



Baklofenbehandling vid ärftlig och idiopatisk dystoni

HTA-rapport 2020:55
Metodrådet

Projektledning inom Metodrådet

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

Eva Fjällgren, informationsspecialist, Metodrådet,
Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm eva.fjallgren@sll.se

Maria Kinderås, hälsoekonom, Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen,
Region Stockholm, maria.kinderas@sll.se

Metodrådet Stockholm–Gotland

Enheten Kunskapsstyrning och -stöd

Hälsa- och sjukvårdsförvaltningen

Region Stockholm

Webbplats

<https://vardgivarguiden.se/utveckling/vardutveckling/hta/>

Innehållsdeklaration

Denna HTA-rapport är baserad på följande moment:

<input type="checkbox"/>	Metodbeskrivning
<input type="checkbox"/>	PICO
<input type="checkbox"/>	Uttömmande litteratursökning
<input type="checkbox"/>	Flödesschema
<input type="checkbox"/>	Urval relevans
<input type="checkbox"/>	Kvalitetsgranskning
<input type="checkbox"/>	Tabelldata
<input type="checkbox"/>	Sammanvägning av resultat
<input type="checkbox"/>	Metaanalys
<input type="checkbox"/>	Evidensgradering enligt GRADE
<input type="checkbox"/>	Sammanfattning
<input type="checkbox"/>	Ekonomi
<input type="checkbox"/>	Organisation
<input type="checkbox"/>	Etik
<input type="checkbox"/>	Pågående studier
<input type="checkbox"/>	Exkluderade artiklar
<input type="checkbox"/>	Expertgrupp deltar
<input type="checkbox"/>	Extern granskning
<input type="checkbox"/>	Kunskapsluckor identifierade
<input type="checkbox"/>	Jävsdeklaration inhämtad från projektdeltagarna

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 effektestimat
◆ Begränsat vetenskapligt underlag	⊕⊕	Det är mycket sannolikt att ytterligare forskning kan ändra nuvarande effektestimat
◆ 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.

Innehåll

Health Technology Assessment, HTA	0
Innehåll.....	1
Projektledning och medverkande.....	2
Frågan ställdes av	2
Medverkande externa experter i HTA-gruppen.....	2
Granskare	2
Metodrådets projektledning.....	2
Sammanfattning	3
Ställd fråga:	3
Slutsatser	3
Bakgrund	3
Frågeställning.....	5
HTA-processen	6
Kvalitetsbedömning och evidensgradering.....	6
Slutsatser	8
Pågående studier.....	8
Ekonomi och hälsoekonomi	8
Organisatoriska aspekter	9
Etiska aspekter.....	10
Referenser.....	10
Appendix 1 -	11
PRISMA Flow Diagram	11
Appendix 2 - Inkluderade artiklar	12
Appendix 3= Exkluderade artiklar	14
Appendix 4 Sökning.....	16

Projektledning och medverkande

Frågan ställdes av:

Frågan ställdes till Metodrådet av *Annika Danielsson*, biträdande överläkare och barnneurolog vid Sachsska barnsjukhuset, Södersjukhuset.

Margareta Albåge specialistsakkunnig i barn och ungdoms neurologi med habilitering i Region Stockholm biföll projektet.

Medverkande externa experter i HTA-gruppen

Annika Danielsson, biträdande överläkare och barnneurolog vid Sachsska barnsjukhuset, Södersjukhuset.

Cecilia Lidbeck, med. dr, barnfysioterapeut vid Motoriklab, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Granskare

Erik Edström, med. dr, neurokirurg, Karolinska Universitetssjukhuset.

Metodrådets projektledning

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

Eva Fjällgren, informationsspecialist, Metodrådet, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm
eva.fjallgren@sll.se

Maria Kinderås, hälsoekonom, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Region Stockholm
maria.kinderas@sll.se

Jävsdeklaration

Jävsdeklarationer inlämnade och bedömda. Inget jäv föreligger hos någondera experten.

Adress

Enheten för kunskapsstyrning och -stöd
Metodrådet
Region Stockholm Gotland
Box 17533
11891 Stockholm

<https://vardgivarguiden.se/utveckling/vardutveckling/hta/>

Sammanfattning

Ställd fråga

Hur är evidensläget vad gäller baklofenbehandling (peroral och intratekal) till barn och unga med ärftlig eller idiopatisk dystoni?

Utvärderingen har gjorts efter förfrågan från barnneurolog vid Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Annika Danielsson.

En informationsspecialist utförde en systematisk litteratursökning i 4 databaser; Pubmed, Embase, Web of Science och Cochrane till och med 19 februari 2020. Sammanlagt identifierades 396 artiklar som bedömdes utifrån titel och abstrakt, varav 18 artiklar (se Appendix 2 Födesschema) lästes i fulltext av projektansvarig. Efter bedömning av relevans granskades 6 publikationer i fulltext av HTA-gruppen: av dessa bedömdes 3 kunna ingå i utvärderingen. Samtliga dessa 3 var retrospektiva fallserier där peroral behandling i ett fall och intratekal-behandling med baklofen/lioresal i två fall utvärderades(1-3).

De tre inkluderade fallseriestudierna evidensgraderades enligt GRADE. Alla studier gav ett otillräckligt vetenskapligt underlag med hög risk för snedvridning (bias), GRADE ⊕ (1-3).

Slutsatser

Svaret på frågan om intratekal eller peroral behandling med baklofen är effektiv och säker vid ärftliga former av dystoni hos barn och vuxna kan inte besvaras och motsvarar en kunskapslucka. Kvaliteten på de ingående fallserierna är genomgående mycket låg trots drygt 30 års klinisk erfarenhet vid vissa centra.

Bakgrund

Individer med dystoni har ofta en svår sjukdomsbild med en avsevärd påverkan på livskvalitet. Dystoni karaktäriseras av ofrivilliga sammandragningar av muskler, som ger upphov till långsamma och stereotypa rörelser, eller att kroppen hamnar i onaturliga ofta vridna positioner. Ofta förstärks dystonin i samband med aktiva rörelser. Individer med dystoni kan även ha snabbare ofrivilliga rörelser i vila, choreoathetos, som bidrar till det ofta mycket svåra motoriska funktionshindret. Dystoni debuterar ofta i barndomen och är i många fall progressiv. På grund av det svåra motoriska funktionshindret, är det vanligt med behov av personlig assistans, ibland med upp till tre assistenter per pass.

Dystoni kan vara nedärvt/förorsakas av en genetisk avvikelse eller vara orsakat av en skada av hjärnan. Det finns varianter där det är oklart vad som förorsakat dystonin, och de brukar benämnas idiopatiska. Klassificeringen av dystoni har nyligen ändrats, vilket innebär att vissa begrepp/klassificeringar som används i äldre artiklar i viss mån blir svåra att överföra till aktuellt klassificeringssystem. I denna rapport inkluderas individer med alla former av ärftlig och idiopatisk dystoni. Dessa tillstånd är mycket ovanliga, och det finns inga epidemiologiska studier angående förekomst eller nyinsjuknande av gruppen ärftlig eller idiopatisk dystoni. Ärftlig *isolerad* dystoni, en undergrupp av ärftlig dystoni, är mer välstuderad, och man bedömer att cirka 1/100.000-miljon är drabbad.

Generellt kan man säga att möjligheten att behandla dystoni med läkemedel/ neurokirurgiska interventioner är begränsad. Dels har de preparat/neuro-kirurgiska

metoder som används ofta begränsad effekt, men även en rad biverkningar som försvårar behandlingen. Det har dessutom blivit allt mer tydligt över tid, att beroende på orsaken till individens dystoni, så skiljer sig effekten av olika behandlingar. Det är därför viktigt att studera hur individer med olika varianter av dystoni svarar på läkemedel/neurokirurgiska metoder, så att vården kan individualiseras. För att säkert kunna följa sjukdomsförloppet och behandlingseffekten saknas dock validerade och pålitliga utvärderingsinstrument. Vidare är den vetenskapliga litteraturen mycket begränsad inom området och mycket av behandlingen utgår från beprövad erfarenhet eller konsensusdokument. Undantaget vissa typer av ärftlig isolerad dystoni som DYT-1 med en mutation i TOR1A som effektivt kan behandlas med djup hjärnstimulering (DBS).

Tillgänglig behandling innebär i huvudsak symtomlindring med en begränsad effekt. Behandling består oftast av orala läkemedel och/eller neurokirurgiska åtgärder. Flera olika typer av läkemedel prövas vanligen och ett ofta förekommande preparat är baklofen (Lioresal®). Baklofen i pump har kliniskt en ofta god effekt för patienter med spasticitet, en annan typ av motorikstörning, men också här saknas forskning av hög vetenskaplig nivå. Standardbehandling vid ärftlig dystoni är idag oral läkemedelsbehandling och fysioterapi.

De neurokirurgiska behandlingarna ITB och DBS utförs i Region Stockholm-Gotland endast på Karolinska Universitetssjukhuset. Inför ITB-behandling görs bedömningen av patienten vid en tvärvetenskaplig tonusmottagning och om personen bedöms som en kandidat för ITB läggs denne in för en period av 2 dagars testdosering. Om den intratekalt givna testdosen leder till minskad dystoni erbjuds patienten pumpbehandling.

Patientgruppen är heterogen, vissa har stora problem med smärta medan andra kanske lider mer av att inte kunna utföra viljestyrda rörelser. Inför behandlingen sätter terapeuten därför mål tillsammans med patienten och utvärderar individuellt utfall. Vid operationen som görs vid Karolinska universitetssjukhuset Solna är patienten ineliggande. Via ett snitt i ländryggen punkteras spinalkanalerna och en tunn kateter förs in i det vätskefyllda utrymmet som omger ryggmärgen. Katetern förs sedan utmed ryggmärgen i riktning mot halsryggen. Slutlägen avgörs av i vilken del av ryggmärgen man önskar mest läkemedelseffekt. När läget säkerställts med röntgen fixeras katetern och tunneleras genom underhudsfettet över till magen där den kopplas till en programmerbar läkemedelspump som placeras i en ficka i underhudsfettet på magen. Vårdtiden är oftast en dryg vecka på högspecialiserad vårdavdelning. Efter operation följs barn på barn-neurologen Astrid Lindgrens barnsjukhus och vuxna på neurologen Karolinska Universitetssjukhuset. Vissa vuxna individer följs även på Rehabmedicin Danderyds sjukhus och tonusmottagningen där. Postoperativt behöver medicintillförseln via baklofenpumpen ställas in för optimering av effekten vilket ofta innebär en stor mängd besök och utvärderingar under det första året. Vid återbesök träffar individen fysioterapeut, sjuksköterska och neurolog (barn eller vuxen). Pumpen är fylld med läkemedlet baklofen och mängden frisatt läkemedel regleras av en expert, oftast barn- eller vuxenneurolog, med hjälp av en extern programmerare. Pumpen behöver fyllas på var 6:e vecka till var 6:e månad beroende på, den mellan individer mycket varierande, dygnsförbrukningen. Rent generellt anges att individer med dystoni har en betydligt högre dygnsdos än individer med spasticitet. Batteriet i baklofenpumpen är fast och räcker i ca. 6–7 år. När det är slut behöver även själva pumpen bytas ut. Vid ett pumpbyte kan vuxna personer opereras under lokalbedövning, men barn sövs. Komplikationer vid pump-användning, inklusive kateterrelaterade komplikationer, är vanligt och förekommer i cirka 15–30% av fallen. Mer ofta hos barn, och individer med dystoni jämfört med vuxna eller individer med spasticitet (4). Då behövs fler uppföljningsbesök där man felsöker samt ev. röntgar eller re-opererar.

Frågeställning

Utifrån frågeställningen ” Min fråga till er är hur evidensläget ser ut vad gäller baklofenbehandling (peroral och intratekal) till barn och unga med ärftlig eller idiopatisk dystoni ” från Annika Danielsson breddades utvärderingens fråga till att inkludera alla individer, barn, unga och vuxna med ärftlig dystoni och därefter specificerades två PICO:

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

Skillnaden i de två PICO är interventionen, intratekal baklofen via pump i PICO1 och peroral baklofen i PICO2.

PICO 1

Patient/population

Individer med ärftlig, isolerad, idiopatisk eller primär dystoni. (Här ingår metabola och ärftliga degenerativa tillstånd men inte cerebral pares, CP).

Intervention

Intratekal baklofenbehandling med pump.

Kontroll

Ingen behandling eller standardbehandling.

Utfall

- Dystoniskalor; tex. BFMD – skalan, BAD
- Livskvalitet
- Smärta
- Positionering
- ADL (care)
- Sömnkvalitet

PICO 2

Patientpopulation

Individer med ärftlig, isolerad, idiopatisk eller primär dystoni. (Här ingår metabola och ärftliga degenerativa tillstånd men inte cerebral pares, CP).

Intervention

Baklofenbehandling oralt.

Kontroll

Ingen behandling eller standardbehandling.

Utfall

- Dystoniskalor; tex. BFMD – skalan, BAD
- Livskvalitet
- Smärta
- Positionering
- ADL (care)
- Sömnkvalitet

HTA-processen

En HTA-grupp utsågs med två kliniskt välmeriterade externa experter, en barnsjukgymnast och en barnneurolog. Från Metodrådet deltog i HTA-gruppen en vetenskapligt meriterad överläkare med klinisk kompetens inom barn- och ungdomsneurologi, samt en informationsspecialist och en hälsoekonom.

Systematiska litteratursökningar gjordes av en informationsspecialist rörande PICO:t hösten 2019 och februari 2020. Sökningarna gjordes i databaserna PubMed, Embase, Cochrane Library samt Web of Science. Enbart artiklar i referegranskade tidskrifter inkluderades. Sammanlagt identifierades 396 artiklar som bedömdes med avseende på publikationsform, innehåll och språk; inga ytterligare artiklar identifierades via referenslistor (se flödesschema Appendix 1). I databasen ClinicalTrials.gov identifierades inga studier där ärftlig, primär eller oklassificerad dystoni behandlades med baklofen i någon form. Arton (18) artiklar lästes i fulltext av projektansvarig varefter sex (6) artiklar granskades i fulltext av HTA-gruppen (se Appendix 2 och 3 för inkluderade och exkluderade artiklar). Fullständig sökning ses i Appendix 4.

HTA-gruppen har träffats vid två tillfällen. Kvalitetsgranskning har gjorts enligt SBUs mallar(5). 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

Arton studier identifieras för full-längdsläsning. Av dessa exkluderas de flesta av projektledaren (Appendix 3). Ingen studie är en RCT och främsta anledning till exklusion är att majoriteten av patienter som inkluderas inte har en ärftlig form av dystoni utan dyskinetisk CP eller dystoni sekundär till tex förvärvad hjärnskada. Resultat särredovisas inte heller tydligt, konsekvent, eller genomgående varför bedömning av effekten vid ärftlig form av dystoni som detta projekt utvärderar inte går att fastställa. Sex artiklar lästes i full-längd av hela projektgruppen varvid ytterligare 3 exkluderas (Appendix 3) i 2 av dessa 3 studier inkluderas ett mycket litet antal individer med ärftlig dystoni (N=1, N=2) i den tredje exkluderade studien har 8/14 patienter en DYT1 typ av dystoni men resultat särredovisas inte och för denna patientgrupp (DYT1) är behandling med DBS en mycket effektiv och etablerad behandlingsmetod.

Tre originalstudier, samtliga fallserier, inkluderades. En studie utvärderar oral behandling av dystoni hos barn (3) och de båda övriga ITB behandling hos barn och unga vuxna (1) och unga vuxna och vuxna (2). Med stöd av SBU:s mallar bedömdes artiklarnas relevans och kvalitet. Evidensgradering enligt GRADE genomfördes (<http://gradeworkinggroup.org/>). Appendix 2.

De inkluderade fallstudierna utfördes i USA och Holland.

Studien av Paul Greene och Stanley Fahn från 1992 utvärderar oral behandling med baklofen för de barn och unga <21 år som sköttes vid mottagningen för motorikstörningar, Columbia Presbyterian Medical Center, Columbia University New York city (3). På denna mottagning sköttes totalt 80 individer <21 år med idiopatisk dystoni. De 80 patienterna hade först prövat en rad antikolinergika i högdos med utebliven eller mindre god effekt innan baklofen adderas till behandlingen. Effekten av antikolinergika beskrivs som varierande från ingen till god, men åtminstone delvis övergående. Sexton

patienter fick oralt baklofen, 12 av dessa 16 hade också samtidig behandling med antikolinergika.

God effekt av baklofen beskrivs för 5/16 medan 2/16 har måttlig effekt och hos 9/16 ses ingen effekt. Tre av de fem patienterna där behandlingseffekten anges som god har också samtidig oral antikolinergika. Behandlingseffekt utvärderas inte systematiskt eller med namngivna metoder. De fem patienterna med god effekt fortsatte behandlingen under hela uppföljningstiden som var 3 år och 8 månader i medeltal. För 4 av dessa 5 patienter med god behandlingseffekt har man gjort videofilmningar vilka individuellt redovisas beskrivande i artikeln.

Studien som utfördes och publicerades för snart trettio år sedan då den vetenskapliga metodologin vid klinisk forskning var annorlunda och oftast av fallseriekaraktär har låg evidensgrad och hög risk för bias. Studien är den enda identifierade där oral behandling med baklofen vid ärftlig form av dystoni utvärderats. Författarna sammanfattar att behandlingseffekten kan vara god, men oförutsägbart, i en mindre andel av patienterna.

Den andra fallserien är en holländsk multicenter-fallstudie där 68/83 barn och unga som behandlats i medeltal under 4,4 år med ITB efter att ha opererats vid i medeltal 12,9 års ålder, utvärderas vid två tillfällen med hjälp av ett frågeformulär ifyllt av individen själv eller dess förälder (1). Av de 68 inkluderade patienterna har 39 spastisk CP, 13 dyskinetisk CP (all CP=52) och 16 beskrivs ha en progressiv neurologisk sjukdom (PND). Dessa 16 individer med PND har ärftliga orsaker till sin neurologiska/motoriska sjukdomsbild, och en majoritet har troligtvis såväl spasticitet som dystoni.

Frågeformuläret avser utvärdera behandlingseffekt inom fyra domäner; mobilitet, personlig vård/skötsel, kommunikation och komfort och resultaten presenteras för spastisk CP, dyskinetisk CP och gruppen med PND. Utfallet för varje domän anges till; förbättrad, oförändrad och försämrad. Andelen patienter som förbättras är lägst för de med PND bland de tre grupperna. Bäst behandlingseffekt ses för PND inom domänen personlig vård/skötsel där 38 % anger en förbättring medan mindre än 20% anger en förbättring inom domänerna kommunikation eller mobilitet.

Även i denna studie är evidensläget lågt med hög risk för selektions och bedömningsbias och en sammanvägd hög risk för bias eller snedvridning.

Författarna konkluderar att ITB behandling ger ett stabilt behandlingssvar för de med CP men att effekten på mobilitet vid PND i denna studie försämras över tid.

Den tredje och sista inkluderade fallserien är en multicenterstudie från USA 1996, där 25 vuxna patienter, 16–73 år gamla, med dystoni, utvärderas efter en testbolus av baklofen (2). Av dessa 25 hade 13 idiopatisk dystoni, 7 dystoni till följd av encefalopati och 5 dystoni associerad med parkinson. 13 av dessa 25 hade en positiv effekt av testdosen, och fick baklofenpump (ITB). Av de 13 som erhåller pump anges att 9/13 också har inslag av smärtsam spasticitet vilket betydligt försvårar tolkning och slutsats av resultat eftersom behandlingseffekten av ITB på spasticitet oftast är god(2). Studien tillhör också bland de första publicerade rapporterna av ITB, en behandlingsmetod som förfinats och utvecklats och idag är standard vid flera tillstånd. Dystonin utvärderas med Burke Fahn Marsden skalan (benämns Dystonia Rating Scale i detta manus). Patienter videofilmades före och efter ITB start och följdes i medeltal upptill 21 månader efter pumpoperation. Man kunde inte se en tydlig effekt av ITB behandlingen när videofilmer utvärderades. I tillägg intervjuades patienter (inte standardiserat formulär) angående sin uppfattning om behandlingseffekt. 2/13 patienter exkluderades från den retrospektiva uppföljningen, den ena då pumpen togs bort p.g.a hudnekros och den andra då uppföljningstiden efter kirurgi understeg 3 månader.

Således utvärderades 11 patienter med ITB behandling (2). Sex av dessa beskriver en subjektivt god och kontinuerlig behandlingseffekt under uppföljningstiden (medel 21 månader) och 5 av dessa kunde också helt avsluta sin orala tonussänkande behandling. För 5/11 beskrivs behandlingseffekten som succesivt minskande och i 2 fall upphörde den helt.

Fem av 11 patienter anges ha haft svåra komplikationer till ITB vilka krävt sjukhusvård; likvorläckage, hudnekros, baklofenöverdosering och akut avbrott i baklofentillförsel. Komplikationer av denna typ är välkända men är idag 30 år efter att ITB-behandling introducerats mindre vanliga. Studien från 1996 är transparent i sin rapportering och beskriver också i detalj testdos-förfarandet. Sammantaget är dock evidensgraden låg och det finns en hög sammantagen risk för snedvridning eller bias. Bland annat identifieras hög risk för selektions- och bedömningsbias. Författarna sammanfattar att behandlingseffekten av ITB vid dystoni förfaller betydligt mer osäker än den effekt som ses vid behandling av spasticitet (2).

Slutsatser

Kvaliteten på de ingående fallserierna är genomgående mycket låg; bland annat är utvärderingsmetoderna inte valida eller pålitliga, få patienter med den diagnos som denna rapport utvärderar är inkluderade och uppföljningstidpunkt varierar mellan patienter. Det finns en hög risk för snedvridning i alla inkluderade studier. Trots drygt 30 års klinisk erfarenhet kan därför inte frågan ”om intratekal eller oral behandling med baklofen är effektiv och säker vid ärftliga former av dystoni hos barn och vuxna” besvaras och motsvarar en kunskapslucka.

Pågående studier

Inga pågående studier har identifierats i ClinicalTrials.gov.

Ekonomi och hälsoekonomi

Då det saknas vetenskapliga underlag som utvärderat eventuella skillnader i effekt (mätbara skillnader) mellan intratekal eller oral behandling med baklofen i jämförelse med ingen behandling eller standardbehandling vid ärftliga former av dystoni hos barn och vuxna, finns det inget underlag eller relevans för en hälsoekonomisk analys. I stället har behandling med baklofen utvärderats genom en kostnadsberäkning.

Kostnadsberäkningen för baklofen oral behandling är baserat på expertutlåtande gällande typ och antal resurser. Kostnaderna är baserade på KPP (kostnad per patient) inhämtat från Medicinsk Enhet Högspecialiserad Barnortopedi och medicin, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset.

Vårdhändelse baklofen per oral	Kostnad (sek)
Utredning via tonusmottagningen	
Teambesök	5 962
Fysioterapeuten	1 164
Uppföljningsbesök år 1 (5 besök)	23 364
Uppföljningsbesök år 2 (2besök)	9 592
Totalt	40 082

Tabell 1 (baklofen per oral): KPP från snittkostnader av 4 patientfall Baklofenbehandling med diagnos dyskinetisk cerebral pares, behandlingsperiod 2012–2019. Utredning vid tonusmottagning inkluderar teambesök 5 962 sek x 1 besök, fysioterapi 1 164 sek/besök. Uppföljningsbesök snittpris 6 304 sek/läkarbesök

samt 1 164 sek/fysioterapeutbesök. [Tema Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna]. Under första året beräknas 3 läkarbesök samt 2 fysioterapeutbesök. Under andra året beräknas 1 läkarbesök samt 1 fysioterapeutbesök. Läkemedelskostnaden är även inkluderad i kostnaden för uppföljningsbesök år 1 respektive år 2 (2 124 sek/år).

Den totala kostnaden för per oral baklofen behandling under patientens första två år beräknas till 40 082 sek (tabell 1). Därefter kan det antas att patienten fortlöpande kommer ha två uppföljningsbesök per år (1 läkarbesök och 1 fysioterapeutbesök) samt kostnaden för läkemedelsbehandlingen till en totalkostnad av 9 592 sek/år.

Då det i dagsläget är relativt ovanligt med ITB ("pumpbehandling") vid ärftliga former av dystoni har istället kostnadsunderlaget baserats på patienter med en mycket likartad symptombild men med diagnosen dyskinetisk cerebral pares (4 patientfall). Gemensamt utöver symptombild är att de genomgått en utredning via tonusmottagningen, genomgått en testdos med intratekalt baklofen och senare en baklofenpumpsoperation samt uppföljningsbesök. Kostnadsberäkningen är baserat på KPP (kostnad per patient) inhämtat från Medicinsk Enhet Högspecialiserad Barnortopedi och medicin, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset.

Vårdhändelse baklofen per pump	Kostnad (sek)
Utredning via tonusmottagningen	
Teambesök	10 433
Fysioterapeuten	1 164
MR	5 059
Testdos Baklofen	10 022
Baklofenpumpsoperation	274 659
Uppföljningsbesök år 1	91 175
Uppföljningsbesök år 2	78 150
Totalt	470 663

Tabell 2 (baklofen per pump): KPP från snittkostnader av 4 patientfall Baklofenbehandling med diagnos dyskinetisk cerebral pares, behandlingsperiod 2012–2019. Utredning vid tonusmottagning inkluderar teambesök 5 962 sek x 1,75 besök, fysioterapi 1 164 sek/besök, MR-undersökning 5 059 sek/besök. Testdos Baklofen 10 022 sek/besök. Baklofenpumpsoperation 274 659 sek/operation. Uppföljningsbesök snittpris 6 513 sek/besök (inklusive baklofen). [Tema Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna].

Den totala kostnaden för ITB-behandling under patientens första två år beräknas till 470 663 sek (tabell 2). Därefter kan det antas att patienten fortlöpande kommer ha 12 uppföljningsbesök per år (hos läkare, fysioterapeut och specialistsjuksköterska) till en kostnad av 78 150 sek/år. Ovanstående kostnadsberäkning är konservativt beräknad och tar ej hänsyn till eventuell utredning av och åtgärd vid sviktande behandlingseffekt eller ev. komplikationer t.ex. kateterdysfunktion. I cirka 30% av fallen uppstår komplikationer, vilket även var fallet hos en av de patienter som ingick i KPP-beräkningarna. Hade dessa kostnader inkluderats för denna patient hade den totala kostnaden ökat med 195 434 sek för denna individ (felsökning, justering och omprogrammering).

Organisatoriska aspekter

I Region Stockholm-Gotland sker all planerad neurokirurgisk operation vid den Neurokirurgiska verksamheten, Karolinska Universitetssjukhuset. Från sjukvårdsregion Stockholm-Gotland bedöms årligen sannolikt upp till 10 individer, barn och vuxna, med ärftlig dystoni specifikt med avseende på intervention med ITB vid de multiprofessionella tonusmottagningarna. Peroral baklofenbehandling initieras hos erfarna barn- eller vuxenneurologer inom högspecialiserad öppenvård.

Etiska aspekter

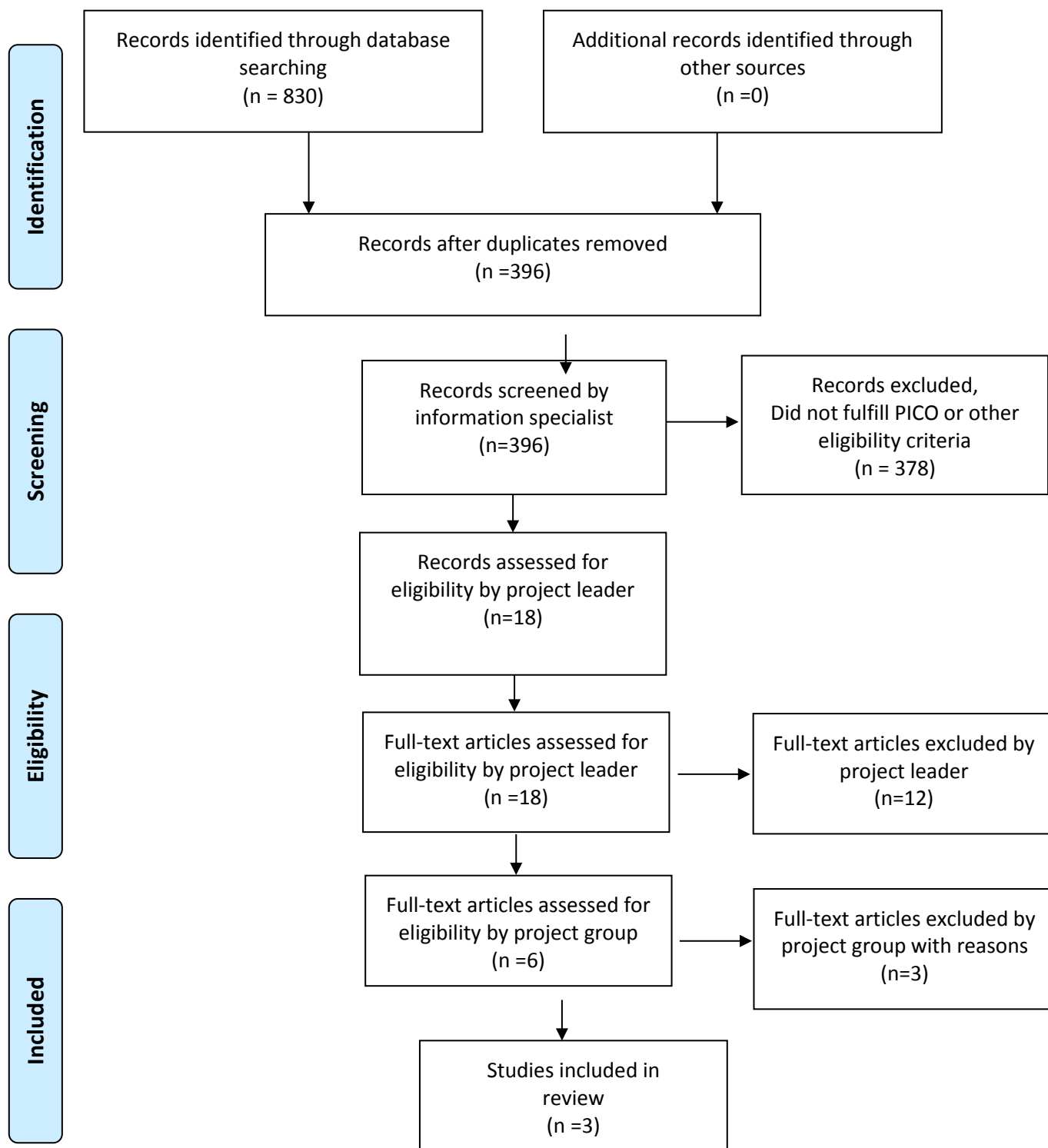
Ärftlig dystoni är en vanligen mycket svår funktionsnedsättning som oftast innebär ett omfattande livslångt hjälpbehov, påtagliga smärtor och ett kontinuerligt behov av specialiserad vård. Effektiv behandling saknas för de allra flesta. Trots bristande evidens kan det därför vara rimligt att per oral medicinering med baklofen prövas strukturerat av specialist med särskild kompetens inom motorikstörningar. För att därmed kunna identifiera det fåtal patienter som har effekt av oral baklofen, en billig behandling med reversibla och dosberoende biverkningar.

Först därefter, och då ärftliga dystonier med gott förväntat utfall av DBS exkluderats, och under särskilt beaktande av såväl kirurgi som strukturerad uppföljning kan behandling med invasiv neurokirurgi (ITB) övervägas.

Referenser

1. Bonouvrie L, Becher J, Soudant D, Buizer A, van Ouwerkerk W, Vles G, et al. The effect of intrathecal baclofen treatment on activities of daily life in children and young adults with cerebral palsy and progressive neurological disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(4):538-44.
2. Ford B, Greene P, Louis ED, Petzinger G, Bressman SB, Goodman R, et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol.* 1996;53(12):1241-6.
3. Greene PE, Fahn S. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord.* 1992;7(1):48-52.
4. Vender JR, Hester S, Waller JL, Rekito A, Lee MR. Identification and management of intrathecal baclofen pump complications: a comparison of pediatric and adult patients. *J Neurosurg.* 2006;104(1 Suppl):9-15.
5. 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



Adapted 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 artiklar

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall/avbrutna	Resultat Interventions och kontrollgrupp	Kommentar	Studiekvalitet
Ford B et al , 1996	Retrospektiv fallserie där 25 vuxna patienter som var refraktära för oral behandling genomgick testdos med intrathekal baklofen. Totalt gavs 65 testbolusar till de 25 patienterna. Vid testdos var patienterna 16–73 år med en medelålder på 36 år. 13/25 patienter bedömdes svara på detta när testdosen utvärderades obliktat och vidare angav patienterna själva sin uppfattning av behandlingseffekt. Alla dessa 13 erhöill ITB 7 av de 13 som svarat på testdos erhöill också testdos med placebo	Endast behandlingsgruppen redovisas. Av 13 som erhöill ITB såg man ingen subjektiv förbättring av behandlingen hos 10 när samtliga 13 utvärderades med videofilmning som skattades av blindade utvärderare enligt ett eget instrument (kan vara tidig version av Burke Fahn Marsden). När 11/13 patienter som erhöill ITB utvärderades i medeltal 21 månader efter operation. Sex angav då en subjektiv självskattad förbättring medan hälften av dessa rapporterade en funktionell förbättring. 5/13 patienter som erhöill ITB fick komplikationer som krävde inläggande sjukhusvård.	Studien har låg kvalitet men är med hänsyntagen till tiden för utvärdering (tidigt 1990-tal) gedigen och uppfattas som transparent varför den ändå inkluderas i rapporten. Endast 3 av de 13 patienterna som erhöill ITB hade renodlad dystoni medan 10 hade blandform med spasticitet. Spasticitet svarar ofta bra på ITB och när resultaten redovisas differentieras inte grupperna. Det blir svårt att veta om de 3 som svarat bättre hade spasticitet eller om de hade renodlad dystoni. Ur ett patientrapporterat perspektiv angav 6 av den ursprungliga gruppen på 25 individer att de var nöjda med interventionen	Låg studie-kvalitet. Risken för bias eller snedvridning bedöms som medelhög till hög
Bonouvrie L. et al 2016	En retrospektiv tvärsnittsstudie där 79 barn o unga vuxna med spastisk och dyskinetisk CP (N=52) samt 16 patienter med en progressiv neurologisk sjukdom (PND) inbjöds för att utvärderas efter baklofenpumpsbehandling mha ett föräldraformulär. Patienterna har antingen spasticitet eller dystoni eller både och och de olika motoriska symptomen särredovisas inte. 68/79 vårdgivare bidrog med korrekt ifyllda frågeformulär	För de 16 patienterna med PND som inte hade CP hade 6 patienter en huvudsakligen spastisk åkomma (5; hereditär spastisk parapares och 1 progressiv bilateral spastisk parapares). I gruppen med PND rapporteras att ca 20% förbättras m avseende på mobilitet och kommunikation, för 40% redovisas att skötsel förbättrats och i 30% av fallen anger man att patientens komfort är förbättrad. Dock är inte de med ärftlig dystoni redovisade separat	Mycket liten andel av de redovisade patienterna tillhör detta projekts målgrupp. Sannolikt har som mest 10/80 patienter en ärftlig form av dystoni. Separata resultat redovisas inte för denna grupp Icke validerade eller reliabla utvärderingsmetoder.	Låg studie-kvalitet med hög risk för bias
Greene P.E and Fahn S., 1992	Retrospektiv fallserie där effekten av oral baklofenbehandling vid dystoni redovisas. Patientgruppen är barn och unga <21 år med idiopatisk dystoni från en	Enbart de som erhöill po behandling redovisas. 5/16 patienter hade avsevärd förbättring, 2/16 hade moderat effekt och 9/16	I detalj redovisas bara 4 av de 16 patienterna	Låg studie-kvalitet med hög risk för bias/snedvridning

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall/avbrutna	Resultat Interventions och kontrollgrupp	Kommentar	Studiekvalitet
	"Movement disorder clinic" i NY city. 16 av klinikens 80 patienter inkluderas och dessa erhåller baklofenbehandling	hade ingen förbättring av po baklofen. 3 av de 5 som svarade bra hade också högdos-behandling med antikolinergika. Sista utvärdering skedde efter 3 år 8 månader och då var fortsatt 5 patienter förbättrade		

Appendix 3= Exkluderade artiklar

Referens	Läst av hela projektgrupp	Studie design	Anledning till exklusion
Woon K et al 2009	X	Retrospektiv fallserie av ITB-behandling	6/8 inkluderade patienter har CP.
Walker RH et al 2000	X	Retrospektiv fallserie av ITB-behandling 8/14 har DYT 1	Stort bortfall, resultat ej redovisat per grupp/diagnos. Rörigt och svårläst
Martinez JAE et al 2014	X	Retrospektiv fallserie av olika neurokirurgiska metoder; DBS, pallidotomi och ITB	Endast 1/80 patienter har genetisk/ärftlig dystoni och får ITB behandling
Ward A et al 2009		Prospektiv studie där patienter utvärderas med GAS Goal attainment scale vid behandling med ITB	Endast 3/25 barn har ärftlig dystoni men resultat för dessa ej särredovisat
Ghosh D et al 2014		Retrospektiv fallserie där komplikationer vid ITB redovisas	6/119 patienter har ärftlig dystoni. Resultat särredovisas ej.
Buizer AI et al 2018		Systematisk översiktsartikel som utvärderar ITB hos barn för CP och andra anledningar	Den systematiska översikten inkluderar 32 original artiklar där kvaliteten är låg och risk för bias hög. Specifik information för ärftlig dystoni kan inte identifieras.
Motta F et al 2014		Prospektiv fallserie av 430 konsekutiva patienter från ett Norditalienskt centra. Fokus på komplikationer	Endast 10/38 patienter har ärftlig dystoni och resultat ej särredovisade
Berweck S et al 2014		Tyskt konsensusdokument för ITB-behandling av barn och vuxna	Fokus på CP, konsensus dokument
Pin TW et al 2011		Systematisk översiktsartikel	Fel patientpopulation. Barn med spasticitet och ibland spasticitet och samtidig dystoni utvärderas.
Greene Paul 1992		Narrativ text om hur man kan pröva att behandla med baklofen vid dystoni	Inga originalresultat.
Van Hilten JJ et al 1999		Observationsstudie där testdosförfarandet beskrivs	Uppfyller ej PICO, studien utvärderar och beskriver hur testdos ska genomföras
Vender JR et al 2006		Fallserie där barn och vuxna som erhållit ITB utvärderas och jämförs m avseende på komplikationer	121/128 patienter har spasticitet. 7/128 har "other". Oklart om patientpopulationen är rätt.
Dachy B and Dan B 2004		7 barn med dystoni av olika etiologi (CP och Aicardi-Goutier) utvärderas mha olika neurofysiologiska metoder efter beh med ITB	Uppfyller ej PICO, studien syftar till att validera en rad neurofysiologiska metoder tänkta att kunna utvärdera effekten av ITB vid dystoni.

Referens	Läst av hela projektgrupp	Studie design	Anledning till exklusion
Albright AL et al 2001		Utvärderar i fallserieform 86 patienter, barn och vuxna från ett center som erhållit ITB för generell dystoni. 71% har dyskinetisk CP	God effekt beskrivs för majoritet av patienter. Ärftlig form av dystoni kan inte urskiljas i resultatdelen
Desai VR et al 2018		Artikel som beskriver algoritm för att reducera mängd postoperativa och senare infektioner	Uppfyller ej PICO

Appendix 4 Sökning

PubMed via NLM 2020-02-19		
	Search terms	Items found
1	"dystonic disorders" [Mesh] OR "dystonia" [Mesh] OR dystoni*[ti/ab]	20 641
2	"baclofen"[Mesh] OR baclofen*[ti/ab] OR baclophen*[ti/ab] OR lioresal[ti/ab]	8 004
3	intra-thecal[ti/ab] OR intrathecal[ti/ab] OR intrathecally[ti/ab] OR "injections, spinal"[Mesh] OR pump[ti/ab] OR "administration oral"[Mesh] OR oral[ti/ab] OR "per os" [ti/ab]	767 755
4	2 AND 3	1 874
5	1 AND 4	282
Final	5 AND English, swedish	256

[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

Embase via Elsevier 2020-02-19		
	Search terms	Items found
1	'dystonic disorder'/exp OR 'dystonia'/exp OR dystoni*:ab,ti	37 005
2	'baclofen'/exp OR lioresal:ab,ti OR baclofen*:ab,ti	18 741
3	intrathecal:ab,ti OR intrathecally:ab,ti OR pump:ab,ti OR 'intrathecal pump'/exp OR 'oral drug administration'/exp OR oral ab,ti	1 262 263
4	2 AND 3	4 181
5	1 AND 4	570
Final	5 AND English, article, review	300

/exp = Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy

ab,ti= Term found in title and/or abstract

* = Truncation

Cochrane Library (Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials) via Wiley 2020-02-20		
	Search terms (fritextsökning)	Items found
1	('dystonia'): ti,ab,kw (word variations have been searched)	1 082
2	('baclofen' OR 'lioresal'): ti,ab,kw (word variations have been searched)	734
3	('intrathecal' OR 'intrathecally' OR 'oral' OR 'pump'): ti,ab,kw (word variations have been searched)	191 604
4	2 AND 3	312
5	1 AND 4	31
Final	5 AND Cochrane Reviews, Cochrane Protocols and Trials	31

:ti,ab,kw= Term found in title, abstract or keywords

Web of Science, Science Citation Index, SCI 2020-02-20		
	Search terms	Items found
1	TS: 'dystonia'	19262
2	TS: 'baclofen' OR 'lioressal'	8 292
3	TS: 'intrathecal' OR 'intrathecally' OR 'oral' OR 'pump'	965 534
4	2 AND 3	2 616
5	1 AND 4	307
Final	5 AND English, article, review	243

TS = Topic

Totalt antal träffar: 830

Efter borttag av dubletter: 396

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