

DELTAGERINFORMATION VED DELTAGELSE I ET VIDENSKABELIGT FORSØG

Forespørgsel om deltagelse i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt:

”REDUCERER BEHANDLING MED EN GLP-1 RECEPTOR-AGONIST ALKOHOLFORBRUGET BLANDT PATIENTER MED KENDT ALKOHOLAFHÆNGIGHED?”

ORIGINAL TITEL: DOES GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1) RECEPTOR-AGONIST STIMULATION REDUCE ALCOHOL INTAKE IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE?

DEL 1 AF 2: GENERELT OM FORSØGET

Vi er en forskergruppe på Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet og Novavi ambulatorierne, som forsker i, om behandling med et lægemiddel kaldet Bydureon® (exenatid), kan nedsætte lysten til at drikke alkohol og derved også reducere alkoholindtaget hos personer med kendt alkoholafhængighed. Lægemidlet er i forvejen godkendt til behandling af type 2-diabetes.

Dette er en forespørgsel om deltagelse i studiet, der forkortet benævnes **EXALT**. På de næste sider beskrives nærmere, hvad forsøget går ud på, og hvordan det udføres. Vi planlægger at inkludere 114 patienter i studiet. Såfremt du er blandt de 50 første patienter i studiet, vil du blive spurgt om, at få foretaget to eller fire billeddiagnostiske undersøgelser. Formålet med disse er at forsøge at kortlægge, hvor og hvordan Bydureon® nedsætter lysten til alkohol i hjernen. De billeddiagnostiske undersøgelser i studiet beskrives – for overskuelighedens skyld – i et særskilt informationshæfte kaldet ”Deltagerinformation. Del 2 af 2”. Det er vigtigt at du tager dig tid til at læse begge informationshæfter grundigt igennem.

Det er frivilligt at deltage i forsøget, og du kan når som helst trække dig ud af forsøget - også selv om du har skrevet under på at ville deltage. Du skal ikke begrunde, hvorfor du alligevel ikke ønsker at deltage. Tag dig god tid til at læse papirerne, før du beslutter dig. Du vil få tilbudt mindst to dages betænkningstid, og du har ret til at tage en bisidder med, når du modtager nærmere information om forsøget.

Du er velkommen til at kontakte læge og ph.d.-studerende Mette Kruse Klausen, eller professor, dr. med. Anders Fink-Jensen for yderligere information om projektet.

Venlig hilsen

Mette Kruse Klausen, læge, ph.d.-studerende, Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet,
Tlf: 20 29 14 61, e-mail: mette.kruse.klausen@regionh.dk

Anders Fink-Jensen, læge, dr. med., professor, Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet,
Tlf: 22 75 78 43, e-mail: anders.fink-jensen@regionh.dk

BAGGRUND

I Danmark anbefaler Sundhedsstyrelsen, at kvinder drikker mindre end 14 genstande om ugen og mænd mindre end 21 genstande om ugen, idet der er "høj risiko for at blive syg på grund af alkohol" (højrisikogrænsen) ved overskridelse af disse grænser. En "lav risiko" forudsætter alkoholindtag på under hhv. 7 og 14 genstande (lavrisikogrænsen). Cirka 20 % af den danske befolkning menes at drikke mere end lavrisikogrænsen. 585.000 personer i den danske befolkning skønnes at have et skadeligt forbrug af alkohol og 140.00 personer vurderes at være alkoholafhængige. Et stort forbrug af alkohol øger risikoen for en lang række sygdomme, hvorfor det er utroligt vigtigt at hjælpe alkoholafhængige patienter med at reducere deres alkoholindtag.

I Danmark består behandlingen for alkoholafhængighed hovedsageligt af behandling med antabus sammen med samtaleforløb. Nyere diabetespræparater kaldet *inkretinhormoner* har i forskellige dyrestudier vist lovende resultater i forhold til at kunne nedsætte lysten til alkohol og derved også alkoholindtaget.

I forbindelse med et måltid, udskilles der fra tarmen to forskellige inkretinhormoner kaldet *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) og *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Hormonerne spiller en vigtig rolle i sænkningen og stabiliseringen af blodsukkeret efter et måltid. Behandling med det ene af disse to hormoner, nemlig GLP-1 hormonet har de senere år vist sig effektivt til behandling af patienter med type 2 diabetes, men menes også at kunne have andre gavnlige effekter. Da vi i dag mangler gode lægemidler til at nedsætte lysten til alkohol, vil vi undersøge, om behandling med et GLP-1 lignende lægemiddel – i dette studie lægemidlet Bydureon® (exenatid) kan have en effekt på patienter med alkoholafhængighed.

FORMÅL

Formålet med projektet er at undersøge, hvorvidt behandling med Bydureon® kan nedsætte lysten til at drikke alkohol samt nedsætte alkoholindtaget hos patienter, som er kendt med alkoholafhængighed. Vores antagelse og forventning er, at behandling med Bydureon® hos patienterne med kendt alkoholafhængighed vil kunne reducere deres lyst til at drikke alkohol samt nedsætte deres alkoholforbrug over tid sammenlignet med placebo (en ikke-aktiv medicin).

UNDERSØGELSESDSIGN

Vi planlægger at undersøge 114 patienter med kendt alkoholafhængighed, som er tilknyttet det ambulante behandlingstilbud på Novavi ambulatorierne i København og omegn. Hvis du vælger at deltage, vil du ud over den almindelig ambulante behandling med bl.a. samtaleterapi, blive tilbudt behandling i 26 uger med Bydureon® *eller* placebo (saltvand). Hverken lægen/forskeren eller dig, som forsøgsperson, får at vide, hvilken behandling du får. Først når alle forsøgspersoner har gennemført deres behandling, afblændes (afsløres) din behandling. Medicinen gives som en injektion (som ved insulinbehandling) én gang ugentligt, af en af Novavi's sygeplejersker. Samtidig undersøges en række sygdomsmarkører kendt fra patienter med alkoholoverforbrug, og du vil blive bedt om at udfylde en række spørgeskemaer, vedrørende din helbredsopfattelse, livskvalitet samt dit alkoholforbrug.

For at kunne deltage i forsøget skal du være mellem 18 og 70 år (begge aldre inklusiv), være kendt med alkoholafhængighed i mere end 3 måneder, samt være tilknyttet det ambulante behandlingstilbud i Novavi ambulatorierne. Du må ikke tage benzodiazepiner eller lide af alvorlige legemlige sygdomme som f.eks.

hjertesvigt, lever -eller nyresygdom eller diabetes. For kvinder gælder det ydermere, at de ikke må amme, være gravide eller have et aktuelt graviditetsønske. Eventuel graviditet må først finde sted 3 måneder efter ophør med forsøgsmedicinen, dvs. 9 måneder fra opstart i forsøget. For mandlige forsøgsdeltagerer med fertil kvindelig partner, anbefales kondom for at undgå graviditet eller eksponering af et allerede eksisterende foster. Alternativt, skal sikker prævention for din partner overvejes. Studiet strækker sig over 26 uger.

For den enkelte deltager består projektet af regelmæssige besøg fordelt over de 26 uger. Du vil skulle møde op til medicin-injektion én gang ugentligt på det Novavi ambulatorie, du normalt er tilknyttet. Derudover skal du møde til 5 undersøgelsesdage startende med et screeningsbesøg. Undersøgelsesdagene vil herefter ligge efter 4, 12, 20 og 26 uger og indeholde bl.a. blodprøvetagning og forskellige spørgeskemaer. Alle undersøgelsesdage inkl. screeningsbesøget vil foregå på det Novavi ambulatorie, hvor du er tilknyttet. De billeddiagnostiske undersøgelser foregår på Rigshospitalet.

Ved det afsluttende besøg efter 26 uger, vil vi spørge dig, om du vil være interesseret i at blive kontaktet efter yderligere 26 uger. Såfremt du er interesseret, vil vi da invitere dig ind til et opfølgende besøg af cirka 1.5 times varighed.

Tabellen på næste side viser en oversigt over forsøgsdagene, og de efterfølgende sider, beskriver de enkelte dage nærmere.

	Før screening	Screening	Kontrol Uge 4	Kontrol Uge 12	Kontrol Uge 20	Slutbesøg Uge 26	Evt. opfølgning efter 26 uger
Introduktion og informeret samtykke	X						
Blodprøver		X	X	X	X	X	X
Blodtryk og pulsmåling		X	X	X	X	X	
Vægt		X	X	X	X	X	
Højde		X					
Livvidde		X				X	
Urinprøve		X				X	
Spørgsmål omkring tidligere helbred		X					X
Registrering af alkoholindtag de foregående 30 dage		X	X	X	X	X	X
Spørgeskema vedr. alkoholforbrug		X				X	X
Spørgeskema vedr. forbrug af stoffer		X				X	
Spørgsmål vedr. uddannelse-, job- og familiesituation		X				X	
Spørgeskemaer vedr. psykisk og fysisk helbred		X				X	
Kognitiv test		X	X			X	
Billeddiagnostiske undersøgelser* (kun for ca. 50 patienter)		X				X	

*Beskrives i vedlagte, særskilte informationshæfte.

INFORMATIONSSAMTALE

Forud for informationssamtalen vil du have modtaget skriftlig information, i form af disse papirer benævnt "deltagerinformation" hhv. del 1 og 2, samt være informeret om, at du har mulighed for at medbringe en bisidder til informationssamtalen. Til informationssamtalen vil der være mulighed for at få besvaret eventuelle spørgsmål. Samtalen, hvor der gives mundtlig information foregår individuelt og under fortrolighed. Efter mødet vil du blive tilbudt to dages betænkningstid. Efter betænkningstiden vil du blive kontaktet af en af forskerne på projektet, og blive spurgt om du ønsker at deltage i projektet. Såfremt du ønsker at være med, vil tid og sted for afgivelse af det informerede samtykke samt første screeningsundersøgelse blive aftalt.

SCREENINGSUNDERSØGELSER OG START

Forud for selve forsøgets start møder du til en screeningsundersøgelse. Her måles og vejes du, ligesom der noteres sygehistorie samt medicin. Der måles blodtryk, tages blodprøver og urinen undersøges. Du vil blive spurgt ind til din arbejdsmæssige- og familiemæssige status. Der udfyldes ydermere en række spørgeskemaer. Spørgeskemaerne handler om alkoholforbrug (AUDIT), andet misbrug (DUDIT), depressive symptomer (MDI), Symptom checkliste (SCL-92) og der laves en kognitiv test (SCIP). Når der, efter 1 dag, er svar på blodprøverne, udføres "lodtrækning" til behandling med Bydureon® eller placebo som supplement til standard behandlingen på Novavi ambulatorierne. Som tidligere beskrevet, oplyses hverken du eller forskerne om, hvilken behandling du vil modtage i de 26 uger. Forventet varighed af screeningsundersøgelserne er ca. 2,5 time.

En undergruppe bestående af 50 deltagere vil via lodtrækning desuden blive udvalgt til at foretaget en eller to billeddiagnostiske undersøgelser af hjernen svarende til forsøgets uge 0 og uge 26 (start og slut). Undersøgelserne foregår på Rigshospitalet i København. Såfremt man skal deltage i de billeddiagnostiske undersøgelser, aftales tid til dette hurtigst muligt (inden for 14 dage) og inden opstart af medicinsk behandling. Den samlede varighed af undersøgelsesdagene med de billeddiagnostiske undersøgelser er hhv. ca. 2 timer for den ene type scanning (fMRI) og ca. 5 timer for den anden scanning (SPECT). Ud af de fem timer vil der være tre timers "ventetid", hvor du frit kan bevæge dig rundt på hospitalet eller f.eks. gå en tur i Fælledparken. De nærmere informationer – herunder bivirkninger og risici – i relation til de billeddiagnostiske undersøgelser, findes i et særskilt informationshæfte, som du har fået udleveret sammen med dette hæfte.

DEN UGENTLIGE MEDICIN/PLACEBO-INDSPRØJTNING

Når du er screenet, og eventuelt hjernescannet, gives tid til din første indsprøjtning. Du skal møde på dit lokale Novavi ambulatorium. Herefter møder du én gang ugentligt til indsprøjtning. Ved hvert besøg giver vi dig en alkoholdagbog, hvor vi vil opfordre dig til at registrere dit alkoholindtag den følgende uge. Den udfyldte dagbog indsamles, i forbindelse med udlevering af en ny, ved hvert besøg. De ugentlige besøg forventes at tage ca. 10-15 minutter.

OPFØLGNING/KONTROL EFTER 4, 12, 20 OG 26 UGER

Vægt noteres, der måles blodtryk og der tages blodprøver. Ved hver kontrol vil der blive registreret alkoholindtag de foregående 30 dage, og du vil blive spurgt til eventuelle symptomer/bivirkninger/rygestatus. Forventet varighed pr. opfølgingsdag er ca. en time.

EVENTUELT OPFØLGENDE BESØG 26 UGER EFTER AFSLUTNING AF STUDIET

Såfremt du giver os tilladelse ved det afsluttende uge 26 besøg, vil vi kontakte dig telefonisk efter yderligere 26 uger. Her vil vi invitere dig til et opfølgende besøg af ca. 1.5 times varighed. Dette kan enten foregå på det lokale Novavi, eller hjemme hos dig. Du vil få taget en enkelt blodprøve, skulle udfylde nogle af de spørgeskemaer du allerede kender og vi vil i fællesskab kortlægge dit alkoholforbrug for de sidste 30 dage. Derudover vil vi i fællesskab også forsøge at kortlægge hvordan dit alkoholforbrug har været i løbet af dit liv.

BIVIRKNINGER, RISICI OG ULEMPER FOR FORSØGSPERSONERNE

I det følgende er beskrevet forventede risici og belastninger ved deltagelse i forsøget. Det skal dog anføres, at der kan forekomme uforudsete hændelser- og belastninger, som ikke er beskrevet i det følgende. Såfremt disse måtte have alvorlig karakter, vil der blive taget forholdsregler i henhold til gældende dansk lovgivning. Ved deltagelse i et klinisk forsøg vil der være ulemper i form af praktiske besværligheder. Der må således forventes et vist tidsforbrug ved deltagelse.

Behandlingen med Bydureon®- eller placeboinjektion er forbundet med minimalt ubehag for dig. Selve injektionen skal kun gentages en gang om ugen og er praktisk talt smertefri, men kan give anledning til en lille blødning (blåt mærke), som svinder af sig selv. Almindelige bivirkninger til Bydureon® (ses hos 10-15 % af alle behandlede patienter) er milde til moderate mave-tarmsymptomer (kvalme, opkast, diarré) samt hovedpine. Mindre hyppigt kan du opleve mavesmerter, forstoppelse, feber, mavekatar, svimmelhed, træthed og øvre luftvejs-infektioner. En mulig sammenhæng mellem behandling med inkretin-baserede lægemidler og bugspytkirtelbetændelse og -kræft, har for nyligt været drøftet i såvel det europæiske og amerikanske lægemiddelagentur (EMA og FDA). Det har endnu ikke været muligt at konkludere, hvorvidt der reelt er tale om en øget risiko. Som en ekstra sikkerhedsforanstaltning vil vi i dette studie tage blodprøver, der giver oplysninger om en evt. påvirkning af bugspytkirtlen, samt sørge for at du ved den mindste mistanke om bugspytkirtelbetændelse bliver undersøgt af en læge. Bydureon®, der allerede er på markedet, er godkendt og har været anvendt til behandling af type 2 diabetes siden 2006. **VIGTIGT:** I tilfælde af symptomer eller ubehag imellem forsøgsdage, kan en af forskerne kontaktes på **tlf.20 29 14 61**. Telefonen har døgnbemanding.

Gener i forbindelse med undersøgelsesdagene, er ved blodprøvetagningen. Der tages ca. 25 ml blod svarer til max 200 ml over de 26 uger. Som en teoretisk komplikation til blodprøvetagningen (og enhver anden gennemtrængning af hud og blodårer med skarpe/spidse genstande) er overfladisk venebetændelse. Tilstanden er ufarlig og selvbegrænsende. Bakterielt betinget overfladisk venebetændelse kan behandles med

antibiotika. Risikoen er lille og minimeres ved, at der udføres dobbelt aftørring af det involverede hudområde med desinficerende sprit samt overholdes øvrige sterilprocedurer. For de 50 deltagere som udvælges til at få lavet de billeddiagnostiske undersøgelser, er bivirkninger beskrevet selvstændigt i det særskilte informationshæfte. Der er ingen øvrige kendte risici forbundet med deltagelse.

POTENTIELLE FORDELE FOR DIG SOM FORSØGSPERSON

Projektet vil komme dig til gode i form af screening for en række alkoholrelaterede sygdomme og dermed øget mulighed for evt. tidlig behandling. Ydermere vil du fortsætte med den vanlige behandling på Novavi ambulatoriet, så deltagelsen i dette projekt er kun et yderligere supplement til din behandling. Projektet er godkendt af De Videnskabsetiske Komitéer for Region Hovedstaden (journalnr: 54584).

VEDERLAG FOR DELTAGELSE I PROJEKTET

Der vil ikke blive udbetalt økonomisk compensation for deltagelse i projektet, men der vil blive ydet dækning for transportudgifter mv. for de patienter, som skal scannes på Rigshospitalet. Benyttes offentlig transport til Rigshospitalet skal der fremvises dokumentation for transportudgifterne (f.eks. bus-, metro-, togbillet eller udprint fra dit rejsekort, hvor det kan ses hvad ruten og prisen har været). Kørsel i egen bil dækkes svt. statens laveste sats, og dokumentation er print fra rejseplanen eller lign. med den korteste indtegnede rute og angivelse af kilometertal. P-billetter dækkes tillige ved dokumentation. Beløbet vil blive udbetalt til din Nem-Konto. Beløbet er skattepligtigt som B-indkomst.

UDTAGNING OG OPBEVARING AF BIOLOGISK MATERIALE

Projektet er anmeldt til Datatilsynet (journalnr: RHP-2017-029, I-Suite: 05684). Over de 26 undersøgelsesuger udtages max. 200 ml blod. Størstedelen vil blive analyseret umiddelbart, mens overskydende materiale i form af ekstra blodplasma og hvide blodlegemer vil blive opbevaret i fryser ved hhv. $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ indtil analyse af specialblodprøver eller ved behov for gentagelse af fejlprøver. Prøverne destrueres ved forsøgets afslutning, senest 31.07.20. Prøverne vil ikke blive sendt til analyse uden for EU.

I forbindelse med forsøget, vil du blive spurgt om du vil afgive blod- og urinprøve til fremtidig uspecificeret forskning.

ØKONOMISKE FORHOLD

Projektet ledes af og er initieret af professor, overlæge, dr.med. Anders Fink-Jensen, Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, Hverken Anders Fink-Jensen eller den øvrige forskningsgruppe bag projektet, har økonomiske interesser i udførelsen eller resultaterne af projektet. Projektet er finansieret af Region Hovedstadens Forskningsfond (750.000 kroner) og Region Hovedstadens Psykiatri (1.935.000 kroner) samt Fonden Novavi (2.000.000 kroner). Producenten af Bydureon®, AstraZeneca, har ingen økonomisk interesse eller involvering i projektet.

OFFENTLIGGØRELSE AF FORSØGSRISULTATER

Forsøgsresultater vil, hvad enten de er positive, negative eller inkonklusive, blive offentliggjort så hurtigt, som det er muligt, fagligt forsvarligt og i overensstemmelse med lov om behandling af personoplysninger. Offentliggørelsen vil ske i form af publicering i internationale lægefaglige tidsskrifter, på kongresser og møder.

AFBRYDELSE AF FORSØGET

I tilfælde af, at du ønsker at udgå af forsøget, ved alvorlige bivirkninger eller såfremt ekstraordinære omstændigheder umuliggør fuldførelse af forsøget, vil forsøget blive afsluttet for dit vedkommende. Derudover afbrydes forsøget, hvis du af anden årsag udvikler en alvorlig sygdom. I så fald vil du blive henvist til relevant instans til behandling. Ligeledes vil ekstraordinære hændelser, der medfører, at projektet ikke lader sig fuldføre i sin helhed, medføre afbrydelse af forsøget for alle igangværende forsøgsdeltagere. Du vil i så fald blive informeret om årsagen hertil.

SAMTYKKE OG RETTIGHEDER

Dine rettigheder som deltager i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt er vedlagt i et særskilt tillæg, "Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt", august 2014. Du opfordres til at gennemlæse tillægget grundigt. Ved spørgsmål er du meget velkommen til at kontakte en af forsøgslederne. For at kunne deltage i forsøget skal du underskrive en samtykkeerklæring, hvor du indvilliger i at deltage i forsøget. Samtykkeerklæringen er et særskilt tillæg. Du kan til enhver tid trække dit samtykke tilbage, hvis du ønsker at udgå af forsøget, uden at det påvirker dine nuværende eller fremtidige rettigheder for behandling.

Samtykket omfatter, ud over deltagelse, at du giver tilladelse til at Lægemiddelstyrelsen samt sponsor, investigatør og monitor kan få direkte adgang til at indhente oplysninger i patientjournalen, herunder elektroniske journaler, med henblik på kontrol og inspektion. Formålet er at sikre at god videnskabelig praksis overholdes og at studiet bliver foretaget inden for gældende lovgivning.

ADRESSEOPLYSNINGER

Undersøgelser inkl. blodprøver

Foregår på det Novavi ambulatorium, hvor du normalt modtager behandling.

SPECT scanninger foregår på

Neurologisk Klinik, Rigshospitalet
Opgang 2, afsnit 2081,
Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

fMRI scanninger foregår på

Radiologisk Klinik, MR-afsnittet, Rigshospitalet
Opgang 3, Afsnit 3024
Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

OBS: For mere information om scanningerne, se deltagerinformation - del 2

KONTAKTPERSONER

Mette Kruse Klausen
Læge, ph.d.-studerende
Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet
Tlf.: 20 29 14 61
E-mail: mette.kruse.klausen@regionh.dk

Anders Fink-Jensen
Læge, dr. med., professor
Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet
Tlf.: 38 64 70 72
E-mail: anders.fink-jensen@regionh.dk

[Mere information om projektet kan findes på hjemmesiden: "Alkoholforskning.dk"](#)

I TILFÆLDE AF SPØRGSMÅL ELLER UBEHAG/SYMTOMER IMELLEM FORSØGSDAGENE, KONTAKT DA EN AF PROJEKT-
LÆGERNE PÅ TLF. **20 29 14 61**. TELEFONEN HAR DØGNBEMANDING.