

*Information ved deltagelse i en sundhedsvidenskabelig undersøgelse (patient)*

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

### FLORA studiet

**INTRODUKTION:** Det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt, som du forespørges om at deltage i, henvender sig til psoriasisgigtpatienter med høj gigtaktivitet trods methotrexatbehandling taget som tablet eller sprøjte. Din deltagelse vil indebære, at du møder op til 4 undersøgelsesdage i løbet af de 6 måneder, som forsøget varer. Under forsøget skal du fortsat tage din methotrexat. Herudover vil du ved projektets start indgå i et lodtrækningsforsøg, hvor du enten behandles med en overførsel af tarmbakterier eller får placebo (vand) via en slange i tyndtarmen. Undersøgelserne foregår enten på Odense Universitetshospital eller på Regionshospitalet Silkeborg afhængig af, hvad der er lettest for dig. I projektet deltager 80 psoriasisgigtpatienter i alderen 18 til 75 år. Det er et krav, at du ikke har andre inflammatoriske gigtsygdomme eller lider af andre alvorlige sygdomme. 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:** 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 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. En overførsel af tarmbakterier 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 diaré grundet en infektion med bakterien *Clostridium difficile*, bliver fuldstændig raske hvis de behandles med en overførsel af 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.

**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 injektioner med methotrexat.

### **DIN DELTAGELSE**

1. undersøgelsesdag: På første undersøgelsesdag vil du møde på gigtafdelingen. Du må ikke have spist i 6 timer før du møder, og du må kun have drukket almindelig vand (uden brus). Du skal aflevere en urinprøve når du ankommer, og herefter vil du få lavet en sukkertest, hvor du skal drikke et glas vand med to opløste sukkerstoffer (mannitol og laktulose). Denne test vil vise, om din tarmoverflade 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. Testen er fuldstændig ufarlig for dig, og ud over tiden du bruger på det, vil den ikke være til gene for dig. I de følgende fem timer vil du fortsat skulle faste, og din urin vil blive opsamlet i en beholder. I ventetiden bedes du svare på et spørgeskema, og en læge vil herefter kigge på din hud, negle, led og sener, for at vurdere udbredelsen og sværhedsgraden af din hudpsoriasis og psoriasisgigt. Slutteligt vil du få taget en blodprøve (110 mL) samt aflevere en urin- (50 mL) og afføringsprøve (10 g).

2. undersøgelsesdag: På en ny dag inden for de næste 14 dage skal du møde på afdelingen for mavetarmsygdomme for at deltage i lodtrækningsforsøget med overførslen af tarmbakterier. Du skal møde fastende, så du må IKKE spise inden for 6 timer før proceduren. Du må drikke vand og saftvand ind til 2 timer før. Aftenen før bedes du tage en tablet for at nedsætte mavesyreproduktionen (udleveres ved første undersøgelsesdag). Efter proceduren, der forventes at vare 20 minutter, kan du efter kort tids hvile tage hjem. Hvis du har fået afslappende medicin i et drop i hånden (det er helt op til dig, om du ønsker dette), må du ikke føre bil resten af dagen.

Ugentligt: Efter overførslen af tarmbakterier skal du ugentligt og i de næste seks måneder mens du deltager i projektet, fortsætte med at tage din methotrexat. Desuden bedes du ugentligt i den første måned efter tarmbakterie-overførslen udfylde et spørgeskema vedrørende din gigtaktivitet, graden af hudpsoriasis og eventuelle gener fra mave og tarmsystemet. Hvis du ved projektstart har givet os din mailadresse, vil du få spørgeskemaet tilsendt på mail. Og ellers bedes du udfylde spørgeskemaet på papir og medbringe næste gang du skal til kontrol hos os.

Efter 1 måned skal du igen møde på gigtafdelingen på Odense Universitetshospital. 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- (10 g), urin- (50 mL) og blodprøve (110 mL). Samtidig tages de rutinemæssige kontrolblodprøve for bivirkninger til methotrexat. Besøget forventes at vare en times tid.

3. undersøgelsesdag: Efter 3 måneder vil du blive indkaldt til en ny undersøgelsesdag, hvor du igen skal svare på et spørgeskema. En læge vil herefter kigge på din hud, negle, led og sener, for at vurdere udbredelsen og sværhedsgraden af din psoriasisgigt. Slutteligt vil du få taget en blodprøve (110 mL) samt aflevere en urin- (50 mL) og afføringsprøve (10 g). Dette forventes at vare 1-2 timer.

4. undersøgelsesdag: Efter 6 måneder vil du blive indkaldt til den afsluttende undersøgelsesdag. Du må ikke have spist i 6 timer før du møder, og du må kun have drukket almindelig vand (uden brus). Du skal aflevere en urinprøve når du ankommer, og herefter vil du blive bedt om at drikke en sukkerblanding. I de følgende

tre timer vil du fortsat skulle faste. Din urin vil blive opsamlet i en beholder i fem timer efter at du har indtaget sukkerblandingen. I ventetiden bedes du svare på et spørgeskema, og en læge vil herefter kigge på din hud, negle, led og sener, for at vurdere udbredelsen og sværhedsgraden af din psoriasisgigt. Slutteligt vil du få taget en blodprøve (110 mL) samt aflevere en urin- (50 mL) og afføringsprøve (10 g).

### **RISICI, GENER OG UBEHAG**

Overførsel af tarmbakterier: Du vil få anlagt en tynd bøjelig slange på tykkelse med en lillefinger. Slangen føres gennem munden ned i spiserøret og maven og videre til tolvfingertarmen. Proceduren vil blive udført af en erfaren læge med speciale i medicinske mavetarmsygdomme og vurderes at vare 10 til 20 minutter. Den korrekte placering af slangen i tyndtarmen vil blive sikret vha. et kamera. Før slangen anlægges vil din mund og det øverste af halsen blive bedøvet med en mundspray. Dette er vanligtvis nok til, at de fleste vil kunne gennemføre proceduren uden det store ubehag. Ved behov kan du få ekstra medicin (bedøvelse) ind via et drop i hånden, der vil få dig til at slappe yderligere af. Ved lodtrækning afgøres det, om du skal have tarmbakterier eller placebo (vand) ned i slangen. Overførslen af tarmbakterier 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 sikrer, at donorerne fører en sund livsstil. Herved minimeres risikoen for at overføre sygdomme. Efter proceduren vil du efter kort tids hvile kunne tage hjem. Hvis du har fået afslappende medicin i et drop i hånden (det er op til dig, om du ønsker dette), må du ikke fører bil resten af dagen.

### **ETISKE OVERVEJELSER**

Dine blod-, urin- og afføringsprøver vil indgå i en biobank med henblik på udførelse af specifikke analyser i forbindelse med det aktuelle forskningsprojekt. 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. Alle oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger er omfattet af tavshedspligt. De oplysninger fra din patientjournal, der vil blive anvendt i dette studie, vil udelukkende relatere sig til din gigtsygdom dvs. din nuværende og tidligere gigtbehandling samt gigtaktivitet. Hvis undersøgelserne i dette projekt afdækker sygdomme, der har klinisk og behandlingsmæssig betydning for dig, vil du umiddelbart få dette at vide. Projektets slutresultater vil først være tilgængelige efter ca. 5 år. 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 gigtsygdom i de seks måneder opfølgingsperioden varer, vil du ud fra en lægelig vurdering blive tilbudt tillæg af behandling (NSAID, binyrebarkhormon-injektion i led, øgning i MTX dosis) eller skift til anden behandling. Du vil trods dette kunne fortsætte i studiet. Du vil ikke modtage betaling/vederlag for din deltagelse, 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 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. Først når projektet er afsluttet, kan du få at vide, hvad du blev behandlet med (tarmbakterier eller vand).

**PROJEKTFINANSIERING:** Læge og ph.d. studerende Maja Skov Kraghnæs 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, Vilhelm Pedersen og Hustrus mindelegat støttet og borgerkonkurrencen "Et sundere Syddanmark 2019" projektet med i alt 4.569.000 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. Projektet er anmeldt til Lægemiddelstyrelsen, men falder ikke under deres regelsæt. Vævsloven følges. 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/forsogsperson/dine-rettigheder-som-forsogsperson>.

**KONTAKTINFORMATION:** Du kan læse mere om forsøget på hjemmesiden [www.gigtforskning.dk](http://www.gigtforskning.dk). 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 Kraghnæs på e-mail: [kontakt@gigtforskning.dk](mailto:kontakt@gigtforskning.dk). Mails vil blive tjekket dagligt på alle hverdage.

Hvis du kontakter os på grund af betydelig forværring i din gigtsygdom 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 direkte kontakt, kan du ringe til gigtafdelingen på Odense Universitetshospital på tlf.: [65 41 44 45](tel:65414445). Uden for afdelingens åbningstid kan du ved behov for akut hjælp kontakte vagtlæge.

Med venlig hilsen

**Maja Skov Kraghnæs**  
Læge, Ph.d.-studerende  
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