

FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKTET

UTPRØVING AV TABLETTBEHANDLING VED PREDIABETES HOS SØRASIATISKE KVINNER – DIASA 3

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt kalt DIASA 3, for å undersøke hvilken av fire forskjellige tabletter mot diabetes som virker best hos kvinner fra Sør-Asia. Tablettene som skal testes er Metformin (metformin), Actos (pioglitazon), Jardiance (empagliflozin) og Trajenta (linagliptin). Du blir spurt om å delta fordi du har opprinnelse fra et sørasiatisk land, og fikk påvist nedsatt sukkertoleranse eller forhøyet fastende blodsukker da du var med i DIASA 1-studien. Dette er forstadiet til diabetes, også kalt prediabetes. I alt 64 deltakere skal være med i DIASA 3. Oslo universitetssykehus er ansvarlig for studien.

HVA INNEBÆRER PROSJEKTET?

I DIASA 3 skal vi først gjennomføre grundige undersøkelser av sukker- og fettstoffsiftet ved hjelp av tester kalt 30-minutters glukosebelastning og euglykemisk clamp med indirekte kalorimetri (heretter kalt clamp), og vi skal også undersøke innholdet av fett i lever, bukspyttkjertel og mellom organene i buken ved hjelp av en CT-røntgenundersøkelse. Hos dem som sier ja til det ønsker vi også å ta vevsprøver av underhudsfettet på magen i begynnelsen og slutten av clampundersøkelsene. Disse vevsprøvene tas for å belyse sammenhengen mellom bestanddeler i fettvevet og diabetesutvikling. Vevsprøvene er frivillige, og man kan delta i studien selv om man ikke ønsker å avgi vevsprøver. Deretter blir alle deltakerne trukket til å få enten Metformin, Pioglitazone, Jardiance eller Trajenta i 12 uker. Hverken studiepersonell eller deltakere får vite hva som blir gitt hver enkelt før etterpå. Du vil komme til kontroller hver 4. uke for å se at alt går bra med deg, og etter 12 uker gjennomføres alle undersøkelsene på nytt. Til sist vil vi ringe deg for å høre om alt er greit to uker etter siste undersøkelse.

MULIGE FORDELER OG ULEMPER, BIVIRKNINGER

Fordeler du kan ha ved å delta i studien er at du får grundig undersøkt sukker- og fettstoffsiftet ditt og du får prøve en diabetesmedisin som kan forbedre sukker- og fettstoffsiftet i den perioden du bruker dem. Ny viten vi skaffer gjennom denne studien vil også kanskje kunne brukes til å hindre eller utsette diabetesutvikling hos kvinner med tidligere svangerskapsdiabetes. Medisinene i studien er gratis for deltakerne og du får dekket reisepenger med kollektivtransport mellom hjemmet og studiestedet. Du vil ikke få dekket tapt arbeidsfortjeneste, men hver av dagene vi gjør enten 30-minutters glukosebelastning eller clamp-undersøkelser, d.v.s. i starten og i slutten av studien, vil du få et gavekort med henholdsvis 250 kroner for glukosebelastning og 750 kroner for clamp som kompensasjon for tidsbruk. Dersom du avgir vevsprøver vil du også få et gavekort med 500 kroner for ulempene disse medfører.

Ulemper ved å delta: Du bruker av din tid til å møte opp til undersøkelser. Undersøkelsene kan av og til oppleves litt ubehagelige: Du vil få et stikk i hver albue i forbindelse med clamp-undersøkelsene. I sjeldne tilfeller vil glukosedryppet kunne gi en overfladisk betennelse i venen i armen. Den behandles vanligvis greit ved å smøre på Hirudoid-salve i noen dager. Skulle dette oppstå vil du få utdelt salve og bli fulgt opp av lege. Du vil bli utsatt for røntgenstråler to ganger. Vi bestreber oss på at stråledosen skal være lavest mulig. Dersom du samtykker til fettvevsprøver vil du ved hver fettvevsprøve få et sprøytstikk med lokalbedøvelse før det tas fettvevsprøve med en tykkere nål som føres rolig frem og tilbake under huden på magen i noen minutter. Denne fettvevsprøven vil gi deg et blåmerke på hver side av navlen på magen i noen dager. Det er også en risiko for smerte, blødning eller væsning fra innstikkstedet for fettvevsprøven i flere dager etterpå. Dersom du skulle få slike plager ber vi om at du tar kontakt med oss slik at studielegen kan hjelpe deg. Medisinen du tester kan gi deg bivirkninger. Skulle du få bivirkninger skal du ta kontakt med studielege, som vurderer om du bør

slutte med medisinen. Du kan selv også bestemme deg for å slutte med medisinen når som helst, men vi ber om at du gir oss beskjed, og at du om mulig fortsetter å komme til kontroller.

Alvorlige bivirkninger: Ingen av de fire medikamentene gir vanligvis uttalte bivirkninger, og de gir heller ikke vanligvis lavt blodsukker. Du vil få utdelt et eget blodsukkerapparat slik at du kan kontrollere blodsukkeret om du er i tvil. Følgende bivirkninger kan forekomme, og vi vil undersøke/ta prøver ved hver visitt for å avdekke mulige bivirkninger:

Metformin: Mageplager forekommer relativt hyppig, derfor bør tablettene tas til mat. Melkesyreforgiftning (laktacidose) er en svært sjelden bivirkning, som oftest forekommer dersom personen også har nyresvikt. Dette kontrollerer vi at du ikke har før du starter med medisin.

Pioglitazone: væskeansamling i kroppen og vektoppgang forekommer hyppig. Sjeldne bivirkninger er benbrudd eller blærekreft. Med kun 12 ukers behandling er risikoen for benbrudd og blærekreft svært liten. Du bør ta kontakt hvis du ser blod i urinen. Dette kontrolleres også på hver visitt.

Empagliflozin: Økt vannlatning er en hyppig bivirkning. Noen får også lettere urinveisinfeksjon eller sopp i underlivet. Ved svie eller kløe i underlivet eller ved urinering skal du ta kontakt med studielege. Dette kontrolleres på hver visitt.

Linagliptin: Det er vanligvis lite bivirkninger av dette medikamentet. Det er usikkert om den kan gi litt øket risiko for bukspyttkjertelbetennelse. Det vil være svært liten risiko for dette ved kun 12 ukers behandling. Dette kontrolleres på hver visitt.

Ta kontakt med din studielege eller prosjektleder dersom du opplever symptomer som kan være bivirkninger av medisinen. Du vil få informasjon så raskt som mulig dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke din villighet til å delta i studien. Du vil også få informasjon dersom det oppstår situasjoner der din deltakelse i studien blir avsluttet tidligere enn planlagt.

HVA SKJER MED PRØVENE OG INFORMASJONEN OM DEG?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Listen som kan koble ditt navn til koden vil kun bli oppbevart på sykehuset og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne. Prøver av deg tatt i DIASA 1 kan også bli brukt og analysert i DIASA 2 og 3.

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE SITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du trekker deg fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte Studieleder, Stipendiat/lege Anita Suntharalingam på telefon 98762475 eller på epost ansunt@ous-hf.no, eller studiekoordinator Ellen Hillestad på telefon 23 07 56 06 eller på epost elhill@ous-hf.no.

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern, økonomi og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B. – Signeres av den som samtykker til å delta i studien. Personen, som har informert om studien, kan bekrefte at informasjonen er gitt.

Kapittel A- utdypende forklaring om hva studien innebærer

HVA INNEBÆRER DIASA 3-STUDIEN?

DIASA 3-studien innebærer grundige undersøkelser av ditt sukker- og fettstoffsifte og utprøving av en medisin i 12 uker. Til sammen vil studien ta 14 til 15 uker.

UNDERSØKELSENE

CT-undersøkelsen foregår på Røntgenavdelingen på Aker. Den tar totalt ca. 15 minutter å gjennomføre, hvor du skal ligge på ryggen i en stor røntgentrommel i noen få minutter. Denne undersøkelsen gjøres samme dag som clamp'en eller glukosebelastningen. Skulle vi finne forandringer på CT-bildene som trenger videre oppfølging vil du få informasjon om dette med råd om hva som bør gjøres videre, og vi vil oppfordre deg til å involvere din fastlege.

30-minutters glukosebelastning foregår på Diabetesforskningslaboratoriet på Oslo universitetssykehus, Aker, Bygg 98, og varer til sammen ca. 1 til 1 ½ time. Den skal brukes til å måle bukspyttkjertelens evne til å skille ut insulin. Du møter fastende om morgenen. Etter å ha lest og signert samtykket til å bli med i studien vil du bli veid og målt, og det blir gjort analyse av kroppssammensetning ved en spesiell type vekt kalt bioimpedansmetri. Vi tar urinprøve til graviditetstest. Deretter tar vi fastende prøver til glukose, insulin og noen andre hormoner før du over maks 5 minutter får drikke 75 g glukose oppløst i 250 ml vann. Etter 30 minutter tas ny blodprøve til glukose, insulin og andre hormoner. Deretter er du ferdig. Dersom det er mer enn 9 måneder siden du gjennomførte glukosebelastningen i DIASA 1-studien ønsker vi å kontrollere at du ikke har utviklet diabetes i mellomtiden, og vil da også ta en prøve etter 2 timer. Dersom det er mindre enn 3 måneder siden glukosebelastningen i DIASA 1 vil du ikke trenge å gjennomføre denne 30-minutters glukosebelastningen.

Clamp'en foregår på Diabetesforskningslaboratoriet på Oslo universitetssykehus, Aker, og varer ca. 6 ½ timer. Den skal brukes til å måle insulinfølsomhet. Du møter fastende om morgenen, hvor det blir tatt fastende blodprøver og urinprøve samt blodtrykk. Du får en kanyle inn i en blodåre i hver albue for å kunne ta alle blodprøver fra den ene armen, og gi insulin, merket glukose og sukkervann i den andre gjennom hele undersøkelsen. Du får ligge og slappe av i en seng mens undersøkelsene pågår. Tre ganger i løpet av dagen vil vi også undersøke hvilestoffskiftet ditt ved at du får en gjennomsiktig kuppel over hodet og ren luft trekkes gjennom et hull i kuppelen forbi hodet ditt hvor du puster, og inn i en maskin som analyserer luften du puster ut. Dette varer ca. 20 minutter hver gang. Etter at undersøkelsen er ferdig vil du få et måltid og vi vil passe på at blodsukkeret ditt er stabilt og normalt før du forlater oss.

Fettvevsprøvene (2 stk.) tas i starten og slutten av hver clamp hos de deltakerne som har sagt ja til det. Først settes en sprøyte med lokalbedøvelse under huden i området fettvevsprøven skal tas. Når bedøvelsen har begynt å virke etter ca. 10 minutter føres en tykkere nål inn under huden og rolig frem og tilbake i noen minutter mens man suger inn små biter av fettvev i en tom sprøyte med vakuumbandet til denne nåla. Deretter trekkes nåla ut og det legges på en trykk-bandasje for å begrense dannelsen av blåmerker. Du vil nok allikevel få noe blåmerker i noen dager, der prøvene er tatt. Prøvene tas ca. 5-10 cm til siden for navlen, en prøve fra hver side.

UTDELING AV STUDIEMEDISIN

Etter at clamp'en er gjennomført vil du få utdelt studiemedisinen du skal bruke og deretter er du ferdig for dagen. Studiemedisinen er enten Metformin, Pioglitazone, Jardiance eller Trajenta, som er skjult inne i kapsler hvor alle ser like ut, slik at hverken du eller studiepersonalet vet hvilken medisin du får. Du skal ta en kapsel hver morgen de første 14 dagene, deretter en kapsel hver morgen og kveld resten av studien. Du vil få utdelt et blodsukkerapparat og teststrimler, og få opplæring i hvordan du selv kan måle blodsukkeret ditt. Dersom du

gjennom studien lurer på om du har for lavt blodsukker kan du måle blodsukkeret ditt og ta kontakt med oss.

OPPFØLGING

Etter 14 dager vil vi ringe deg for å høre at alt går bra, og minne deg på å begynne med kveldsdosen.

Etter 4 og 8 uker kommer du til en kontroll på Diabetesforskningslaboratoriet, hvor vi hører hvordan det går med deg, tar blod- og urinprøver og gir deg ny studiemedisin. Du skal hver gang ha med det som er igjen av den gamle og levere inn.

Etter 12 uker kommer du til de samme undersøkelsene som før oppstart av medisiner, med 30-minutters glukosebelastning, CT-røntgen av magen, Clamp og ev. fettvevsprøver igjen, for å se om du har hatt effekt av behandlingen. Du skal deretter stoppe behandlingen helt, og levere inn resten av tablettene.

14 dager etter denne undersøkelsen vil vi ringe deg for å være sikker på at alt er bra med deg. Skulle noe skje med deg gjennom de 14 ukene studien varer kan du også ta kontakt med oss når som helst, og vi vil hjelpe deg.

BRUK AV DATA TIL DIASA 2 OG ANDRE FORSKNINGSSAMARBEID

Undersøkelsene med 30-minutters glukosebelastning, CT, clamp og ev. fettvevsprøver som gjennomføres før oppstart av behandling, skal også brukes i DIASA 2-studien hvor de skal sammenlignes med tilsvarende undersøkelser gjort hos nordiske kvinner som fikk påvist nedsatt sukkertoleranse eller forhøyet fastende blodsukker i DIASA 1-studien, og med kvinner fra Norden og fra Sør-Asia som ikke har hatt diabetes i svangerskapet og har normal sukkerbelastningstest. Data fra DIASA 3 kan også bli brukt i andre internasjonale forskningssamarbeid som omhandler diabetes og metabolisme.

Dersom du velger å ikke delta i studien vil dette ikke påvirke din tilgang til ordinær helsehjelp.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

HVA SKJER MED INFORMASJONEN OM DEG?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert. Du har også rett til å få innsyn i sikkerhetstiltakene ved behandling av opplysningene. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste.

Representanter fra Oslo universitetssykehus, Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utlevert studieopplysninger og gis innsyn i relevante deler av din journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn i informasjon om deg har taushetsplikt.

Prosjektleder har ansvar for den daglige driften av forskningsprosjektet og at opplysninger om deg blir behandlet på en sikker måte. Informasjon om deg vil bli anonymisert senest fem år etter prosjektslutt.

HVA SKJER MED PRØVER SOM BLIR TATT AV DEG?

Prøvene som tas av deg skal oppbevares i en forskningsbiobank. Prøver som skal lagres er serum, plasma, fullblod, urin og ev. fettvev, til analyse av merket glukose, til avanserte undersøkelser av fettstoffsiftet (lipidomics), hvilke gener som oversettes i enkelte celler (transcriptomics) analyser av metabolsk omsetning (metabolomics), hvite blodlegemer, betennelsesmarkører, miljøgifter, hormoner, andre markører i sukker- og

fettstoffsiftet og DNA. Biobanken heter DIASA, er lokalisert på Oslo universitetssykehus Aker, og ansvarlig for biobanken er Kåre i. Birkeland.

Prøver tatt i DIASA 3 kan bli sendt til analyse av biomarkører for diabetes eller dens komplikasjoner til Professor Naveed Sattar og Dr Jason Gill ved Universitetet i Glasgow, Skottland. Prøver kan også bli sendt til analyse av miljøgifter ved Universitetssykehuset i Tromsø, transcriptomics og metabolomics ved Dr Vidals laboratorium ved Universitetet i Lyon, Frankrike, lipidomics til Frankrike, Finland eller Sverige, analyse av merket glukose i Danmark, Tyskland eller England, og epigenetiske analyser av Dr Lyssenko ved Universitetet i Bergen. Prøver som sendes ut av landet skal sendes tilbake til DIASA-biobanken i Norge etter analyse eller destrueres på stedet. Biobanken opphører 25 år etter prosjektslutt, i 2051. Prøvene vil da bli destruert.

HVA SLAGS INFORMASJON KAN DE GENETISKE UNDERSØKELSENE I PROSJEKTET GI?

DNA tatt i DIASA 1 kan bli brukt også i DIASA 3 for å se etter varianter i enkeltgener (SNPs) som kan påvirke hvordan medisiner virker forskjellig på individer, og om medisiner nedbrytes forskjellig. Resultatene av slike analyser vil ikke ha praktisk betydning for deg og din helse, og du vil derfor ikke få informasjon om resultater. Det vil også tas DNA for epigenetiske analyser før og etter clamp-testene. Disse analysene skal se på om noen gener opp- eller nedreguleres som følge av høyt insulinnivå under clamp eller som følge av tablettbehandlingen du får. DNA-prøvene dine oppbevares som angitt i informasjonen til DIASA 1: Selv om navn og personnummer fjernes, er DNA-koden så unik at den i teorien ikke kan sies å være anonym. DNA-prøvene skal derfor lagres adskilt fra resten av biobankprøvene, med et annet kodennummer, slik at arvematerialet ikke kan kobles direkte til det øvrige materialet.

FORSIKRING

Du er gjennom hele studien forsikret i henhold til Lov om produktansvar i Legemiddelansvarsforsikringen.

UTLEVERING AV OPPLYSNINGER TIL ANDRE

Ved å delta i prosjektet, samtykker du også til at opplysninger innhentet i studien, inkludert resultater av genetiske analyser, kan utleveres aidentifisert til utlandet, til samarbeidspartnere som nevnt over. Dette kan være land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning. Koden som knytter deg til dine personidentifiserende opplysninger vil ikke bli utlevert.

OPPFØLGINGSPROSJEKT

Det kan bli aktuelt å kontakte deltakerne på nytt med forespørsel om oppfølgingsundersøkelser etter noen år. Når du signerer dette samtykket gir du tillatelse til at vi kan kontakte deg igjen med en slik forespørsel. Videre deltakelse vil igjen være frivillig.

ØKONOMI

Studiemedisinene og alle undersøkelser vil være gratis, og reisekostnader med offentlig kommunikasjon for å delta på undersøkelsene vil bli dekket. Tapte arbeidsfortjeneste dekkes ikke, men hver av dagene med glukosebelastning og clamp-undersøkelser, d.v.s. i starten og i slutten av studien, vil vi gi et gavekort med hhv 250 og 750 kroner som kompensasjon for tidsbruk og et med 500 kroner hvis man avgir vevsprøver. Studien er finansiert av Norges Forskningsråd, med bidrag til medisiner fra Boehringer Ingelheim.

INFORMASJON OM UTFALLET AV STUDIEN

Du har rett til å få informasjon om resultatet av studien. Dette kan du få ved å henvende deg til studieledelsen. Resultater vil også bli offentliggjort i vitenskapelige artikler, i dagspressen og på DIASA-programmets nettside.

GODKJENNING

Prosjektet er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, saksnr. 2018/1584.

Etter ny personopplysningslov har dataansvarlig institusjon, Oslo universitetssykehus, og prosjektleder, Stipendiat/lege Anita Suntharalingam, et selvstendig ansvar for å sikre at behandlingen av dine opplysninger har et lovlig grunnlag. Dette prosjektet har rettslig grunnlag i EUs personvernforordning artikkel 6a og artikkel 9 nr. 2 og ditt samtykke.

Du har rett til å klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet.

KONTAKTOPPLYSNINGER

Dersom du har spørsmål til prosjektet kan du ta kontakt med Anita Suntharalingam, telefon 98762475, epost ansunt@ous-hf.no. Personvernombud ved institusjonen er: personvern@oslo-universitetssykehus.no

SAMTYKKE TIL DELTAKELSE I PROSJEKTET**JEG ER VILLIG TIL Å DELTA I PROSJEKTET**

Sted og dato

Deltakers signatur

Deltakers navn med trykte bokstaver

JEG ER VILLIG TIL Å AVGI FETTVEVSPRØVER FØR OG ETTER CLAMP, I STARTEN OG SLUTTEN AV STUDIEN

JA

NEI

Sted og dato

Deltakers signatur

Deltakers navn med trykte bokstaver

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om prosjektet (for studiepersonellet)

Sted og dato

Signatur

Rolle i prosjektet