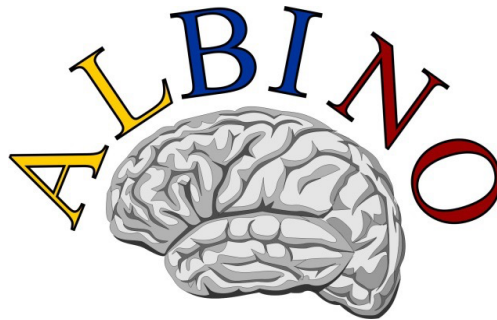


Forespørsel om deltakelse i legemiddelutprøving

”Effect of Allopurinol in addition to hypothermia for hypoxic-ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome”



En blindet randomisert placebo-kontrollert multisenter studie
(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til dere om å la barnet deres delta i et forskningsprosjekt som innebærer utprøving av legemiddelet Allopurinol. Formålet med denne studien er å undersøke om Allopurinol har potensiale til å redusere hjerneskade etter surstoffmangel ved fødsel. Dere blir forespurt fordi deres barn ble født med tegn på alvorlig surstoffmangel under fødselen som kan forårsake hjerneskade. Barnet vil allerede ha fått første dose med studiemedisin før dere informeres om studien. Dette er en framgangsmåte som brukes ved studier av akutte tilstander, og er godkjent av regional etisk komite (REK). Studien er en EU finansiert studie. Det er et samarbeidprosjekt hvor 13 europeiske deltar og studiesenteret er i Tübingen i Tyskland. Det skal inkluderes totalt 846 barn.

Hva innebærer studien?

Barn født med biokjemiske tegn (via blodprøver fra navlestrengen som gjøres på alle nyfødte) på nedsatt oksygentilførsel under fødsel, og/eller kliniske tegn på at en potensiell hjerneskade kan utvikle seg som en følgetilstand, får 20 mg/kg av studiemedisinen innen 30 min etter fødselen.

Studiemedisinen kan være det aktive stoffet (allopurinol) eller en ufarlig og ineffektiv erstatning (mannitol) av lignende utseende («placebo»).

For å forhindre at vi påvirker studiens resultater, vil hverken barnets lege eller dere vite hvilken type medisin som ble gitt før studien er fullført og alle data analysert ('blindet studie').

En ny dose av samme studiemedisin gis 12 timer etter fødselen, forutsatt at barnet oppfyller kriteriene for terapeutisk hypotermi (kjølebehandling) og dere har gitt skriftlig samtykke til å delta i studien.

Barnet deres trenger ikke å bli lenger på sykehuset på grunn av studien, men vil bli utskrevet hjem når legen mener barnet deres er friskt nok til å reise hjem. Studien avsluttes med en standardisert nevropsykologisk undersøkelse ved 24 måneders alder. Dere vil bli innkalt til denne.

Underveis i studien gjøres standardiserte undersøkelser for å vurdere effekten av allopurinol på barnets utvikling og utviklingen av en eventuell hjerneskade. Disse undersøkelsene er i dag standard for alle barn som behandles for surstoffmangel ved fødsel.

1. Nevropsykologisk vurdering ved 24 måneders alder.

Denne undersøkelsen er en del av dagens rutine oppfølging. Barnets mentale og fysiske utvikling vil bli evaluert, så vel som hans / hennes evne til å gå, til å oppfatte bilder, og å konsentrere seg med oppgaveløsning. De fleste barna synes det er gøy å gjøre disse testene.

Denne undersøkelsen er den viktigste delen av ALBINO studien fordi man da har muligheten til å vurdere hjernens funksjoner som kognitive funksjoner, språk, grov og finmotorikk. Det vil i tillegg bli delt ut et spørreskjema som vi ber dere svare på. Det er **frivillig å svare på spørreskjemaet og vil ikke påvirke videre behandling/deltakelse i studien.**

2. Cerebral ultralyd (CUS) undersøkelse ved 1, 3 og 5 dagers alder, og Magnetic Resonance Imaging (MRI) ved 2-10 dager etter fødsel.

Dette er rutineundersøkelser som alle barn som er innlagt og behandlet for surstoffmangel ved fødsel gjennomgår, og er ikke spesielle for studien.

CUS er en smertefri, rask undersøkelse uten bivirkninger som rutinemessig utføres hos syke nyfødte.

MRI er også en smertefri, men mer raffinert undersøkelse der spedbarnet er plassert i en skanner under undersøkelsen.

Begge typer undersøkelser er trygge og kan bidra til å vurdere alvorlighetsgraden av, og årsaken til, en hjerneskade.

3. Elektroencefalogram (EEG)

Er en del av rutineovervåking av alle barn som behandles for surstoffmangel ved fødsel, og er ikke spesielt for denne studien.

EEG er en smertefri måte å overvåke og studere den elektriske aktiviteten i hjernen på, spesielt for å vurdere om barnet har/får kramper som følge av surstoffmangel ved fødsel. Barnet ditt vil bli overvåket med EEG under kjølebehandlingen, under oppvarming til normal temperatur, og etter oppvarming.

4. Nær-infrarød spektroskopi

Måle hjernens oksygentilførsel under intensivbehandling.

Ved denne undersøkelsen sendes det inn et lys i vevet, og ved å måle lyset som returnerer til overflaten, kan oksygentilførselen bestemmes. Denne undersøkelsen er helt smertefri, man plasserer to elektroder på huden. Enhetene er godkjent for bruk på babyer.

5. Hjerterundersøkelse - ekkokardiografi

Er en del av rutineundersøkelsen av alle barn som behandles for surstoffmangel ved fødsel, og er ikke spesielt for denne studien. I tillegg vil det bli gjort en grundigere analyse av opptakene av den undersøkelsen som blir gjort

6. Spørreskjema som sendes ut ca. 3 mnd. etter hjemreise

Vi vil sende ut et spørreskjema med spørsmål om hvordan dere opplevde vår tilnærming og informasjon til dere, for å bli bedre i vår kommunikasjon. Det er frivillig å returnere spørreskjemaet og vil ikke påvirke videre behandling/deltakelse i studien.

Mulige fordeler, ulemper og alvorlige bivirkninger

Allopurinol er et godt kjent medikament, brukt til behandling av gikt hos voksne. Dyrestudier viser at allopurinol reduserer dannelsen av oksygenradikaler (skadelige stoffer som dannes ved surstoffmangel) og reduserer hjerneskade som følge av surstoffmangel ved fødsel. Mindre studier gjort på nyfødte tyder på at det kan være en reduksjon av død eller permanent nedsatt nevrologisk funksjon med opp til 60 %. Barnet ditt har en 50 % sjanse for å få aktiv studiemedisin.

Risiko for alvorlige bivirkninger er ytterst liten, men følgende bivirkninger kan forekomme:

1. Lokal irritasjon i området rundt injeksjonsstedet. Den viktigste negative effekten i tidligere studier med allopurinol var irritasjon av vev på injeksjonsstedet, spesielt hvis den intravenøse tilgangen ikke var god. I to tidligere studier på hhv 58 nyfødte og 178 barn forsvant irritasjonen etter kort tid. Hos noen få pasienter førte det til uheldige kosmetiske konsekvenser pga arrdannelse.
2. Allergisk reaksjon på allopurinol
Alvorlig allergisk reaksjon på allopurinol er rapportert hos voksne. Reaksjonen affiserer stort sett hud, men kan også affisere andre organer og i svært sjeldne tilfeller være fatal. Disse alvorlige reaksjonene skjer vanligvis først etter flere uker med behandling med allopurinol. Man kan ikke si noe helt sikkert om risiko for en slik alvorlig allergisk reaksjon i ALBINO studien, men risikoen er sannsynligvis mindre enn 1:10 000. Av de 700 nyfødte og premature barna som har fått allopurinol har det ikke vært noen slike allergiske reaksjoner.

Hva skjer med informasjonen om ditt barn

Informasjonen som registreres om barnet deres skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter barnet deres til dets opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Listen som kan koble barnets navn til koden vil kun bli oppbevart på sykehuset og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne. Pseudoanonymiserte data (data uten navn og adresse) vil bli overført til en beskyttet studiedatabase ved universitetet i Tübingen i Tyskland. Etter 15 år eller gjeldende regelverk vil alle opplysninger og prøveresultater slettes.

Det vil ikke være mulig å identifisere barnet deres i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dere kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke barnet deres fra studien uten at det får konsekvenser for den videre behandlingen. Data som er samlet fram til dette tidspunktet vil fortsatt bli brukt i studien, da også ufullstendige data kan inneholde viktig informasjon som kan hjelpe andre barn. Dere undertegner samtykkeerklæringen dersom dere ønsker at deres barn skal delta.

Har dere spørsmål til studien, ta kontakt med
Seksjonsleder, Professor Tom Stiris
Nyfødt Intensiv avdeling, seksjon Ullevål
Barn og Ungdomsklinikken; Oslo Universitets sykehus.
Tel: +47 22118780
E-post: tom.stiris@medisin.uio.no eller tom.stiris@ous-hf.no

Personen som er ansvarlig for dataintegritet hos studiens sponsor, er koordinatorforsker Prof. Dr. Axel Franz (E-post: albino@med.uni-tuebingen.de). Kontaktinformasjonen til databeskyttelsesansvarlig hos sponsoren er: Datenschutzteam des Universitätsklinikums Tübingen, Calwerstraße 7/4 72076 Tübingen; telefon: +49 7071 29-87667; E-post: dsb@med.uni-tuebingen.de. Den regionale

myndigheten for databeskyttelse ansvarlig for sponsoren er: Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit BW (adress: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart, telefon: 0711 / 615541-0, Fax: 0711 / 615541-15, E-post: poststelle @ lfdi.bwl.de)

Dere kan også ta kontakt med OUS personvern dersom dere har ytterligere spørsmål om behandling av dine personopplysninger i studien: personvern@ous-hf.no

Studien er godkjent av regional etisk komité (REK) med refnr. 2017/800 og prosjektet har rettslig grunnlag i EUs personversnforordning artikkel 6a og 9 nr 2a og ditt samtykke

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om personvern, økonomi og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B – Signeres av de som samtykker til å la barnet sitt delta i studien. Personen, som har informert om studien, kan bekrefte at informasjonen er gitt.

Kapittel A- utdypende forklaring om hva studien innebærer

Kriterier for deltakelse

Barn som gjennomgår alvorlig surstoffmangel ved fødsel (fødselsasfyksi) med oppfylte kriterier for behandling med kjølebehandling vil bli forespurt om deltakelse i studien.

Bakgrunnsinformasjon om studien

Til tross for alle anstrengelser fødselsleger og jordmødre gjør for å ivareta mor og barn på best mulig måte, kan det i 1-4 pr 1000 fødsler (ca. 60 – 240 barn i året i Norge), oppstå uforutsette komplikasjoner som resulterer i nedsatt surstofftilførsel til det ennå ufødte barnet. Nedsatt/reduert surstofftilførsel kan føre til umiddelbar skade av hjerneceller (hypoksisk/iskjemisk hjerneskade), men enda viktigere, utløse komplekse kaskader (reaksjoner) av 'sekundære hendelser " som til slutt kan gi psykiske eller nevrologiske svekkelser hos noen av de berørte barna.

Den eneste etablerte behandlingen hittil er terapeutisk hypotermi (kjølebehandling), en fremgangsmåte som tar sikte på å hindre/reducere de ovennevnte sekundære hendelsene, og dermed hjerneskade.

Behandlingen reduserer kroppstemperaturen hos det nyfødte barnet til 33,5 °C i 72 timer. Dessverre, til tross for denne behandlingen, kan opptil 40 % av barna få livsvarig handikap.

Allopurinol hemmer et enzym ('xantinoksidase'), som genererer oksygenradikaler i forbindelse med hypoksisk-iskjemisk hjerneskade. Videre kan allopurinol neutralisere oksygenradikaler direkte og kan binde seg til og avgifte jernatomer, som blir frigjort under hypoksi og som også kan bidra til dannelsen av skadelige oksygenradikaler.

Tidsskjema

Barnet deres fikk den første dosen av studiemedisinen før 30 minutters alder. Dette ble gjort da man har vist i tidligere studier at Allopurinol har best effekt når det gis så tidlig som mulig. Neste dose vil bli gitt etter 12 timer. Det er den siste dosen med studiemedisin.

Undersøkelser og oppfølging er skissert under «Hva innebærer studien» på side 1.

Potensielle fordeler for fremtidige pasienter

ALBINO etterforskerne håper at studien viser effekt av studiemedisinen, og at den er sikker. Dette kan gi et nytt og godt studert behandlingsalternativ for nyfødte. Det kan føre til flere friske barn etter gjennomgått surstoffmangel ved fødsel. Videre håper vi å forbedre vår evne til å forutse utfallet hos nyfødte barn med surstoffmangel ved fødsel, og dermed kunne støtte foreldrenes og det medisinske teams beslutningsprosesser i fremtiden.

Studien er kontinuerlig overvåket

For å sikre maksimal sikkerhet for alle deltagere, og være sikker på at studien vil bli endret eller stoppet tidlig dersom det kommer nye tegn eller bevis på bivirkninger eller skade, er studien overvåket sentralt av en uavhengig 'Data overvåknings Komite'.

Kapittel B - Personvern, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om barnet deres hentes fra journalen og fra kurvene til barnet. Det vil også samles prøveresultater fra undersøkelsene som gjøres i løpet av studien.

Representanter fra sponsor (hovedansvarlig for studien;-studiesenteret i Tübingen), Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utlevert studieopplysninger og gis innsyn i relevante deler av barnets journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i barnets journal. Alle som får innsyn i informasjon om barnet deres har taushetsplikt.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis dere sier ja til å la barnet deres delta i studien, gir dere også deres samtykke til at aidentifiserte opplysninger utleveres til Universitetssykehuset i Tübingen, Tyskland.

Innsynsrett og oppbevaring av materiale

Hvis dere sier ja til å la barnet deres delta i studien, har dere rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om barnet deres. Dere har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom dere trekker barnet deres fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger eller mer materiale. Opplysninger som allerede er innsamlet fra barnet deres vil ikke bli slettet.

Finansiering

Studien er finansiert av EU-kommisjonen. Studien blir "sponset" av Universitätsklinikum Tübingen, Tyskland.

Forsikring

Barnet deres er forsikret i henhold til Lov om produktansvar i Legemiddelforsikringen.

Informasjon om utfallet av studien

Dere vil bli informert om resultatene av studien.

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å la barnet mitt delta i studien

(Signert av foresatt nummer 1, dato)

Jeg er villig til å la barnet mitt delta i studien

(Signert av foresatt nummer 2, dato)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)