
Bruk av botulinumtoksin A til barn med cerebral parese

ORIGINALARTIKKEL

ANNE ELISABETH ROSS RAFTEMO

anelro@siv.no

Habiliteringssenteret

Sykehuset i Vestfold

og

Institutt for klinisk og molekylær medisin

NTNU

Hun har delt førsteforfatterskap med Arani Mahendran og har reanalysert alle data fra Mahendrans studieoppgave etter at fødselskohorten ble utvidet til 2010, tolket data, planlagt og gjennomført spørreskjemaundersøkelse av behandlingsrutiner ved norske habiliteringssentre og revidert Mahendrans førsteutkast til artikkel.

Anne Elisabeth Ross Raftemo er spesialist i barnesykdommer, overlege og ph.d.-stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARANI MAHENDRAN

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Hun har delt førsteforfatterskap med Anne Elisabeth Ross Raftemo og har skrevet en hovedoppgave på medisinstudiet (ikke publisert) samt et førsteutkast til artikkelen basert på fødselskohorten 1999–2008.

Arani Mahendran er lege i spesialisering.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SANDRA JULSEN HOLLUNG

Cerebral pareseregisteret i Norge

Sykehuset i Vestfold

og

Cerebral Parese Oppfølgingsprogram

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk og molekylær medisin

NTNU

Hun har bidratt med tilrettelegging av data, tolkning av resultatene og skriveprosessen.

Sandra Julsen Hollung er MSc, helseinformatiker og ph.d.-stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

REIDUN BIRGITTA JAHNSEN

Barneavdeling for nevrofag

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for helse og samfunn

Universitetet i Oslo

og

Beitostølen helsesportsenter

Hun har bidratt med tilrettelegging av data, tolkning av resultatene og skriveprosessen.

Reidun Birgitta Jahnsen er fysioterapeut, leder for Cerebral Parese

Oppfølgingsprogram, professor II og forskningsleder.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STIAN LYDERSEN

Regionalt kunnskapssenter for barn og unge – psykisk helse og barnevern
(RKBU Midt-Norge)

og

Institutt for psykisk helse

NTNU

Han har bidratt med tolkning av data, statistikk/metode og skriveprosessen.

Stian Lydersen er dr.ing. og professor i medisinsk statistikk

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORSTEIN VIK

Institutt for klinisk og molekylær medisin

NTNU

Han har bidratt med initiering av studien, analysearbeid, tolkning av data og skriveprosessen.

Torstein Vik er spesialist i barnesykdommer og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GURO LILLEMOEN ANDERSEN

Habiliteringssenteret

og

Cerebral pareseregisteret i Norge

Sykehuset i Vestfold

og

Institutt for klinisk og molekylær medisin

NTNU

Hun har bidratt med initiering av studien, analysearbeid, tolkning av data og skriveprosessen.

Guro Lillemoen Andersen er spesialist i barnesykdommer, seksjonsoverlege, leder av Cerebral pareseregisteret i Norge og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Anne Elisabeth Ross Raftemo og Arani Mahendran har bidratt i like stor grad til denne artikkelen.

BAKGRUNN

Intramuskulære injeksjoner med botulinumtoksin A har i over 20 år vært en etablert behandling av spastisitet hos barn med cerebral parese. Vi undersøkte hvor mange barn med cerebral parese i Norge som får slik behandling, og hvilke retningslinjer som gjelder for behandlingen.

MATERIALE OG METODE

Data fra femårsregistreringen til Cerebral pareseregisteret i Norge ble benyttet til å undersøke hvor mange barn med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som var blitt behandlet med botulinumtoksin A, og om andelen behandlede barn varierte mellom habiliteringssentrene. I en nettbasert spørreundersøkelse kartla vi hvilke retningslinjer for behandlingen alle 21 habiliteringssentrene fulgte.

RESULTATER

I alt 1 414 barn (gjennomsnittsalder 6,3 år) ble inkludert, hvorav 775 (55 %) var behandlet med botulinumtoksin A. Mellom habiliteringssentrene var det stor variasjon i andelen barn som fikk behandling (38–80 %; $p < 0,001$). Maksimum dose botulinumtoksin A per behandling per pasient var 200–600 enheter Botox. Fem sentre oppga at de har skriftlige retningslinjer for behandlingsindikasjon.

FORTOLKNING

Andelen barn med cerebral parese som behandles med botulinumtoksin A varierer betydelig mellom habiliteringssentrene i Norge.

Hovedbudskap

Mer enn 50 % av barn med cerebral parese i Norge har fått behandling med botulinumtoksin A innen seks års alder

Doseringen av botulinumtoksin A og andelen barn som får det varierer betydelig mellom sykehusene

Store variasjoner i behandlingspraksis tydeliggjør behovet for mer forskningsbasert kunnskap

Cerebral parese er en samlebetegnelse på en gruppe tilstander som skyldes en hjerneskade som oppstår under svangerskapet eller i løpet av de to første leveårene (1). Hvert år får 2–3 barn per 1 000 levendefødte diagnosen (2). Basert på de dominerende symptomene klassifiseres cerebral parese i subtypene spastisk, dyskinetisk og ataktisk cerebral parese (3). De spastiske subtypene (unilateral og bilateral spastisk cerebral parese) utgjør nærmere 90 % (4). Reduksjon av spastisitet er derfor et viktig behandlingsmål i klinisk praksis (4–6).

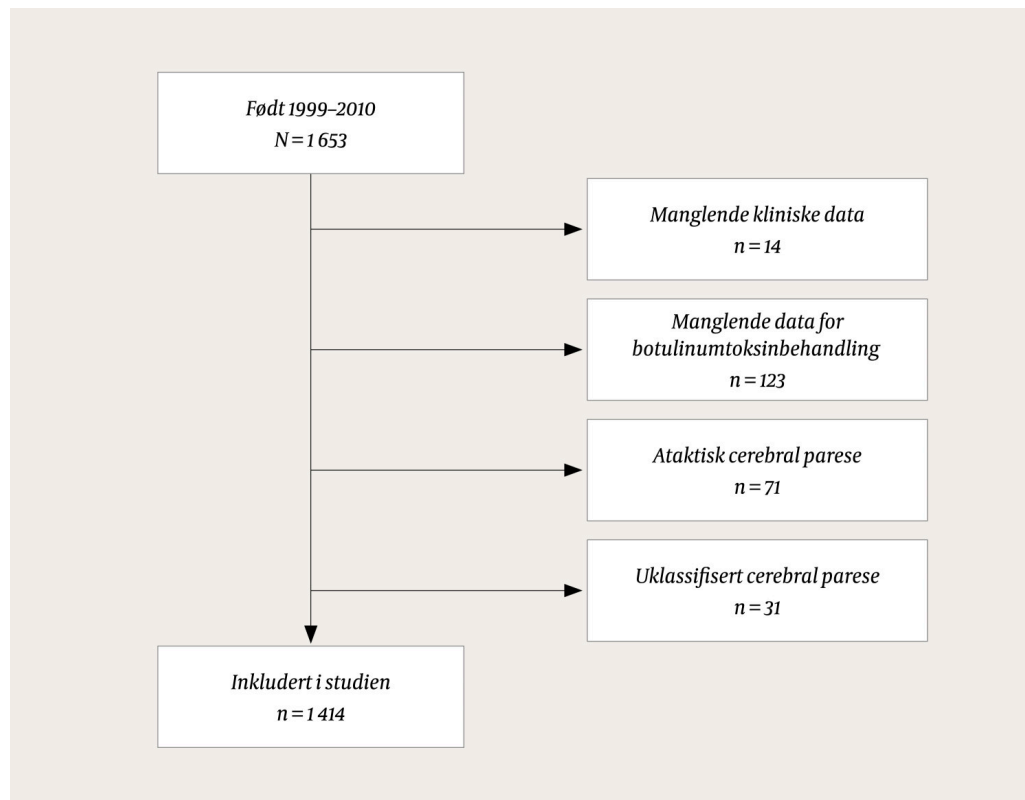
I løpet av de siste 20–30 årene er intramuskulære injeksjoner med botulinumtoksin A blitt standard behandling for å redusere spastisitet hos barn og unge med cerebral parese (6). Behandlingen blokkerer nerveimpulser til muskelfibrene og medfører en forbigående redusert muskelaktivitet (7). Reduksjon av fokal spastisitet i leggmuskulaturen hos gående er den eneste godkjente indikasjonen for botulinumtoksin A i behandling av barn med cerebral parese i Norge. I klinisk praksis er imidlertid indikasjonene langt flere, og medikamentet brukes i stor grad utenfor godkjent preparatomtale (6). Behandlingsindikasjonene er i stor grad basert på klinisk erfaring, og det er manglende etablerte retningslinjer for hvordan behandlingen bør gjennomføres (6). De internasjonale retningslinjene er konsensusbaserte, lite spesifikke og understreker behovet for mer forskning (4, 5).

I en norsk studie som inkluderte 411 barn født i årene 1999–2003 registrert i Cerebral pareseregisteret, hadde ca. 60 % av barn med cerebral parese fått behandling med botulinumtoksin A ved seks års alder (8). Cerebral pareseregisteret har registrert over 1 600 barn født til og med 2010 (9), og vi ønsket å gi oppdaterte opplysninger om andelen barn med cerebral parese som får botulinumtoksin A-injeksjoner og andre spastisitereduserende tiltak. Vi har også undersøkt eventuelle variasjoner i behandlingen avhengig av grad av funksjonsnedsettelse, ledsagende vansker og behandlingsted samt kartlagt hvordan behandlingen praktiseres i Norge.

Materiale og metode

Studien består av to delstudier. Delstudie 1 er en tverrsnittsstudie av barn med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som er registrert i Cerebral pareseregisteret i Norge. Registeret er et samtykkebasert nasjonalt medisinsk kvalitetsregister med demografiske og kliniske opplysninger om barn og unge med cerebral parese født fra og med 1. januar 1996. En sammenligning med Norsk pasientregister og gjennomgang av pasientjournaler viste at for årene 1999–2010 var 88 % av barna inkludert i registeret (9). Det var ingen skjevhet mellom ulike subtyper av cerebral parese som var registrert i Norsk pasientregister og i Cerebral pareseregisteret (2). I Norge er det sykehusenes habiliteringssenter som har ansvar for oppfølging og behandling av barn og unge med cerebral parese, og ved hvert av de 21 habiliteringssentrene er det en lege som er ansvarlig for informasjonen som rapporteres til Cerebral pareseregisteret. I denne

studien har vi benyttet informasjonen om subtyper, fin- og grovmotorisk funksjon, ledsagende vansker, spastisitetsbehandling og bofylke slik opplysningene er registrert når pasienten er i femårsalderen. Barn med ataktisk cerebral parese, uklassifisert cerebral parese eller med manglende kliniske data i registeret (kun registrert diagnose og samtykkeskjema) ble ekskludert (figur 1).



Figur 1 Flyttdiagram over studiepopulasjonen. Barn med cerebral parese født i perioden 1999–2010 og registrert i Cerebral pareseregisteret i Norge. Barn med manglende opplysninger om subtype av cerebral parese, botulinumtoksin A-behandling og barn med ataktisk eller uklassifisert cerebral parese ble ekskludert.

Cerebral parese er diagnostisert og klassifisert i subtypene spastisk unilateral, spastisk bilateral, dyskinetisk og ataktisk i tråd med anbefalingene fra det europeiske nettverket for studier av cerebral parese (SCPE) (2, 3).

Grovmotorisk funksjonsnivå er klassifisert med Gross Motor Function Classification System (GMFCS) i fem nivåer. Nivå I betegner minst motorisk funksjonsnedsettelse (barna går uten begrensninger), mens nivå V beskriver barna som har mest uttalt motorisk funksjonsnedsettelse (forflyttes i manuell rullestol) (10). Finmotorisk funksjonsnivå klassifiseres ved hjelp av Manual Ability Classification System (MACS). Denne klassifiserer hvordan barna håndterer gjenstander i daglige aktiviteter og gir en samlet vurdering av begge hendene på en skala fra I (håndterer gjenstander lett og med godt resultat) til V (håndterer ikke gjenstander og har svært begrenset evne til selv enkel håndtering) (11).

I Cerebral pareseregisteret registreres det om barnet har fått medikamentell spastisitetsreducerende behandling (botulinumtoksin A, peroral baklofen, intratekal baklofen) eller har gjennomgått ortopedisk inngrep (bløtdelsinngrep, benet kirurgi). For barn som har fått botulinumtoksin A-injeksjoner og/eller ortopedisk behandling, blir det registrert om dette er gitt i overekstremiteter, underekstremiteter eller begge.

Registeret har informasjon om barnas kognitive funksjon. Basert på dette ble barna delt inn i to grupper: de med normale kognitive evner og de med utviklingshemning. Vi registrerte om barna hadde epilepsi, definert som aktuell bruk av antiepileptisk behandling, og om de hadde så alvorlige spisevansker at de hadde fått gastrostomi.

Delstudie 2 er en nettbasert spørreundersøkelse gjennomført høsten 2016.

Undersøkelsen ble sendt til behandlingsansvarlig overlege ved de 21 habiliteringssentrene for barn og omhandlet behandlingsrutiner ved det enkelte sykehus; hvem som gir den, indikasjoner, medikament, dosering, metoder for muskelidentifisering, smertelindring, sedasjonsprosedyrer og eventuelle retningslinjer for botulinumtoksin A-behandlingen.

Begge studiene er godkjent av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsteknikk (REK nr. 046–02).

Statistikk

Pearsons khikvadrattest ble brukt for sammenligning av kategoriske variabler. Forskjeller i andeler mellom sentrene ble også analysert med standardiserte Pearsons residualer (12) samt blandet effekt-modell med logistisk regresjon med botulinumtoksin A som avhengig variabel og senter som tilfeldig effekt, ujustert, og justert for én og én av følgende kliniske variabler: grovmotorisk funksjonsnivå, finmotorisk funksjonsnivå, kjønn, alder ved registrering, subtype, gastrostomi, epilepsi og kognisjon. Statistisk signifikansnivå ble satt til 5 %. SPSS 23 og Stata 15 ble brukt for å analysere data.

Resultater

Delstudie 1

Av totalt 1 653 barn med cerebral parese født 1999–2010 ble 1 414 (86 %) barn inkludert (figur 1). Barnas gjennomsnittsalder ved registrering i Cerebral pareseregisteret var 6,3 år (SD 1,8), og 59 % av barna var gutter. Av tilleggsvansker hadde 326 barn (26 %) epilepsi, 165 (13 %) gastrostomi og 286 barn (28 %) utviklingshemning (av henholdsvis 1 277, 1 299 og 1 017 barn med komplette registreringer).

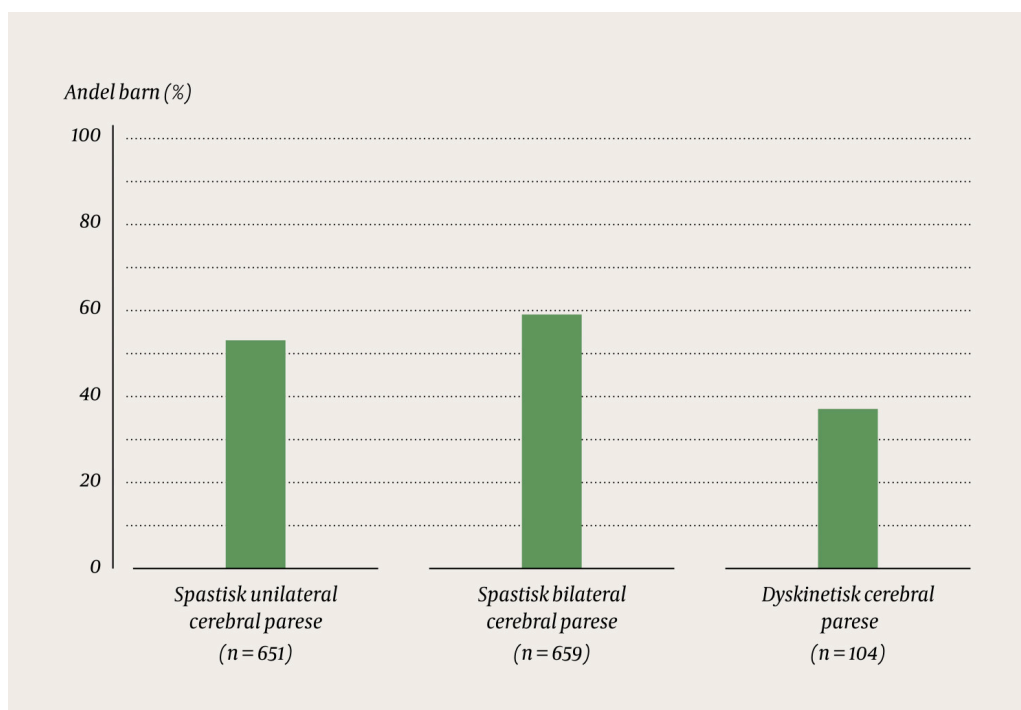
I alt hadde 775 (55 %) barn fått intramuskulære injeksjoner med botulinumtoksin A. Av disse var 461 gutter (59 %) og 314 jenter (41 %) ($p=0,548$). Injeksjonene var gitt kun i underekstremitetene hos 531 barn (70 %), kun i overekstremitetene hos 52 barn (7 %), mens 173 (23 %) barn hadde fått behandling i både over- og underekstremitetene. Tabell 1 viser ulike behandlinger ved spastisitet. Baklofen, peroralt og intratekalt, ble kun gitt til henholdsvis 5 % og 3 % (tabell 1). Rundt tre firedeler av de som fikk behandlingen var i grovmotorisk funksjonsnivå V (data ikke vist).

Tabell 1

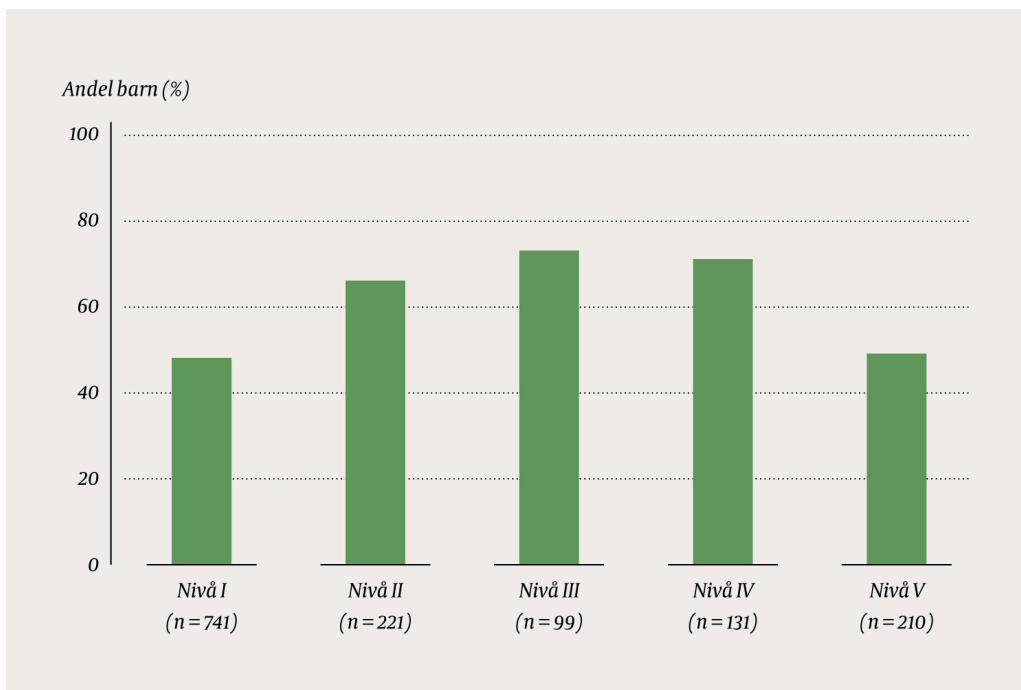
Barn med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som hadde fått medikamentell spastisitetsbehandling og ortopediske inngrep.

Type behandling	Mottatt behandling, n (%)	Barn med komplette opplysninger, n
Botulinumtoksin A	775 (55)	1 414
Baklofen peroralt	72 (5)	1 357
Baklofen intratekalt	44 (3)	1 406
Ortopediske inngrep	253 (18)	1 405

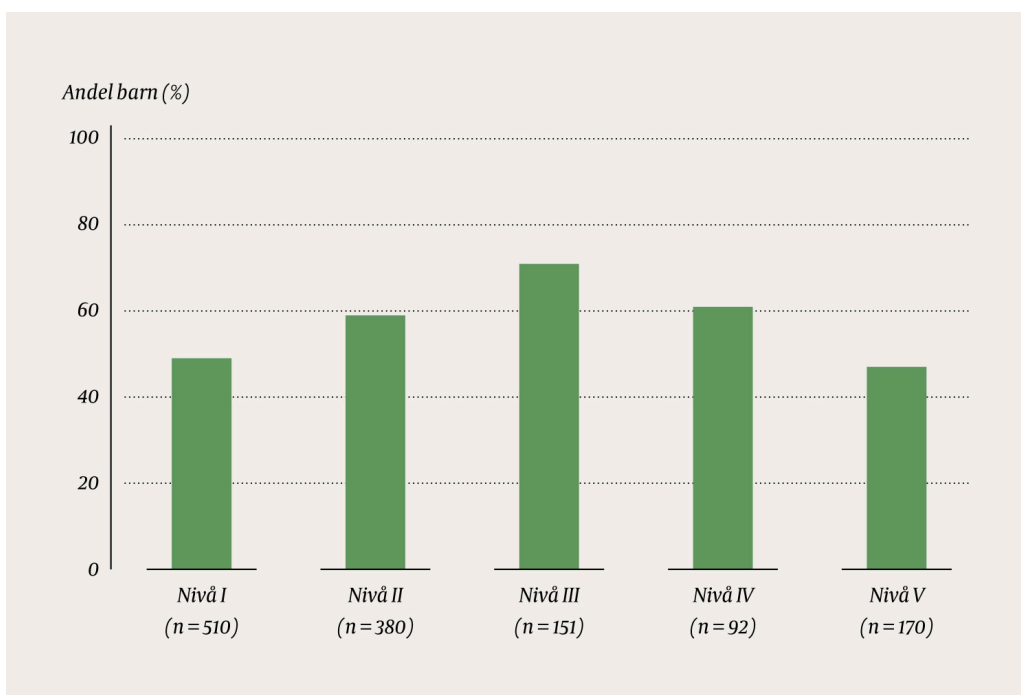
Andelen som fikk botulinumtoksin A var lavere hos barn med dyskinetisk subtype enn hos barn med spastisk subtype ($p \leq 0,001$), og andelen som fikk botulinumtoksin A hos barn med spastisk unilateral, var lavere enn hos barn med spastisk bilateral cerebral parese ($p = 0,032$) (figur 2). Det var forskjeller i andel barn som fikk botulinumtoksin A-behandling mellom de ulike nivåene av grov- og finmotorisk funksjon ($p < 0,001$ for begge). Behandlingen ble hyppigst gitt til barn med grovmotorisk funksjonsnivå III (figur 3) og til barn med finmotorisk funksjonsnivå III (figur 4). Kognitive evner, bruk av antiepileptisk behandling og spisevansker var ikke av betydning for om barna hadde fått botulinumtoksin A-behandling eller ikke (data ikke vist).



Figur 2 Andel barn (%) per subtype cerebral parese født i perioden 1999–2010 som fikk behandling med botulinumtoksin A (N = 1 414).



Figur 3 Andel barn (%) med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som fikk behandling med botulinumtoksin A i henhold til grovmotorisk funksjonsnivå (GMFCS). N = 1 402 (manglende opplysning om grovmotorisk funksjonsnivå hos 12 av 1 414 barn).



Figur 4 Andel barn (%) med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som fikk behandling med botulinumtoksin A i henhold til finmotorisk funksjonsnivå (MACS). N = 1 303 (manglende opplysning om finmotorisk funksjonsnivå hos 111 av 1 414 barn).

Vi fant betydelige forskjeller i andelen barn som fikk botulinumtoksin A-behandling ved de ulike habiliteringssentrene (Pearsons khikvadrattest med 20 frihetsgrader, $p < 0,001$) (tabell 2). Andelen varierte fra 38 % ved Helse Førde til 80 % ved Helse Stavanger. Variasjonen mellom sentrene forble uendret når vi justerte for de kliniske variablene beskrevet i metod delen (data ikke vist).

Tabell 2

Antall (N) og andel barn (%) med cerebral parese født i perioden 1999–2010 som hadde fått injeksjoner med botulinumtoksin A ved alle 21 habiliteringssentrene for barn i Norge.

Habiliteringssenter	Fått botulinumtoksin N, (%)	Totalt antall barn
Helse Stavanger	93 (80)	116
Sykehuset i Telemark	27 (71)	38
Sørlandet sykehus, Arendal	23 (68)	34
Sykehuset Innlandet, Oppland	32 (64)	50
Nordlandssykehuset Bodø	30 (61)	49
St. Olavs hospital	65 (59)	110
Kristiansund sjukehus	13 (59)	22
Sykehuset i Vestfold	51 (59)	87
Sykehuset Østfold	42 (58)	72
Sørlandet sykehus, Kristiansand	32 (56)	57
Helse Nord-Trøndelag	13 (54)	24
Helse Fonna ¹	11 (52)	21
Helse Bergen	58 (52)	111
Akershus universitetssykehus	88 (52)	169
Oslo universitetssykehus	60 (50)	120
Universitetssykehuset Nord-Norge	26 (50)	52
Ålesund sjukehus	17 (45)	38
Finmarkssykehuset	6 (43)	14
Vestre Viken	50 (38)	130
Sykehuset Innlandet, Hedmark	27 (38)	71
Helse Førde ¹	11 (38)	29
Totalt	775 (55)	1414

¹Henviste til annet sykehus for behandlingen

Delstudie 2

Resultatene baserer seg på 19 av 21 habiliteringssentre som gav botulinumtoksin-A behandling ved eget sykehus.

Bare fem habiliteringssentre hadde retningslinjer som gjaldt indikasjoner, mens 13 hadde retningslinjer for dosering. Av de 13 som hadde retningslinjer for dosering, brukte syv habiliteringssentre anbefalinger som opprinnelig ble publisert på en nettside som ikke lenger eksisterer (www.wemove.org). Det finnes imidlertid trykte versjoner av disse erfaringsbaserte anbefalingene. Alle sykehusene brukte preparatet Botox, men

øvre maksimale dose per behandling varierte fra 200 til 600 enheter, og maksimale dose per kilo var 10–25 enheter. Dette gjaldt for både barn med grovmotorisk funksjonsnivå I–III og barn med grovmotorisk funksjonsnivå IV–V.

Alle sykehusene ga botulinumtoksin A-behandling i underekstremitetene, hvorav 12, 6, og 1 sykehus oftest brukte henholdsvis ultralyd, palpasjon og elektrostimulering for muskelidentifisering. Totalt 14 sykehus ga botulinumtoksin A-behandling i overekstremitetene, hvorav 8, 1 og 5 sykehus oftest brukte henholdsvis ultralyd, palpasjon og elektrostimulering for muskelidentifisering.

Ulike typer sedasjon og smertestillende ved botulinumtoksin A- injeksjoner fordelte seg som følger: 8 sykehus brukte oftest narkose (≥ 50 % av behandlingene), 17 sykehus brukte benzodiazepiner (alene eller i tillegg til annen sedasjon), 3 sykehus brukte lystgass, 1 sykehus brukte kun smertestillende (paracetamol og lokalanestesi) og 18 sykehus brukte både smertestillende og sedasjon.

Diskusjon

Studien viser at over halvparten av alle barn med cerebral parese i Norge har fått behandling med botulinumtoksin A-injeksjoner innen seks års alder. Andelen som fikk slik behandling, var størst hos de med spastisk bilateral subtype og økte med stigende grad av funksjonsnedsettelse frem til grov- og finmotorisk funksjonsnivå III, mens andelen var klart lavere hos de med mest uttalt funksjonsnedsettelse (nivå V). Vi fant betydelige variasjoner i andelen barn som ble behandlet, dosering, metode for muskelidentifisering og bruk av sedasjon ved de ulike habiliteringssentrene i Norge.

En mulig forklaring på de store forskjellene mellom habiliteringssentrene i andelen barn som behandles med botulinumtoksin A, kunne være at funksjonsnivåene og andre pasientkarakteristika varierer mellom habiliteringssentrene. Variasjonen mellom sentrene forble imidlertid den samme når vi justerte for dette.

Styrker i studien er bruk av data fra Cerebral pareseregisteret som prospektivt registrerer pasienter. 88 % av alle barn med cerebral parese er inkludert i registeret, og dermed er populasjonen representativ for alle barn med cerebral parese i Norge (2). Det er imidlertid en svakhet at registeret ikke inneholder opplysninger om hvilke muskler som var behandlet med botulinumtoksin A, behandlingsintervall, dosering, klinisk effekt av behandlingen og tilleggsbehandling som bruk av ortoser og fysio-/ergoterapi.

Vi fant at andelen barn som fikk botulinumtoksin A-injeksjoner, var sammenlignbar med en tidligere norsk studie (8). Andelen barn behandlet med botulinumtoksin A i vår studie er høy sammenlignet med en nylig svensk studie som fant at bare ca. en tredel av barna i et nasjonalt oppfølgingsprogram hadde blitt behandlet ved 4–6 års alder (13). Vi kjenner ikke til andre studier der man har sett på hyppigheten av botulinumtoksin A-behandling i en total populasjon av barn med cerebral parese. Vi fant imidlertid at en mindre andel av barna med grovmotorisk funksjonsnivå V hadde fått behandling i vår studie (49 %) sammenlignet med hva som er foreslått i konsensusrapporten fra 2009 (75–100 %) (5).

50–70 % av barn med cerebral parese har påvirket håndfunksjon (14), men bare 30 % av barna i vår studie hadde fått botulinumtoksin A i overekstremitetene. Dette er tankevekkende, da en kunnskapsoversikt i 2013 viste at slik behandling i

overekstremitetene i kombinasjon med ergoterapi har best dokumentert effekt (15).

Komorbiditet og en høyere totaldose botulinumtoksin A kan øke risiko for komplikasjoner og bivirkninger ved behandlingen, og barn med mer alvorlig funksjonsnedsettelse (grovmotorisk funksjonsnivå IV og V) og komorbiditet synes å ha økt risiko for alvorlige bivirkninger (1, 6, 9). Forklaringen på at barn med dårligst motorisk funksjon sjeldnere ble behandlet med botulinumtoksin A, kan derfor skyldes at man er mer redd for alvorlige bivirkninger hos denne gruppen (4, 5). Indikasjonen for å behandle barn med mest alvorlig funksjonsnedsettelse er vanligvis å redusere smerter og å lette stell, og vi kan spekulere på om barn med de mest alvorlige motoriske funksjonsnedsettelsene er underbehandlet. Baklofen ble imidlertid hyppigst gitt til barn med grovmotorisk funksjonsnivå V, men relativt få hadde likevel fått slik behandling.

Flere behandlingssteder benyttet kun palpasjon for muskelidentifisering selv om det er vist at palpasjon som metode kan redusere treffsikkerheten. Det er derfor anbefalt at botulinumtoksin A- injeksjoner til barn bør settes ultralydveiledet (4, 5).

Vi kan ikke med denne studien svare på hva det rette behandlingsnivået skal være, og de konsensusbaserte retningslinjene for behandling som er publisert, er i stor grad erfaringsbasert og lite spesifikke (4–6). Manglende kunnskapsbaserte retningslinjer for botulinumtoksin A-behandling er den mest sannsynlige årsaksforklaringen på de store forskjellene i behandlingspraksis som denne studien viser.

Konklusjon

Vår studie viser at botulinumtoksin A-behandling av spastisitet er utbredt til barn med cerebral parese i Norge, men at det er store variasjoner i behandlingspraksis. Resultatene tyder på at det er behov for mer forskningsbasert kunnskap og for nasjonale retningslinjer slik at behandlingen kan bli mer likeverdig.

LITTERATUR

1. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. Lancet 2004; 363: 1619–31. [PubMed][CrossRef]
2. Hollung SJ, Vik T, Wiik R et al. Completeness and correctness of cerebral palsy diagnoses in two health registers: implications for estimating prevalence. Dev Med Child Neurol 2017; 59: 402–6. [PubMed][CrossRef]
3. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Dev Med Child Neurol 2000; 42: 816–24. [PubMed]
4. Love SC, Novak I, Kentish M et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. Eur J Neurol 2010; 17: 9–37. [PubMed][CrossRef]

5. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 45–66. [PubMed][CrossRef]
6. Strobl W, Theologis T, Brunner R et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)* 2015; 7: 1629–48. [PubMed][CrossRef]
7. Molenaers G, Fagard K, Van Campenhout A et al. Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop* 2013; 7: 383–7. [PubMed][CrossRef]
8. Elkamil AI, Andersen GL, Skranes J et al. Botulinum neurotoxin treatment in children with cerebral palsy: a population-based study in Norway. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 522–7. [PubMed][CrossRef]
9. Andersen GL, Hollung SJ, Vik T et al. Cerebral pareseregisteret i Norge (CPRN) og Cerebral Parese Oppfølgingsprogram (CPOP). Årsrapport for 2016 med plan for forbedringstiltak. Tønsberg/Oslo: Sykehuset i Vestfold / Oslo universitetssykehus, 2017. <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon-avdeling/Documents/CPOP%20%C3%A5rsrapport%20med%20CPRN%202016.pdf> (11.2.2019).
10. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 214–23. [PubMed][CrossRef]
11. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 549–54. [PubMed][CrossRef]
12. Fagerland MW, Lydersen S, Laake P. *Statistical Analysis of Contingency Tables*. CRC Press Inc, 2017: 288–9.
13. Franzén M, Hägglund G, Alriksson-Schmidt A. Treatment with Botulinum toxin A in a total population of children with cerebral palsy - a retrospective cohort registry study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 520. [PubMed][CrossRef]
14. Elvrum AK, Brændvik SM, Sæther R et al. Effectiveness of resistance training in combination with botulinum toxin-A on hand and arm use in children with cerebral palsy: a pre-post intervention study. *BMC Pediatr* 2012; 12: 91. [PubMed][CrossRef]
15. Novak I, McIntyre S, Morgan C et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 885–910. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 24. april 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0554

Mottatt 28.6.2018, første revisjon innsendt 5.12.2018, godkjent 11.2.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 12. juli 2026.