

Deltagerinformation til forsøgsdeltager



**Validating the effect of Ondansetron and
Mirtazapine In Treating hyperemesis gravidarum**

**Et forskningsprojekt om
medicinsk behandling af svær graviditetskvalme og -opkastning**

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg. Forsøget udføres af hospitalsansatte læger, som ønsker at forbedre behandlingen af kvinder med svær graviditetskvalme og -opkastninger. De primære ansvarlige er Ellen Løkkegaard og Anne Ostenfeld, som begge er læger ansat på Gynækologisk Obstetriske Afdeling på Nordsjællands Hospital i Hillerød. Der er ligeledes forskere fra Aarhus og Bispebjerg Hospital tilknyttet forsøget.

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

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

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, 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 forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage. Det vil ikke få konsekvenser for din videre behandling.

Formål med forsøget

Formålet med forsøget er at undersøge virkningen af forskellige typer medicin til behandling af svær graviditetskvalme og -opkastninger.

Aktuelt benyttes primært ondansetron, som er et kvalmestillende middel, men det er ikke særligt godt undersøgt og i nogle tilfælde ikke effektivt nok.

Der findes en række rapporter om tilfælde, hvor lægemidlet mirtazapin har haft god effekt på svær graviditetskvalme og -opkastninger. En sådan effekt virker sandsynlig, når man ser på lægemidlets virkningsmekanisme. Mirtazapin er primært et antidepressiv, men det er kendt for også at have kvalmestillende og appetitstimulerende effekt. Det er vist i videnskabelige forsøg, at mirtazapin har effekt på kvalme efter operationer, men der er endnu ikke lavet kontrollerede forsøg med mirtazapin til behandling af graviditetskvalme og -opkastninger.

Vi planlægger derfor at gennemføre et klinisk forsøg, hvor kvinder henvist til et hospital grundet svær graviditetskvalme og -opkastninger ved lodtrækning bliver fordelt i tre grupper. De tre grupper vil blive behandlet i 14 dage med enten mirtazapin, ondansetron eller en tablet uden medicinsk indhold (placebo). Kvinderne følges i de 14 dage for at vurdere effekten af behandlingen. Desuden vil vi foretage langtidsopfølgning for at kontrollere, at der ikke er påvirkning af barnet.

Både ondansetron og mirtazapin er godkendte lægemidler, som allerede findes på markedet. Der findes data for mere end 2.600 kvinder, som har taget ondansetron i graviditeten og knap 2.000 kvinder, som har taget mirtazapin i starten af graviditeten. Der er ikke vist øget forekomst af misdannelser hos nyfødte, hvis mødre er behandlet med disse lægemidler.

Både ondansetron og mirtazapin kan påvirke og virke gensidigt på andre lægemidler, så det er vigtigt, at vi får oplyst, hvis du bliver behandlet med andre lægemidler.

Vi vil have 180 kvinder med i forsøget (60 i hver medicin-gruppe), og vi håber at kunne vise, at både ondansetron og mirtazapin er en mere effektiv behandling af graviditetskvalme og opkastninger end placebo. Vi vil således bidrage til et videnskabeligt og velundersøgt behandlingstilbud til kvinder med svær graviditetskvalme og -opkastninger.

Biologisk materiale

Vi vil tage blodprøver før forsøgets start, samt efter henholdsvis 1 og 2 uger. I stort omfang er dette prøver, som alligevel ville blive taget som en del af behandlingen og overvågningen af, hvorledes din graviditetskvalme og -opkastninger udvikler sig. I alt vil der blive taget ca. 60 ml blod. Risikoen for komplikationer i forbindelse med blodprøvetagning er minimal, men det kan være forbundet med lidt ubehag, mens prøven tages. Yderst sjældent ses efterfølgende infektion ved indstik stedet.

Under udførelse af forsøget oprettes en forskningsbiobank, og vi vil gerne bede om lov til at gemme blodprøverne her indtil forsøgets afslutning. Når forsøget afsluttes, og vi finder ud af, hvem der fik hvilken medicin, vil vi analysere mængden af medicin i blodet.

Ud over blodprøver tages også urinprøver før forsøgets start. Disse destrueres umiddelbart efter analyse.

Journaloplysninger

De forsøgsansvarlige vil have adgang til dine journaloplysninger for at indhente data til forsøget. Det drejer sig om information om ultralydsskanning foretaget i graviditeten, så vi kan sikre, at du kan deltage i forsøget.

Efter fødslen vil vi gerne have adgang til fødselsjournalen for at undersøge, hvordan den nyfødte har det, og sikre, at der ikke har været påvirkning af barnet. Vi vil ligeledes gerne have adgang til barnets journal, for at registrere eventuel indlæggelse inden for den første levemåned.

Hvis det viser sig, at graviditeten ikke forløber som planlagt i tilfælde af abort, vil vi også registrere dette.

Ligeledes vil monitorer og inspektører fra landet sundhedsmyndigheder (GCP-enheder og Lægemiddelstyrelsen) have adgang til journaloplysninger og data indsamlet i forsøget som led i den lovpligtige inspektion og kontrol af kliniske forsøg.

Plan for forsøget

Din deltagelse i forsøget vil vare i 14 dage. Du skal møde på hospitalet ved forsøgets start og efter henholdsvis 1 og 2 uger. Ved de tre besøg vil du blive undersøgt, blive bedt om at udfylde spørgeskemaer og få taget urin- og blodprøver og elektrokardiogram. Igennem alle 14 dage skal du dagligt registrere symptomer via online spørgeskemaer.

Du vil få udleveret forsøgsmedicin ved 1. og 2. besøg.

I den første uge skal sluge en tablet om morgenen og før sengetid. Man kan ikke se forskel på medicinen i de forskellige grupper og hverken sundhedspersonale eller forsøgsdeltagere ved, om den gravide kvinde får mirtazapin, ondansetron eller placebo.

Mirtazapin-gruppen vil få 15 mg mirtazapin før sengetid og placebo om morgenen.

Ondansetron-gruppen vil få 8 mg ondansetron morgen og før sengetid.

Placebo-gruppen vil få placebo morgen og før sengetid.

Hvis du ikke føler, at behandlingen har effekt, må du i løbet af de 14 dage gerne tage metoclopramid, som er et andet middel, som ofte bruges til behandling af graviditetskvalme og -opkastninger. Du skal bare registrere, hvor meget, du tager. Denne medicin udleveres også på hospitalet.

Til besøget efter 1 uge vil vi høre, hvordan det er gået. Hvis du har haft god effekt af behandlingen, fortsætter du med den samme medicin i 2. uge, som du tog i 1. uge. Hvis du ikke mener, at medicinen har haft tilstrækkelig effekt, vil der være mulighed for at øge dosis. Du vil så skulle sluge en tablet om morgenen, til frokost, om eftermiddagen og før sengetid.

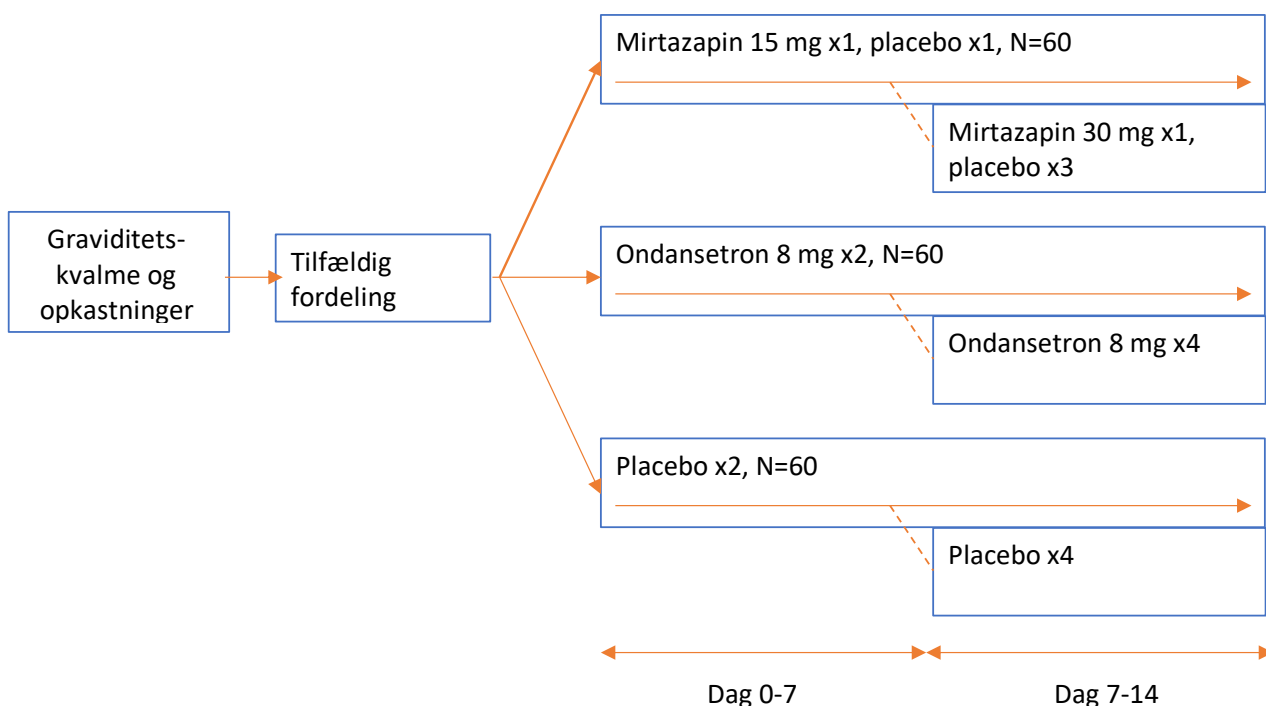
Mirtazapin-gruppen vil få 30 mg mirtazapin før sengetid og placebo om morgenen, til frokost og om eftermiddagen.

Ondansetron-gruppen vil få 8 mg ondansetron om morgenen, til frokost, om eftermiddagen og før sengetid.

Placebo-gruppen vil få placebo om morgenen, til frokost, om eftermiddagen og før sengetid.

Til besøget efter 2 uger vil vi igen høre, hvordan det er gået. Hvis du har haft så god effekt af behandlingen, at du ønsker at fortsætte den, kan vi fortælle dig, hvad for en medicin, du har fået. Du kan så fortsætte med den samme medicin, selvom forsøget er afsluttet.

Forsøgsforløb



Den stiplede linje indikerer mulighed for dosis-øgning på dag 7, hvis du ikke har oplevet tilstrækkelig bedring i dine symptomer.

Forsøgsskema

	Før forsøgsstart Dag -2-0	Besøg 1 Dag 0	Besøg 2 Dag 7	Besøg 2 Dag 14	1 måned efter fødsel
Information og samtykke	X				
Blodprøver og EKG	X	X (ikke EKG)	X	X	
Lodtrækning		X			
Spørgeskemaer		X	X	X	
Udlevering af forsøgsmedicin		X	X		
Gennemgang af mor og barns journal					X

Desuden vil du hver dag få tilsendt et link til spørgeskemaer, som du skal udfylde online. Det tager ca 5 minutter hver dag.

Nytte ved forsøget

Som forsøgsdeltager vil du ikke nødvendigvis personligt få gavn af at være med i forsøget, men der er mulighed for at dine symptomer vil bedres på grund af behandlingen. Vi håber med forsøget at få ny viden om behandling af graviditetskvalme og -opkastninger, så vi i fremtiden kan udvikle et bedre behandlingstilbud. De nuværende behandlingstilbud ikke er baseret på stærke videnskabelige beviser, og de er desuden ofte ikke tilstrækkeligt effektive i behandling af svær graviditetskvalme og -opkastninger.

For forsøgsdeltagerne vil deltagelse betyde,

- at der er en tredjedel chance for at man bliver behandlet med ondansetron, som er den behandling, man højst sandsynligt ville have fået tilbudt, hvis man ikke deltog i forsøget,
- at der er en tredjedel chance for, at man får mirtazapin, som vi håber har god effekt på graviditetskvalmen,
- og at der er en tredjedel chance for, at man bliver behandlet med placebo, som umiddelbart har vist sig at have nogen effekt på graviditetskvalme og -opkastninger, selv om vi ikke kan forklare hvordan.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

På verdensplan findes eksempler på næsten 2000 kvinder, som har taget mirtazapin i graviditeten, og der er ikke noget, der tyder på, at det medfører øget forekomst af misdannelser hos de nyfødte.

For ondansetron er der data på over 100.000 kvinder, som har taget medicinen i graviditeten og overordnet er det ikke forbundet med risiko for misdannelser. Ser man specifikt på læbeganespalte, viser et stort

studie dog, at brug af ondansetron i de første tre måneder af graviditeten er forbundet med en lille øget risiko: For hver 10.000 kvinder, som har været behandlet med ondansetron, findes 3 ekstra tilfælde af læbeganespalte (en stigning fra 11 tilfælde per 10.000 til 14 tilfælde per 10.000)

Der er ved både mirtazapin og ondansetron mulige bivirkninger for dig som forsøgsdeltager:

	Hyppige >1/100	Sjældne/alvorlige ≤1/100
Mirtazapin	Vægtøgning, øget appetit, mundtørhed, hovedpine, sedation, somnolens, diarré, obstipation, opkastning, ortostatisk hypotension, perifære ødemer, artralgi, myalgi, rygsmærter, abnorme drømme, angst, dødsighed, konfusion, svimmelhed, tremor, hududslæt.	Hypotension, agitation, hallucinationer, mani, motorisk uro, paræstesier, synkope, pancreatitis, aggressivitet, myokloni, ødemer, eosinofili, knoglemarvsdepression, hyponatriæmi, rhabdomyolyse, dysartri, oral paræstesi, serotonin syndrom, suicidale tanker eller adfærd, bulløs dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, urinretention.
Ondansetron	Hovedpine, rødme og varmfølelse, obstipation.	Leverpåvirkning, arytmier, bradykardi, hypotension, forlænget QT-interval, allergiske reaktioner, anafylaktisk reaktion, synsforstyrrelse, ekstrapyramidale gener (f.eks. okulogyr krise og dystoni), toksisk epidermal nekrolyse, forbigående blindhed (især ved i.v.-administration).
Metoclopramid	Sløvhed, kraftsløshed, diarre, mundtørhed, hypotension, depression, akatysi*, ekstrapyramidale symptomer*, parkinsonisme*.	Bradykardi, hyperprolactinæmi, bevidsthedstab, dyskinesi*, dystoni*, hallucinationer, hypersensitivitets amenore, konfusion, kramper, AV-blok, forlænget QT-interval, hjertestop, hypertension, kredsløbskollaps, methæmoglobinæmi, gynækomesti, malignt neuroleptisk syndrom, suicidal adfærd, besvimelse, tardiv dyskinesi*, allergisk reaktion.

* Hvis du oplever nogle af disse bivirkninger, skal du stoppe med at tage metoclopramid.

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Vi beder dig derfor om at fortælle, hvis du oplever problemer med dit helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt dig om, vil du naturligvis blive orienteret med det samme, og du vil skulle tage stilling til, om du ønsker at fortsætte i forsøget.

Andre behandlingsmuligheder

Såfremt du ikke ønsker at deltage i forsøget, vil du højst sandsynligt få tilbudt behandling med ondansetron, eller i sjældne tilfælde glucocortikosteroider (hvis du er gravid i uge ≥ 10).

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

Du vil ikke længere kunne deltage i forsøget i tilfælde af

- at du ikke længere opfylder betingelserne for deltagelse.
- at den forsøgsansvarlige skønner, at det ikke er sundheds- og/eller sikkerhedsmæssigt forsvarligt for dig at fortsætte forsøget.
- der opstår en utålelig hændelse/bivirkning, vurderet af forsøgsansvarlig eller dig som forsøgsdeltager
- at du ikke kan imødekomme de aftaler om fremmøde og kontrol, som forsøget kræver
- at det er nødvendigt af afsløre, hvilken behandling du får
- at du tilbagetrækker dit samtykke til at deltage i forsøget

Forsøget kan som helhed blive afbrudt, hvis det mod forventning viser sig i en midtvejsanalyse, at forsøget ikke har nogen videnskabelig værdi, eller hvis der opstår bekymring for sikkerheden.

Oplysninger om økonomiske forhold

Det er læger ansat på offentlige hospitaler, som har taget initiativ til forsøget. Regionernes Medicinpulje har støttet forsøget med knap 1,7 mio. kr., og Nordsjællands Hospital har støttet med 75.000 kr. Ingen af de involverede læger har økonomisk tilknytning til Regionernes Medicinpulje eller til medicinalindustrien. Forsøget er således uafhængigt af støtte fra medicinalindustrien.

Midlerne fra Regionernes Medicinpulje går til at dække udgifter forbundet med forsøget (f.eks. laboratorieundersøgelser, medicinudgifter, aflønning af personale osv).

Adgang til forsøgsresultater

Resultaterne af forsøget vil blive offentliggjort i videnskabelige tidsskrifter efter forsøgets afslutning.

Når de sidste patienter i forsøget er afsluttet, og resultaterne er gjort op, kan du, hvis du ønsker det, blive informeret om forsøgsresultaterne. Dette forventes at ske i 2021.

Godkendelser

Forsøget er godkendt af Videnskabsetisk Komite, Lægemiddelstyrelsen og Datatilsynet.

Hvis du vil vide mere

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, 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".

Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte

Anne Ostenfeld
Læge, PhD-studerende
Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling Nordsjællands Hospital
Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød
Tlf: 2388 5412
anne.ostenfeld.02@regionh.dk

Med venlig hilsen

Anne Ostenfeld

Hovedansvarlig:
Ellen Christine Leth Løkkegaard
Professor, Overlæge, PhD
Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling Nordsjællands Hospital
Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød
Tlf: 2388 5412
ellen.christine.leth.loekkegaard@regionh.dk