

Deltagerinformation om deltagelse i et videnskabeligt forsøg kaldt REPLACE.

REPLACE - A multi-centre, randomised, double-blinded, placebo controlled 16-weeks study to compare the effect of hydrocortisone and placebo in patients with Giant Cell Arteritis (GCA)/ Polymyalgia Rheumatica (PMR) with patient-reported symptoms of adrenal insufficiency after cessation of glucocorticoid treatment.

REPLACE: Behandling af nedsat binyrebarkfunktion hos patienter med muskelgigt eller kæmpecelle arteritis efter afsluttet behandling med Prednisolon.

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der udføres i samarbejde mellem de endokrinologiske og reumatologiske afdelinger på Aarhus Universitetshospital (AUH), Odense Universitetshospital (OUH) og Rigshospitalet (RH). Forsøget er støttet af Novo Nordisk Fonden. Overlæge Marianne Andersen, er hovedansvarlig (sponsor) for forsøget og forsøgsansvarlig på OUH, overlæge Jens Otto Lunde Jørgensen er forsøgsansvarlig på AUH og overlæge Ulla Feldt-Rasmussen er forsøgsansvarlig på RH.

Du kan deltage i forsøget, fordi du er 50 år eller derover og inden for de sidste 2 til 12 uger planmæssigt og efter nedtrapning er ophørt med Prednisolon som behandling for muskelgigt/polymyalgi eller kæmpecelle arteritis.

Før du beslutter dig for, om du vil deltage, er det vigtigt, at du forstår, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører det. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt.

Forud for modtagelse af denne deltagerinformation er du formentlig blevet kontaktet af forsøgspersonalet, som har fortalt om forsøget og spurgt ind til dine muligheder for at deltage. Ellers vil du blive det snarest. Hvis du efter behørig betænkningstid regner med at ville deltage, vil du blive inviteret til en samtale med en læge om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor du vil få mulighed for at stille alle de spørgsmål, du måtte have. Du er velkommen til at tage en pårørende eller anden bisidder med til samtalen.

Du har ret til mindst 24 timers betænkningstid, før du endeligt beslutter, om du ønsker at deltage og underskrive samtykkeerklæringen. Med dit samtykke giver du også forsøgsansvarlige adgang til relevante helbredsoplysninger i din journal for at kunne gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden begrundelse trække dit samtykke tilbage og dermed udgå af forsøget. Som forsøgsdeltager vil du altid have mulighed for at komme i kontakt med forsøgspersonalet eller en vagthavende læge på det hospital, du er tilknyttet.

Hvis du vælger ikke at deltage, vil du blive tilbudt den opfølgning, som din behandlende læge normalt tilbyder sine patienter efter endt behandling med Prednisolon. Den opfølgning er forskelligt fra behandler til behandler, og beskrives ikke nærmere her.

Baggrund for forsøget

Binyrebarkhormonet kortisol er vigtigt for kroppens evne til at modstå fysisk stress udløst af f.eks. infektioner og andre betændelsestilstande. Kortisol i høje koncentrationer hæmmer betændelsesreaktioner udløst af kroppens immunsystem. Denne effekt udnyttes i behandlingen af muskelgigt/polymyalgi og

kæmpecelle arteritis, hvor behandlingen med syntetisk kortisol (f.eks. prednisolon) er den gængse standard. Det er den behandling, du netop har afsluttet.

Længere tids behandling med prednisolon kan hæmme kroppens naturlige binyrebarkproduktion og føre til såkaldt binyrebarkinsufficiens. Denne tilstand kan på trods af langsom udtrapning vare mange måneder efter ophør med prednisolonbehandling. Således kan det i nogen tilfælde være nødvendigt at tilføre naturligt kortisol i tabletform (hydrokortison) efter endt behandling med prednisolon.

Formål med forsøget

Med forsøget ønsker vi at vurdere positive effekter og bivirkninger af behandling med hydrokortison til personer, som efter endt behandling med prednisolon oplever at have udtalte symptomer på nedsat binyrebarkfunktion.

Vi ønsker også at opnå viden om forbedret fremtidig diagnostik af binyrebarkinsufficiens efter længerevarende behandling med prednisolon og dermed også en behandling med binyrebarkhormon tilpasset den enkelte.

Plan for forsøget

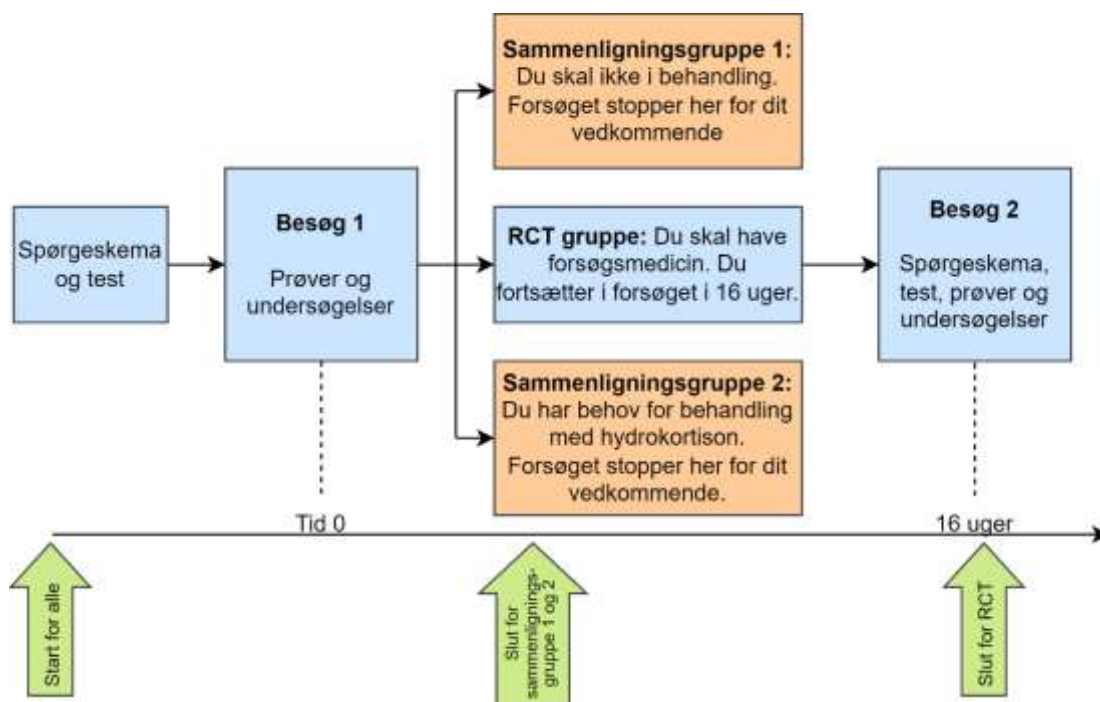
Vi ønsker at undersøge, om du oplever gener i din dagligdag, der kan relateres til din egen produktion af binyrebarkhormon. Det vil vi gøre ved at bede dig besvare et spørgeskema, der er udviklet til at identificere faktorer, der kan påvirke livskvaliteten hos patienter, der har nedsat binyrebarkhormonproduktion.

Ved dit første besøg på hospitalet laver vi en ACTH-test (også kaldet Synacthentest), som tester dine binyrers evne til at producere kortisol. Den foregår ved, at du får taget en blodprøve fra en vene (blodåre) og får indsprøjet det hormon, der vanligt stimulerer binyrerne. Efter 30 minutter tages igen en blodprøve. Din besvarelse af spørgeskemaet og resultatet af din ACTH-test vil være afgørende for dit videre forløb i forsøget. Som deltager i forsøget vil du således komme til at indgå i en af de tre nedenstående grupper.

<p>RCT-gruppen</p> <p>Medicin-forsøgs gruppe for deltagere der oplever betydelige symptomer på nedsat binyrebarkfunktion og/eller deltagere med P-Kortisol på 100-419 mmol/l ved ACTH-testen.</p> <p>Der stiles mod i alt 100 deltagere i denne gruppe, hvoraf 50 får hydrokortison og 50 får placebo.</p>	<p>Forsøgsdeltagere i denne gruppe vil efter elektronisk tildeling blive behandlet med enten hydrokortison (aktivt stof) eller placebo (uvirksomt stof).</p> <p>Som forsøgsdeltager i denne gruppe beder vi dig komme til 2 besøg med 16 ugers mellemrum. Ved disse besøg vil du blive undersøgt som beskrevet i skemaet på side 5-6. Herefter afsluttes forsøget for dit vedkommende.</p>
--	--

<p>Sammenligningsgruppe 1</p> <p>Deltagere, der ikke oplever symptomer på nedsat livkvalitet efter endt ophør med Prednisolonbehandling og normal ACTH-test.</p>	<p>Forsøgsdeltagere i denne gruppe har normal binyrebarkfunktion og har ikke behov for behandling.</p> <p>Som forsøgsdeltager i denne gruppe bedes du komme til besøg 1. Når undersøgelserne ved dette besøg er gennemført (se skema side 5-6), afsluttes forsøget for dit vedkommende.</p>
<p>Sammenligningsgruppe 2</p> <p>Deltagere med absolut nedsat funktion af binyrebarken: Testresultatet viser kortisol stigning på under 100 nmol/l.</p>	<p>Forsøgsdeltagere i denne gruppe vurderes at have komplet binyrebarkhormonmangel med behov for hydrokortison behandling. Deltagere i denne gruppe vil derfor få tilbudt behandling med hydrokortison efter eksisterende retningslinjer.</p> <p>Som forsøgsdeltager i denne gruppe bedes du komme til besøg 1. Når undersøgelserne (se skema side 5-6) ved dette besøg er gennemført, afsluttes forsøget for dit vedkommende. Du henvises til et forløb med kontroller på sygehuset.</p>

Figuren herunder viser tidshorizonten for forsøget fra start til slut. I den efterfølgende tekst uddybes forløbet for de tre grupper.



Forsøgsdeltagere i sammenligningsgruppe 1

Hvis du ikke oplever symptomer på nedsat livkvalitet efter endt ophør med prednisolonbehandling og får et resultat af ACTH-test der viser, at din egen produktion af binyrebarkhormon er normal, har du ikke behov for hydrokortisonbehandling. Selve forsøget afsluttes derfor for dit vedkommende, når du har været igennem undersøgelserne i besøg 1. Vi vil dog bede om din tilladelse til, at vi må kontakte dig ind til 5 år efter besøg 1.

Forsøgsdeltagere i sammenligningsgruppe 2

Hvis resultatet af din ACTH-test viser, at du har absolut binyrebarkhormonmangel, vil du efter undersøgelserne i besøg 1 blive tilbudt at starte hydrokortison behandling og fortsætte i ambulant opfølgning. Vi henviser dig til denne opfølgning. Selve forsøget afsluttes for dit vedkommende, når du har været igennem undersøgelserne ved besøg 1. Vi vil dog bede om din tilladelse til, at vi må kontakte dig ind til 5 år efter besøg 1.

Forsøgsdeltagere i RCT-gruppen

Hvis du oplever symptomer på nedsat binyrebarkfunktion eller hvis resultatet af ACTH-testen viser, at du har mild til moderat nedsat binyrebarkfunktion, vil du indgå i RCT-gruppen. Forsøgsdeltagere i denne gruppe vil få tildelt projektmedicin, der ligeligt fordeles mellem aktivt hydrokortison eller uvirksomt placebo. Det er et såkaldt dobbelt blindet forsøg, så hverken deltager eller forsøgspersonale ved, hvem der får aktiv eller placebo behandling. Tildeling af aktiv medicin og placebo sker elektronisk. Alle deltagere bliver observeret og undersøgt i den periode, de tager projektmedicin, så vi bagefter kan sammenligne virkninger og bivirkninger ved hydrokortison med placebo.

Som deltager i RCT vil du således blive bedt om at indtage projektmedicin dagligt i de næste 16 uger og herefter komme til endnu et forsøgsbesøg. Undersøgelserne her vil være identiske med besøg 1. Efter det sidste besøg afsluttes forsøget for dit vedkommende, og afhængig af resultatet af din sidste ACTH-test, vil du blive tilbudt relevant behandling og opfølgning.

I de måneder, hvor du deltager i forsøget, vil du via en app på din mobiltelefon blive bedt om at besvare daglige spørgsmål om dit helbred. App'en fungerer som en slags dagbog, hvor du vil du kunne registrere eventuelle symptomer på sygdom, episoder med feber eller anden sygdom, behov for indtagelse af ekstra studiemedicin, lægebesøg, indlæggelser eller ændring af dit behov for medicin.

Projektmedicin i RCT- gruppen

Projektmedicinen består af 1 tablet (hydrokortison 10 mg/tablet eller inaktiv tablet) 2 gange dagligt. Lægemiddelfirmaet Orion fremstiller hydrokortison. Region Hovedstadens Apoteks afdeling på Rigshospitalet – Glostrup fremstiller placebo og pakker de to typer tabletter til projektmedicin.

Forholdsregler ved sygdom og stress i RCT-gruppen

Som forsøgsdeltager, der modtager projektmedicin, har du mulighed for at kontakte forsøgsansvarlig læge alle hverdage mellem kl. 8 og 15. Du vil også få oplyst et kontaktnummer, du kan benytte uden for dette tidsrum. Du vil få udleveret et lommekort der oplyser, at du deltager i forsøget og modtager projektmedicin, og hvordan du skal behandles i tilfælde af alvorlig sygdom eller ulykke.

Du vil mundtligt og skriftligt blive informeret om, hvordan du skal forholde dig ved symptomer på sygdom og andre akutte tilstande. Informationen indeholder også kontaktoplysninger på projektpersonale og link til projektets hjemmeside www.rescue-replace.auh.dk, hvor du kan finde relevante oplysninger.

Hvis du udvikler akut sygdom med påvirket almentilstand og svær diarré/opkastninger, kan det være udtryk for alvorlig mangel på binyrebarkhormon (kortisol), også kaldet Addison krise, og du skal derfor straks indlægges og behandles med binyrebarkhormon (hydrokortison) og væske direkte i blodbanen.

Hvis du indlægges akut, uanset årsag, betragtes du som havende behov for hydrokortison behandling.

Ved tegn på anden sygdom end Addison krise vil du efter aftale skulle tage ekstra medicin. I nogen tilfælde skal du tage projektmedicin, i andre tilfælde skal vi være sikre på, at den ekstra medicin du tager, er hydrokortison. Du vil derfor få udleveret et antal hydrokortison tabletter. Hvilken medicin du skal tage hvornår og i hvilke situationer, vil fremgå af særskilt information.

Afbrydelse af forsøget for deltager i RCT-gruppen

Du skal stoppe med at tage projektmedicin, hvis du får tilbagefald af din gigtsygdom, og din gigtlæge vurderer, at du har behov for at genoptage behandling med Prednisolon. Dog vil vi fortsat gerne se dig til det afsluttende besøg efter 16 uger.

Hvis der opstår alvorlig sygdom hos dig under forsøgsperioden, vil forsøgsansvarlige læger i samarbejde med dig beslutte, om du kan fortsætte som forsøgsdeltager, og i så fald om du da skal behandles med kendt (ikke blindet) hydrokortison.

Viden, som vi ønsker at indsamle på deltagere i alle grupper

Med forsøget ønsker vi at indsamle data og prøver omkring patientoplevelset helbred, fysiske data og biologisk materiale.

Nedenfor ser du undersøgelserne i besøg 1, som vi beder dig om tilladelse til at gennemføre, uanset hvilken gruppe du kommer til at tilhøre. Undersøgelserne vil foregå samme dag. Du skal derfor forberede dig på, at et enkelt besøg varer 4-6 timer og starter fra morgenstunden.

Undersøgelse	Beskrivelse	Bemærkninger
Samtale om medicin og helbred.	Samtale om dit helbred, om din prednisolonbehandling og om den medicin, du tager aktuelt.	
Klinisk undersøgelse	Måling af blodtryk, talje/hofte mål, vægt og højde.	
Blod-, urin- sput og hårprøver	Der udtages i alt ca. 200 ml blod ved hvert besøg. Urin opsamler du selv over et døgn derhjemme. Der afklippes en lille mængde hår (3mm i diameter).	Blodprøver tages først på dagen, da du skal være fastende. Herefter får du serveret morgenmad.

Gentest	Blodprøve, som viser din følsomhed for binyrebarkhormon	Du kan frasige dig denne test.
Knoglescanninger; DXA-scanning af hele kroppen og en scanning af underarm og underben (HR-pQCT).	Undersøgelse af kalkindhold i dine knogler, knoglemikroarkitektur og kroppens sammensætning af knogle, fedt og muskler. En DXA-scanning kan vise, om du har knogleskørhed. Vi ser svaret på dine knoglescanninger, når du afsluttes i projektet. I fald du ønsker det, vil du få at vide, om du har knogleskørhed eller forstadier hertil, og vi vil anbefale dig behandling efter gældende retningslinjer.	Undersøgelserne er smertefrie og foregår i et åbent rum. Tager i alt ca. ½ time. HRpQCT af underarm og underben udføres ikke på deltagere fra RH.
Spørgeskema angående helbred og livskvalitet	Du vil blive bedt om at svare på en række spørgsmål angående helbred og livskvalitet.	Sendes til dig via e-Boks
Muskelstyrke- og balancetest	Du vil få undersøgt din muskelstyrke, hånden gribestyrke og din balance ved forskellige tests.	Undersøgelsen tager ca. ½ time.
Måling af karstivhed og blodtryk.	Du vil få anlagt blodtryksmanchet på din overarm, og dit blodtryk måles flere gange efter hinanden. Med en lille ultralydsscanner på halsen og lysken kan vi måle elasticiteten af dine kar.	Undersøgelsen tager ca. ½ time.
Vævsbiopsier fra muskel og fedtvæv.	Der anlægges lokalbedøvelse og udtages meget små prøver fra muskel- og fedtvæv gennem en tynd nål. Der er tale om meget små mængder som 0,4 gram muskel og 0,5 gram fedt.	Kun for deltagere på AUH. Foregår i lokalbedøvelse.
Måling af blodsukkerværdier (CGM; kontinuerlig glucose monitorering)	Du vil i slutning af forsøgsbesøget få påsat en lille sensor på din overarm, som konstant vil måle dit blodsukkerniveau over 7 døgn.	Gælder ikke alle.
Måling af fysisk aktivitet og søvnkvalitet via et armbånd (Actigraf)	Du vil i slutningen af forsøgsbesøget få udleveret et armbånd, som du vil blive bedt om at bære gennem 7 døgn.	Gælder ikke alle.
Indhentning af data via mobiltelefon	Du vil hjemme dagligt blive bedt om at besvare enkelte spørgsmål på din mobiltelefon. Hver aften inden sengetid vil mobilapp'en bede dig besvare spørgsmål. Du skal derfor indtaste din sengetid, således at app'en ikke vækker dig. I tre dage hver måned samt i perioder hvor du registrerer, at du er syg/belastet vil der komme ekstra spørgsmål 5 gange i løbet af dagen. Spørgsmålene udsættes, hvis du ikke har tid til at besvare dem, lige når der spørges. Du kan pausere app'en i op til 3 timer ad gangen, hvis du ønsker et uforstyrret tidsrum.	Vi installerer app'en på din mobiltelefon og hjælper dig med at få den til at fungere for dig i hverdagen.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Blodprøvetagning og dropanlæggelse kan opleves ubehageligt og medføre hævelse og et blåt mærke, der svinder af sig selv inden for kort tid. ACTH-testen (Synacthentesten) kan være forbundet med forbigående varmekøbsfølelse og i sjældne tilfælde forbigående kvalme.

Ved udtagning af vævsbiopsier kan der forekomme blødning og ardannelse i huden. Selv om der sprittes af og anvendes steril teknik, vil der ved udtagning af blodprøver og vævsbiopsier være en lille risiko for infektion ved indstikstedet.

I forbindelse med muskelstyrketest kan der forekomme muskelømhed.

Den radioaktive stråling, der afgives ved DXA og ved HRpQCT af underarm og underben er hhv. 0.1 mSv Og 0.005 mSV. Risikoen for at dø af kræft i Danmark er 25%. Den mængde strålingen, der gives i forbindelse med RCT øger denne risiko til 25.001625%. For deltagere i sammenligningsgrupperne øges risikoen til 25.0005%.

I forhold til ekstra projektmedicin ved milde former for stress og sygdom hos RCT gruppens deltagere vil halvdelen få uvirksomt stof og halvdelen få hydrokortison. I den forbindelse skal man afveje bivirkninger ved at have behov for hydrokortison uden at få det mod de bivirkninger, der er forbundet med at få hydrokortison uden at behøve det. Det er præcis det, studiet går ud på, hvorfor vi netop følger alle deltagere i RCT-gruppen tæt. Ved alvorlige symptomer gives der af sikkerhedsmæssige årsager altid ikke-blindet hydrokortison.

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Vi beder dig derfor om at oplyse, 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 straks blive orienteret, og du vil skulle tage stilling til, om du ønsker at fortsætte i forsøget.

Nytte ved forsøget

Som forsøgsperson vil du personligt få viden om, hvordan dine binyrer fungerer efter at du har afsluttet din prednisolonbehandling, og du vil modtage behandling, hvis testen viser, at du har behov for det. Du vil også få en række helbredsoplysninger såsom kropssammensætning, knoglemasse, muskelstyrke, fysisk aktivitet og formåen, blodsukkerniveau og blodtryk. Din besvarelse af de forskellige spørgeskemaer vil desuden afsløre, om du kunne have symptomer på såvel for meget som for lidt binyrebarkhormon i kroppen. Sådanne oplysninger kan du drage umiddelbar nytte af.

På et mere generelt plan forventer vi, at resultater af forsøget umiddelbart kan anvendes i praksis. Det drejer sig om brugen af binyrebarkstimulationstest efter ophørt prednisolonbehandling, hvor vi formoder, at vi langt mere præcist kan udpege hvem, der i fremtiden bør testes og behandles. Forsøgsresultaterne vil også udvide vores kendskab til bivirkningerne ved behandling med prednisolon og dermed medvirke til en mere målrettet behandling af f.eks. muskelgigt eller kæmpecelle arthritis.

Forskningsbiobank og biologisk materiale

Det biologiske materiale, der udtages fra dig under forsøget (blod, urin, hår, spyt og vævsprøver) vil blive opbevaret i pseudoanonymiseret form i fryserne på et af de tre centre i 20 år fra og med forsøgets start. Herefter vil materialet blive destrueret.

I forbindelse med undersøgelsen ønsker vi at foretage en enkelt genetisk (arvelighed) analyse af, hvor følsom du er for prednisolon og hydrokortison. Det drejer sig ikke om omfattende kortlægning af dit arvemateriale og vi kommer ikke til at finde, om du har en arvelig sygdom.

Økonomiske forhold

Der udbetales ikke vederlag til dig som forsøgsdeltager. Du vil få tilbudt mad og drikke ved besøgene. Transportudgifter vil kunne refunderes efter individuel aftale.

Forskningsforsøget REPLACE er en del af det større projekt "DOUBLE EDGE – Characterization and mitigation of adverse effects of glucocorticoid treatment. Initiativtagerne til DOUBLE EDGE er overlæge Marianne Andersen, OUH, overlæge Jens Otto Lunde Jørgensen, AUH og overlæge Ulla Feldt-Rasmussen, CUH. Projektet DOUBLE EDGE er støttet med 25.000.000 kroner fra Novo Nordisk Fonden.

Forskningskontoen er underlagt offentlig revision. Ingen initiativtager eller andet involveret personale har økonomiske interesser i projektet. Projektet har ikke noget kommercielt sigte, men en eventuel patentansøgning på en ny test for binyrebarksygdom vil blive indsendt på vegne af universiteterne i Aarhus, Odense og København.

Adgang til forsøgsresultater

Vi forventer, at alle studiebesøg er udført og afsluttet i slutningen af 2025, hvorefter data vil blive gjort op. Forsøgets positive, negative og neutrale resultater vil herefter blive offentliggjort i anerkendte videnskabelige tidsskrifter om muligt inden for 5 år efter forsøgets start (2026).

Sponsor og investigator har adgang til data. Forsøget er registreret i EudraCT: 2020-006121-65, clinicaltrials.gov, godkendt i Videnskabs Etisk Komité og Lægemedelstyrelsen. Lægemedelstyrelsens monitor har adgang til at indhente journaloplysninger – også elektroniske - som led i styrelsens lovpligtige inspektion ved kliniske forsøg.

Tak for din tid og interesse

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 læse den vedlagte tekst "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forsknings-projekt".

Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte forsøgsansvarlige bag REPLACE-studiet på Aarhus Universitetshospital; Jens Otto Lunde Jørgensen, Randi Tei, Simon Bøggild Hansen, Lise Sofie Bislev og Jelena Stankovic.

Vi træffes på mobil i dagtid hverdage 51730476 / 40497588 samt på mail RR@auh.rm.dk