



Deltagerinformation til Forskningsprojektet BiCS

Dansk titel: Biomarkører ved clozapin-responsiv
skizofreni

Indhold

Information om deltagelse i en videnskabelig undersøgelse	3
Baggrund og formål med undersøgelsen	3
Forsøgspersonerne	4
Sådan foregår det	5
Clozapinbehandlingen	8
Mulige bivirkninger ved clozapin	9
Udelukkelse fra og afbrydelse af undersøgelsen	12
Fordele, resultater og etik	13
Journaloplysninger og databehandling	14
Oplysninger om økonomiske forhold	14
Adgang til forsøgsresultater	14
Tidsforbrug	15
Kontaktoplysninger	16

Information om deltagelse i en videnskabelig undersøgelse

Forsøgets titel: Biomarkers in Clozapine Responding Schizophrenia, BiCS
Dansk titel: Biomarkører ved clozapin-responsiv skizofreni

Vi vil spørge, om du vil deltage i en videnskabelig undersøgelse, der er igangsat af professor Jimmi Nielsen, og som udføres af lægerne ved Enhed for kompliceret skizofreni, Psykiatrisk Center Glostrup: Rikke Hilker, overlæge, ph.d. & Mette Ødegaard Nielsen, overlæge, ph.d.

Før du beslutter, om du vil deltage i undersøgelsen, skal du fuldt ud forstå, hvad undersøgelsen går ud på, og hvorfor vi gennemfører undersøgelsen. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt samt pjecen "Før du beslutter dig".

Du vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor du kan stille de spørgsmål, du har om projektet. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen.

Hvis du beslutter dig for at deltage i undersøgelsen, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen.

Det er frivilligt at deltage i projektet, og du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage. Dette vil på ingen måde få konsekvenser for din videre behandling.

Baggrund og formål med undersøgelsen

Hos personer, der på et tidspunkt i deres liv får stillet diagnosen skizofreni, vil der være mellem 20 – 30 procent, der ikke opnår tilstrækkelig effekt af den gængse antipsykotisk behandling, og hvor sygdommen således er behandlingsrefraktær. Hvorfor medicinen ikke har tilstrækkelig effekt på

nogle patienter, er endnu uvist, men der ligger muligvis en anden sygdomsmekanisme bag symptomerne hos disse.

Af de patienter, der ikke har effekt af den gængse antipsykotiske behandling, anslås det at 30-50 % vil have en betydelig effekt af behandling med clozapin. Hvorfor nogle patienter har en markant effekt af clozapin er uvist, men det formodes at skyldes specifikke, men stadig ukendte biologiske faktorer.

Formålet med dette forskningsprojekt er at identificere, hvad der karakteriserer patienter, som har en effekt af clozapinbehandling. Dette vil vi gøre ved at undersøge og følge udviklingen af en række biologiske markører fra blodet, rygmarvsvæsken og hjernescanninger hos 200 patienter, der ønsker at påbegynde clozapinbehandling. Ved at sammenligne markører fra de patienter, der oplever en effekt med de patienter, der ikke har effekt, håber vi at kunne identificere, hvad der karakteriserer patienter, som vil have effekt af denne specifikke behandling. Med denne viden vil man kunne tilbyde den rigtige behandling til disse individer tidligere i sygdommen og dermed kunne forbedre prognosen. Samtidig vil man få en større indsigt i de tilgrundliggende mekanismer bag behandlingsrefraktær skizofreni og dermed bidrage med viden om, hvad vi kan gøre for at optimere behandlingsmulighederne i fremtiden.

Forsøgspersonerne

- skal have diagnosen skizofreni eller en anden længerevarende psykose
- skal have været i behandling med mindst to forskellige antipsykotiske præparater i tilstrækkelig dosis gennem en tilstrækkelig periode
- til trods for dette stadig have forstyrrende psykotiske symptomer
- være mellem 18 – 64 år
- være myndig og habil i retslig forstand
- fertile kvinder skal anvende sikker prævention (spiral eller hormonal antikonception)

Sådan foregår det

Dette forskningsprojekt strækker sig over 12 uger og starter med en indledende lægesamtale om din baggrund, din diagnose og erfaringer med medicinsk antipsykotisk behandling. I den sammenhæng vil vi gennemgå oplysninger fra din patientjournal for at få en viden om forløbet af dine symptomer og tidligere behandlingsforsøg. Herefter ønsker vi at gennemføre nedenstående undersøgelser før behandlingen med clozapin påbegyndes:

- **Interview omkring psykiatriske symptomer**

For at vurdere sværhedsgraden af dine symptomer vil vi månedligt have en grundig samtale på et par timer omhandlende de symptomer, du har haft samt hvilke mulige bivirkninger, du har oplevet. Desuden vil vi have flere lignende, men kortere samtaler (under en time), hvor vi vil vurdere udviklingen i dine symptomer. Hvis du tillader det, vil nogle samtaler blive optaget på video. De vil blive opbevaret som fortroligt materiale og kun blive brugt til at kvalitetssikre vores samtaler.

- **Spørgeskemaer**

Der vil ved projektets start og månedligt blive udleveret nogle spørgeskemaer omkring symptomer, bivirkninger og dit velbefindende i øvrigt.

- **Klinisk undersøgelse**

For at vurdere dit fysiske helbred vil vi i starten lave en almindelig lægeundersøgelse. I løbet af projektet vil vi desuden undersøge, om du udvikler nogle bivirkninger til medicinen. Hvis du ønsker at medvirke i projektet, er det nødvendigt, at projektlægen og sygeplejersken får lov til at læse din journal for at se din tidligere medicinske behandling og dermed kunne behandle dig bedst muligt. De oplysninger, der vil blive indhentet fra din journal, omfatter tidligere symptomer og diagnoser, oplysninger om evt.

tidligere indlæggelser, medicinliste samt svar på blodprøver og andre gennemførte undersøgelser.

- **EKG, blod- og urinprøver**

I forbindelse med undersøgelserne vil vi jævnligt udtage rutineblodprøver samt EKG. EKG er en nem og smertefri måde at måle hjertets elektriske aktivitet på. Prøverne, der udgør i alt 130 ml blod, foretages for at sikre, at den medicinske behandling ikke har en negativ effekt på din krop. Desuden vil vi ved starten og i løbet af projektet tage blodprøver til undersøgelse af kroppens immunsystem (kroppens forsvar mod infektioner), der kan have en sammenhæng med forløbet af skizofrenisygdommen. Til disse blodprøver udtages i alt ca. 140 ml blod. Herudover vil vi undersøge, om din urin indeholder spor af misbrugsstoffer (resultatet er udelukkende til forskningsbrug og vil ikke blive videregivet). Rutineprøverne analyseres på Rigshospitalet Glostrup og destrueres umiddelbart efter analysen. De øvrige blodprøver (140 ml) opbevares i en forskningsbiobank på Forskningsenheden, Psykiatrisk Center Glostrup og bliver senere overført til Statens Seruminstitut og Odense Universitetshospital med henblik på de beskrevne analyser. Når de beskrevne analyser er gennemført, destrueres blodprøverne senest i år 2030. Desuden vil vi ved særskilt samtykke fra dig opbevare enkelte prøver og evt. overskydende materiale i biobanken med henblik på fremtidig forskning, disse destrueres senest i 2040.

- **Neurokognitiv undersøgelse**

Her vil forskellige funktioner af din hjerne blive undersøgt, for eksempel hukommelse og evnen til at være opmærksom. Du skal løse forskellige opgaver. Undersøgelsen varer sammenlagt ca. 1,5 timer, men der vil være mulighed for pauser undervejs.

- **Lumbalpunktur**

Hjernen og rygmarven ligger beskyttet i en særlig væske (rygmarvsvæsken). Ved en lumbalpunktur udtages lidt af den

væske, der omgiver hjernen og rygmarven for at undersøge, om der er tegn på infektion eller overaktivitet af dit immunforsvar i hjernen. En rutineret neurolog stikker en tynd kanyle ind i mellem ryghvirvlerne i lænden. Undersøgelsen tager ca. en halv times tid, men vi vil råde dig til at blive liggende en halv times tid derefter. Vi anbefaler desuden, at du tager den med ro resten af dagen og undgår belastende arbejde dagen efter. Det anbefales desuden, at du drikker godt med tynde væsker, gerne 2-3 liter, eventuelt koffeinholdige drikke. Noget af rygmarvsvæsken analyseres på Rigshospitalet, Glostrup og destrueres umiddelbart efter analysen, men en lille del af væske opbevares i en forskningsbiobank i Forskningsenheden, Psykiatrisk Center Glostrup og bliver senere overført til analyse på Statens Seruminstitut og Odense Universitets Hospital. Efter de planlagte analyser destrueres prøverne.

- **MR-scanning**

Med en MR-scanning kan man både fremstille billeder af hjernens struktur, dens funktion og måle koncentrationen af bestemte signalstoffer. Scanningen foretages på Radiologisk Afdeling, Rigshospitalet Glostrup. Den varer ca. en time og kræver, at du ligger så stille som muligt. Hvis du oplever ubehag under scanningen, kan du trykke på en alarmknap, og vi vil stoppe scanningen omgående.

Alle de ovenfor anførte undersøgelser ønskes gennemført før og efter 12 ugers clozapinbehandling. I løbet af de 12 uger vil vi gerne se dig en gang ugentligt, hvor der vil blive taget blodprøver og EKG.

Clozapinbehandlingen

Clozapin er et velkendt og gennemprøvet præparat af typen nyere antipsykotika, men som for alle andre typer medicin er der risiko for bivirkninger ved behandling. Da der er en lille risiko (1/1000) for en påvirkning af knoglemarven, udtages der blodprøver ugentligt i de første fire måneder af clozapinbehandlingen. Desuden udtages en blodprøve månedligt for at bestemme niveauet af clozapin i blodet. Således tages der under clozapinbehandlingen 160 ml blod. Endelig tages der EKG ugentligt. På grund af de regelmæssige blodprøver er længere udenlandsrejser ikke mulige i projektperioden. Du skal i øvrigt være opmærksom på, at nogle rejseforsikringer ikke dækker, hvis man er med i et forskningsprojekt under rejsen.

Udgiften til den medicinske behandling afholdes af dig selv på lige fod med anden medicinsk behandling.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Nogle mennesker vil opfatte et vist ubehag ved MR-scanningen grundet et vist støjniveau, men det afhjælpes ved gængse metoder. Da vi ser et billede af din hjernes anatomiske opbygning, kan vi i sjældne tilfælde finde nogle unormale forandringer, som ikke var kendt i forvejen. Kun yderst sjældent vil disse kunne tænkes at have helbredsmæssig betydning. Det er på MR-forskningssektionen praksis at orientere om sådanne fund. Du skal derfor være opmærksom på, at samtykket til at deltage i forsøget også indebærer samtykke til at informere dig om sådanne fund. Efter yderligere aftale med dig kan vi sende information om disse fund til din egen læge og/eller relevant sygehusafdeling. Dette kan potentielt kan påvirke dine fremtidige muligheder for at tegne en privat helbreds- eller livsforsikring. Det understreges dog, at MR-scanningen i forbindelse med forsøget ikke udføres som en egentlig diagnostisk scanning. Scanningen kan

altså ikke opfattes som et helbredscheck. Ønsker du ikke information om fund ved en MR-scanning vil denne ikke blive gennemført.

Blodprøvetagningen indebærer en mindre smerte ved selve stikket, og i sjældne tilfælde kan nogle opleve at få en lokal infektion.

Selve lumbalpunkturen kan være forbundet med smerte, og du kan opleve ømhed i lænden efterfølgende. Hos 13-36 % kan der senere på dagen opstå hovedpine, især når man står eller sidder. Skulle det ske for dig, anbefales du at lægge dig helt fladt ned i 24 timer, fraset når du skal på toilettet. Du kan evt. tage almindelige hovedpinepiller. Du skal blive liggende, selvom hovedpinen forsvinder. Hovedpinen er ufarlig og forsvinder af sig selv i løbet af nogle timer eller dage hos langt de fleste. Hvis hovedpinen ikke forsvinder, kan man afhjælpe den ved at sprøjte en lille smule af dit eget blod ind, hvor prøven blev taget.

For patienter, der behandles med clozapin, er der en række bivirkninger (se særskilt information om bivirkninger ved clozapin). Der tages de normale kliniske forholdsregler, og der er således ikke nogen alvorlige risici eller særlige bivirkninger forbundet med studiet.

Mulige bivirkninger ved clozapin

Al medicinsk behandling er forbundet med bivirkninger. Under behandlingsforløbet vil vi nøje holde øje med forekomst af bivirkninger og afstemme behandlingen i forhold til disse. Det er derfor vigtigt, at du oplyser os om de mulige bivirkninger, du oplever i løbet af din behandling. Det er desuden vigtigt, at du oplyser os, hvis du indlægges på hospital samt hvis du påbegynder anden medicin i projektperioden, da dette kan have indflydelse på din behandling. Nedenstående er en opgørelse over de bivirkninger, der fremgår af produktresuméet for clozapin, og som desuden kan læses på www.min.medicin.dk og på indlægssedlen.

Hypighed	Bivirkninger
<p>Meget almindelige Flere end 10 ud af 100 personer får bivirkningen.</p>	<p>Forstoppelse, øget spytdannelse. Hurtig puls. Sløvhed, svimmelhed.</p>
<p>Almindelige Højst 10 ud af 100 personer får bivirkningen.</p>	<p>Feber, nedsat appetit, træthed, unormal temperaturregulering, vægtøgning. Kvalme, mundtørhed, opkastning. Blodtryksfald når man rejser sig, forhøjet blodtryk, påvirkning af ekg (herunder forlænget QT-interval*). Forhøjet antal hvide blodlegemer, øget risiko for infektioner pga. mangel på hvide blodlegemer. Besvimelsesanfald, bivirkninger fra bevægeapparatet, hovedpine, kramper, motorisk uro, muskelkramper, rysten, stivhed, ufrivillige rykkende bevægelser. Manglende vandladning, ufrivillig vandladning. Sløret syn.</p>
<p>Ikke almindelige Højst 1 ud af 100 personer får bivirkningen.</p>	<p>Faldtendens, malignt neuroleptikasyndrom - alvorlig tilstand med bl.a. feber og bevidsthedssløring.</p>
<p>Sjældne Højst 1 ud af 1.000 personer får bivirkningen.</p>	<p>Svær overvægt. Betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, ophobning af galde. Betændelse i hjertets hinder, blodpropper, hjertebetændelse, hjerterytmeforstyrrelser, kredsløbschok, pauser i vejrtrækningen under søvn. Diabetes. Delirium - en tilstand med konfusion og påvirkning af syns- og høreindtryk, forvirring, uro og rastløshed.</p>
<p>Meget sjældne Højst 1 ud af</p>	<p>Pludselig og uforklarlig død. Alvorlig ødelæggelse af levercellerne, tarmslyng. Hjertestop, nedsat vejrtrækning, sygdom i</p>

10.000 personer får bivirkningen.	<p>hjertermuskulaturen, vejrtrækningsstop. Øget tendens til blødning pga. fald i antallet af blodplader. For meget fedt i blodet, for meget kolesterol i blodet, forhøjet blodsukker. Ufrivillige bevægelser. Betændelsestilstand i nyren, langvarig smertefuld erektion.</p>
Usikker hyppighed	<p>Leverpåvirkning (herunder livstruende leversvigt og levertransplantation), manglende blodtilførsel til tarmen, tyktarmsbetændelse, udspiling af tyktarmen. Blodprop i de dybe vener, blodprop i hjertet, dårligt fungerende hjerteklap, hjertekrampe, karbetændelse, lavt blodtryk, væskesamling i lungehinderne. Muskelsvaghed, nedbrydning af muskelvæv. Forandringer i hjernens elektriske aktivitet, kolinergt syndrom (er set ved pludseligt stop af behandling), Pisa syndrom - vedvarende skæv kropsholdning, ufrivillige muskelsammentrækninger. Allergisk hævelse i ansigtet samt mundhulen og strubehovedet, alvorlig bindevævssygdom, betændelsestilstand med væskeophobning omkring kroppens organer, blodforgiftning, nyresvigt.</p>

Andre behandlingsmuligheder

Hvis du er startet op i behandling med clozapin, og det i løbet af forsøgsperioden viser sig, at clozapin ikke er hensigtsmæssigt i forhold til din behandling, f.eks. på grund af bivirkninger, vil lægen i samarbejde med dig udtrappe clozapin og forslå anden medicinsk behandling. Du vil i så fald udgå af forskningsprojektet, men vil forsætte dit behandlingsforløb i psykiatrien uafhængigt af dette.

Udelukkelse fra og afbrydelse af undersøgelsen

Du kan ikke deltage i undersøgelsen, hvis du har eller får en tvangsforanstaltning i forbindelse med din behandling (tvangsforanstaltning i henhold til psykiatriloven), eller hvis du er gravid.

Det kan ske, at vi må afbryde forsøget før tid. Dette forekommer, hvis du tvangsindlægges eller –tilbageholdes i den periode, hvor der skal laves undersøgelser, hvis du får svær somatisk sygdom, eller hvis du har uacceptable bivirkninger eller utilstrækkeligt behandlingsrespons til clozapin i løbet af de 12 uger. Hvis du tages ud af forsøget, vil projektlægen og –sygeplejersken følge dig klinisk, indtil din behandling kan varetages af den lokale psykiatri.



Fordele, resultater og etik

Fordele

Du vil gennemgå et grundigt undersøgelsesprogram, og du vil blive fulgt tæt af et specialiseret team gennem de tre måneder projektet varer. I hele forløbet vil du blive behandlet medicinsk i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer. Ved at deltage i undersøgelsen bidrager du til indsamling af værdifuld viden, der forhåbentlig kan være med til at afklare, hvorfor nogle patienter ikke har effekt af den medicinske behandling. Denne viden kan forhåbentlig medvirke til at bedre behandlingsmulighederne i fremtiden.

I løbet af projektet vil du forsat være underlagt den danske patientforsikring. Dine muligheder for at klage over eller få erstatning for skader er upåvirket af deltagelse i projektet, og du vil blive behandlet på lige fod med alle andre patienter.

Resultater

Forsøgsresultaterne vil efterfølgende blive offentliggjort som artikler i diverse tidsskrifter. Alle personlige data vil være anonyme således, at man ikke kan genkende enkelte personer. Som patient vil du delvist kunne få oplyst dine egne resultater, både af blodprøver, urinprøver, EKG og scanningerne.

Etik

Projektet er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Region Hovedstaden, lægemiddelstyrelsen og Datatilsynet og følges af GCP-enheden fra Region Hovedstaden. Helsinki Deklarationen vedrørende forsøg med mennesker overholdes ubetinget.

Journaloplysninger og databehandling

Vi vil i forsøgsperioden have adgang til dine journaloplysninger for at kunne kontrollere behandlingen i forsøget, men alle personfølsomme oplysninger vil være underlagt tavshedspligten, og databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen overholdes. Medarbejdere fra GCP-enheden, Datatilsynet, Lægemiddelstyrelsen og Videnskabsetisk komité kan få adgang til oplysninger i patientjournaler og projektdatabaser med det formål at kontrollere rigtigheden af oplysninger registreret i forsøget.

Oplysninger om økonomiske forhold

Det er forskerne ved Enhed for kompliceret skizofreni, ledet af professor Jimmi Nielsen, der har taget initiativ til dette forskningsprojekt. Projektet er støttet og delvist finansieret af Region Hovedstadens Psykiatri, der aflønner læger og sygeplejersker ansat i Enhed for kompliceret skizofreni på projektet. Herudover vil der blive søgt om supplerende midler fra diverse fonde. Ingen af de støttegivende fonde har nogen indflydelse på undersøgelsens design, udførelse og de resultater, der vil blive publiceret. Information om opnået økonomisk støtte vil løbende blive indført i deltagerinformationen og oplyst til Videnskabsetisk Komite. Der vil være mulighed for, at du kan få dækket dine **ekstra** transportomkostninger og få gratis forplejning (dvs. frokost, kaffe mv.) i forbindelse med undersøgelserne.

Adgang til forsøgsresultater

Alle resultater såvel positive, negative som inkonklusive vil blive offentliggjort i internationale tidsskrifter i anonymiseret form, så snart det er videnskabeligt forsvarligt. Undersøgelsen anses for afsluttet, når de sidste data er analyseret, hvilket forventeligt vil tage flere år. Medarbejdere på projektet samt offentlige kontrolinstanser (Lægemiddelstyrelsen, Datatilsynet, GCP og Videnskabsetisk Komite) vil have adgang til de i forsøget registrerede oplysninger.

Tidsforbrug

Undersøgelserne vil i starten foregå over 2-3 dage, og hver gang tager undersøgelserne ca. 3-4 timer. Herefter skal du komme jævnlige til samtale og medicinjustering, og månedligt vil vi lave en lidt grundigere samtale og undersøgelse, der kan tage et par timer. Efter 12 uger gentager vi alle undersøgelserne, og her skal du igen regne med, at det strækker sig over flere dage. I forbindelse med undersøgelserne vil der blive tilbudt frokost, og du vil få dine **ekstra** transportudgifter refunderet.

Vi håber, at du med denne information, har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i undersøgelsen, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt". Vi ser frem til at høre fra dig og står gerne til rådighed, hvis du ønsker yderligere information, inden du beslutter dig for at deltage i undersøgelsen.



Kontaktoplysninger

Bente Nørgaard Støyer, sygeplejerske

E-mail: bente.noergaard.stoeyer@regionh.dk

Tlf.nr.: 20 12 66 24

Mai Linda Karlsen, Sygeplejerske

E-mail: mai.karlsen@regionh.dk

Tlf.nr.: 21 60 37 30

Jimmi Nielsen, professor, overlæge, dr.med.

E-mail: jimmi.nielsen@regionh.dk

Tlf.nr.: 38 64 08 85

Mette Ødegaard Nielsen, overlæge, ph.d.

E-mail: mette.oedegaard.nielsen@regionh.dk

Tlf.nr.: 38 64 05 22



Psykiatri

**Region Hovedstadens
Psykiatri**
Psykiatrisk Center Glostrup
Nordstjernevej 20
2600 Glostrup