

INFORMATION TILL STUDIEDELTAGARE

Information om studie gällande effekten av SSRI-preparat på hjärnaktiviteten vid emotionella och aritmetiska uppgifter samt vid rektal stimuli hos personer med IBS och hos friska personer

Förfrågan om deltagande i forskningsstudie

Du tillfrågas härmed om deltagande i denna forskningsstudie. Läs igenom informationen i lugn och ro innan du bestämmer dig. Tveka inte att ställa frågor om något är oklart.

Projektets bakgrund och syfte

Vid IBS är samspelet mellan hjärna och tarmen påverkad. Ökad förståelse om orsaker till sjukdomen är mycket viktig, både för att hitta behandlingsmetoder och för att få ökad förståelse gällande de mekanismer som är inblandade i samspelet mellan hjärna och tarm. Ökad känslighet i tarmen samt förändrad hjärnrespons vid stress är också vanligt hos personer med IBS, men orsakerna är i dag okända. Selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) verkar bland annat genom att öka halterna av signalsubstansen serotonin i hjärnan. SSRI preparat har visats ha en smärtlindrande effekt hos vissa patienter med IBS och en parallell har därmed dragits till signalsubstansen serotonin som finns i både hjärnan och tarmen. Även om SSRI ha visats ha en god effekt vid behandlingen av IBS hos vissa patienter så finns det även de patienter som inte alls svarar på behandlingen med SSRI dock vet man inte varför vissa patienter svarar på behandlingen medan andra inte. Därför är det viktigt att undersöka hur SSRI preparat påverkar hjärnaktiviteten hos olika individer med IBS för att se hur responsen skiljer sig mellan olika IBS patienter, hur detta skiljer sig från friska individer, samt vilka faktorer som spelar en viktig roll i detta.

Syftet med denna studie är att undersöka hur en enstaka dos av SSRI (10 mg Escitalopram) påverkar hjärnaktiviteten hos olika personer med IBS under emotionella och aritmetiska uppgifter och vid rektal stimuli samt hur detta förhåller sig till friska individer. Syftet med studien är också att kartlägga s.k. "biologiska grundparametrar" hos dessa individer för att få en ökad förståelse om samspelet mellan tarmen och hjärnan samt hur detta skiljer sig från individ till individ. Kännedom av dessa grundparametrar kan leda till en ökad förståelse om varför vissa IBS-patienter svarar på behandlingen med SSRI men andra inte. För att studera detta kommer avföringsprov och små vävnadsprover (biopsier) att tas från tarmslemhinnan i tjocktarmen för analys av vilken typ av bakterier du har i din tarm och avföring. Analyser kommer även att genomföras gällande tarmslemhinna, immunförsvar och barriärfunktion i tarmen. Även blod- och salivprover kommer att tas i syfte att kartlägga biomarkörer i kroppen.

Studien kommer att genomföras på Röntgenkliniken, Endoskopimottagningen samt Campus USÖ vid Universitetssjukhuset i Örebro, och 40 personer med IBS kommer att medverka, samt 20 friska personer. Studien är en kontrollerad, randomiserad, dubbel-blind, cross-over studie där varje studiedeltagare kommer att få två behandlingar vid två olika tillfällen; SSRI (Escitalopram, enkel dos) och placebo (overksam substans, enkel dos). Placebo används för jämförelser och för att resultatet av studien inte omedvetet

Titel: Hjärnaktivitet hos personer med IBS och friska personer

Datum: 19-09-02

Version 1.3

skall påverkas. Varken du eller personalen som arbetar med studien kommer att veta vid vilket tillfälle du får SSRI och placebo.

Utformning av studien

Efter att Du läst igenom denna information kommer Du också att få muntlig information om studien samt få tillfälle att ställa frågor och tänka igenom en eventuell medverkan. Studien innebär fyra besök på Universitetssjukhuset i Örebro.

Om du väljer att medverka får Du information om när Du skall komma på nästa besök i studien.

Besök 1 (14 till 4 dagar innan Besök 3)

Innan besöket ska Du vara fastande sedan kvällen innan och kan då inte äta eller dricka något innan besöket, men Du kan ta några munnar vatten om det skulle behövas. Vid detta besök tas biopsier från tjocktarmen (sigmoidområdet) och blodprov (totalt 18 ml). Vid biopsitagningen tas 12 små vävnadsbitar från tarmen för analys av mikrofloran i tarmslemhinnan, förändringar i genuttryck och för analys av markörer för t.ex. oxidativ stress, barriär funktion (tarmpermeabilitet) och serotonin. Biopsitagningen genomförs av Gastroenterolog Robert Brummer samt en erfaren specialistsjuksköterska. Med på plats finns också forskningspersonal för att assistera Dig. Biopsierna som tas är mycket små som ett knappnålshuvud och väger ca 0.01 gram vardera.

Du får under besöket fylla i 12 frågeformulär gällande sådant som din hälsa, magbesvär, livskvalitet samt matvanor. Information om din allmänna hälsostatus, såsom anamnes, ålder, kön, längd, vikt, utbildning, eventuella övriga sjukdomar och aktuella läkemedel, matvanor, rökvanor och alkoholkonsumtion samlas in. Information om din hälsa kan även komma att inhämtas från din journal. Under studien kommer du också att fylla i en magdagbok.

Du kommer också att få göra det så kallade koldioxidtestet, vilket innebär att man under kontrollerade former inhalerar koldioxid. Testet har använts i forskning i över 30 år och är säkert att använda. Inhaleringen av koldioxid kan medföra en kortvarig känsla av exempelvis oro eller rädsla. Effekten av inhaleringen kan variera alltifrån en lätt förnimmelse till exempelvis en stark upplevelse av oro eller rädsla. Effekten avtar snabbt och helt inom en minut och lämnar inga bestående men. Du får göra totalt tre inhaleringar, varav en innehåller koldioxid, övriga två innehåller vanlig luft. Du kommer inte på förhand att veta vilken av de tre inhaleringarna som innehåller koldioxid. I samband med inhaleringen får Du fylla i formulär med frågor om hur det känns och Du får bära en pulsmätare runt bröstkorgen som registrerar dina hjärtslag. Forskningspersonalen kommer att informera Dig och vägleda Dig igenom testet som totalt sett tar cirka 25-30 minuter, inklusive ett inledande övningstillfälle med vanlig luft. Testet kommer att ske enligt ett standardiserat protokoll, baserat på omfattande internationell forskning, och genomförs i anslutning till medicinskt utrustade lokaler och med forskningspersonal med erfarenhet av metodiken.

När samtliga provtagningar, undersökningar och registreringar är genomförda samt enkäterna ifyllda så avslutas besöket. Besöket beräknas ta ca 2 timmar. Därefter får Du frukost såsom smörgås och juice/dricka.

Vid detta besök kommer Du också att få med Dig material hem och få information om hur saliv-, avföringsprov samt urinprov ska tas i hemmet inför nästa besök. Salivproven samlas in i hemmet, på morgonen, tre dagar i rad innan nästa besök enligt instruktioner

Titel: Hjärnaktivitet hos personer med IBS och friska personer

Datum: 19-09-02

Version 1.3

från studiepersonalen. Provtagningen sker i samband med uppvaknandet och därefter ytterligare fyra gånger under en 60-minuters period. Under de 60 minuter då Du tar salivproverna skall du avstå från att borsta tänderna och äta, däremot kan du genomföra dina morgonrutiner som vanligt. Efter 60 minuter kan Du äta frukost och borsta tänderna. Du får ha proverna i kylskåpet hemma och sedan lämna dem till studiepersonalen. Salivprov tas för att analysera kortisolnivåerna.

Du får även med Dig material hem för att ta avföringsprov. Du tar avföringsprovet i hemmet och förvarar i en särskild behållare som studiepersonalen förser Dig med. Avföringsprov tas bl.a. för analys av den mikrobiella sammansättningen.

Du kommer även att få med Dig material och få information om hur ett s.k. sockerpermeabilitetstest ska göras hemma. Två dygn innan testet (48 timmar) kommer du behöva undvika kryddstark mat, alkohol, droger/läkemedel samt fysisk aktivitet på högre nivå än normala dagliga aktiviteter. Koffeininnehållande mat och dryck kommer behöva undvikas samma dag som testet. Sockerpermeabilitets-testet innebär att Du på morgonen (efter att ha fastat kvällen innan) dricker en sockerlösning innehållande fem sockerarter samt 150-200 ml vatten varje timma för att försäkra Dig om tillräcklig urinproduktion. Du samlar under de kommande fem timmarna in allt urin i en särskild behållare som tillhandahålls av personalen tillsammans med instruktioner. Efter fem timmars urinsamling får Du äta som vanligt med undantag av de sockerarter som ingick i sockerlösningen, alkohol, koffein och starkt kryddad mat. Från och med timma fem och till och med timma 24 samlar Du resterande urin i en annan behållare. Urinproven fryses in enligt instruktioner från studiepersonalen i en särskild behållare. Samtliga urinprov, avföringsprov och salivprover återlämnas till studiepersonalen vid Besök 2.

Besök 2. (13 till 2 dagar innan Besök 3)

Innan besöket samlar Du in saliv-, avföringsprov, samt urinprover enligt de instruktioner Du fått från studiepersonalen. Innan besöket ska Du vara fastande sedan kvällen innan och kan då inte äta eller dricka något innan besöket, men Du kan ta några munnar vatten om det skulle behövas. Besöket genomförs på Campus USÖ och beräknas ta cirka 1 timme att genomföra. Vid detta besök kommer Du att få göra en barostatmätning som undersöker känslighet och upplevelser i tarmen. Metoden innebär att en kateter med en liten ballong längst fram placeras i ändtarmen. Katetern kopplas till pump och en dator, som blåser upp ballongen i tarmen med olika tryck under jämna tidsintervall. Du får sedan beskriva hur du upplever känslan i tarmen genom att skatta Din upplevelse.

När den här undersökningen är genomförd så avslutas besöket. Vid slutet av detta besök får Du med dig en standardiserad frukost hem som skall ätas i hemmet inför Besök 3.

Du kommer därefter att randomiseras till en av två grupper inför besök 3 och 4:

- 1) SSRI (Escitalopram, enkel dos 10 mg)
- 2) Placebo (overksam substans)

Besök 3. SSRI/placebo och magnetkameraundersökning

Besöket genomförs på Röntgenkliniken och beräknas ta ca 6 timmar. Du skall äta din standardiserade frukost inför detta besök. Du kommer att få ta en enkel dos av Escitalopram (SSRI, 10 mg) eller placebo oralt. Därefter kommer en så kallad magnetkameraundersökning av hjärnan att genomföras med syftet att registrera hjärnaktiviteten. Vid undersökningen får Du ligga på en brits som skjuts in i en rörformad tunnel. I samband med magnetkameraundersökningen kommer Du att få genomföra en serie tester som syftar till att studera om och isåfall hur hjärnans aktivitet påverkas av mentalt krävande uppgifter samt hur hjärnans aktivitet påverkas vid rektalt stimuli. Två erfarna forskningssjuksköterskor samt forskningspersonal finns på plats för att assistera och informera Dig. Blodprov kommer att tas vid tre tillfällen (innan SSRI/placebo samt innan och efter magnetkameraundersökning). Salivprov kommer att tas vid 9 olika tillfällen. Under och efter besöket får Du något att äta. Du får med dig en standardiserad frukost hem som skall ätas på morgonen inför besök 4.

Besök 4. SSRI/placebo och magnetkameraundersökning

Besök 4 genomförs på samma sätt som besök 3 och beräknas ta ca 6 timmar att genomföra. Du skall innan besöket äta din standardiserade frukost. Magnetkameraundersökning av hjärnan kommer att utföras på samma sätt som tidigare. Under och efter besöket får Du något att äta på samma sätt som tidigare.

Efter det här besöket avslutas studien.

Eventuella risker förknippade med att delta i studien

I studien lämnas avföringsprov, vilket kan medföra mer obehagskänsla än risker.

Blodprovstagning kan medföra ett visst obehag, smärta, svullnad och kan ge blåmärke vid provtagningsstället. Risken för komplikation i samband med venös blodprovstagning anses för övrigt vara liten då den utförs enligt gällande rutiner inom sjukvården.

Provtagning av salivprov genomförs med standardiserad utrustning i hemmet enligt instruktioner från studiepersonalen. Själva provtagningen bedöms inte medföra några risker eller obehag.

Inför barostatmätningen smörjs ändtarmsöppningen in med salva för att minska obehaget. Trycket som används vid barostatmätningen kan inte skada vävnaden i tarmen.

Att ta vävnadsprover i tarmen gör inte ont, men du kan känna ett visst tryck av slangen/röret som förs ca 25 cm in i tarmen som kan upplevas obehagligt. Ändtarmsöppningen smörjs med salva innan provtagningen. Små blödningar kan förekomma efter provtagningen, men vävnadsbitarna är så små att blodförlust är ytterst liten.

Undersökning av hjärnaktiviteten med magnetkameran är helt smärtfri, men vissa personer kan uppleva det trånga utrymmet som obehagligt eller ha svårt att ligga stilla. Uppgifterna i samband med undersökningen kan upplevas vara mentalt krävande. Uppgifterna är viktiga för att förstå hur hjärnan arbetar under både emotionella och aritmetiska uppgifter och för att utvärdera effekterna av SSRI. Magnetkameraundersökningen medför ingen joniserande/röntgenstrålning.

Titel: Hjärnaktivitet hos personer med IBS och friska personer

Datum: 19-09-02

Version 1.3

Koldioxidtestet kan medföra en känsla av oro eller rädsla. Känslan är dock mycket kortvarig och försvinner inom en minut. Koldioxidtestet är säkert att använda, medför inga biverkningar och har använts i forskning och klinisk praxis under lång tid.

Det är många frågeformulär som skall fyllas i, vilket tar tid. Du kommer att få information om formulären innan du fyller i dem och har då möjlighet att ställa frågor om det är något som är oklart.

Biverkningar vid användandet av Escitalopram har rapporterats vara generellt milda och övergående. Vidare har det rapporterats att Escitalopram tolererats väl och inga allvarliga biverkningar rapporterades. Däremot kommer Du i denna studie att noggrant övervakas av medicinsk personal och adekvat medicinsk behandling kommer att ges vid eventuella biverkningar.

Eventuell nytta med att delta i studien

Studien genomförs i forskningssyfte och medför ingen direkt nytta för enskilda personer.

Frivillighet

Det är helt frivilligt att delta i denna forskningsstudie. Vare sig Du väljer att delta eller inte kommer detta inte att påverka fortsatt bemötande eller vård. Om Du av någon anledning inte vill medverka eller om Du vill avbryta ditt deltagande eller innan analys få insamlade prover kasserade kan Du, när som helst utan att ange anledning, göra det genom att kontakta studieansvarig (se nedan). Uppgifter som samlas in fram till avbrottet kommer dock att analyseras i studien.

Hantering av data och sekretess

Uppgifter om Dig och de resultat som har med studien att göra kommer att registreras på studieformulär och i en dataserver. Vi kommer i enlighet med EU:s dataskyddsförordning (GDPR, The General Data Protection Regulation) att säkerställa att ingen obehörig kommer att få del av dina svar. Dina uppgifter kommer att vara kodade. Inga obehöriga kommer att kunna få del av de insamlade uppgifterna. Vid publicering redovisas resultaten så att inga enskilda personer kan identifieras. Data från detta forskningsprojekt kommer att sparas i minst 10 år.

Ansvarig för dina personuppgifter är Region Örebro Län. Enligt EU:s dataskyddsförordning har du rätt att kostnadsfritt få ta del av samtliga uppgifter om dig som hanteras och vid behov få eventuella fel rättade. Du kan också begära att uppgifter om dig raderas eller att behandlingen av dina personuppgifter begränsas.

Kontaktperson är Robert Brummer, Örebro Universitet, Fakultetsgatan 1, 70182 Örebro, 019-30 3731, robert.brummer@oru.se. Dataskyddsombud nås på Dataskyddsombud, Region Örebro Län, Box 1613, 70116 Örebro, 019-602 7310, dso@regionorebrolan.se. Om du är missnöjd med hur dina personuppgifter behandlas har du rätt att ge in klagomål till Datainspektionen, som är tillsynsmyndighet.

Titel: Hjälmaktivitet hos personer med IBS och friska personer

Datum: 19-09-02

Version 1.3

Biobanksprover

Prover som tas i studien registreras och förvaras kodade i en så kallad biobank (en samling av biologiskt material t.ex. blodprover) vid Universitetssjukhuset Örebro (USÖ) fram till analys i enlighet med biobankslagen. Ansvarig för biobanken är Region Örebro Län. Skulle Du av någon anledning vilja få dina prover kasserade har Du rätt till detta och kontaktar då Robert Brummer, Örebro Universitet, Fakultetsgatan 1, 70182 Örebro, 019-30 3731, robert.brummer@oru.se. Om ännu inte planerad forskning tillkommer kommer Du att tillfrågas på nytt och/eller en ny ansökan skickas till etikprövningsnämnden. Prover kommer att analyseras vid Campus USÖ och Örebro Universitet samt på SciLife Labb i Stockholm och Dresden Labservice i Dresden, Tyskland, och övriga labb som står i samarbete med Örebro Universitetet i Sverige och i Europa. Efter analyserna förvaras proverna åter i biobanken (till 2023). Efter analys kasseras samtliga prover.

Hur får jag information om studiens resultat

För att få kunskap om resultaten sammanställs och bearbetas insamlad data av huvudansvarig för studien, Robert Brummer tillsammans med övriga ansvariga för studien. En summering av projektresultaten kommer att publiceras på www.oru.se/ngbi, under fliken "forskningsprojekt" och genom att klicka på studiens namn. Önskar Du ta del av dina individuella analysresultat kan du kontakta huvudansvarig för studien, Robert Brummer.

De hjärnavbildningar som samlas in i magnetkameran kommer enligt gängse klinisk praxis att granskas av behörig läkare. Om det vid denna granskning framkommer ett avvikande fynd kommer studieansvarig överläkare Robert Brummer att kontaktas av den granskande läkaren, varpå Du som studiedeltagare kontaktas av Robert Brummer. Studieansvarig överläkare Robert Brummer har ansvar för att i samtycke med Dig vidareremittera Dig för utredning om avvikande fynd skulle hittas vid granskningen av hjärnavbildningarna.

Försäkring och ersättning

Om Du skulle lida skada under studien är Du försäkrad enligt patientförsäkringen och Kammarkollegiet genom Örebro universitet.

Ersättning för genomförd studie utgår med 4000 kr (avdragspliktig). Om Du har 30 kilometer eller mer till studiecentret får Du även ersättning för resor med billigaste färdssättet mot uppvisande av kvitton efter avslutad studie.

Ansvarig för studien är:

Professor Robert Brummer, Överläkare

Sektionen för Gastroenterologi, Medicinska Kliniken
Universitetssjukhuset Örebro

E-post: robert.brummer@oru.se

Kontaktpersoner för studien är:

Julia Rode, forskare

Institution för Medicinska Vetenskaper
Nutrition-Gut-Brain Interactions Research Centre
Örebro Universitet

Tel: 019 - 30 3817

E-post: julia.rode@oru.se

Julia König, forskare

Institution för Medicinska Vetenskaper
Nutrition-Gut-Brain Interactions Research Centre
Örebro Universitet

Tel: 019 - 30 3645

E-post: julia.konig@oru.se

Titel: Hjärnaktivitet hos personer med IBS och friska personer

Datum: 19-09-02

Version 1.3