

Projektledning inom Metodrådet

Kristina Tedroff, ansvarig, överläkare, docent, barnneurolog, medicinsk rådgivare,
kristina.tedroff@sll.se

Johan Thor, överläkare, docent, medicinsk rådgivare,
johan.thor@sll.se

Christina Lindberg, informationsspecialist, Metodrådet

Maria Kinderås, hälsoekonom, Metodrådet

Metodrådet Stockholm–Gotland

Enheten Kunskapsstyrning och -stöd

Somatisk specialistvård, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen

Region Stockholm

Webbplats: <http://vardgivarguiden.se/hta>

Projektledning och medverkande

Frågan ställdes av

Frågan ställdes till Metodrådet av *Kristina Löwing*, Med. dr, specialistsjukgymnast, Patientgruppsansvarig cerebral pares, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Medverkande i HTA-gruppen

Kristina Löwing, Med. dr, specialistsjukgymnast, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Olle Bjerin, Barn- och ungdomsneurolog, biträdande överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Göran Lind, Med. dr, Neurokirurg, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Granskare

Ulrika Sandvik, Med. dr, neurokirurg, biträdande överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Metodrådets projektledning

Kristina Tedroff, ansvarig, överläkare, docent, barnneurolog, medicinsk rådgivare, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen,
kristina.tedroff@sll.se

Johan Thor, överläkare, docent, medicinsk rådgivare, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen,
johan.thor@sll.se

Christina Lindberg, informationsspecialist, Södersjukhuset AB

Maria Kinderås, hälsoekonom, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen

Jävsdeklaration

Göran Lind har 2014 och 2015 föreläst om DBS respektive behandling vid spasticitet och dystoni. Han har då erhållit kursledar- och föredragshållararvode från Medtronic AB, Saint Jude Medical respektive Ipsen. Dessa uppdrag bedöms av Metodrådet inte utgöra grund för jäv. Några intressekonflikter har inte uppgivits av övriga projektgruppsdeltagare eller extern granskare.

Adress

Region Stockholm
Enheten för kunskapsstyrning och -stöd
Metodrådet Stockholm-Gotland
Box 17533
112 18 Stockholm

Health Technology Assessment, HTA

HTA är en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:

- effekten i form av patientnytta och risker,
- etiska aspekter,
- organisatoriska aspekter,
- kostnader och kostnadseffektivitet.

Metodrådet Region Stockholm – Gotland använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://gradeworkinggroup.org/>) för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer.

	GRADE	
◆ Starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕⊕	Det är mycket osannolikt att ytterligare forskning kommer att ändra nuvarande estimat av metodens effekt
◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag	⊕⊕⊕	Det är sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Begränsat vetenskapligt underlag	⊕⊕	Det är mycket sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effekt estimat
◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag	⊕	Alla estimat av effekterna är mycket osäkra

Enligt SBU kan man tolka evidensstyrkan enligt följande:

GRADE ⊕⊕⊕⊕ och GRADE ⊕⊕⊕ innebär att det vetenskapliga underlaget är gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas under förutsättning att den ekonomiska, etiska och sociala analysen ger stöd för metoden,

GRADE ⊕⊕ kan motivera att metoden används under förutsättning att den uppfyller andra krav på acceptabel balans mellan risk och nytta, kostnadseffektivitet och är etiskt acceptabel,

GRADE ⊕ indikerar behov av mer forskning.

HTA-rapporten ger inga råd utan är ett underlag för beslutsfattande.

Sammanfattning

Ställd fråga

Är Deep Brain Stimulation (DBS) en effektiv metod för barn med dyskinetisk CP och motoriska problem?

Utvärderingen har gjorts efter förfrågan från specialistsjukgymnast och patientgruppsansvarig (PGA) för cerebral pares vid Karolinska Universitetssjukhuset, Kristina Löwing.

En informationsspecialist utförde en systematisk litteratursökning till och med den 18 april 2019. Sammanlagt identifierades 240 artiklar (se Appendix 1). Efter bedömning av relevans granskades 5 publikationer i fulltext av HTA-gruppen: tre översiktsartiklar, varav en med ansats till meta-analys, publicerade efter 2013 och två nya observationella fallserier (med 18 respektive 22 patienter med CP) publicerade 2019.

Några originalstudier som inkluderats i de granskade översiktsartiklarna återfinns i flera av dem. Vidare rapporteras samma individer i flera publikationer, inklusive i de två observationella fallserierna från 2019. Antalet unika individer med dyskinetisk CP som behandlats med DBS och som redovisats vetenskapligt går därför inte enkelt att ange men torde inte överstiga 140 individer sedan år 2000.

En av översiktsartiklarna anges vara systematisk och har därför bedömts enligt granskningsmallen AMSTAR men uppfyller inte grundläggande kvalitetskrav med avseende på frågeställningen (1). Denna konkluderar att DBS kan prövas för patienter som har svåra och uttalade problem men att det saknas evidens för att DBS skulle förbättra motorisk funktion, minska smärta eller underlätta vård och skötsel vid dyskinetisk CP (1). För de båda narrativa översiktsartiklarna (2, 3) finns också metodologiska brister som begränsar möjligheterna att dra säkra vetenskapliga slutsatser.

De två inkluderade observationsstudierna evidensgraderades enligt GRADE. Båda studier gav ett otillräckligt vetenskapligt underlag med hög risk för snedvridning (bias), GRADE \oplus (4, 5). Den observationella studie med mest robust metodik av Tustin och medarbetare sammanfattar att man ej såg förbättringar i grad av dystoni efter DBS och studien poängterade att noggrann information om detta behöver ges då DBS övervägs till barn och unga med dykinetisk CP (5).

Slutsatser

Svaret på frågan om DBS är en effektiv metod vid behandling av dyskinetisk CP kan inte besvaras, besvaras, och det föreligger därmed en kunskapslucka. Kvaliteten på både de ingående översiktsartiklarna och de nyare originalartiklarna är genomgående låg till mycket låg trots 20 års klinisk erfarenhet vid vissa centra. Det vetenskapliga underlaget är därmed inte tillräckligt för att avgöra om metoden är lämplig på denna indikation inom Region Stockholm-Gotland. Vid indikationen dyskinetisk CP bör man därför inte använda DBS om inte ny vetenskap med högre grad av evidens publiceras.

Bakgrund

Cerebral pares (CP) är den vanligaste anledningen till att barn och unga i den högt industrialiserade delen av världen har en motorisk funktionsnedsättning. Cerebral pares beror på en påverkan eller skada på den växande hjärnan och definieras som att

ha inträffat någon gång mellan fosterlivet och upp till 2 års ålder. Prevalensen har varit relativt stabil sedan 1950-talet: 2–2,5 barn/1000 födda i Sverige får CP.

Uppskattningsvis får cirka 300 barn födda i Sverige/år en diagnos; uppskattningsvis lever cirka 20 000 individer i Sverige med CP. Flera undergrupper finns, inklusive den dyskinetiska formen, där den motoriska påverkan förenklat utmärks av ofrivilliga rörelser (dyskinesi eller choreoatetos) och dystoni (perioder med ofrivilligt ökad muskelspänning). Cirka 10% av alla individer med CP har den dyskinetiska formen. Vid dyskinetisk CP är ofta den motoriska påverkan större än vid till exempel spastisk eller ataktisk form. Detta innebär också att tal och sväljmotorik oftast är påverkade. De flesta med dyskinetisk CP har därför en mycket begränsad, eller avsaknad av, verbal kommunikation. Dystoni, ett vanligt symptom vid den dyskinetiska formen, är smärtsamt och förhindrar viljemässiga rörelser. Effektiv behandling saknas idag såväl specifikt vid dystoni som mer allmänt vid dyskinetisk CP. Vid vissa andra former av ärftlig eller genetisk dystoni som inte hänger samman med CP har man däremot dokumenterat en god behandlingseffekt av den neurokirurgiska behandlingsmetoden djup hjärnstimulering eller DBS (för Deep Brain Stimulation) (6).

DBS har varit godkänt, bl.a. av den amerikanska myndigheten FDA, för användande vid en del motorikstörningar sedan ett tjugotal år. Exempelvis har metoden visat sig effektivt förbättra motoriska symptom med överrörlighet vid Parkinsons sjukdom, skakningar vid essentiell tremor och en del specifika s.k. DYT dystonier, bl.a. DYT-1.

Den neurokirurgiska metoden innebär att (oftast) 2 elektroder förs ner i hjärnans basala ganglier, vid dystoni i globus pallidus interna, under noggrann neuro-fysiologisk övervakning. Från elektroderna tunnuleras sedan kablar till en stimulator som placeras under huden på bröstkorgsväggen. Via en extern programmerare kan sedan stimulatorn styras och strömstyrka och frekvens i elektroderna justeras.

Vanligen vårdas patienten inneliggande på neurokirurgisk avdelning under 3–5 dagar i samband med en DBS-operation. Postoperativt följs patienten tätare första året, vid dystoni oftast var till varannan månad för justering av sin DBS. Efter det första året sker i regel uppföljningsbesök var 3–6:e månad vid såväl neurokirurgisk som neurologisk eller barnneurologisk mottagning.

Sedan 2000 har drygt 20 fallstudier med mellan 1 och som mest 22 deltagare med dyskinetisk CP publicerats. Majoriteten av studierna inkluderar 5 eller färre patienter och 11 inkluderar endast 1 patient/publikation.

Utvärderingens fråga har breddats till att inkludera alla individer med dyskinetisk CP och därefter specificerats i ett PICO:

P=Patients, I= Intervention, C=Control, O=Outcome.

PICO 1

Patient/population

Personer med dyskinetisk cerebral pares (CP)

Intervention

Deep brain stimulation (DBS)

Kontroll

Konventionell behandling: baklofen, i pump eller per oralt, och annan läkemedelsbehandling

Outcome

Burk-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS)
– movement (0-120 p; 0 is no dystonia) & disability (0-30 p; 0 is no disability)
BFMDRS-M och BFMDRS-D
Hälsorelaterad livskvalitet
Goal Attainment Scale (individuella mål med behandlingen)
Komplikationer

HTA-processen

En HTA-grupp utsågs med externa experter, en barnsjukgymnast, en barn-neurolog samt en neurokirurg, samtliga kliniskt välmeriterade. Från Metodrådet deltog i HTA-gruppen två vetenskapligt meriterade överläkare, varav en barn- och ungdomsneurolog, samt en informationsspecialist och en hälsoekonom.

Systematiska litteratursökningar gjordes av en informationsspecialist rörande PICO:t i januari och april 2019. Sökningarna gjordes i databaserna PubMed, Cochrane Library, Web of Science, samt Centre for Reviews and Disseminations. Enbart artiklar i referegranskade tidskrifter inkluderades. Sammanlagt identifierades 240 artiklar som bedömdes med avseende på publikationsform, innehåll och språk; inga ytterligare artiklar identifierades via referenslistor (se flödesschema). I databasen ClinicalTrials.gov identifierades en pågående tysk multicenterstudie där kontakt etablerades med ansvarig prövare (PI). Fem (5) artiklar granskades i fulltext av HTA-gruppen (se Appendix 2 och 3 för inkluderade och exkluderade artiklar), däribland en systematisk översikt publicerad 2018(1).

HTA-gruppen har träffats vid tre tillfällen. Kvalitetsgranskning har gjorts enligt SBUs mallar(7). En preliminär rapport har tagits fram och slutsatser har diskuterats vid möten mellan Metodrådet och HTA-gruppen. Rapporten har bedömts av en oberoende granskare.

Kvalitetsbedömning och evidensgradering

Två originalstudier, båda fallserier (4, 5), och tre översikter, (1-3), inkluderades. En av översiktsartiklarna, angav inkorrekt att man utfört en metaanalys (2). Med stöd av SBU:s mallar bedömdes artiklarnas relevans och kvalitet. De två nyare fallserie-studierna evidensgraderades enligt GRADE (<http://gradeworkinggroup.org/>).

Ingen av de granskade översiktsartiklarna, inte heller den systematiska hade bedömt risken för snedvridning (bias) hos de inkluderade studierna vilket avsevärt reducerat tillförlitligheten.

Appendix 2 och 3

De inkluderade fallstudierna utfördes i Storbritannien respektive Sydkorea medan översiktsartiklarnas huvudförfattare är hemmahörande i Kanada, Tyskland och Italien.

I fallstudierna redovisas barn, ålder vid kirurgi 10 år 8 månader (5), respektive vuxna, ålder vid kirurgi 29 år 4 månader (4). De två nyare översiktsartiklarna inkluderade patienter av alla ålderskategorier, barn och vuxna (1, 3).

Samtliga inkluderade studier är retrospektiva fallstudier eller fallserier. Uppföljningstiden varierade i de bedömda artiklarna, från ett par månader till mer än 5 år i en studie inkluderad i en översiktsartikel (3).

För utfallsmåtten BFMDRS-M och BFMDRS-D anger Koy och medarbetare att de utfört en meta-analys i sin översiktsartikel men de har bl.a. inte tagit hänsyn till spridningsmått eller storleken av de ingående studierna. HTA-gruppen bedömer därför att studiedesignen inte motsvarar denna statistiska metodologi. Men inte heller studiedesign för pooled analysis uppfylls (som förutsätter att ingående studier har samma uppföljningsintervaller och studiedesign).

Vidare har man för varje inkluderad artikel använt sig av sammanvägd procentuell skillnad före och efter kirurgi per grupp patienter. Metoden som är missvisande innebär bland annat att en mindre påverkad patient som förbättras 10 skalsteg eller 50% från 20 till 10 poäng uppvisar en högre procentuell förbättring i den sammanvägda analysen än en patient som går från 100 till 60 poäng, trots att den förra hade en lägre grad av klinisk förbättring/betydelse. Majoriteten av de ingående studierna inkluderar 1 patient och har varierande uppföljningstid (6–24 månader). I en ingående studie med totalt 10 patienter erhöll dessutom 6 patienter en ytterligare neurokirurgisk stereotaktisk intervention (2). I Koy et al. redovisas heterogena utfallsmått vad avser livskvalitet i 4 av 20 inkluderade studier medan 16 studier inte utvärderade livskvalitet.

Översiktsartikeln av Elia och medarbetare redovisar för varje ingående studie genomsnittlig förändring i BFMDRS-M och BFMDRS-D i ett stapeldiagram där hänsyn inte tas till studiestorlek, baslinjevärde, uppföljningstid, patientålder eller andra viktiga faktorer. Man anger vidare ett medelvärde men det saknas information om hur detta beräknats (ingen statistisk information finns i denna artikel) således kan man inte bedöma om medelvärdet viktats med avseende på patientstorleken hos de ingående studierna eller om varje studie ges lika stor betydelse. Det sammanvägda resultatet blir därför svårbedömt (3).

I den senaste översiktsartikeln redovisas inte utfallsmåtten BFMDRS-M eller BFMDRS-D närmare (1). Studien använder också en egen typ av klassificering (inte evidensgradering) som ej tar hänsyn till bias. Man utgår från riktlinjer framtagna av

American Academy for Neurology och i denna specifika artikel innebär klassificering III att en studie som kan vara retrospektiv eller prospektiv har objektiva utfallsmått (1). För utfallsmåtten smärtreduktion och förbättrad komfort anger man motstridiga studieresultat. Man anger att fyra studier utvärderat smärta, 2 klass III redovisade positiv effekt av DBS på smärta medan 2 andra klass III studier inte såg någon effekt.

Anmärkningsvärt är att trots betydande metodologiska brister, heterogena data och i flera fall negativt utfall är 4/5 i denna rapport inkluderade studier (samtliga utom den brittiska fallserien) positiva till interventionen och menar att den kan rekommenderas för en andel av patienterna, även om man också oftast förordar fortsatt prospektiv forskning(1-4).

Ekonomi och hälsoekonomi

Då den vetenskapliga litteraturen ej påvisat någon mätbar skillnad i effekt mellan DBS och konventionell behandling (Baklofen i pump/per oralt och annan läkemedelsbehandling) finns det inget underlag eller relevans för en hälso-ekonomisk analys. I stället har DBS utvärderats genom en kostnadsberäkning. Då det i dagsläget ej utförs DBS-behandling på personer med dyskinetisk CP används istället ett jämförbart kostnadsunderlag som är baserat på KPP (kostnad per patient) från en DBS-behandling av en individ med Parkinsons sjukdom. Denna kostnadsberäkning är konservativt beräknad och tar ej hänsyn till ev. kostnad för reoperationer p.g.a. batteribyte, skador på kablagen, barns tillväxt eller eventuella komplikationer (blödningsrisk och infektionsrisk).

Vårdhändelse	Kostnad (SEK)
Blodcentral klinisk immunologi/transfusionsmedicin	530
Neuro, slutenvård (läkemedel, material, hyror, lön)	56 116
Neuro, anestesi	30 961
Neuro, operation	43 728
Neuro, implantat	266 534
Pre- och postoperativ vård	6 046
Neuro, mottagning, uppföljning (14 återbesök på 2 år)	60 970
Totalt	464 885

Tabell: KPP från en DBS-behandling av vuxen person, 5 vård dagar augusti 2019. DRG-kod: Inläggning av intrakraniell och vagal nervstimuleringsutrustning. Huvuddiagnos G209 Parkinsons sjukdom. Operation/åtgärd AAG20 samt XAW99 [Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna]. Neuro uppföljning KPP från DBS-uppföljning (4355 sek/återbesök), [Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna].

Organisatoriska aspekter

I Region Stockholm-Gotland sker all planerad neurokirurgisk operation vid den Neurokirurgiska verksamheten, Tema Hjärta Kärl och Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset. Samtliga patienter som erhåller DBS-behandling (för annan indikation) följs också kliniskt på den neurokirurgiska öppenvårdsmottagningen för implantatjustering. Från sjukvårdsregion Stockholm-Gotland bedöms ca 10 barn årligen med dyskinetisk CP specifikt med avseende på neurokirurgisk intervention vid den multiprofessionella tonusmottagningen. För ett mindre antal har specifikt DBS varit aktuellt men inga patienter med dyskinetisk CP har idag opererats med DBS i Stockholm främst p.g.a. det bristande vetenskapliga underlaget talande för behandlingen vid CP.

Pågående studier

I ClinicalTrials.gov finns en registrerad prospektiv multicenterstudie som pågått sedan 2014. Studieansvarig har vid mailkontakt meddelat att den försenade studien stängt rekrytering våren 2019 med 16 av planerat 20 inkluderade patienter, dataanalys som bl.a. inkluderar livskvalitetsaspekter beräknas påbörjas våren 2020.

Vidare finns i The Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), en studie om effekten av DBS på livskvalitet hos individer med dykinetisk CP. Studien registrerades 2010 och har ej uppdaterats sedan 2012. Principal Investigator har kontaktats vid flera tillfällen men svar har ej erhållits.

Etiska aspekter

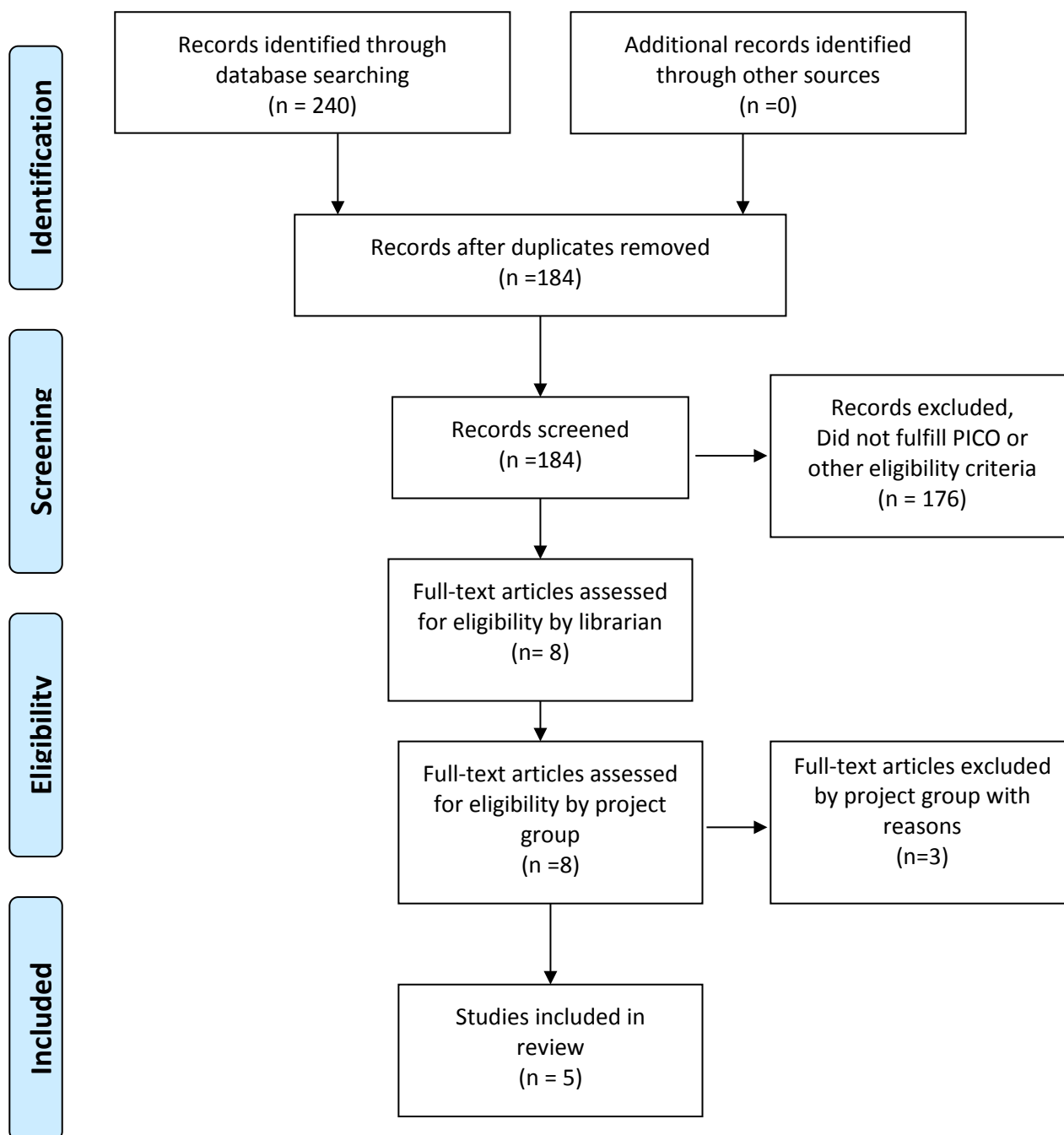
Dyskinetisk CP är en mycket svår funktionsnedsättning som oftast innebär ett omfattande livslångt hjälpbehov, påtagliga smärtor och ett kontinuerligt behov av specialiserad vård. Effektiv behandling saknas för de allra flesta. Det är viktigt att inte i denna svåra situation, vare sig för den enskilde patienten, anhöriga eller för sjukvården, gripa efter obeprovade metoder som innebär invasiva ingrepp i hjärnan, täta uppföljningsbesök och höga kostnader utan att man kunnat visa möjlighet till förbättring. Begränsade resurser bör istället användas för åtgärder med påvisad nytta.

Referenser

1. Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelman K, Lin JP, Macintosh A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(4):356-66.
2. Koy A, Hellmich M, Pauls KA, Marks W, Lin JP, Fricke O, et al. Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: a meta-analysis. *Mov Disord.* 2013;28(5):647-54.
3. Elia AE, Bagella CF, Ferre F, Zorzi G, Calandrella D, Romito LM. Deep brain stimulation for dystonia due to cerebral palsy: A review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(2):308-15.
4. Kim JH, Jung NY, Chang WS, Jung HH, Cho SR, Chang JW. Intrathecal Baclofen Pump Versus Globus Pallidus Interna Deep Brain Stimulation in Adult Patients with Severe Cerebral Palsy. *World Neurosurg.* 2019;126:e550-e6.
5. Tustin K, Elze MC, Lumsden DE, Gimeno H, Kaminska M, Lin JP. Gross motor function outcomes following deep brain stimulation for childhood-onset dystonia: A descriptive report. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(3):473-83.
6. Vår metod <https://www.sbu.se/sv/var-metod/>: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, SBU; 2019 [updated 2019-01-07].

Appendix 1

PRISMA Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.

Appendix 2 - Inkluderade studier

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall/drop-outs	Resultat	Kommentar	Studiekvalite
Koy A et al. 2013	En systematiskt review. Tjugo studier är inkluderade men mkt små patientgrupper. 11 studier N=1. Totalt inkluderas data från 68 patienter. Medianuppföljningstiden är 12 mån. Utvärdering med BFMDs-M och BFMDs-D	Huvudutfalls mått är Burke Fann Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) motor och disability. Negligerbar/mycket svag korrelation (r= -0,252, redovisas som signifikant mellan före och efter resultat för motorikdelen av BFMDRS.	Väldigt små studier. Följer endast de patienter som man kunnat utvärdera. Patienter som haft procedurrelaterade problem tex kateterbrott, borttagande av DBS eller byte av device inkluderas inte vilket ger ytterligare bias. Bias dock inte redovisat för de ingående studierna. Inte en egentlig metanalys av data vilket anges i titel. Varierade uppföljningstider. Många patienter har enbart ett postoperativt värde.	Lägsta möjliga
Elia et al 2018	Narrativ review. Tretton inkluderade studier. Vissa patienter inkluderas i flera studier. Det totala antalet inkluderade patienter är 119 men kan vara lägre. Utvärdering med BFMDs-M och BFMDs-D	Sannolikt högre risk för komplikationer i pediatrik än vuxen population. Man rekommenderar prospektiva studier med definierade uppföljningsintervall. Ingen rekommendation kan ges	Oklar sökstrategi-enbart en databas sannolikt. Många inkluderade studier har exkluderat patienter som avbrutit DBS behandling pga bristande eller dålig effekt. Bias ej utvärderat för ingående studier. Statistisk metod saknas. Det förefaller som att alla studier ges samma vikt oberoende av antal inkluderade studier/projekt	Lägsta möjliga Evidens-gradering saknas
Fehlings et al 2018	Systematisk review av flera olika interventioner för att motverka dyskinetisk CP. I delen som berör DBS har man inkluderat 13 studier. Tio av dessa studier är inkluderade också i Elia et al.	Kunskapslucka redovisas för; förbättrad funktion, minskad smärta och förenklad skötsel. 6/12 studier anger viss minskning av dystoni medan 4/12 inte visar detta. Man sammanfattar att mycket låg evidens finns för minskad mängd	Man utgår från American Academy for Neurologys guidelines för systematisk review. Utvärdering av bias ingår inte. 4 nivåer finns av evidens där U= otillräckliga mängd information, kunskapslucka	Utvärderad med AMSTAR. 3 frågor besvaras med nej. Låg Studiekvalité

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall/drop-outs	Resultat	Kommentar	Studiekvalite
	Utvärdering med BFMD-M och BFMD-D. Samt till viss del smärta och livskavlitet (få studier)	dystoni när den utvärderats med BFMD.		
Tustin et al 2019 Tustin et al 2019 forts.	<p>Observationell retrospektiv studie där flera olika medicinska tillstånd som behandlats med DBS utvärderats.</p> <p>Totalt rapporterar man ett urval på 131 patienter men enbart 60 inkluderas i studien. Man har valt att exkludera alla patienter som fått avbryta behandlingen av varierande anledning</p> <p>I gruppen "Acquired dystonia" ung förvärvad dystoni inkluderas totalt 20 patienter varav 19 patienter m CP</p> <p>Utvärdering med BFMD-M och GMFM (CP utvärderingsmetod)</p>	<p>Resultat redovisas bl.a. med spagettiplots, där varje patient har ett eget trajektori. Dessa visar mycket låga icke signifikanta korrelationer för såväl BFMD-M och GMFM där visuellt påvisbara förändringar saknas. Ingen behandlingseffekt kan påvisas.</p>	<p>Man påpekar att patientgruppen är mycket heterogen och föreslår framtida studiedesign med N=1 eller single subject study design.</p>	<p>Utvärderad enligt GRADE för observationella studier.</p> <p>Studiekvalite=låg med hög risk för bias</p>
Kim et al 2019	<p>Retrospektiv fall kontroll studie där DBS och Intratekal baklofenpumpsbehandling (ITB) utvärderas.</p> <p>12 pat DBS o 10 pat ITB</p> <p>Utvärderas med; BFDRS</p> <p>Livskvalitet med SF-36</p>	<p>För SF-36 anger man oerhört höga värden för en rad domäner (höga värden lika med bättre än normen) Värdena är så höga att allvarlig felklassificering måste misstänkas.</p> <p>Man redovisat sänkt total score av BFMDRS för båda behandlingsgrupper.</p>	<p>Betydande risk för Bias, bland annat så anges att flera patienter som fått DBS har spastisk typ av CP. En diagnos där man inte förväntar sig en behandlingseffekt (?).</p> <p>Tabeller och resultat svårtolkade.</p>	<p>Utvärderad enligt GRADE för observationella studier.</p> <p>Studiekvalite=låg med hög risk för bias</p>

Appendix 3 - Exkluderade studier

Referens	Studiedesign	Anledning för exklusion
Buizer AM et al 2018	Systematisk review	Annan intervention, ITB utvärderas. Flera olika indikationer behandlas förutom dyskinetisk CP.
Van den Heuvel et al 2016	Systematisk review	Många olika indikationer och interventioner inkluderas. Data specifik för DBS och dyskinetisk CP kan inte isoleras/utvärderas specifikt.

Appendix 4 - Sökning

PubMed via NLM 20190418		
	Search terms	Items found
1	"Cerebral Palsy"[ti/ab] OR CP[ti/ab] OR "Cerebral Palsies" [ti/ab] OR "Cerebral Palsy"[Mesh]	70 397
2	"Deep Brain Stimulations" [ti/ab] OR "Deep Brain Stimulation" [ti/ab] OR DBS[ti/ab] OR "Deep Brain Stimulation"[MeSH]	12 932
3	1 AND 2	81
Final	3 AND English, Swedish	79

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[ti/ab] = Term found in title and/or abstract

* = Truncation

"" = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library (Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials) via Wiley 20190418		
	Search terms (fritextsökning)	Items found
1	"Cerebral Palsy" OR CP OR "Cerebral Palsies"	13 191
1	"Deep Brain Stimulations" OR "Deep Brain Stimulation" OR DBS	1 318
3	1 AND 2	16
Final	3 AND Cochrane Reviews, Cochrane Protocols and Trials	16

"" = Citation Marks; searches for an exact phrase

Web of Science, Science Citation Index, SCI 20190418		
	Search terms	Items found
1	TS=("Cerebral Palsy" OR CP OR "Cerebral Palsies")	124 050
2	TS=(Deep Brain Stimulations" OR "Deep Brain Stimulation" OR DBS)	21 290
3	1 AND 2	175
Final	3 AND English, article, review	145

TS = Topic

"" = Citation Marks; searches for an exact phrase

Centre for Reviews and Dissemination, University of York (HTA, DARE, EED) 20190531		
	Search terms	Items found
1	"cerebral palsy" AND "Deep Brain Stimulation"	0
Final	1 AND English	0

"" = Citation Marks; searches for an exact phrase

HTA = Health Technology Assessments

DARE = Database of Abstracts of Review of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations Database

Totalt antal träffar: 240

Efter borttag av dubletter: 184

Registered Clinical Trials

- **Deep Brain Stimulation for Cerebral Palsy.** (Australien)
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000385044>
- **Effect of DBS on Quality of Life in Dyskinetic Cerebral Palsy** (STIM-CP)
(Tyskland)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097693?term=deep+brain+stimulation&cond=Cerebral+Palsy&draw=1&rank=1>

Tänk nytt och välj rätt

Vill du veta mer, ladda ner rapporter eller ställa en fråga är du välkommen att ta kontakt med oss eller gå in på vår hemsida.

www.vardgivarguiden.se/HTA