

Information ved deltagelse i en sundhedsvidenskabelig undersøgelse (patient)

Tarmbakterie-overførsel ved nyopdaget kroniske inflammatoriske sygdomme:
Et 12-måneders placebo-kontrolleret lodtrækningsforsøg

FRONT studiet

INTRODUKTION: Det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt, som du forespørges om at deltage i, henvender sig til patienter, der lige har fået konstateret en kronisk inflammatorisk (betændelses) sygdom så som leddegigt, rygsøjlegigt, psoriasis, psoriasisgigt, reaktiv gigt, urinsyregigt, kronisk tarmbetændelse (Crohn's sygdom og colitis ulcerosa), hidrosadenitis suppurativa eller lunge sarkoidose. Disse sygdomme er kendetegnet ved, at de ikke kan helbredes og ofte kræver livslang behandling. Det er læge Maja Skov Kragstnæs samt prof. og overlæge Torkell Ellingsen, der har taget initiativ til forsøget.

Din deltagelse vil indebære, at du møder op til fem behandlingsdage og tre undersøgelsesdage i løbet af de 12 måneder, som forsøget varer. Ved starten af forsøget vil du blive tilbudt at starte op i den nationale guideline standardbehandling. Herudover vil du ved projektets start indgå i et lodtrækningsforsøg, hvor du enten behandles med kapsler med tarmbakterier eller kapsler med vand (placebo). Håbet er, at de nye tarmbakterier fra en rask donor, kan fjerne årsagen til sygdommen og mindske eller – i bedste fald – fjerne symptomer på sygdommen. Alle forsøgsdeltagere får således standardbehandling, mens kun halvdelen af forsøgsdeltagerne modtager den aktive forsøgsbehandling.

Undersøgelserne foregår på Odense Universitetshospital. I projektet deltager 200 patienter med 10 forskellige kroniske inflammatoriske sygdomme i alderen 18 til 70 år. Det er et krav, at du ikke lider af fødevarerallergier eller andre alvorlige sygdomme (herunder alvorlige kroniske infektioner og kræft). Din deltagelse i projektet er frivillig, og du kan til enhver tid udgå af studiet (trække dit samtykke tilbage), hvis du måtte ønske dette, uden at der vil blive afkrævet nogen forklaring desangående. Dette vil ikke få betydning for din nuværende eller fremtidige kontakt og behandling i sundhedsvæsenet. Inden du kan deltage i undersøgelsen, skal du underskrive en samtykkeerklæring.

BAGGRUND: Kroniske, inflammatoriske sygdomme skyldes en betændelsestilstand, der sidder i hele kroppen. Sygdommene præsenterer sig meget forskelligt og kan ramme alt lige fra led, sener, muskler, hud, negle, øjne, blodkar, mavetarmsystemet, nyre, lunger og hjerte. Af endnu ukendte årsager retter immunforsvarets celler (betændelsesceller) sig mod kroppen selv, hvor ved der opstår en kronisk betændelse (inflammation). Dette medfører ofte smerter fra de ramte områder, hævelser, nedsat bevægelighed, udslæt og kan give blod og slim i afføringen. Betændelsen opstår fordi der sker en "forkert" aktivering af immunforsvarets betændelsesceller, der ellers under normale omstændigheder hidkaldes, når en infektion i kroppen skal bekæmpes. Men i stedet for at gøre gavn, begynder immunforsvarets betændelsesceller at gøre skade på kroppen. Sygdommene kan ikke kureres, men symptomerne kan blive forsøgt holdt nede med livslang anti-inflammatorisk medicin. Behandlingen er dog ikke altid tilstrækkelig effektiv og en del patienter har bivirkninger eller tåler medicinen dårligt.

Trods mange teorier er det endnu ikke lykket at finde forklaringen på, hvorfor disse celler pludselig begynder at angribe kroppen hos patienter med kroniske inflammatoriske sygdomme. Selvom denne gruppe af sygdomme kan ses og opleves meget forskelligt afhængigt af, hvor i kroppen symptomerne er mest fremtrædende, så er der gennem de seneste år kommet en

stigende fokus på, at en afgørende årsag til udviklingen og forløbet af disse sygdomme kan være den samme og skyldes en forkert sammensætning af tarmens bakterieflora. Forskning har således vist, at patienter med gigt, psoriasis og kronisk tarmbetændelse har en anderledes tarmflora end raske. De mangler flere af de "gode" tarmbakterier, der menes at understøtte et normalt immunrespons mens antallet af de "dårlige" tarmbakterier er øget. Man mener, at disse "dårlige" tarmbakterier provokerer immunsystemets celler og herved udløser en ukontrolleret, langvarig betændelsestilstand.

En tarmbakterie-overførsel (også kaldet fæces-transplantation) er en procedure, hvor en rask donors tarmbakterier, der udtages fra dennes afføring, via en slange indgives i tarmen på en patient med ubalance i tarmfloraen. Det er vist, at 9 ud 10 patienter med langvarig og ofte livstruende diarré grundet en infektion med bakterien *Clostridium difficile*, bliver fuldstændig raske hvis de får overført tarmbakterier fra en rask donor. Metoden er sikker for patienten og der er udelukkende meldt om få og kortvarige bivirkninger i form af mavekneb, kvalme, oppustethed, tynd afføring eller feber i timerne efter proceduren. Langtidsvirkningerne er endnu ikke undersøgt i større studier. Vi tror, at en overførsel af tarmbakterier kan vise sig at spille en afgørende rolle i bestræbelserne på at opnå bedre sygdomskontrol og øge chancen for at symptomerne på gigt, psoriasis og/eller kronisk tarmbetændelse forsvinder helt.

FORMÅL: Studiets primære formål er at undersøge, om kapsler med donortarmbakterier er mere effektiv end placebo (vand) til at reducere symptomer og sygdomsaktivitet efter 8 uger (og op til 12 måneder) hos patienter med en nyopdaget, ubehandlet kronisk inflammatorisk sygdom.

DIN DELTAGELSE

1. undersøgelsesdag: På første undersøgelsesdag vil du møde på gigtafdelingen, hudafdelingen, lungeafdelingen eller afdelingen for medicinske mavetarmsygdomme på Odense Universitetshospital afhængig af, hvilken afdelingen der følger dig for din gigt-, hud-, lunge- eller mavetarmsygdom. Når du ankommer, vil du blive bedt om at aflevere én urinprøve (50mL), én afføringsprøve (der fordeles på 7 små rør svarende til 7-10g) samt få taget en blodprøve (150mL). Du skal også svare på en række spørgeskemaer. En læge vil herefter undersøge dig for at vurdere sværhedsgraden og udbredelsen af din sygdom. Du vil i fællesskab med lægen tage beslutning om, hvilken behandling du skal påbegynde sideløbende med din deltagelse i forsøget. Du vil i udgangspunktet blive tilbudt den behandling, som andre med en tilsvarende sygdom tilbydes. Du vil blive fulgt tæt af den samme behandlingsansvarlige læge i de 12 måneder forsøget varer, og behandlingen vil løbende blive justeret i fællesskab med dig efter de gældende danske behandlingsretningslinjer.

Tarmbakterieoverførslen: På en ny dag inden for de næste 14 dage (og helst inden for 7 dage) skal du igen møde på din stamafdeling for at deltage i lodtrækningsforsøget med tarmbakterie-overførslen. Halvdelen af deltagerne får kapsler med tarmbakterier mens den anden halvdel får placebo-kapsler. Behandlingen består af i alt ca. 30 kapsler. Donorafføringen er indkapslet i to kapsler af en særlig type, som først opløses i tyndtarmen. Du skal møde fastende, så du må IKKE spise inden for 6 timer før proceduren. Du må dog gerne drikke postevand, men INGEN mælkeprodukter. Ved selve overførslen sidder du i en stol. Der er ikke brug for at give særlig medicin. Kapslerne opbevares på frost ved minus 80 grader. De tøs op før behandlingen og vil have stuetemperatur eller lidt koldere, når de indtages. Overfladen er glat, sådan at kapslerne er lette at sluge. De er hvide og har ingen smag. Du kan indtage kapslerne over en halv time og må indtage vandige væsker til. Efter behandlingen skal du observeres i en 1/2 time. Herefter må du tage hjem.

Ugentligt den første måned – tarmbakterieoverførslen gentages:

Én gang ugentlig i løbet af de næste fire uger vil du skulle møde fastende på din stamafdeling for at få en ny overførsel med tarmbakterier (eller placebo), se beskrivelsen ovenfor. Besøget varer ca. 1 time. I forbindelse med hver besøg vil du igen blive bedt om at medbringe en afføringsprøve (der fordeles på 7 små rør svarende til 7-10g). I forbindelse med den afsluttende behandling (uge 4) vil du også blive bedt om at aflevere én urinprøve (50mL) samt få taget en blodprøve (150mL). Herudover vil du én gang om ugen få tilsendt et spørgeskema via et link i en e-mail. Spørgsmålene drejer sig primært om dine symptomer, eventuelle gener/bivirkninger efter tarmbakterie-overførslen samt ændringer i dit afføringsmønster.

2. undersøgelsesdag: Efter 8 uger bedes du igen møde på den afdeling, hvor den behandlingsansvarlige læge følger dig. Her vil vi høre hvordan det går, om du har haft bivirkninger eller haft feber/været syg siden vi så dig sidst. Du skal desuden aflevere en afførings- (7-10g), urin- (50mL) og blodprøve (150mL). Samtidig tages eventuelle rutineblodprøve for bivirkninger til din behandling. Besøget forventes at vare 1-2 timer. Hvis du grundet forværring i dine symptomer eller bivirkninger til behandlingen, som du opstatede på den første undersøgelsesdag, har behov for at behandlingen ændres før der er gået 8 uger, vil dette blive arrangeret.

3. undersøgelsesdag:

Efter 6 måneder bedes du igen møde på din stamafdeling for at aflevere en afførings- (7-10g), urin- (50mL) og blodprøve (150mL). Samtidig tages eventuelle rutineblodprøve for bivirkninger til din behandling. Besøget forventes at vare ½-1 time. Du vil også blive bedt om at udfylde et spørgeskema.

4. undersøgelsesdag: Efter 12 måneder vil du blive indkaldt til den afsluttende undersøgelsesdag. Her vil vi høre hvordan det går, om du har haft bivirkninger eller haft feber/været syg siden vi så dig sidst. Du skal desuden aflevere en afførings- (7-10g), urin- (50mL) og blodprøve (150mL). Samtidig tages eventuelle rutineblodprøve for bivirkninger til din behandling. Besøget forventes at vare 1-2 timer.

Forsøgsoversigt

Aktivitet	Første besøgsdag	Første behandlingsdag	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 8	½ år	1 år
Spørgeskema	x		x	x	x	x	x	x	x
Lægeundersøgelse	x						x		x
Tarmbakterier/placebo		x	x	x	x	x			
Afføringsprøver	x		x	x	x	x	x	x	x
Blodprøver	x					x	x	x	x
Urinprøver	x					x	x	x	x
Ekstra blodprøve (frivilligt)	(x)		(x)						
Kikkertundersøgelse (frivilligt)	(x)						(x)		
PET/CT scanning (frivilligt)	(x)						(x)		

RISICI, GENER OG UBEHAG

Overførsel af tarmbakterier: Ved lodtrækning afgøres det, om du skal have kapsler med tarmbakterier eller placebo. Tarmbakterie-overførslen vil blive udført med afføring fra raske, gennemscreenede donorer, der opfylder alle de krav, som danske bloddonorer skal leve op til. Herudover er der opsat yderligere restriktioner, der sikre, at donorerne fører en sund livsstil. Dette minimerer risikoen for at overføre sygdomme. I de første dage efter tarmbakterie-overførslen kan du forbigående opleve kvalme, ubehag og rumlen i maven. Desuden kan der forekomme smerter i maven og ændring i afføringsmønsteret. Disse symptomer er som regel tegn på at overførslen har effekt. Får du feber eller almen sygdomsfølelse, bør du kontakte din stamafdeling eller vagtlægen. Ud over ovenstående, kan der være uforudsete risici og belastninger forbundet med forsøget.

Ekstra undersøgelse – ikke et krav at du deltager i disse

De følgende undersøgelser er frivillige ift. din deltagelse i dette forsøg og kræver særskilt samtykke ved afkrydsning. Det er helt op til dig, om du ønsker at deltage i én eller flere af disse.

Blodprøve: 20 mL blod udtages ekstra ifm. de øvrige blodprøver ved forsøgets start. Prøven gentages 1 uge efter overførslen med tarmbakterier. Vi vil med i denne blodprøve kunne se hvilke umiddelbare ændringer, der sker i dit immunforsvar efter overførslen med tarmbakterier.

Kikkertundersøgelse: Ved forsøgets start og igen efter 8 uger tilbyder vi at lave en kikkertundersøgelse (sigmoideoskopi) af de nederste 50-60 cm af tyktarmen, hvor der udtages 12 små (5x5 mm) biopsier fra tarmslimhinden. Udtagningen af biopsier vil du ikke mærke noget til. Proceduren udføres ved hjælp af et sigmoideoskop, der er en bøjelig slange, som føres ind via endetarmen. Lægen kan herved se tarmens inderside. Selve sigmoideoskopien forårsager ingen større smerter. Luft, der pustes op i endetarmen, kan give ubehag og spænde i maven under og lige efter undersøgelsen. Normalt varer undersøgelsen 15-20 minutter. Meget sjældent kan der tilståde komplikationer i form af infektion, blødning, eller i ekstremt sjældne tilfælde tarmperforation. I tarmbiopsierne kan vi undersøge hvilke bakterier der sidder nær tarmvæggen samt hvordan immunforsvaret reagerer efter overførslen med tarmbakterier.

PET-scanning: Ved forsøgets start og igen efter 8 uger tilbyder vi at lave en helkrops PET/CT-scanning. Du vil så vidt muligt samme dag som det planlagte kliniske besøg (og inden for syv dage) få lavet en helkrops PET/CT-scanning, der skal vise, hvor i kroppen sygdommen sidder. Du må ikke spise eller drikke andet end vand i 6 timer op til scanningen. Heller ingen pastiller, bolsjer eller tyggegummi (ej heller sukkerfrit) i fasteperioden. Du skal tage din vanlige medicin på scanningsdagen (obs. der gælder særlige regler hvis du har sukkersyge). Du skal undgå fysisk anstrengelse, som cykling, på undersøgelsesdagen. Du må ikke bære smykker, hårspænder, ur og undertøj med metaldele, når du kommer til scanningen. Du får en indsprøjtning med et radioaktivt sporstof i armen, herefter hviler du ca. 60 minutter inden billedoptagelsen. Du skal ligge helt stille under billedoptagelsen (ca. 60 minutter). Samlet set vil scanningen tage 2-3 timer. Se i øvrigt den separate patientinformation om PET/CT undersøgelsen. I forbindelse med PET scanningen ved første besøgsdag og igen efter 8 uger vil du få en lille stråledosis, som er nødvendig for at kunne opnå tilstrækkelig information omkring udbredelsen af sygdommen/betændelsen i kroppen. Stråledosis er lidt større end ved en almindelig røngtenundersøgelse (i alt 18 mSv pr. scanning) og derfor noget højere end den almindelige baggrundsstråling i Danmark (3 mSv pr. år) svarende til 6 års baggrundsstråling. Denne dosis giver en øget langtidrisiko (0,09%) for at udvikle en kræftsygdom efter en PET/CT-scanning. Alle scanninger gennemses rutinemæssigt af en læge fra

Nuklearmedicinsk afd. Du vil få svar på undersøgelsen af den læge/afdeling, der har henvist dig til undersøgelsen. Hvis der ved scanningen findes fund, der kræver videre undersøgelse, vil du blive informeret mundtligt omkring dette samt blive tilbudt at blive henvist til den relevante afdeling for videre udredning.

ETISKE OVERVEJELSER

Biobank: Dine blod-, urin- og afføringsprøver vil indgå i en biobank med henblik på udførelse af specifikke analyser i forbindelse med det aktuelle forskningsprojekt. Den Videnskabsetiske Komité vil blive søgt om tilladelse, hvis der i fremtiden ønskes udført nye analyser, der rækker ud over rammerne for det aktuelle projekt. Væv og data fra undersøgelsen vil blive opbevaret bag dobbelt låst dør i op til 5 år. Materialet vil dernæst blive destrueret. Prøverne i biobanken vil blive opbevaret personhenførbart med henblik på at kunne destruere specifikt vævsmateriale, hvis du på et senere tidspunkt måtte ønske dette. Nogle af prøverne vil blive sendt til højtspecialiseret laboratorier i udlandet for at blive analyseret herunder England med henblik på at afdække sammensillet mellem tarmbakterier og immunforsvaret. I den forbindelse vil databeskyttelses-forordningen kapitel V og databeskyttelsesloven blive overholdt.

Personoplysninger: I forsøget vil dine personoplysninger blive behandlet og i den forbindelse vil databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen blive overholdt. Alle oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger er omfattet af tavshedspligt. Dit samtykke giver den forsøgsansvarlige, sponsor og dennes repræsentant direkte adgang til relevante helbredsoplysninger i journalen for at kunne gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget. De oplysninger fra din patientjournal, der vil blive anvendt i dette studie, vil udelukkende relatere sig til din nyopdaget kroniske inflammatoriske sygdom samt til eventuelle bivirkninger og komplikationer til den behandling du modtager under forsøgsperioden.

Databeskyttelse: Behandling og opbevaring af personoplysninger sker i overensstemmelse med Databeskyttelsesforordningen og Databeskyttelsesloven. Hvis du har spørgsmål til Region Syddanmarks behandling af dine oplysninger, er du altid velkommen til at kontakte Region Syddanmarks databeskyttelsesrådgiver via din digitale postkasse (borger.dk eller e-boks.dk). Du kan også sende en e-mail til databeskyttelsesraadgiver@rsyd.dk.

Anden sygdom og behandling: Hvis undersøgelserne i dette projekt afdækker sygdomme, der har klinisk og behandlingsmæssig betydning for dig, vil du umiddelbart få dette at vide. Din deltagelse i projektet kan blive afbrudt, hvis du selv måtte ønske dette, hvis vi vurderer, at du ikke længere opfylder studiets inklusionskriterier eller ved betydelige ændringer i din helbredstilstand. Hvis du får forværring i din sygdom i de 12 måneder opfølgingsperioden varer, vil du ud fra en lægelig vurdering blive tilbudt tillæg eller skift til anden behandling. Du vil trods dette kunne fortsætte i studiet.

Nytte: I forsøget undersøges sikkerhed, gennemførlighed, og effekt på patientgrupper med ti forskellige diagnoser. Forsøget vil ikke med sikkerhed kunne dokumentere om behandlingen virker på den enkelte sygdom, men forskningen kan føre til behandling siden hen. Du kan som forsøgsperson således ikke forvente at blive rask, og du vil ikke opnå direkte nytte af din deltagelse med mindre du bliver udvalgt til tarmbakterie-transplantation og responderer godt på denne. Til gengæld vil forsøget give ny værdifuld viden, der kan danne grundlag for udvikling af nye behandlingsmuligheder til patienter med kroniske inflammatoriske gigt, hud- og mavetarmsygdomme. I bedste fald vil dette forsøg kunne kaste nyt lys over, hvorfor betændelsen

opstår, hvilket kan være første skridt på vejen mod en kurativ behandling. Først når projektet er afsluttet, kan du få at vide, hvad du blev behandlet med (tarmbakterier eller vand). Du vil ikke modtage betaling/vederlag for din deltagelse. Projektets slutresultater forventes først at være tilgængelige i 2024.

PROJEKTFINANSIERING: Projektet vil blive finansieret af bidrag fra private og offentlige fonde, og ingen af projektdeltagerne har interessekonflikter i relation til disse. Alle donationer vil blive administreret via Regnskabsafdelingen ved Odense Universitetshospital efter gældende regler. Denne deltagerinformation vil løbende blive opdateret med informationer om indkomne bevillinger. Pr. april 2022 har projektet modtaget støtte på 1 million kroner fra Vilhelm Pedersens og Hustrus mindelegat, 360.000 fra Region Syddanmark og 30.000 kr. fra Psoriasis Forskningsfonden.

GODKENDELSER OG RETTIGHEDER: Undersøgelsen er godkendt af de Videnskabs Ethiske Komitéer og Datatilsynet. Projektet er anmeldt til Lægemiddelstyrelsen, men falder ikke under deres regelsæt. Ift. screeningen og undersøgelsen af alle donorer samt håndteringen af tarmbakterierne vil den danske vævslov blive fulgt. Det er samme lov som også regulerer bloddonation. Som forsøgsperson har du mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet. Du opfordres til at læse: "Forsøgspersoners rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt", og pjecen "Før du beslutter dig", der kan findes på hjemmesiden: <http://www.nvk.dk/forsoegsperson/dine-rettigheder-som-forsoegsperson>.

KONTAKTINFORMATION

Du kan læse mere om forsøget på hjemmesiden www.gigtforskning.dk.

Har du spørgsmål, der relaterer sig til din deltagelse i dette forskningsprojekt, er du velkommen til at rette henvendelse til læge Maja Skov Kragensnæs på e-mail kontakt@gigtforskning.dk eller på tlf.: 29 17 70 02. Mails vil blive tjekket dagligt på alle hverdage.

Hvis du kontakter os på grund af betydelig forværring i din sygdom eller på grund af tegn på andre mulige komplikationer i forbindelse med din deltagelse i dette forskningsprojekt, vil du blive bedt om at møde til en ekstra lægeundersøgelse.

Har du behov for hurtig kontakt, kan du ringe direkte til **Odense Universitetshospital**:

Gigtafdelingen tlf.: 65 41 44 45

Hudafdelingen tlf.: 65 41 27 05

Afdeling for Medicinske mavetarmsygdomme tlf.: 65 41 27 55

Lungeafdelingen tlf.: 65 41 27 27

Uden for afdelingernes telefontid (8-15) skal du ved behov for akut hjælp kontakte egen læge eller vagtlæge.

Med venlig hilsen

Maja Skov Kragensnæs
Læge og forsker
Reumatologisk afdeling C
Odense Universitetshospital

Torkell Ellingsen
Overlæge, professor, ph.d.
Reumatologisk afdeling C
Odense Universitetshospital

Jens Kjeldsen
Overlæge, professor, ph.d.
Afdelingen for Medicinske
Mavetarmsygdomme
Odense Universitetshospital