

Information ved deltagelse i en sundhedsvidenskabelig undersøgelse (donor)

Overførsel af tarmbakterier hos patienter med perifer psoriasisgigt: Et 6-måneders randomiseret, placebo-kontrolleret studie

The FLORA Trial

INTRODUKTION: Det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt, som du forespørges om at deltage i, er et lodtrækningsstudie, hvor en ny type behandling testes mod placebo på psoriasisgigtpatienter, der trods immundæmpende behandling fortsat har høj gigtaktivitet. Den nye type behandling er en overførsel af tarmbakterier. Den udføres ved, at rask gennemscreenet donor-afføring via en sonde placeres i modtagerens tyndtarm. Rationalet bag behandlingen er, at donors sunde tarmflora vil understøtte, at modtagerens egen tarmflora genfinder sin balance. Til projektet skal der derfor anvendes et raskt donorkorps bestående af 5 til 10 raske donorer fordelt på hhv. Aarhus/Silkeborg området og Odense området. Afføringsdonationen vil ske efter forudgående aftale.

Da vi skal sikre os, at alle donorer er raske og fører en sund livsstil, så der ikke overføres smitsomme sygdomme fra donor til modtageren, skal alle donorer leve op til følgende krav:

Krav til deltagere:

- Raske individer.
- Bloddonorer.
- Alder mellem 24 og 54 år.

Udelukkelseskriterier:

- Overvægt defineret ved BMI > 25 kg/m².
- Gennemsnitligt alkoholindtag mere end 7 (kvinder) og 14 (mænd) genstande/uge.
- Graviditet, forsøg på graviditet eller ammende kvinder.
- Symptomer på akut mavesygdom.
- Kroniske mavetarmsygdomme inklusiv Crohn's sygdom, colitis ulcerosa, irritable tyktarm og cøliaki.
- Tidligere mavetarmoperation (fjernelse af blindtarm er undtaget).
- Kræft (nuværende eller tidligere) og autoimmune sygdomme inklusiv psoriasis og gigtssygdomme.
- Antibiotika, kemoterapi eller immunsupprimerende behandling inklusiv systemisk binyrebarkhormon inden for de seneste 6 måneder for fæces-donationen.
- Højrisikopførsel inden for de seneste 6 måneder herunder nylig tatovering eller piercing, multiple seksuelle relationer, nylig rejse til områder med høj risiko for tarminfektioner eller multi-resistente bakterier, hospitalindlæggelse eller kontakt med svineproduktion.
- Afførings-, blod- og urinprøver med tegn på sygdom eller fund af mikroorganismer, der kan give sygdom herunder sygdomsfremkaldende bakterier i afføring, klamydia, virus der kan give leverbetændelse, tuberkulose, HIV og syfilis.
- Indtag af NSAID-præparater 14 dage før afførings-donationen.
- Alkoholindtag 1 uge før afførings-donationen.
- Ensidige kostvaner eller ekstremt lavt eller højt kalorieindtag.
- Stressfuld livsperiode.

BAGGRUND: Psoriasisgigt er en kronisk, inflammatorisk gigtsygdom, der foruden involvering af hud og negle også rammer led og sener. Af endnu ukendte årsager retter immunforsvarets celler (betændelsesceller) sig mod kroppen selv, hvor ved der opstår en kronisk betændelse (inflammation) i et eller flere led og sener. Dette medfører smerter, hævelse og nedsat bevægelighed af det ramte område. Inflammationen skyldes en "forkert" aktivering af immunforsvarets betændelsesceller, der ellers under normale omstændigheder hidkaldes, når en infektion i kroppen skal bekæmpes. Trods mange teorier er det endnu ikke lykket at finde forklaringen på, hvorfor disse celler pludselig begynder at angribe sener og led hos patienter med psoriasisgigt. Gennem de seneste år er der dog kommet en stigende interesse for, hvordan tarmens mikrobiom (bakterieflora) kan være medvirkende årsag til udviklingen og forløbet af sygdommen. I tråd med dette har man hos et stort antal psoriasisgigtpatienter kunnet påvise tarmbetændelse, som ikke umiddelbart giver gener fra maven, men som kan ses, hvis man tager vævsprøver fra tarmen og kigger på det i mikroskop. Desuden er det vist, at patienter med psoriasisgigt ofte mangler flere af de "gode" tarmbakterier, der er vigtige for at immunforsvaret er i balance, og ikke konstant aktiveres og kommer ud af kontrol.

En tarmbakterie-overførsel er en procedure, hvor en rask donors bakterieflora, der udtages fra dennes afføring, indgives i tarmen på en patient med ubalance i tarmfloraen. Det er vist, at 9 ud 10 patienter med langvarig og ofte livstruende diaré grundet en infektion med bakterien *Clostridium difficile*, bliver fuldstændig raske efter at have modtaget donors tarmbakterier. Metoden er sikker for patienten og der er udelukkende meldt om få og kortvarige bivirkninger i form af mavekneb, oppustethed og tynd afføring i timerne efter proceduren. Enkelte kan også få kortvarig feber. 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 psoriasisgigten går i ro bl.a. ved at understøtte, at tarmens bakterieflora genvinder sin normale balance. I bedste fald vil dette kunne eliminere sygdommens autoimmune drivkraft, og potentielt fjerne årsagen til, at kroppens immunforsvar angriber led og sener hos disse patienter.

FORMÅL: Studiets primære formål er at undersøge, om en overførsel af tarmbakterier er mere effektiv end placebo (vand) til at reducere sygdomsaktiviteten efter 6 måneder hos psoriasisgigtpatienter med aktiv sygdom behandlet med ugentlige methotrexat injektioner.

DIN DELTAGELSE

Screeningsprocedure: Ved projektet start og igen inden for 30 dage vil du skulle gennemgå et screeningsprogram for at vi kan sikre os, at du er sund og rask. For det første skal du på tro og love udfylde et skema om din helbredstilstand og eventuelle risikofaktorer. For det andet skal der tages blodprøver af to omgange. Disse kan tages i Blodbanken på Odense Universitetshospital (OUH). Afføringsprøver og klamydia-test kan udføres hjemme og efter aftale afleveres på OUH eller indsendes i medgivet frankeret svarkuvert via posthus inden for 3 dage. Pusteproven, hvor det undersøges om du har "mavesårsbakterien" *Helicobacter pylori*, udføres på Afdeling for Medicinske Mavetarmsygdomme på OUH. Svar på prøverne vil blive givet samlet pr. telefon (typisk efter ca. 14 dage), eller alternativt på mail såfremt dette på forhånd er aftalt og alle prøvesvar er negative. Hele screeningproceduren gentages igen efter den sidste donation, og senest 30 dage efter du er blevet godkendt som donor. En del af prøvesvarene vil fremadrettet kunne ses i din normale patient-journal. Herudover skal du være indstillet på, at du i forbindelse med screeningen kan få at vide, at du enten er bærer af en multiresistent bakterie (der ikke kræver behandling og som ikke gør dig syg), eller at vi finder tegn på, at du kan være inficeret eller har en uopdaget sygdom, der kræver yderligere undersøgelser og/eller behandling.

Afførings-donation: Når du efter endt screeningsprocedure er blevet godkendt som afførings-donor, vil du efter forudgående aftale aflevere din afføring på Odense Universitetshospital i en speciel kølebeholder. Den næste måned vil du i gennemsnit skulle donere afføring 5 til 8 gange. Herefter skal du gennemgå screeningsproceduren endnu en gang.

Det er vigtigt, at du IKKE melder dig klar som donor på dage, hvor du har anvendt NSAID inden for 14 dage, har drukket inden for den seneste uge, eller er inde i en stressfyldt periode, har feber eller anden tegn på sygdom, eller på anden måde opfylder én eller flere af eksklusionskriterierne. Kontakt os, hvis du er i tvivl.

Til opsamling af afføringen medgives et opsamlingskit med vejledning samt en beholder med dobbeltlukning. Det er vigtigt, at der IKKE kommer urin i afføringen. Afføringen opsamles på et stykke plastic, der udspændes over WC kummen. Plasticposen lukkes forsigtigt omkring afføringen og lægges i den specielle beholder. Beholderen placeres herefter i den medgivne køletaske. Der må maksimalt gå 2 timer fra opsamling af afføringen til den indleveres.

Sukkertest: Du har mulighed for at indgå som rask kontrol ved udførelse af en sukkertest ved studiets start og efter seks måneder. Din deltagelse i denne test er frivillig og påvirker ikke din aktivitet som afføringsdonor. Sukkertesten udføres for at bestemme om tarmvæggen er utæt. Hos raske individer vil sukre så som manitol og laktulose ikke passere fra tarmen, ind i blodet og over i urinen. Dette ses kun hvis tarmen er syg. Du skal møde fastende på morgenen for testen, men må godt drikke almindelig postevand. Først indsamles der en urinprøve (12 mL). Herefter vil du skulle drikke et glas vand, hvori der er opløst to sukkerstoffer (mannitol og laktulose). I de efterfølgende tre timer skal du fortsat faste. I fem timer efter du har indtaget sukkervandet indsamles din urin. Testen er fuldstændig ufarlig for dig, og ud over tiden du bruger på det, vil den ikke være til gene for dig. Din deltagelse i denne test ved studiets start og igen efter 6 måneder vil blive honoreret med i alt 600 kr. (udbetales efter testen ved de 6 mdr.). Testen udføres på gigtafdeling på Odense Universitetshospital.

Ekstra blodprøver: Du har også mulighed for at indgå som rask kontrol ved at få udtaget ekstra blod ifm. screeningsproceduren (180 mL). Din deltagelse er frivillig og påvirker ikke din aktivitet som afføringsdonor. I blodet kan vi blandt andet se, hvor aktivt dit immunsystem er, og om det har betydning for effekten af overførslen med tarmbakterier.

RISICI, GENER, UBEHAG OG VEDERLAG: Donation af afføring er frivilling, og du vil ikke modtage betaling for dette. Ud over den tid du måtte bruge på en eventuel deltagelse i sukkertesten og/eller ved aflevering af en ekstra blodprøve, vil disse prøver ikke være til ubehag for dig. Den ekstra blodprøve kan tages samtidigt med blodprøverne ifm. screeningsproceduren. Hvis du deltager i en sukkertest ved studiets start og efter 6 måneder, vil du blive honoreret med i alt 600 kr. Dit vederlag vil blive udbetalt forholdsmæssigt, hvis du udtræder før tid. Honoreringen skal opgives som B-indkomst og er således skattepligtigt.

ETISKE OVERVEJELSER: Du vil som afførings-donor ikke selv opnå direkte nytte af din deltagelse. Til gengæld vil undersøgelsen give ny værdifuld viden, der kan danne grundlag for udvikling af nye behandlingsmuligheder til psoriasisgigt. I bedste fald vil dette studie kunne kaste nyt lys over, hvorfor psoriasisgigt opstår, hvilket kan være første skridt på vejen mod en kurativ behandling. Din deltagelse som donor forudsætter en grundig screeningsproces og undersøgelse af dit blod, urin og afføring. Hvis der findes tegn på sygdom, vil du blive informeret herom og henvist til den relevante afdeling for nærmere udredning. Du vil på tro og love skulle besvare en række spørgsmål vedr. din helbredsstilstand, men der vil IKKE blive indhentet oplysninger fra din patientjournal.

Hvis du vælger at få taget en ekstra blodprøve, vil dette materiale indgå i en biobank med henblik på udførelse af specifikke analyser i forbindelse med det aktuelle forskningsprojekt. Prøverne vil blive opbevaret i en aflåst fryser med begrænset adgang ind til analyserne kan udføres. Den Videnskabetiske 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 15 år efter forsøgets afslutning. 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.

PROJEKTFINANSIERING: Læge og ph.d. studerende Maja Skov Kragstnæs og overlæge, klinisk professor, Torkell Ellingsen har taget initiativ til dette projekt. 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. Indtil nu har Gigtforeningen, Psoriasis Forskningsfonden, Syddansk Universitet, Odense Universitetshospital, OUH OPEN, Regionernes Medicinpulje og Region Syddanmark støttet projektet med i alt 2.764.000 kr. Denne deltagerinformation vil løbende blive opdateret med informationer om indkomne bevillinger.

GODKENDELSER OG RETTIGHEDER: Undersøgelsen er godkendt af de Videnskabs Etske Komitéer og Datatilsynet. Du opfordres til at læse: "Forsøgspersoners rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt", og pjecen "Før du beslutter dig", der kan findes på hjemmesiden:
<http://www.cvk.sum.dk/forskere/vejledning.aspx>

KONTAKTINFORMATION: Har du spørgsmål, der relaterer sig til din deltagelse i dette forskningsprojekt, er du meget velkommen til at rette henvendelse til projektleder, læge og ph.d.-studerende Maja Skov Kragstnæs på email: kontakt@gigtforskning.dk. Mails vil blive tjekket dagligt på alle hverdage.

Vi takker for din tid og interesse

Med venlig hilsen

Maja Skov Kragstnæs

Læge, Ph.d.-studerende
Diagnostisk Center
Regionshospitalet Silkeborg
og Reumatologisk afdeling C
Odense Universitetshospital

Torkell Ellingsen

Overlæge, klinisk professor, Ph.d.
Reumatologisk afdeling C
Odense Universitetshospital

Ulrich Fredberg

Ledende overlæge, Ph.D.
Diagnostisk Center
Regionshospitalet Silkeborg
Adj. professor, Reumatologisk afd. C
Odense Universitetshospital