

FORESPØRSEL OM Å VÆRE MED I FORSKNINGSPROSJEKT

Kronisk utmattelse etter akutt Epstein Barr-virusinfeksjon hos ungdom

Informasjon til pasienter over 16 år og foreldre/foresatte

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å finne mer ut om sykdomsprosessene ved akutt Epstein-Barr-virus(EBV) infeksjon. En akutt EBV infeksjon kan gi noe som heter mononukleose, også kjent som *kysse sykken*. Det klassiske bilde ved kysse sykken er vondt hals, store mandler, feber og hovne lymfeknuter. Mange blir svært slitne mens de er syke. Vanligvis går sykdommen over av seg selv etter 1-4 uker, men hos noen varer plagene lenge. Ved Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus, skal vi undersøke 200 pasienter mellom 12 og 20 år med akutt EBV infeksjon.

I denne studien ønsker vi å finne ut hvorfor det er så stor forskjell i forløpet etter en akutt EBV infeksjon. Vi er spesielt interessert i hvorfor enkelte utvikler langvarig slitenhet/utmattelse. Vi tror at slik kunnskap vil ha betydning for å kunne ivareta disse pasientenes helse og livssituasjon på en best mulig måte, og for å kunne utvikle bedre behandlingsmuligheter i fremtiden. I tillegg vil vi få generell kunnskap om hva selve fenomenet utmattelse er, noe som vil kunne komme andre pasientgrupper til gode.

Hva innebærer studien?

Alle studiepasienter møter fastende med morgenurin mellom klokken 08.00 og 09.00 i vestibylen ved hovedinngangen til Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus. Der blir de møtt av noen fra prosjektet. Alle vil så bli undersøkt med følgende testbatteri:

- *Alminnelig legeundersøkelse*
- *Ultralyd av milt*
- *Vurdering av smertefølsomhet*
- *Blodprøver*
- *Urinprøve*
- *Hårprøve*
- *Autonome responser*
- *Aktivitetmåling*
- *Spørreskjema*
- *Kognitive tester*

Se detaljert informasjon om testene under Kapittel A. Hele undersøkelsen inkludert pauser vil ta omtrent 3 1/2 time og alle vil få servert frokost etter at de første testene er unnagjort.

Alle deltagere blir undersøkt to ganger. Første så fort som mulig etter sykdomsdebut, og så til en kontroll etter 6 måneder hvor samme testbatteri gjentas.

Personer som er gravide eller får medisiner for annen sykdom kan ikke være med i studien. Unntaket er de som får antibiotika mot halsinfeksjon eller som bruker p-piller/hormonell prevensjon – de kan likevel være med.

Mulige fordeler og ulemper

Alle pasienter får en grundig undersøkelse av lege ved Barne- og ungdomsklinikken. Den samme legen vil også sørge for oppfølging hos dem som blir spesielt alvorlig angrepet av kysse sykken, i samarbeid med

fastlegen. Videre får alle deltagerne grundig informasjon om sykdommen og rikeliganledning til å stille spørsmål.

Av mulige ulemper kan det være noe ubehag ved blodprøvetaking. Dette minimeres ved å bruke bedøvelseskrem før stikket, noe som blir tilsendt før begge konsultasjonene. Smertekartlegging innebærer press mot huden, men vi stanser med en gang deltakeren sier at det gjør vondt. Ingen av undersøkelsene er forbundet med noen risiko. Man må møte på sykehuset to ganger. Kostnaden ved reisingen vil bli dekket, men man går glipp av skole denne tiden. Alle får bevis fra oss på at de har vært på sykehuset som de kan vise til skolen.

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 prosjektet. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. Alle resultatene fra undersøkelsen lagres elektronisk på Akershus universitetssykehus sin forskningsserver. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Listen som kan koble ditt navn til koden oppbevares på et avlåst kontor ved Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus, og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne.

Avidentifiserte opplysninger vil kunne utleveres til våre samarbeidspartnere i utlandet for analyser. Noen av våre samarbeidspartnere arbeider i USA (se vedlegg B), og her er de formelle reglene for personvern noe mindre strenge enn i Norge og resten av Europa. Vi understreker imidlertid at opplysningene som utleveres ikke vil være knyttet til navn, fødselsnummer eller annet som gjør det mulig å identifisere enkeltpersoner.

For å få mer kunnskap om langtidsforløpet av kysseyken, kan det være aktuelt med en oppfølgingsundersøkelse. Resultatene blir derfor også lagret elektronisk i inntil 15 år etter at dette prosjektet er sluttført (til 2032). Deretter blir alle opplysninger automatisk slettet. Dersom vi gjennomfører en slik oppfølgingsundersøkelse, kommer vi til å ta kontakt med deg igjen for å høre om du vil bli på denne.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av prosjektet når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i prosjektet. Du kan når som helst, og uten å oppgi noen grunn, trekke deg fra prosjektet. 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 lege/stipendiat Maria Pedersen (maria.pedersen2@ahus.no) ved Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus.

Informasjon om prosjektet (inkl. en detaljert prosjektbeskrivelse) er også tilgjengelig på våre nettsider: http://www.ahus.no/omoss/avdelinger/barne-og-ungdomsklinikken/forskning_og_utvikling/Sider/CEBA.aspx

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

Bakgrunn og hensikt

Ca. 90 % av alle voksne har gjennomgått en Epstein Barr-virusinfeksjon. Epstein Barr-viruset (EBV) trenger ikke å føre til sykdom. De fleste som blir smittet av dette viruset får ingen symptomer, men ca. 1/4 av alle ungdommer som blir smittet utvikler mononukleose (også kjent som *kysseysyken*) med kraftig halsbetennelse, høy feber og hovne lymfeknuter på halsen. Uttalt slitenhet er ofte en del av sykdomsbildet. Betennelse i lever og milt er vanlig. Det finnes per i dag ingen effektiv medisin eller vaksine mot kysseysyken.

Forløpet til kysseysyken varierer fra pasient til pasient. Halsplagene er gjerne borte i løpet av en ukes tid. Lymfeknutene kan være hovne i flere uker. Betennelsen i lever og milt er som regel gått helt tilbake etter 5-9 uker. I denne perioden er det viktig å unngå hard trening, aktiviteter som kan føre til slag mot magen, samt inntak av alkohol og visse medisiner. De fleste føler seg bra etter 2-4 uker, men mange trenger ytterligere 1 måned for å føle seg helt friske, og 10-20 % opplever tretthet og slapphet i flere måneder etter den akutte infeksjonen.

I denne studien ønsker vi å finne ut hvorfor det er så stor forskjell i forløpet etter kysseysyken. Vi er spesielt interessert i hvorfor enkelte utvikler langvarig slitenhet/utmattelse. Det kan ha mange tenkelige årsaker: Intensiteten av selve infeksjonen kan bety noe, kroppens motreaksjoner (som særlig foregår i hormonsystemet, immunsystemet og nervesystemet) kan være viktig, og varianter i arvestoffet (genene) kan kanskje også spille en rolle. I tillegg er det tenkelig at mentale forhold (tanker og følelser) kan bidra. Vi planlegger derfor en bred undersøkelse av deltakerne, slik at vi til slutt kan si med stor sikkerhet hva som har betydning for forløpet, og hva som ikke spiller noen rolle.

Hvordan er prosjektet bygget opp?

I dette prosjektet skal vi undersøke 200 ungdommer mellom 12 og 20 år som alle har fått akutt kysseysyke (se tabell 1).

Tabell 1. Kriterier for å delta i forskningsprosjektet

<i>Pasienten kan delta hvis...</i>	<i>Pasienten kan ikke delta hvis...</i>
...han/hun har akutt Epstein-Barr-virus-infeksjon	... han/hun står på medikamentell behandling for en annen sykdom (hormonell prevensjon samt antibiotika mot halsinfeksjon tillates)
...han/hun har fylt 12 år, men ikke 20 år.	... han/hun har positiv graviditetstest
... han/hun bor i Oslo, Akershus, Buskerud, Østfold eller Vestfold	... det er over 6 uker siden sykdommen startet

Alle vil bli innkalt til to konsultasjoner ved Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus. Den første konsultasjonen vil være så hurtig som mulig etter sykdomsdebut, deretter blir det en kontroll etter 6 måneder. Det er så å si de samme undersøkelsene som gjøres ved disse to konsultasjonene (se liste under).

- *Alminnelig legeundersøkelse.* Denne inkluderer blant annet lytting på hjerte og lunger, inspeksjon av svelg og ører og måling av vekt og høyde.
- *Ultrasound av milt.* Vi måler lengde og bredde på dette organet – dette forteller noe om grad av betennelse.
- *Vurdering av smertefølsomhet* ved trykk mot huden; pasienten sier fra straks dette kjennes smertefullt. Vi tester systematisk utvalgte hudområder ved hjelp av et trykkfølsomt apparat (et såkalt "algometer").
- *Blodprøver* for analyse av gener (arvestoff), infeksjoner, immunsystemet og hormonsystemet. Prøvene tas fastende om morgenen. Man må avstå fra røyking/snusing og koffeinholdige matvarer i minst to døgn. Pasienten instrueres om å sette på bedøvelsesplaster (EMLA®) en time i forkant. Vi taper totalt ca. 70 ml blod (til sammenlikning tappes det ca. 500 ml fra blodgivere). Blodprøvene brukes til ulike undersøkelser: Vi analyserer bestemte gener (deler av arvestoffet, dvs. DNA-molekylet) som har

betydning for stressresponsen (men vi kommer ikke til å analysere for eller få noen informasjon om arvelige sykdommer). Vi ser på utviklingen av EBV infeksjonen i form av antistoffkonsentrasjoner og typer, samt påvirkning av organene som blir utsatt for betennelsen. Vi undersøker mengden av bestemte signalstoffer i immunsystemet. Endelig undersøker vi konsentrasjonen av visse hormoner, blant annet stresshormonene adrenalin og kortisol.

- *Urinprøve* for å bestemme konsentrasjon av bestemte hormoner. Vi trenger 20 ml fersklatt morgenurin.
- *Hårprøve* for å undersøke konsentrasjonen av hormonet kortisol. Vi klipper en tynn og kort bunt av hår fra bakhodet.
- *Autonome responser* innebærer en kartlegging av hvordan det autonome (ubevisste) nervesystemet påvirker sirkulasjonsorganene. Hjerterefrekvensen (puls), blodtrykket og blodstrømmen ut av hjertet måles vha. apparatet Task Force Monitor, og innebærer oppkobling med ulike elektroder/ledninger på overkroppen og hånden. Målingene blir gjort i hvile. Det er ingen stikking eller annet ubehag forbundet med dem.
- *Aktivitetmåling*, der en skritteller på størrelse med et kredittkort (*activPAL*®) festes med tape på fremsiden av låret og blir sittende i 7 dager. Måleren returneres i posten til Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus i ferdigfrankert svarkonvolutt.
- *Spørreskjema*, som omhandler symptomer, funksjonsnivå, personlighet, forventninger, smerter, livshendelser og livsstil inkl. et par spørsmål om rusmidler/narkotika. Spørreskjemaet besvares av pasienten alene mens han/hun er på sykehuset, det er satt av tid til dette i dagsprogrammet.
- *Kognitive tester*, der vi undersøker hukommelse, oppmerksomhet osv. Slike tester kan minne litt om ”intelligenstester”, og gjennomgås sammen med en lege.

Begge konsultasjonene vil ta omtrent 3 1/2 time totalt. Du vil få frokost på sykehuset etter at de første testene er unnagjort

Det er viktig at alle som stiller opp i studien også kommer til kontrollkonsultasjonen 6 måneder etter første konsultasjon. Dette fordi verdien av forskningsarbeidet er helt avhengig av resultatene fra begge konsultasjonene.

Mulige fordeler og ulemper

Alle pasienter får en grundig undersøkelse av lege ved Barne- og ungdomsklinikken. Den samme legen vil også sørge for oppfølging hos dem som blir spesielt alvorlig angrepet av kyssekyken, i samarbeid med fastlegen. Videre får alle deltagerne grundig informasjon om sykdommen og rikelig anledning til å stille spørsmål.

Av mulige ulemper kan det være noe ubehag ved blodprøvetaking. Dette minimeres ved å bruke bedøvelseskrem før stikket, noe som blir tilsendt før begge konsultasjonene. Smertekartlegging innebærer press mot huden, men vi stanser med en gang deltakeren sier at det gjør vondt. Ingen av undersøkelsene er forbundet med noen risiko. Man må møte på sykehuset to ganger. Selv om kostnader ved dette vil bli dekket, vil kanskje noen synes dette er slitsomt.

Økonomisk kompensasjon og forsikring

Dersom det skulle oppstå en skade eller komplikasjon i forbindelse med prosjektet vil det bli gitt tilbud om videre oppfølging ved Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus. Alle deltakere er forsikret i henhold til de generelle pasientforsikringsordningene ved Akershus universitetssykehus. Alle deltakere (eventuelt deres foreldre/foresatte) får dekket sine transportutgifter. I tillegg mottar alle deltagere et gavekort til verdi av kr. 200 som takk for innsatsen.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og prosjektledelse

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er resultatene fra alle undersøkelsene som er beskrevet i tidligere avsnitt. Eksempler omfatter resultatene av legeundersøkelsen ved studiestart, resultatene av blodprøveanalysene, svarene på spørreskjemaene osv. Alt lagres elektronisk på et skjermet område på Akershus universitetssykehus sin forskningsserver. I tillegg vil opplysninger med direkte relevans for din helsetilstand (for eksempel resultatet av legeundersøkelsen, blodtrykkmålingen osv.) lagres i Akershus universitetssykehus sitt journalsystem, på samme måte som for andre pasienter. Det foretas ingen kopling mot andre registre.

Avidentifiserte opplysninger vil kunne utleveres til våre samarbeidspartnere i utlandet for analyser (se nedenfor). Noen av våre samarbeidspartnere arbeider i USA, og her er de formelle reglene for personvern noe mindre strenge enn i Norge og resten av Europa. Vi understreker imidlertid at opplysningene som utleveres ikke vil være knyttet til navn, fødselsnummer eller annet som gjør det mulig å identifisere enkeltpersoner.

Akershus universitetssykehus ved administrerende direktør er formelt databehandlingsansvarlig. Alle som får innsyn i informasjon om deg har taushetsplikt.

Forskningsbiobank

For hver pasient vil enkelte blodprøver tatt i forbindelse med dette prosjektet og informasjonen som utledes av disse prøvene bli lagret i forskningsbiobanken. Prosjektleder Vegard Bruun Wyller er ansvarlig for denne biobanken. Prøvene og resultatene oppbevares til 2032 før de blir destruert og slettet.

Innsynsrett og oppbevaring av materiale

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. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger eller mer materiale. Opplysninger som allerede er innsamlet fra deg vil ikke bli slettet.

Finansiering

Studien og biobanken er finansiert av Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, av Helse Sør-Øst og av Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus. Ingen av de prosjektansvarlige har noen økonomiske interesser forbundet med prosjektet.

Informasjon om utfallet av studien

Resultatene fra studien vil etter planen foreligge ved utgangen av 2017, og vil da bli publisert i internasjonale medisinske tidsskrifter. Alle deltakerne kan også få meddelt resultatene direkte ved å ta kontakt med prosjektleder.

Prosjektledelse og samarbeidspartnere

Prosjektet ledes av overlege, prof. dr. med. Vegard Bruun Wyller, Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus. Det praktiske arbeidet vil ivaretas av lege og stipendiat Maria Pedersen, lege og stipendiat Tarjei Tørre Asprusten, forskningssekretær Stine Andersen og bioingeniør Zarina Aslam, alle ved Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus. Prosjektet er forankret i Barne- og ungdomsklinikkens ledelse gjennom klinikkjef dr. med. Jan Petter Odden.

Prosjektet innebærer et samarbeid med følgende institusjoner: Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI); Mikrobiologisk avdeling, Akershus universitetssykehus; Fürst Medisinsk laboratorium; Endokrinologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet; Psykologisk institutt, UiO; Farmasøytisk institutt, UiO;

Avdeling for medisinsk biokjemi, Akershus universitetssykehus; EpiGen forskningslaboratorium, Akershus universitetssykehus; Immunologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet; Norwegian Genomic Consortium, OUS Radiumhospitalet; Harvard Medical School, Boston, USA; Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA; Medical University of South Carolina, Charleston, USA.

Samtykke for deltakelse i forskningsprosjektet: Kronisk utmattelses syndrom etter mononukleose hos ungdom

Jeg er villig til å delta i forskningsprosjektet

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Bekreftelse fra foreldre/foresatte

(Signert av foreldre/foresatt, dato)

(Signert av foreldre/foresatt, dato)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om forskningsprosjektet

(Signert, rolle i studien, dato)