

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet:

”Injeksjon med botulinum toxin mot ganglion sphenopalatinum ved Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter”

Bakgrunn og hensikt

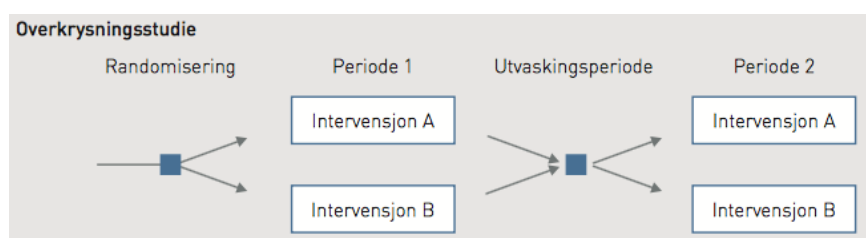
Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å kartlegge muligheten for en ny type behandling for å oppnå smertereduksjon og mindre symptomer ved **Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter**. Denne studien vil gjennomføres ved Haukeland Sykehus i Bergen og St. Olavs Hospital i Trondheim.

Internasjonalt er det studier som har vist at blokkering av en nerveknute kalt ganglion sphenopalatinum kan ha effekt på smerter i ansiktet ved Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter. Ganglion sphenopalatinum er en ansamling av nervevev som ligger bak kjevebihulene. Vi ønsker med denne studien å utvikle en ny teknikk som innebærer en injeksjon av botulinum toxin gjennom kinnet mot denne nervestrukturen. Botulinum toxin er en nerveblokker som mange kjenner bedre som Botox. Dette tror vi vil føre til at smerter relatert til diagnosen Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter vil bli redusert.

Hva innebærer studien?

Vi vil inkludere 30 pasienter med Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter som har liten eller ingen effekt av medikamentell og kirurgisk behandling. Alle vil få to injeksjoner der en av injeksjonene er med aktiv behandling som i denne studien er botulinum toxin. Hverken pasienten eller behandler får vite om pasienten mottar aktiv eller inaktiv (placebo) behandling da dette er en overkrysningsstudie.

Overkrysningsstudie er en type studiedesign. For eksempel ved sykdom som er forholdsvis stabil og som varer over tid er dette en egnet oppsett, der hver pasient først får én type behandling, deretter en annen (fig 1). Hver pasient er altså sin egen kontrollperson. Det er viktig at hver behandlingsperiode er atskilt av en periode uten behandling, en såkalt utvaskingsperiode (wash-out period). På den måten sikrer man at det ikke er rester av legemidler igjen fra den første behandlingen når man går i gang med neste. Hensikten er å unngå en overføringseffekt (carry-over effect) fra den ene til neste fase i utprøvingen.



Figur 1 Overkrysningsdesign

For å delta i studien må du først undersøkes av en lege spesialist innen ansiktssmerter, du må fylle kriteriene for å delta og fylle ut forskjellige spørreskjemaer om dine ansiktssmerter. Som ledd i vanlig klinisk utredning av diagnosen Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter gjennomføres billeddiagnostikk i form av MR/CT. (Se nærmere beskrivelse side 5: *Undersøkelser, blodprøver og annet den inkluderte må gjennom.*) Hvis du behandles med faste daglige medisiner for dine ansiktssmerter skal ikke denne dosen endres fra 1 måned før studien eller under studien.

Du møter på sykehuset for å få injeksjonen og kan dra hjem samme dag. Injeksjonen vil gjennomføres ved hjelp av et spesielt instrument, du vil være våken hele tiden. Først vil vi bedøve innstikksstedet. Gjennom kinnnet vil vi føre en nål inn i et område som heter fossa sphenopalatina og sprøyte inn botulinum toxin/placebo mot nervestrukturen ganglion sphenopalatinum. Injeksjonen gjøres på den siden med mest smerter. Du vil bli fulgt opp og du vil fylle ut en smertedagbok underveis i hele studieperioden. Etter 5 måneder vil du komme tilbake til sykehuset for å få injeksjon nummer to og blir fulgt opp ytterligere 3 måneder etter siste injeksjon.

Alle pasienter som inkluderes i denne studien vil også inkluderes i sikkerhetsstudien for klinisk utprøving av MultiGuide (instrumentet som skal benyttes). Se eget informasjonsskriv for mer detaljert informasjon.

Mulige fordeler og ulemper

Injeksjon med botulinum toxin i fossa sphenopalatina er ikke utført tidligere ved Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter. Ved tidligere studier har blokkering av denne nervestrukturen gitt god effekt på smerter ved Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter. Vi tror at vi kan oppnå like gode resultater med vår metode på pasienter med Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter uten å ødelegge nerven og med betydelig mindre bivirkninger. En oversikt over de mulige bivirkningene er listet opp i eget delavsnitt under **Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer.**

Som nevnt er dette en ny type operasjon, og dette vil alltid innebære en risiko for bivirkninger som ikke er forutsett. Disse kan være bagatellmessige eller alvorlige, midlertidige eller varige.

Du skal i et år etter injeksjonen ikke behandles med medikamenter som kan påvirke effekten av botulinum toxin (Botox). Dette er i hovedsak medikamenter som brukes sjeldent, men vi anbefaler at du opplyser om dette om du skulle få foreskrevet et nytt medikament. Dette gjelder følgende medikamenter der alle kun fås på resept:

- aminoglykosidantibiotika
- spektinomycin
- nevro-muskulære blokkere, både depolariserende (suksinylkolin) og ikke-depolariserende (tubokurarinderivater)
- linkosamider (Clindamycin, Dalacin)
- polymyxiner
- kinidin
- magnesiumsulfat
- antikolinesteraser.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

1. 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 lagret i din journal. Analysen av resultatene vil samles og oppbevares i henhold til lover og regler for pasientinformasjon. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har tilgang til disse opplysningene. Ved noen tilfeller vil det bli innhentet opplysninger fra tidligere journaler og undersøkelser som f.eks. svar på MR undersøkelse eller annen relevant informasjon. Legemiddelverket krever at opplysningene lagres i minst 15 år etter avsluttet studie. Ettersom studien innebærer legemiddelutprøving, kan ikke innsamlede data slettes dersom deltakere trekker seg fra prosjektet, men skal også oppbevares i 15 år.
2. Resultater og data vil bli publisert slik at ikke identiteten til inkluderte studiedeltakere kommer frem. Det vil ikke bli brukt navn eller annen data (personnummer etc.) som gjør at du kan identifiseres direkte.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Dr. Kent Are Jamtøy, kjevekirurgisk avdelingen v/ St. Olavs Hospital, tlf 72 82 12 87.

Om du etter injeksjonen skulle få alvorlige helseproblemer, kan/bør du når som helst, natt eller dag, kontakte følgende lege for spørsmål eller oppfølging:

Dr. Kent Are Jamtøy, kjevekirurgisk avdelingen v/ St. Olavs hospital, tlf 72 82 12 87, mob 934 32 635, e-post kent.a.jamtøy@ntnu.no eller per post; Institutt for nevromedisin, NTNU, Det medisinske fakultet, Edvard Griegs gt 8, 7030 Trondheim.

Dr. Daniel Bratbak, nevrokirurgisk avdeling v/St. Olavs hospital, tlf 72 57 53 43 e-post; daniel.f.bratbak@ntnu.no

Ved mindre alvorlige helseproblemer som kan vente til neste arbeidsdag, eller om du er i tvil om du har et nyoppstått helseproblem som kan relateres til behandlingen, kan du ta kontakt med studiesykepleier Kristin Elden, kjevekirurgisk avdeling v/St Olavs hospital, tlf 72 57 53 82 eller studiesykepleier Irina Aschehoug, Nevrologisk avdeling v/ St Olavs hospital, tlf 72820972, e-post irina.aschehoug@ntnu.no

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

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

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

Kapittel A- utdypende forklaring av hva studien innebærer

• **Kriterier for deltakelse**

Alle pasienter som deltar i studien har diagnosen Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter der medisiner og kirurgisk behandling ikke har hatt tilfredsstillende effekt.

Følgende pasienter **kan** delta i studien:

1. skriftlig informert samtykke fra pasienten minimum 1 dag før inklusjon i studien
2. mann eller kvinne med alder fra 18 til og med 80 år
3. Persisterende idiopatisk ansiktssmerte som fyller modifiserte diagnostiske kriterier som klassifisert i Den internasjonale klassifikasjonen av hodepineforstyrrelser, 3. utgave (ICHD-3 beta-versjon)
 - A. Ansikts- og / eller oral smerte som oppfyller kriterier B og C
 - B. Gjentakende daglig > 2 timer per dag i > 3 måneder
 - C. Smertene har følgende egenskaper:
 1. Dårlig lokalisert og kan stråle utover området for trigeminusnerven
 2. Uklar, verkende eller nagende kvalitet
 - D. Klinisk nevrologisk undersøkelse er normal, men pasienten kan beskrive en nervefønnelse (kjennes som stikking, prikking) samt en mindre endring i følelighet i aktuelle område
 - E. En dental årsak er utelukket ved undersøkelse hos tannlege, man har ikke funnet noen annen årsak til pasientens smerter ved klinisk undersøkelse eller ved billeddiagnostikk, som MR.
4. Utilfredsstillende effekt av tilgjengelige behandlingsmetoder evaluert av nevrolog, Øre-Nese-Hals lege eller maxillofacial kirurg. Pasienten skal ha forsøkt behandling med både antiepileptiske (Tegretol, Carbatrol) og antidepressive (trisykliske antidepressiva) medisiner.
5. Kvinner i fruktbar alder skal bruke en svært sikker prevensjonsmetode

Følgende pasienter **kan ikke** delta i studien:

1. sidelik symmetrisk ansiktssmerte
2. neurologiske/kjeve lidelser eller andre relaterte systemiske sykdommer som kan forklare smerten
3. MR / CT-undersøkelse som bekrefter intrakraniell patologi som forklarer smerten
4. systemisk eller lokal sykdom eller tilstand som kan gi signifikant økt risiko for komplikasjoner til det aktuelle inngrepet
5. infeksjon ved injeksjonsområdet
6. psykiatrisk lidelse som hindrer gjennomføring av studien
7. graviditet
8. manglende bruk av prevensjon eller pasienten ammer
9. misbruk av legemidler, narkotika eller alkohol
10. allergi eller andre hypersensitivitetsreaksjoner mot marcain, lidocain, xylocain, eller adrenalin, evt lignende beslektede medikamenter
11. anatomiske forhold som hindrer eller vanskeliggjør injeksjon
12. kjent overfølsomhet for botulinum toxin type A, eller overfor et eller flere av hjelpestoffene

13. behandling med medikamenter med interaksjoner med BTA:
aminoglykosidantibiotika, spektinomycin, nevrologiske blokkere, både depolariserende (suksinylkolin) og ikke-depolariserende (tubokurarinderivater), linkosamider, polymyxiner, kinidin, magnesiumsulfat, antikolinesteraser

- **Bakgrunnsinformasjon om studien**

Pasienter med Persisterende Idiopatiske Ansiktssmerter er svært vanskelig å behandle da pasientenes smerter vedvarer på tross av at de har mottatt forskjellige typer behandling og mange pasienter kommer tilbake med vedvarende symptomer etter medikamentell og kirurgisk behandling. Vi ønsker å gjennomføre en pilot studie med 30 pasienter der vi injiserer medikamentet botulinum toxin type A (Botox) inn i ganglion sphenopalatinum (SPG).

Botulinum toxin hemmer utskillelse av acetylcholin med det resultat at nervesignalene blokkeres og som en følge av dette forventer vi mindre smerter i ansiktet. Varigheten av en slik blokkade antas å være 3-4 måneder og fører ikke til skade av nerven. Vi tror at vi med den nye metoden kan forbedre den aktuelle behandlingen og redusere forekomst av komplikasjoner.

- **Alternative prosedyrer eller behandling pasienten får dersom personen velger å ikke delta i studien**

De som ikke ønsker å delta vil fortsette med den behandlingen de har. Hvis du ikke ønsker å være med på denne studien, eller du trekker deg underveis, vil du stille på lik linje med alle andre ved eventuelle nye studier eller behandlingsalternativer.

- **Undersøkelser, blodprøver og annet den inkluderte må gjennom.**

Tiden før injeksjonen:

- CT av hodet.
- MR av hodet
 - MR (Magnetic Resonance Imaging) og CT (Computertomografi) er begge en radiologisk undersøkelsesmetode hvor det ved snittbilder (tomogram) lages bilder, som blir behandlet digitalt for å kunne fremstille kroppslige strukturer i forskjellige plan, eventuelt tredimensjonalt. Det er nødvendig med begge undersøkelsene da enkelte organer og strukturer ikke fremstilles godt nok med kun den ene undersøkelsen.
- Undersøkelse av spesialist innen ansiktssmerter (nevrolog/kjevekirurg/ØNH lege).
- Fyll ut skjema for å måle livskvalitet.
- Føre smertedagbok i minst 1 måned før operasjonen.
Det er ikke ønskelig med endringer i medikamenter eller oppstart/seponering av medikamenter (herunder også natur(lege)midler, helsekostpreparater, o.l.) i inklusjons perioden (1 mnd før og 3 mnd etter siste injeksjon), om dette forekommer skal dette informeres om og registreres. Pasienten blir spurt aktivt underveis av sykepleier om oppstart av nye medikamenter.

Injeksjon:

- Pasienten møter injeksjonsdagen og kan dra hjem samme dag. Det er ikke nødvendig å møte fastende.
- Varighet av inngrepet er ca. 30 minutter.

Tiden etter injeksjonen:

- Den første uken etter inngrepet fyller du ut et skjema som omhandler plager etter injeksjon, samme dag, dag 1 og dag 7. Du vil bli kontaktet første uken etter injeksjonen per telefon, deretter ukentlig fra uke 5-8 etter injeksjon. Uke 5 og 12 etter injeksjonen vil du ha en telefonkonsultasjon med lege. Vi vil da forhøre oss om hvordan det har gått, effekt av behandling på din persisterende idiopatiske ansiktssmerter, registrering av medikamentforbruk, eventuelle bivirkninger og fyller ut skjema for å måle livskvalitet og et spørsmål rundt din livssituasjon etter injeksjonen. Du må føre smertedagbok gjennom hele denne perioden. Deretter kommer en periode på 8 uker der forgående behandling skal gå ut av kroppen før du vil motta din andre injeksjon og samme oppfølging som første injeksjon vil gjenta seg.

- **Tidsskjema – hva skjer og når skjer det?**

Det er planlagt å starte med undersøkelser og injeksjoner i løpet av 2018. Planlagt oppfølgingstid etter siste injeksjon er 3 måneder.

- **Mulige fordeler**

Den enkelte deltager kan potensielt motta effektiv behandling for sin persisterende idiopatiske ansiktssmerter. Han/hun får delta i et prosjekt som kan bidra til et nytt behandlingsalternativ for en gruppe som per dags dato ikke har et tilfredsstillende tilbud. Når studien er ferdigstilt og vi har vist god effekt av behandlingen kan pasienter få tilbud om videre behandling. Vi kan i første omgang bare tilby videre behandling med denne prosedyren hos pasienter som har fullført **hele** studien og som har hatt effekt av behandlingen.

- **Mulige bivirkninger**

Injeksjon med botulinum toxin i fossa sphenopalatina er ikke utført tidligere ved persisterende idiopatiske ansiktssmerter. Vi har utført flere lignende studier på pasienter med klasehodepine, migrene, trigeminusnevralgi og nesepolypper. Ut fra dette vet vi at noen kan få plager med dobbeltsyn/fokuseringsvansker og redusert tyggekraft.

Vi tror ikke, men kan ikke utelukke, at noen blir plaget med svelgproblemer. Noen kan oppleve en kortvarig hodepine.

Siden vi vil føre en nål gjennom kinnnet, kan den skade nerver i ansiktet. Dette kan gi redusert kraft i munnviken, dette vil vanligvis gå over, men vi kan ikke utelukke at dette kan være varig.

De første ukene etter operasjonen kan du få bivirkninger relatert til innstikket:

- blålige forandringer på kinnnet
- noen kan få ubehag/smerter under øyet noen dager etter injeksjonen.

- **Som studiedeltaker:**

- Studiedeltakeren skal sette seg inn i mulige bivirkninger inngrepet kan medføre. Så lenge studiedeltakeren er med i studien, forplikter de seg til å følge planlagt oppfølging over den tiden som er forespeilet.
- Studiedeltakeren vil bli orientert så raskt som mulig dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke deltakerens villighet til å delta i studien.
- Studiedeltakeren skal opplyses om mulige beslutninger/situasjoner som gjør at deres deltagelse i studien kan bli avsluttet tidligere enn planlagt.

- **Kompensasjon til og dekning av utgifter for deltakere**

Deltagerne i prosjektet må ikke betale egenandeler og injeksjonen er gratis. Foruten dette gis ingen kompensasjon til deltagerne eller dekning av utgifter i forbindelse med studien. Utgifter til transport dekkes etter samme prosedyrer og regelverk som gjelder for all annen pasientbehandling, dette innebærer av transport til St. Olavs hospital for injeksjoner dekkes.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er din sykehistorie, tidligere gjennomførte undersøkelser og behandlinger og undersøkelser tilknyttet studien.

Helsepersonell tilknyttet prosjektet har rett til innsyn i din journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn har taushetsplikt.

Haukeland Universitetssykehus og St. Olavs Hospital ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert.

Økonomi

Arbeidet med prosjektet gjøres av prosjektmedarbeiderne som en del av den daglige driften på avdelingen.

Det er søkt patent på denne metoden for Botox-injeksjoner og et instrument for å utføre blant annet slike injeksjoner. Det er dermed en mulighet for at noen av prosjektmedarbeiderne, selve prosjektet, St. Olavs Hospital og NTNU kan ha økonomisk gevinst av gjennomføringen av prosjektet. Prosjektmedarbeiderne vil ikke la dette påvirke den akademiske kvaliteten av arbeidet.

Forsikring

Standard erstatningsmuligheter gjennom Norsk Pasientskadeerstatning vil gjelde.

Informasjon om utfallet av studien

Deltakerne har rett og vil på oppfordring få informasjon om utfallet/resultatet av studien.

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

Prosjektdeltaker Navn (Blokkbokstaver)

(Signatur, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)