

Mitä annettavaa botuliinilla on lapsille?

Lapsipotilaiden hoitaminen A-tyyppin botuliinilla aloitettiin lähes 20 vuotta sitten. Ensimmäinen ja edelleen yleisin käyttöaihe on alaraajan spastisuuden aiheuttama varpailla kävely, mutta käyttöaiheet ovat nopeasti laajentuneet muihinkin tiloihin. Näitä ovat esimerkiksi idiopaattinen varvaskävely, peri- ja postoperatiivinen kipu, liiallinen syljen valuminen sekä idiopaattinen synnynnäinen torticollis. Virallisesti botuliinihoito on hyväksytty nykyään yli kaksivuotiaiden CP-lasten varpailla kävelyyn. Muut käyttöaiheet ovat edelleen epävirallisia. Botuliini on voimakkain tunnettu hermomyrky, mutta maineestaan huolimatta sen pediatriinen käyttö osavissa käsissä on turvallista ja hyvin siedettyä. Haitat rajoittuvat lähinnä paikalliseen ja itsestään ohimenevään liialliseen lihasheikkouteen ja pistoksista aiheutuviin mustelmiin. Isoihin annoksiin voi liittyä suurentunut yleistyneiden haittojen riski.

A-tyyppin botuliinilla on hoidettu lapsipotilaita jo lähes 20 vuotta. Ensimmäiset tutkimukset CP-lasten alaraajaspastisuuden ruiskutushoidoista julkaisivat yhdysvaltalainen lastenkirurgi Koman (1993) ja irlantilainen ortopedi Cosgrove (1994) työryhmineen. Yläraajojen spastisuuden hoidosta ilmestyi lumekontrolloitu kaksoissokkoutettu tutkimus vuonna 1997 (Corry ym.). Lasten hoitaminen botuliinilla on nopeasti saavuttanut maailmalla laajan hyväksynnän. Suomessa lasten botuliinihoidot aloitti Lastenlinnan sairaalan lastenneurologinen yksikkö vuonna 1994. Sen jälkeen suomalaiset lastenneurologit ovat ottaneet A-tyyppin botuliinin osaksi CP-lasten kuntoutuksen tukihoidtoa. Nykyään lasten botuliinihoitoja antavat kaikki yliopistosairaalamme ja lähes

kaikki keskussairaalamme. Suomessa ja useassa Euroopan maassa sekä Kanadassa ja Australiassa A-tyyppin botuliinin virallinen käyttöaihe on yli kaksivuotiaiden lasten CP-spastisuuden aiheuttama varvaskävely, mutta epäviralliset käyttöaiheet ovat viime vuosina laajentuneet (TAULUKKO 1).

Botuliini on yksi maailman vahvimista toksineista, ja kasvavien lapsien ja nuorten hoitaminen sillä edellyttää kokonaisnäkemystä potilaiden tilanteesta sekä perehtymistä aineen vaikutusmekanismiin ja annostukseen. Lapsilla on käytetty yksinomaan kahta A-tyyppin botuliinivalmistetta: onabotulinumtoksiini A:ta ja abobotulinumtoksiini A:ta. Kolmas A-tyyppin botuliinivalmiste inkobotulinumtoksiini A on vasta kokeiluasteella. Rimabotulinumtoksiini B:n käyttö on ollut vähäistä.

Lastenneurologiset käyttöaiheet

Ala- ja yläraajan spastisuuden ja dystonian hoito. Yleisin käyttöaihe on CP-vamman tai muun keskushermostoperäisen vaurion aiheuttama spastisuus tai dystonia. CP-vammassa liikkumisen poikkeavuudet alaraajoissa ilmenevät varvaskävelynä (pohjelihasten hoito), kumarakävelynä (polvien ja lonkkien koukistajalihasten hoito) ja jalkojen saksamisena (sisäreiden lähentäjählihasten ja polvien mediaalisten koukistajien hoito). Yläraajassa CP-vamman ilmentymiä ovat kynnärnivelen koukistuminen (hauslihaksen hoito), ranteen ja sormien koukistuminen (ranteen ja sormien koukistajien hoito), kämmenessä sijaitseva peukalo (peukalon pitkän ja lyhyen koukistajan sekä peukalon lähentäjän hoito) sekä erilaiset dystoniset pakkoliikkeet (Jefferson 2004). Spastisen raajan toimintaa hankaloittavat lisäksi tahdonalaisen liikkeen säätelyn

TAULUKKO 1. Kirjallisuudessa kuvattuja botuliinin käyttöaiheita lapsilla.

Käyttöaihe
Spastisuus (esim. CP-vamma tai muu keskushermostoperäinen)
Perinnöllinen spastinen parapareesi
Yleistynyt dystonia (kohdistettu hoito tietyn tavoittein)
Erlaiset fokaalidystoniat (esim. servikaalinen, blefarospasmi)
Spastisuuteen tai dystoniaan liittyvä kipu
Jännesirtoihin ym. operatioihin liittyvä post-operatiivinen kipu
Idiopaattinen varvaskävely
Idiopaattinen synnynnäinen torticollis
Myoklonia, tic, hemifasiaalispasmi
Krooninen päivittäinen päänsärky (migreeni tai lihasjännitys)
Kampurajalka
Erb–Duchennen pareesi
Neurogeeninen rakko (esim. meningomyeloseele, ristiluun anomaliat, liekaantunut selkäydin)
Liiallinen syljen valuminen
Akalasia
Bruksismi
Essentiaalinen palataalinen vapina
Krooninen idiopaattinen ummetus
Krooninen peräaukon haavauma
Paikallinen liikahikoilu

vaikeus, lihasheikkous, tuntohäiriöt ja varsinkin yläraajan osalta opittu käyttämättömyys. Botuliinihoidon tavoitteena on lihaksen liiallisen jänteyden kohdennetulla vähentämisellä parantaa lapsen toiminnallisuutta (esim. mahdollistaa tasajalalla käveleminen ja parempi tasapaino), helpottaa esimerkiksi ortoosien pitämistä, vaippojen vaihtoa ja siirtymistilanteita tai vähentää kipua (Jefferson 2004). Botuliinihoidon perimmäinen tarkoitus on parantaa potilaan elämänlaatua.

Alaraajahoidon osalta useat satunnaistetut lumekontrolloidut ja avoimet etenevät tutkimukset ovat osoittaneet botuliinin vähentävän lihasjänteyttä, lisäävän passiivista liikerataa, vähentävän varvaskävelyä ja parantavan motoriikkaa lyhyen 1–6 kuukauden seurannan aikana (Ubhi ym. 2000, Love ym. 2001, Bjornson ym. 2007). Vaikka toistetutkaan hoidot eivät

näytä täysin estävän lihaskontraktuuran muodostumista (Tedroff ym. 2009), saattavat sarjahoitoina annetut monitasohoidot (samalla kertaa hoidetaan useamman niveltason lihaksia) sekä vähentää että myöhentää CP-lasten kirurgisten toimenpiteiden tarvetta (Molenaers ym. 2006). Reiden lähentäjien hoito vähentää spastisuutta verrattuna lumeeseen lyhyellä kolmen kuukauden aikavälillä, mutta se ei vaikuta motoriseen kehitykseen (Mall ym. 2006). Tulokset lähentäjilihasen sarjahoidon vaikutuksesta lonkan sijoiltaan menon estossa ovat vielä ristiriitaisia, mutta todennäköisesti hoito ainakin hidastaa prosessia ja mahdollistaa leikkauksen ajankohdan myöhentämisen (Graham ym. 2008, Yang ym. 2008).

Yläraajan botuliinihoidon osalta satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten tulokset 6–9 kuukauden seurannassa ovat osoittaneet lihasjänteyden vähentymisen ja hoidon turvallisuuden. Vaikutukset yläraajan aktiivisen käytön lisääntymiseen ovat olleet ristiriitaisia (Corry ym. 1997, Fehlings ym. 2000, Speth ym. 2005, Lowe ym. 2006, Russo ym. 2007). Tulosten eroavuudet johtuvat osin käytettyjen mittareiden kyvyttömyydestä mitata suoraan aktiivista käden käyttöä ja osin otoskokojen pienuudesta tai potilasmateriaalin heterogeenisuudesta (samassa tutkimuksessa lasten vamman vaikeusaste on vaihdellut lievistä vaikeaan). Parempia tuloksia aktiivisesta käden käytöstä on saatu, kun mittareina on käytetty yksilöllisiä tavoiteasetteluja (Lowe ym. 2006, Russo ym. 2007). Botuliinia käytetään myös arvioitaessa käsikirurgisesta toimenpiteestä mahdollisesti hyötyviä potilaita (Sätälä ym. 2006).

Sekä tutkimuksista että käytännön työstä saadut kokemukset ovat osoittaneet, että noin 5 % potilaista hyötyy botuliinista erittäin paljon (hyvä toiminnallinen tulos vähintään 6–12 kk:n ajaksi), 75 % kohtalaisesti (saavuttaa suurimman osan tavoitteista 6–12 kk:n ajaksi) ja 20 % joko vähän (pelkkä lihasjänteyden väheneminen alle kuuden kuukauden ajaksi) tai ei lainkaan (Boyd ym. 1999). Toiminnallisuuden parantamista tavoiteltaessa botuliinista hyötyvät eniten alle kouluikäiset lapset, joilla lihaksen spastisuus on vielä dy-

naamista ja joiden liikuntavamman ja lihasten spastisuuden vaikeusaste on korkeintaan keskimääräinen (Boyd ym. 1999). Potilaan ja perheen hyvä motivaatio hoidon jälkeiseen ortoosi- tai kipsihoitoon ja fysioterapiaan on tärkeää. Yläraajan hoidossa hyvä sormien puristusvoima alkutilanteessa ja sormien ja ranteen tahdonalainen liike ennustavat hyvää toiminnallista hoitotulosta (Fehlings ym. 2000). Liikuntavammaisten lasten varvaskävelyn pohjapistoshoidossa nilkan lievä equinusvirheasento, nilkan hyvä tahdonalainen liike ja lapsen hyvä kognitiivinen kapasiteetti korreloivat hyvään lopputulokseen eli tasajalka- tai kantakävelyn mahdollisuuteen (Sätälä ja Huhtala 2010). Hoitotyön helpottamiseksi tai kivun lievittämiseksi annetuista paikallishoidoista hyötyvät kaiken ikäiset mutta parhaiten ne, joilla lihasten spastisuus on vielä dynaamista, vaikka spastisuus olisi keskivaikkea tai vaikea. Mikäli potilaan tilaan liittyy lihaskontraktuuraa, lasta- tai kipsihoito tulee liittää mukaan (Boyd ym. 1999). Jos toivottua hoitotulosta ei botuliinin ja kipsin yhdistelmähoidoilla enää saavuteta, leikkausta, systeemistä lääkehoitoa tai näiden yhdistelmää tulee harkita.

Idiopaattinen varvaskävely. Varvaskävely on lapsilla varsin yleinen, lyhytkestoinen vaihe normaalia kävelyä opeteltaessa. Idiopaattisesta varvaskävelystä puhutaan, kun lapsi yli kahden ikävuoden jälkeen vielä kävelee päkiöillään eikä spesifistä syytä tähän ole etiologisissa selvittelyissä todettu (Autti-Rämö 1999). Tilanne lisää kompastelua ja tasapainovaikeuksia, ja lapset valittavat jalkojen kipua ja väsymistä. Kouluiässä varvastelu voi aiheuttaa kiusaamista. Pitkään jatkuessaan tilanne saattaa johtaa pohjelihaksien ja akillesjänneiden lyhentymiseen, jalkaterän ja nilkan rakenteellisiin muutoksiin, kiputiloihin ja vaikeuteen löytää sopivia kenkiä (Autti-Rämö 1999). Useimmilla lapsilla varvaskävelytaipumus vähenee itsestään kouluikää lähestyessä, mutta niiden lasten osalta, joilla taipumus on vahva, joudutaan turvautumaan erilaisiin tukeviin kenkiin, ortooseihin ja lastoihin, pohjelihasten venytyksiin, fysioterapiaan ja sarjoittaiseen kipsaamiseen. Lyhentyntä akillesjännettä saatetaan joutua pidentämään leikkauksella.

Ainoastaan kirurgisella hoidolla on tutkimusten mukaan saavutettu pitkäaikainen tulos eli varvaskävelyn loppuminen (McMulkin ym. 2006). Uusimpana konservatiivisena ja kirurgiaan verrattuna vähemmän kajoavana hoitomuotona on käytetty botuliinia. Idiopaattisen varvaskävelyn botuliinihoidosta on olemassa vasta vähän julkaistuja tutkimuksia. Niistä kaksi on 8–10 lapsen takautuvia kohorttitutkimuksia (Gormley ym. 1997, Jacks ym. 2004) ja yksi viiden lapsen etenevä kohorttitutkimus (Brunt ym. 2004). Kolmipäisen pohjelihaksen botuliinihoito yhdessä ortoosien tai kipsauksen ja fysioterapian kanssa joko vähensi selvästi varvaskävelyä tai poisti sen kokonaan 80–100 %:ssa hoitokerroista (yksi tai useampi hoitokerta). Seurannassa ainoastaan yksi lapsi kymmenen potilaan ryhmästä joutui kirurgiseen hoitoon (Jacks ym. 2004).

Lasten ortopediset käyttöaiheet

Lasten ortopedisissa leikkauksissa botuliinia voidaan käyttää tukihoidona, jolla pyritään varmistamaan ihanteellinen hoitotulos. Suurimman potilasryhmän muodostavat liikunta- ja kehitysvammaiset lapset, joille suunnitellaan erityyppisiä jännepidennyksiä tai -siirtoja tai luurakenteiden korjaustoimenpiteitä. On selvää näyttöä siitä, että noin kuukausi ennen kirurgista hoitoa annettu botuliini kohdistettuna leikattaviin lihaksiin vähentää lapsen postoperatiivista kipua (Placzek ym. 2004, Dohin ym. 2007, Lundy ym. 2009). Leikkaukseen voidaan yksilöllisesti yhdistää eri niveltasojen lihasryhmien samanaikainen botuliinihoito (ns. monitasoyhdistelmähoito). Tukirankaan kohdistuvien operaatioiden jälkeen joudutaan usein käyttämään kipsi-immobilisaatiota, joka liikunta- tai kehitysvammaisella lapsella on erityisen vaativaa. Kipsihoito voi aiheuttaa hankaliakin ihovaurioita. Botuliinihoidon yhdistämisellä leikkaukseen on voitu vähentää ihovaurioiden syntyä (Dohin ym. 2007).

Myös kumpurajalan hoidossa on kokeiltu botuliinin käyttöä tukihoidona. Sarjakipsaus-ten aikana voidaan gastrocnemiuslihaksiin ruiskuttaa botuliinia, jolloin jalkaterän virheasennon korjaaminen saattaa olla helpompaa. 2419

Tulokset ovat kuitenkin keskenään ristiriitaisia, minkä vuoksi näiden potilaiden hoitaminen botuliinilla on toistaiseksi ollut kokeiluluonteista (Alvarez ym. 2009, Cummings 2009). Raajanpidennyshoidon aikana voidaan botuliinia antaa pidennettävän raajan lihasryhmiin ja näin vähentää postoperatiivista kipua (Hamdy ym. 2009).

Lasten käsikirurgiset käyttöaiheet

Erb–Duchennen pareesi (hermojuurten C5, C6 ja C7 vaurio synnytyksessä) johtaa usein olkapään sisäkiertäjien kontraktuuraan (Duncerton 1989, Troum ym. 1993). Osittaisen pleksusvaurion jälkeen hermon kasvumatka on lyhyempi voimakkaisiin olkapään sisäkiertäjiin (m. pectoralis major, m. teres major, m. subscapularis) kuin kauempana olevaan ulkokiertäjään (m. infraspinatus). Sisäkiertäjien toiminta alkaa pääosin 2–3 kuukauden aikana mutta ulkokiertäjän usein vasta 1–1,5 vuoden iässä. Tämän lihasepätasapainon on katsottu olevan tärkeä syy olkapään sisäkiertokontraktuuraan ja siten posterioriseen subluksaatioon ja jopa olkanivelen luiseen dysplasiaan (van der Sluijs ym. 2001, Moukoko ym. 2004). Botuliinilla on mahdollista lamata vahvoja olkapään sisäkiertäjiä ja näin tasapainottaa olkaniveleen vaikuttavia lihasvoimia vaiheessa, jossa nivel on altis muovautumaan dysplastiseksi. Olkapään ulkokiertoa korjaavan toimenpiteen yhteydessä annetusta pectoralislihaksen botuliinihoidosta on saatu merkitsevä tulos, kun mittareina olivat olkapään lopullinen loitontaminen ja ulkokierto (Price ym. 2007).

Ezaki ym. (2010) yhdisti olkapään sisäkiertäjiin annetun botuliinin lastahoitoon, jolla olkapää pidettiin kuukauden ajan ulkokierrossa. Kaikukuvauksella varmistettu olkapään subluksaatio saatiin näin tukevoitettua siten, että vain kolmannes potilaista tarvitsi myöhemmässä vaiheessa lihastasapainoa korjaavan toimenpiteen. Myös muut keskukset ovat raportoineet varhaisen botuliinihoidon vähentäneen kirurgisen hoidon tarvetta.

Botuliinia on annettu Erb–Duchennen pareesista kärsiville myös tilanteessa, jossa

uudishermotus on kehittynyt samaan motoriseen hermojuureen. Tällöin samaan aikaan jännittyvät lihakset kumoavat toistensa vaikutuksen eivätkä lihakset saa aikaiseksi mielekkästä liikettä. Ojentajan lamaaminen botuliinilla mahdollistaa kyynärnivelen aktiivisen koukistuksen (Rollnik ym. 2000).

Tampereella Erb–Duchennen pareesista kärsivien potilaiden botuliinihoidot aloitettiin vuonna 2007. Kuusitoista potilasta on saanut kaikkiaan 24 hoitoksoa, ja heillä kaikilla olkapään sisäkiertäjät lamattiin hermostimulaattorin avulla annetulla botuliinipistoksella osasto-olosuhteissa. Aineiston lopullinen analyysi ei ole vielä valmis, mutta tulokset ovat samansuuntaisia Ezakin ym. (2010) kanssa.

Annokset ja ruiskutustekniikka

Lapsia hoidettaessa annokset lasketaan yksiköinä painokiloa kohden (U/kg). Pistäjän on huomioitava sekä lapsen saama kokonaisannos että kuhunkin lihakseen ruiskutetut annokset (TAULUKKO 2). Lapsien annoksista on olemassa omat suosituksensa (Graham ym. 2000, Heinen ym. 2006). Turvallinen kokonaisannos on 6–25 U/kg (korkeintaan 600 U) onabotulinumtoksiini A:ta tai 15–25 U/kg (korkeintaan 900 U) abobotulinumtoksiini A:ta hoitokertaa kohden hoidettavien lihasten lukumäärän mukaan (Heinen ym. 2006). Nämä annokset ovat suurempia kuin valmistajan ilmoittamat turvarajat. Annoksia määrittäessä on otettava huomioon hoidettavien lihasten koko, määrä, sijainti ja spastisuusaste. Niin ikään hermo-lihasliitosten sijainti lihaksessa, hoidon tavoitteet, liikuntavamman vaikeus ja edellisten botuliinihoitojen vaste vaikuttavat annokseen. Terapeuttinen vaste kestää yleensä 2–6 kuukautta. Vasta-aineiden syntymisen riskin minimoimiseksi on kahden hoitokerran väliksi suosituksissa sovittu vähintään kolme kuukautta (Graham ym. 2000).

Tavallisesti pistospaikkojen paikallistamisessa on käytetty anatomisia maamerkkejä, lihasten palpaatiota ja EMG-ohjausta, mutta varsinkin yläraajan pienten lihasten paikallistamisessa sähköstimulaatio ja kaikukuvausohjaus ovat hyvä apu. Pistoksen osumista mah-

TAULUKKO 2. Lapsilla käytetyt annosrajat lihaksittain (annokset koskevat onabotulinumtoksiini A -valmistetta).

Käyttöaihe	Hoidettava lihas	Annos U/kg
Varvaskävely	M. gastrocnemiuksen mediaalipää	1–3
	M. gastrocnemiuksen lateraalipää	1–3
	M. soleus	1–3
	M. tibialis posterior	1–2
Koukistuneet varpaat	M. flexor digitorum longus, M. flexor digitorum brevis	1–2
	M. flexor hallucis longus	1–2
Koholla oleva isovarvas	M. extensor hallucis longus	1–2
Koukistuneet polvet	M. semitendinosus	1–3
	M. semimembranosus	1–3
	M. biceps femoris	1–3
	M. gastrocnemiuksen mediaali- ja lateraalipää	3–6
Saksaus	M. adductor longus	1–4
	M. adductor brevis	1–4
	M. adductor magnus	1–4
	M. gracilis	1–2
Yliojentunut polvi	M. rectus femoris	1–3
Koukistunut lonkka	M. iliopsoas	2–4
	M. rectus femoris	1–3
Peukalo kämmenessä	M. adductor pollicis brevis	0,5–1
	M. flexor pollicis brevis	0,5–1
	M. flexor pollicis longus	0,5–1
	M. interosseus dorsalis I	0,5–1
Käsi nyrkissä	Mm. interosseus manus	0,5–1
	Mm. lumbricales manus	0,5–1
	M. flexor digitorum superficialis	1–2
	M. flexor digitorum profundus	1–2
	M. flexor pollicis longus	1–2
Koukistunut ranne	M. flexor carpi radialis	1–2
	M. flexor carpi ulnaris	1–2
Kyynärvarren pronaatio	M. pronator teres	1
	M. pronator quadratus	1
Koukistunut kyynärnivel	M. biceps brachii	2–3
	M. brachialis	2
	M. brachioradialis	1–2
Olkanivelen rajoittunut adduktio- tai sisärotaatio	M. pectoralis major	2
	M. subscapularis	1
	(M. teres major)	1
	(M. latissimus dorsi)	1–4
Olkanivelen rajoittunut ulkorotaatio	M. infraspinatus	1–2
	M. teres minor	1
	M. triceps brachii (pitkä pää)	2–3
	M. latissimus dorsi	1–4

YDINASIAI

- ▶▶ Botuliinihoidon yleisin käyttöaihe on liikuntavammaisten lasten spastisuuden aiheuttama varpailla kävely.
- ▶▶ Lasten ortopedisissa leikkauksissa ja käsikirurgiasa botuliinia voidaan käyttää tukihoidona, jolla pyritään varmistamaan ihanteellinen hoitotulos.
- ▶▶ Haittavaikutukset ovat suhteellisen harvinaisia. Isoja annoksia käytettäessä voi esiintyä ohimenevää liiallista lihasteikkoutta hoidetuissa lihaksissa.
- ▶▶ Systeemisistä haittavaikutuksista virtsainkontinenssi ja hengitystieoireet (aspiraatio ja keuhkokuume) ovat yleisimpiä.
- ▶▶ Kasvavien lasten ja nuorten hoito botuliinivalmisteilla edellyttää kokonaisnäkemystä potilaiden tilanteesta sekä perehtymistä käytettävän aineen vaikutusmekanismiin ja annostukseen.

dollisimman lähelle päätelevyalueetta on pidetty ideaalisena, mutta injisointi oikeaan lihakseen näyttää riittävän; lihaksen sisällä toksini leviää ja sitoutuu hermo-lihasliitokseen (Sätälä ym. 2005). Ruiskeiden pistäminen voi olla helpompaa, jos hoidot annetaan maskianestesiassa. Tämä vähentää myös varsinkin toistuvien monitasohoitujen antamiseen liittyvää kipua ja emotionaalista stressiä. Toisaalta suun tai nenän kautta annetun esilääkkeen, esimerkiksi midatsolaamin, aiheuttama amnesia ja rauhoittuminen riittävät useimmiten. Esilääke on myös edullisempi tapa edistää pistosten onnistumista (Sätälä ym. 2006).

Haittavaikutukset ja vasta-ainemuodostus

Botuliini voi aiheuttaa sekä paikallisia että systeemisiä haittavaikutuksia. Paikallisista haitoista yleisimpiä ovat kipu, mustelma tai lievä punoitus pistoskohdalla. Erityisesti isoja annoksia käytettäessä kohdelihaksen vierei-

setkin lihakset voivat väliaikaisesti heikentyä. Systeemisistä haittavaikutuksista virtsanpidätyskyvyn vaikeudet ja hengitystieoireet (aspiraatio ja keuhkokuume) ovat yleisimpiä. Niitä esiintyy noin prosentissa annetuista botuliinihoidoista (Naumann ym. 2006, Naidu ym. 2010). Virtsanpidätyskyky palautuu normaalksi yleensä 1–6 viikon kuluessa. Hengitystieoireiden esiintyvyys on yleisempää nielemisongelmista kärsivillä vaikeasti liikunta- tai kehitysvammaisilla lapsilla, kun käytetään isoja annoksia. Vaikeasti sairaiden lasten botuliinihoidossa on sattunut jopa yksittäisiä kuolemantapauksia. Kliininen kokemus lasten hoitamisesta botuliinilla on kuitenkin jo varsin hyvä. Käytäntö on osoittanut, että hoito on riittävän turvallista ja haittavaikutukset ovat suhteellisen harvinaisia.

Vasta-ainemuodostus voi aiheuttaa huonon hoitovasteen. Botuliinin vasta-aineita todettiin jopa 30 %:lla lapsista käytettäessä on- ja abotuliinivalmisteita (Herrmann ym. 2000), mutta osuuden arvioidaan olevan nykyisin alle prosentin luokkaa uusilla valmistemuodoilla (Naumann ym. 2006). Huono hoitovaste voi johtua muistakin syistä kuin kehittyvistä vasta-aineista. Ruiskutustekniikka saattaa olla puutteellinen, jolloin kohdelihaksiin ei ole injisoitunut lääkeainetta laisinkaan. Kohdelihakset on ehkä valittu väärin, jolloin hoidolla ei ole saavutettu toivottua tulosta. Botuliiniannos voi olla riittämätön, tai lihaskontraktuurat ovat jo niin pitkälle edenneitä, ettei botuliinilla teoriassakaan ole enää ollut mahdollista saavuttaa hyvää hoitotulosta. Käytännön työssä on syytä harkita luopumista botuliinihoidosta, mikäli kahdella viimeisellä hoitokerralla ei ole saavutettu toivottua hoitovastetta. Mikäli botuliinihoito kuitenkin olisi edelleen paras vaihtoehto, voidaan tutkia tarkemmin mahdollinen vasta-ainemuodostus.

Lopuksi

Botuliinihoito on ainoastaan osa lastenneurologista hoitoa ja kuntoutusta. Se vaatii moniammatillista tiimityötä, jossa myös muiden työntekijöiden – erityisesti toiminta- ja fysioterapeutin sekä sairaanhoitajan – työpanos on

oleellisen tärkeä. Hoitojen toteutus kannattaa keskittää yhdelle tai kahdelle lapsen seurannan kokonaisuudesta vastaavalle lastenneurologille ja hoitotiimille. Botuliini on erittäin tehokas aine, jonka ominaisuuksien, käytön ja vaikuttavuuden arvioinnin oppiminen vie aikaa. Suomessa, kuten Pohjoismaissa yleensä,

lasten botuliinihoidot antaa tavallisesti lastenneurologi mutta joissakin Euroopan maissa lastenortopedi. Botuliinin käyttö tukihoitona lasten ortopedisten ja käsikirurgisten leikkausten yhteydessä on lisääntynyt. Sen vuoksi lastenkirurgien ja käsikirurgien mukanaolo tiimissä onkin erittäin toivottavaa. ■

HELI SÄTILÄ, LT, lastenneurologian erikoislääkäri, ylilääkäri, konsultoiva lastenneurologi
Kanta-Hämeen keskussairaalan lastenneurologinen yksikkö
TAYS:n lastenneurologinen yksikkö

VESA VÄHÄSARJA, LT, lastenkirurgian erikoislääkäri, lasten ja nuorten ortopedian ja traumatologian erityispätevyys, konsultoiva lastenortopedi

PASI PAAVILAINEN, käsikirurgian erikoislääkäri
TAYS, kirurgian klinikka

SIDONNAISUUDET

Heli Sätilä: Asiantuntijapalkkio (Allergan), luentopalkkio (Allergan, Janssen-Cilag), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Allergan)
Vesa Vähäsarja: koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Allergan)
Pasi Paavilainen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Alvarez CM, De Vera MA, Chhina H, Williams L, Durlacher K, Kaga S. The use on botulinum type A toxin in the treatment of idiopathic clubfoot: 5-year follow-up. *J Pediatr Orthop* 2009;29:570–5.
- Autti-Rämö I. Varvaskävely – ohimenevä kehityksen vaihe vai osa oirekokonaisuutta? *Suom Lääkäril* 1999;54:335–40.
- Bjornson K, Hays R, Graubert C, ym. Botulinum toxin for spasticity with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics* 2007;120:49–58.
- Boyd RN, Graham JEA, Natrass GR, Graham HK. Medium term response characterisation and risk factor analysis of botulinum toxin type A in the management of spasticity in children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999;6 Suppl 4:37–45.
- Brunt D, Woo R, Kim HD, Ko MS, Senesac C, Li S. Effect of botulinum toxin type A on gait of children who are idiopathic toe-walkers. *J Surg Orthop Adv* 2004;13:149–55.
- Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:185–93.
- 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.
- Cummings RJ. The effectiveness of botulinum A toxin as an adjunct to the treatment of clubfeet by the Ponseti method: a randomized, double blind,

placebo controlled study. *J Pediatr Orthop* 2009;29:564–9.

- Dohin B, Garin C, Vanhems P, Kohler R. Botulinum toxin for postoperative care after limb surgery in cerebral palsy children. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2007;93:674–81.
- Dunkerton MC. Posterior dislocation of the shoulder associated with obstetric brachial plexus palsy. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:764–6.
- Ezaki M, Malungpaishrope K, Harrison RJ, ym. Onabotulinum toxinA injection as an adjunct in the treatment of posterior shoulder subluxation in neonatal brachial plexus palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92:2171–7.
- Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 2000;137:331–7.
- Gormley ME, Herring GM, Gaebler-Spira DJ. The use of botulinum toxin in children: a retrospective study of adverse reactions and treatment of idiopathic toe-walking. *Eur J Neurol* 1997;4 Suppl 2:527–530.
- Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, ym. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000;11:67–79.
- Graham HK, Boyd R, Carlin JB, ym. Does Botulinum toxin A combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and hips at risk? A randomized controlled study. *J Bone*

Joint Surg Am 2008;90:23–33.

- Hamdy RC, Montpetit K, Raney EM, ym. Botulinum toxin type A injecton in alleviating postoperative pain and improving quality of life in lower extremity limb lengthening and deformity correction: a pilot study. *J Pediatr Orthop* 2009;29:427–34.
- Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, ym. European consensus table 2006 on Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paed Neurol* 2006;10:215–25.
- Herrmann J, Mall V, Bigalke H, Geth K, Korinthenberg R, Heinen F. Secondary non-response due to development of neutralizing antibodies to Botulinum Toxin A during treatment of children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 2000; 31:333–4.
- Jacks LK, Michels DM, Smith BP, Koman LA, Shilt J. Clinical usefulness of botulinum toxin in the lower extremity. *Foot Ankle Clin N Am* 2004;9:339–48.
- Jefferson RJ. Botulinum toxin in the management of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:491–9.
- Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993;13:489–95.
- Lowe K, Novak I, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized Botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:170–5.
- Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price

CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001;8 Suppl 5:50–8.

- Lundy CT, Doherty GM, Fairhurst CB. Botulinum toxin type A injections can be an effective treatment for pain in children with hip spasms and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:705–10.
- Mall V, Heinen F, Siebel A, ym. Treatment of adductor spasticity with btx-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:10–3.
- McMullin ML, Baird GO, Caskey PM, Ferguson RL. Comprehensive outcomes of surgically treated idiopathic toe walkers. *J Pediatr Orthop* 2006;26:606–11.
- Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg* 2006;88:161–70.
- Moukoko D, Ezaki M, Wilkes D, Carter P. Posterior shoulder dislocation in infants with neonatal brachial plexus palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:787–93.
- Naidu K, Smith K, Sheedy M, Adair B, Yu X, Graham HK. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:139–44.
- Naumann M, Albanese A, Heinen F, Molenaers G, Relja M. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur J Neurol* 2006;13:35–40.
- Placzek R, Schöling M, Gessler M, Jerosch J. Botulinum toxin A in orthopedic pain therapy. *Schmerz* 2004;18:498–505.
- Price AE, Ditaranto P, Yaylali I, Tidwell MA, Grossman JA. Botulinum toxin type A as an adjunct to the surgical treatment of the medial rotation deformity of the shoulder in birth injuries of the brachial plexus. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:327–9.
- Rollnik JD, Hierner R, Schubert M, ym. Botulinum toxin treatment of cocontractions after birth-related brachial plexus lesions. *Neurology* 2000;55:112–4.
- Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E. Upper-limb Botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;119:e1149–e58.
- Speth LA, Leffers P, Janssen-Potten YJ, Vles JS. Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:468–73.
- Sätälä H, Huhtala H. Botulinum toxin type A injections for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: A secondary analysis of factors predictive of favorable response. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89:865–72.
- Sätälä H, Iisalo T, Pietikäinen T, ym. 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.
- Sätälä H, Kotamäki A, Koivikko M, Autti-Rämö I. Upper limb function after Botulinum toxin A treatment in cerebral palsy: Two years follow-up of six cases. *Pediatric Rehabilitation* 2006;9:247–58.
- Tedroff K, Granath F, Forssberg H, Haglund-Akerlind Y. Long-term effects of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:120–7.
- Troum S, Floyd WE, Waters PM. Posterior dislocation of the humeral head in infancy associated with obstetrical paralysis. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1370–5.
- Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Roussounis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000;83:481–7.
- van der Sluijs JA, van Ouwkerk WJ, de Gast A, Wuisman PI, Nollet F, Manoliu RA. Deformities of the shoulder in infants younger than 12 months with an obstetric lesion of the brachial plexus. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:551–5.
- Yang EJ, Rha D, Kim HW, Park ES. Comparison of botulinum toxin type A injection and soft-tissue surgery to treat hip subluxation in children with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:2108–13.

Summary

Botulinum toxin treatment in children

Botulinum toxin type A treatments in children were started nearly 20 years ago. The first and still most common indication is spastic equinus gait in cerebral palsy, but other indications have emerged, such as idiopathic toe-walking, peri- and post-operative pain, drooling and idiopathic congenital torticollis. The official indication for botulinum toxin treatment is spastic equinus gait in children over 2 years of age. Botulinum toxin is known as the most potent toxin. However, it has proved to be safe and well tolerated among paediatric patients. Adverse events are infrequent, mostly bruising and limited, temporary muscle weakness. With higher doses the risk for generalized adverse events increases.