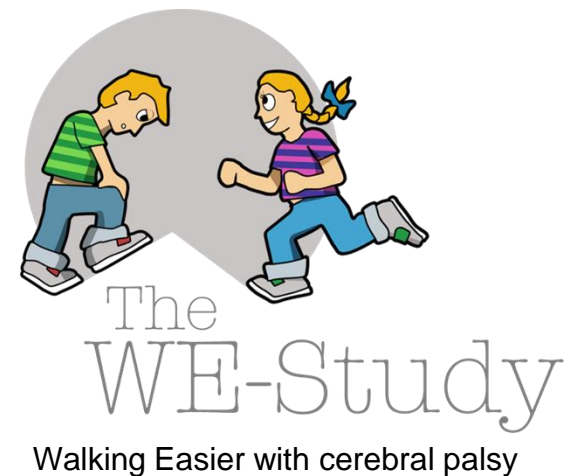


Injeksjoner med botulinum toxin A: Blir det lettere for barn med CP å gå?



Siri Merete Brændvik , Karin Roeleveld, Guro L. Andersen , Anne Elisabeth Ross Raftemo, Kjersti Ramstad, Jasmina Majkic-Taisic , Torarin Lamvik, Torstein Vik



Prosjektorganisering WE-studien

Sponsor: St. Olavs Hospital (Klinikk for ortopedi, reumatologi og hudsykdommer)

St. Olavs Hospital,
Torarin Lamvik

Sykehuset i Vestfold
Guro L Andersen

Oslo
Universitetssykehus.
Kjersti Ramstad

Universitetssykehuset i
Nord-Norge
Jasmina Majkic-Tajsic

Studiegruppen

Torstein Vik, NTNU
Karin Roeleveld, NTNU
Siri Merete Brændvik, St. Olavs/NTNU
Guro L Andersen, Vestfold sykehus/NTNU
Anne Elisabeth Ross Raftemo, Vestfold sykehus
Bendik Lund, St. Olavs/NTNU/Nettverket
Rannei Sæther, St. Olavs/NTNU
Kjersti Ramstad, Oslo Universitetssykehus
Torarin Lamvik, St. Olavs
Jasmina Majkic-Tajsic, Universitetssykehuset i Nord Norge
Rannei Sæther, St. Olavs/NTNU
Ellen Marie Bardal, NTNU
Ingvild Storheil, St. Olavs
Annet Dallmajer, VU Medical Center, Amsterdam

Nasjonal koordinerende utprøver:
Torstein Vik, NTNU

Prosjektkoordinator:
Siri Merete Brændvik, St. Olavs/NTNU

Gangfunksjon og CP

- Omtrent 70% av barn med CP har gangfunksjon, men opplever varierende grad av problemer knyttet til det å gå

Himmelman 2006, Andersen et al 2008

- Økt energiforbruk under gange sammenlignet med funksjonsfriske jevnaldrende

Norman et al 2004. Johnston et al 2004

- Energiforbruket øker med økende grad av funksjonshemming og alder

Johnston et al 2004, Kerr et al 2010

- Opplever økt tretthet

Brunton & Rice, 2012

- Muskelskjelett smerter er vanlig

Ramstad et al 2011

Medfører....

- Barn og unge med CP er mindre aktive og deltar i mindre grad sosialt enn funksjonsfriske jevnaldrende

Maher et al 2007

- For de som har selvstendig gangfunksjon – et overordnet behandlingsmål er å bedre denne
 - Øke aktivitet og deltagelse

Narayanan 2012

Spastisitet

- Spastisitet antas å være en viktig faktor mht funksjonsproblem hos CP

Bartlett et al 2002

- Den spastiske subtypen utgjør 80-90%

Andersen et al 2008, Himpens et al 2008

- Behandlingsmål å redusere spastisitet for å bedre bevegelse og funksjon

Heinen et al 2010, Elkamil et al 2012

Botulinum toxin A (BoNT-A)

- Første kliniske studier på effekt av BoNT-A kom på starten av 1990-tallet
 - Koman et al 1994
- Spastisitetsdempende effekt
 - Hamjian&Walker 1994, Molenears 2010
- Utilstrekkelig bevis på effekt på funksjon generelt og gangfunksjon spesielt
 - Både brukt alene, sammen med gipsing, fysioterapi og 'usual care'
 - Ryll et al 2011, Narayanan 2012, Salazar et al 2015

I Norge; 60% av alle barn med CP er ved 6 års alder behandlet med BoNT-A
Elkamil et al 2012

Begrensninger i tidligere studier

- Utvalgsstørrelsen gjennomgående liten og det er mangel på bergninger ift denne
- Studiepopulasjon utilstrekkelig beskrevet
- Flere har brukt subjektive målemetoder
- Mangel på studier som adresserer mulige kliniske og nevrofysiologiske mekanismer som kan forklare variasjon i effekt.

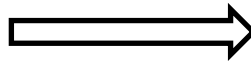
Klinisk utfordring.....

- Opplever stor variasjon i effekt
 - Både individuelt mellom behandlinger og mellom barn
- Stor variasjon i behandlingsintervall, både nasjonalt og internasjonalt
- Dosering;
 - stor variasjon mellom sykehus
 - basert på expert konsensus og klinisk erfaring

Primært mål

Øke kunnskapen om effekt av BoNT-A på gangfunksjon

**Vil injeksjoner i leggmuskulaturen gjøre det lettere å gå?
- målt med energiforbruk under gange**



10% forbedring; 96 deltagere
(signifikansnivå .05, power 80%, 30% dropout)

I tillegg...






- Hva karakteriserer de barna som responderer bra versus de som ikke responderer bra?

- Hvilke mekanismer ligger bak de endringer vi ser ifm behandling med Botox?

- Randomisert dobbel blindet placebo kontrollert multisenter studie.
- Industriuavhengig!
- Allokerings ratio 1:1
- Strata: alder og senter

Deltagere og inklusjon

- Barn unge med unilateral og bilateral spastisk CP
- Behandlende lege har vurdert behov for BoNT-A i leggens muskulatur (gastroc, soleus)
- 4 – 17 år
- Grovmotorisk funksjon tilsvarende I og II på GMFCS
- Ikke fått BoNT-A i bena de siste 6 måneder
- Ikke annen kirurgi i bena de siste 2 år
- Ikke fikserte kontrakturer i ankel (oppnå 0-stilling)

	<p>GMFCS Level I</p> <p>Children walk indoors and outdoors and climb stairs without limitation. Children perform gross motor skills including running and jumping, but speed, balance and co-ordination are impaired.</p>
	<p>GMFCS Level II</p> <p>Children walk indoors and outdoors and climb stairs holding onto a railing but experience limitations walking on uneven surfaces and inclines and walking in crowds or confined spaces.</p>
	<p>GMFCS Level III</p> <p>Children walk indoors or outdoors on a level surface with an assistive mobility device. Children may climb stairs holding onto a railing. Children may propel a wheelchair manually or are transported when traveling for long distances or outdoors on uneven terrain.</p>
	<p>GMFCS Level IV</p> <p>Children may continue to walk for short distances on a walker or rely more on wheeled mobility at home and school and in the community.</p>
	<p>GMFCS Level V</p> <p>Physical impairment restricts voluntary control of movement and the ability to maintain antigravity head and trunk postures. All areas of motor function are limited. Children have no means of independent mobility and are transported.</p>

BoNT-A injeksjoner

- Botox®
- Maksimal totaldose 420 IE.
- Maksimal dose per injeksjonspunkt 50 IE.
- Oppløsning av 100 IE Botox® in 1 ml 0.9% NaCl.
- Dosering av placebo (NaCl) vil være lik i ml som Botox®
- Injeksjoner vil kun bli gitt en gang (UL veiledet)

Tidslinje



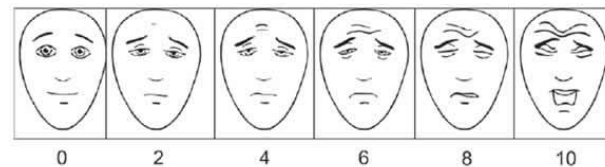
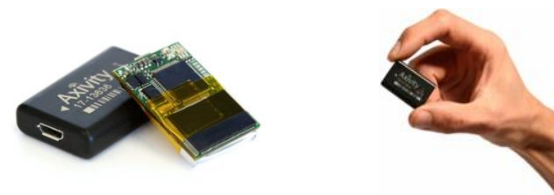
Primært

- Energiforbruk under gange
 - Målt med en 5 minutters gangtest på flatt underlag med samtidig gassutveksling
 - Hypotese: Injeksjoner med Botox vil gjøre det letter å gå, vist gjennom lavere energiforbruk under gange.



Sekundære

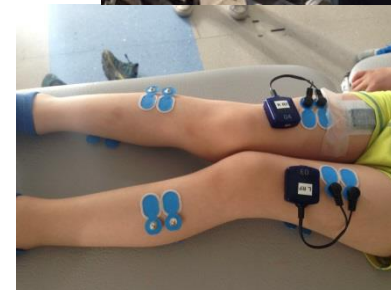
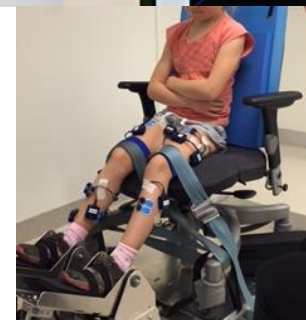
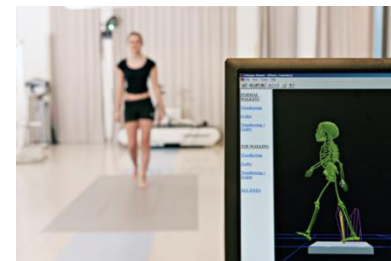
- Daglig aktivitet
 - Målt med akselerometer
- Smerte
 - Målt med bruk av spørreskjema (Child Health Questionnaire og Brief Pain Inventory)
- Selvopplevd effekt
 - Semistrukturerte intervju



+ Klinisk undersøkelse (spastisitetsevaluering, leddbev, muskellengder)

I tillegg, på et begrenset utvalg...(Trondheim og Vestfold)

- 3D ganganalyse
 - Gange på tre hastigheter
- Måling av isometrisk ankelstyrke (dorsal- og plantarfleksjon)
- Muskelaktivering målt ved bruk av SEMG under alle gangtester, ved styrkemåling samt evaluering av spastisitet



Prosjektplanlegging – en lang prosess!

- Tidlig 2013 startet planlegging av en placebo kontrollert studie
- Søknad til REK sendt juni, planen var oppstart i august...
- Tilbakemelding fra REK; to hovedinnvendinger
 1. Spørsmål om sedering ifm injeksjonene
 2. Hvorfor kunne ikke studien utføres på voksne?
- Godkjenning januar 2014 – endelig oppstart!

Men...

Det var en gang en busstur.....



TMF

GCP

Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency



ISF

Monitor

CRF

Sponsor

SOPer

Utprøver

Førstehjelp....



Bendik



Sigrun og co

www.norcrin.no



Ingvild

Etter hvert også

- Enhet for anvendt klinisk forskning, NTNU
- Forskningsposter ved deltagende senter
- Administrasjon ved de samarbeidende institusjoner

Nesten to år senere....

- Godkjenning fra SLV mars 2015
- To endringsmeldinger inn til REK, siste godkjent august 2015
- Avtaler på plass
 - HF og NTNU
 - apotek
 - monitorering
- Datahåndtering/CRF
 - godkjenning fra de ulike personvernombud...
 - Savner samkjøring!

Status

- Etter nærmere to års planlegging
 - oppstart 1.september 2015

- Forventet rekrutteringsperiode på tre år
 - per 20.oktober to barn rekruttert, en inkludert
 - Hovedutfordring i prosjektet!

Studien finansieres og støttes av

Helseforsk

Samarbeidsorganet Helse Midt Norge

NTNU



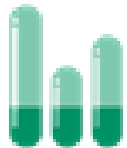
Fysiofondet

Fond til etter- og videreutdanning
av fysioterapeuter



Sykehuset i Vestfold

FFU - Felles forskningsutvalg St. Olavs
Hospital og DMF, NTNU



Nasjonalt kompetansenettverk
for legemidler til barn

Takk for oppmerksomheten!

