	
	antal	%	antal	%	antal	%
Uppfyllt mål						
ja	10	29	12	25	1	13
delvis	13	37	20	42	3	38
nej	5	14	9	19	2	25
oklart	7	20	7	15	2	25
Fotisättning						
förbättrats	11	31	16	33	3	38
oförändrat	18	51	26	54	4	50
försämrats	5	9	3	6	0	0
ej ifyllt	1	3	3	6	1	13

Vid 44 behandlingar var målet förbättrad rörlighet. 10 angavs ha uppnått målet helt, 20 delvis, 9 bedömdes inte ha uppnått målet och i 5 av protokollen var det inte ifyllt om målet uppnåts eller inte.

Dorsalextensionsförmågan före behandling var 12 grader (95% CI) med böjd knäled och 3 grader (95% CI) med sträckt knäled. Efter behandling var dorsalextensionsförmågan 16 grader (95% CI) med böjd knäled och 7 grader (95% CI) med sträckt knäled. De 13 barnen som gipsbehandlades förbättrades med i genomsnitt 9/10 grader (böjd/sträckt knäled) jämfört med 2/2 grader i de 31 behandlingar där barnen inte gipsbehandlades. Skillnaden är signifikant ($p < 0.05$, Tabell 4).

Tabell 4. Passiv dorsalextensionsförmåga (grader) i fotleden före och 3 månader efter behandling med botulinumtoxin i gastrocnemius. Undersökning dels med rakt knä, dels med flekterat knä. Min och max värde för förbättring inom parentes.

	Flekterat knä			Extenderat knä		
	före	efter	förändring	före	efter	förändring
Gipsbehandlade	7,1	16,3	9,2 (0 - 40)	-0,8	9,2	10 (-5 - 25)
Ej gipsbehandlade	14,4	16,3	1,9 (0 - 25)	4,7	6,1	1,5 (0 - 20)
Samtliga	12,3	16,3	4,0	3,1	7,0	3,8

Vid 18 behandlingar var målet att underlätta ortosanvändning. Efter 8 av behandlingarna var bedömningen att målet uppnåts, efter 8 av behandlingarna att målet delvis uppnåts och efter 2 av behandlingarna att målet inte uppnåts.

Vid 8 behandlingar var målet smärtfrihet. 2 av dessa uppfyllde målet, 2 uppfyllde delvis målet, 3 uppfyllde inte målet och 1 protokoll var inte ifyllt med avseende på om mål uppnåts eller inte.

Diskussion

Det är väl dokumenterat att BxA har en spasticitetsreducerande effekt⁷. Den kliniska betydelsen av denna effekt är inte lika väl undersökt⁸. Denna analys av BxA-behandling av gastrocnemius tyder på att barn med CP ofta förbättras av behandlingen, mätt 3 månader efter injektion. Beroende på mål ses emellertid olika grader av förbättring.

Eftersom BxA är en spasticitetsreducerande behandling så har vi en förväntat högre andel barn med spastisk CP (hemiplegi, diplegi och tetraplegi) i behandlingsgruppen jämfört fördelningen i totalpopulationen. Ser man på funktionsnivå enligt GMFCS så finns det en lätt överrepresentation av GMFCS II och III. Troligen har barnen i nivå GMFCS I inte så stort behov av behandling. För barnen i nivå GMFCS V dominerar kanske andra problem.

Det finns ett bortfall i materialet genom att en del barn har fått behandling med BxA utan att uppföljningsprotokollet är inskickat av sjukgymnasten, att de varit ofullständigt ifyllda, eller att utvärdering gjorts för sent. En stor del av bortfallet utgörs av behandlingar som ges till barn enligt ett schema innebärande att de kallas regelmässigt för behandling var 4:e månad. Detta förklarar att bortfallet mätt i antalet barn är lägre (15%) än bortfallet mätt i antalet behandlingar (30%). Man kan anta att barnen som behandlats i schema oftast haft god effekt av behandlingarna, varför bortfallet inte bedöms vara selekterat till en grupp med sämre behandlingsresultat än de som studerats. Protokollen är ifyllda av barnets sjukgymnast på habiliteringen. Detta innebär att den subjektiva bedömningen om barnet har uppnått målet eller inte kan variera mellan olika sjukgymnaster. Man kan också ha olika grad av förväntning med behandlingen.

Vid 43 av behandlingarna har det angetts mer än ett mål för behandlingen. Där det hos dessa barn är ifyllt att målet delvis är uppnått har det inte varit möjligt att särskilja om det är så att ett av målen är uppnått och ett inte eller om båda är delvis uppnådda. Vid 24 behandlingar har det samtidigt sprutats BxA i hamstrings och/eller adduktorer. Detta kan givetvis ha påverkat behandlingsresultatet men hänsyn till detta har inte tagits i våra beräkningar.

Vi har inte sett någon korrelation mellan uppfyllande av mål och subdiagnos eller GMFCS-nivå. Vi har inte heller påvisat någon skillnad i behandlingsresultaten med avseende på ålder hos de barn som har förbättrad rörlighet som mål.

Vid de behandlingar där förbättrad rörlighet var målet sågs en signifikant förbättring hos de barn som gipsades efter behandling med BxA. Flera av barnen har samtidigt som behandling med BxA använt ortoser i varierande utsträckning. Det har inte registrerats om och hur mycket barnen använt ortoser.

Tidigare studier har givit varierande resultat av betydelsen av BxA respektive gips beträffande förbättring av dorsalextensionsförmåga. Det finns studie som stöder att rörligheten hos de barn som får BxA och gipsas signifikant förbättras jämfört med de barn som bara får BxA⁹. Det finns även en studie där man sett en signifikant och lika stor förbättring vid enbart gips jämfört behandling med BxA och gips¹⁰. Å andra sidan visade en studie¹¹ att effekten av behandlingen avtog fortare hos barn som behandlats med BxA och gips jämfört barn som behandlats med enbart gips, dock sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna mätt 12 må-

nader efter behandling. En systematisk genomgång av gjorda undersökningar konkluderar att större och mer systematiska undersökningar krävs för att värdera den inbördes betydelsen av BxA och gips för behandling av kontraktur och spasticitet i gastrocnemius¹².

Barnen är undersökta avseende dorsalextensionsförmåga både med flekterat och extenderat knä. Gastrocnemius utgår från distala femur, soleus från proximala tibia. En isolerad stramhet i gastrocnemius visar sig därför som en sämre dorsalextensionsförmåga med sträckt knä än med böjd knäled. Om soleus är den stramaste muskeln ses samma dorsalextensionsförmåga oavsett om knäleden är böjd eller sträckt. Barn som har soleus involverat har ofta fått BxA även i denna muskel.

Om man ser på alla barnen i CPUP-registret så har de, mätt över tid, en successivt försämrad rörlighet i fotleden⁴ vilket innebär att även bibehållen rörlighet efter behandling kan ses som ett positivt resultat.

Eftersom crouch och recurvatum endast finns ifyllt på så få protokoll är det svårt att uttala sig om effekten av BxA på dessa.

Sammanfattningsvis har behandling med BxA god effekt hos en stor del av barnen med CP, både när målet med behandling är förbättrad rörlighet och när målet är förbättrad gångfunktion. När målet är förbättrad rörlighet är sannolikheten för förbättring större om barnet gipsbehandlas. Utvärderingsformulären kan förbättras genom att målen är mer strukturerade, och utvärdering görs för varje mål separat.

Referenser

1. Nordmark E, Hägglund G, Lagergren. Cerebral palsy in southern Sweden. I. Prevalence and clinical features. *Acta Paediatr* 2001;90:1271-1276.
2. Hägglund, Höftluxation vid cerebral pares – från komplikationer till prevention med nytt arbetssätt. Incitament nr 1 2006
3. Hawamdeh et al, Long-term effect of botulinum toxin (A) in the management of calf spasticity in children with diplegic cerebral palsy, *Europa medophysica* 2007;43
4. CPUP – årsrapport 2007. Lund, Mediatryck, 2007 sid 11-16
5. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:187-92.
6. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
7. Ade-Hall, *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001408
8. Lannin N et al, AACPD systematic review of the effectiveness of therapy for children with cerebral palsy after Botulinum toxin A injections, *Dev Med Child Neurol* 2006:533-9
9. Ackman J D et al, Comparing Botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy, *Dev Med Child Neur* 2005, 47:620-627
10. Glanzmann AM, Efficacy of botulinumtoxin A, serial casting and combined treatment for spastic equinus: a retrospective analysis, *Dev Med Child Neurol* 2004, 46:807-811

11. Kay R M et al, Botulinumtoxin as an adjunct to serial casting treatment in children with cerebral palsy, the Journal of Bone and Joint Surgery, 2004; vol 86A, 11;2377-2384

12. Blackmore A M et al, A systematic review of the effects of casting on equinus in children with cerebral palsy: an evidence report of the AACPDm, Dev Med Child Neurol 2007:781-90