

FORESPØRSEL OM Å VÆRE MED I FORSKNINGSPROSJEKT

## Kronisk utmattelse etter akutt Epstein Barr-virusinfeksjon hos ungdom

Informasjon til pasienter under 16 år

### Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å finne mer ut om hvordan kroppen blir syk av et virus som heter Epstein-Barr-viruset (forkortet til EBV i resten av teksten). Hvis man blir smittet av dette viruset trenger man ikke å bli syk, men ¼ av all ungdom som blir smittet får det som kalles *kyssesyken* (på fagspråket kalt mononukleose). Når man får kyssesyken får de fleste vondt i halsen, store mandler, feber og hovne lymfeknuter på halsen. 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 på hvor syke ungdommer blir etter en akutt EBV infeksjon. Vi er spesielt interessert i hvorfor noen blir så lenge slitne eller utmattet. Hvis vi klarer å finne svaret på dette spørsmålet tror vi at dette vil ha stor betydning for disse pasientene. Da kan vi ta bedre vare på disse pasientene og vi vil kanskje finne behandling som vil gjøre disse fortere friske. 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 deltagerne møter mellom klokken 08.00 og 09.00 i vestibylen ved hovedinngangen til Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus, hvor en fra prosjektet møter dere. Man må ikke spise frokost denne dagen og man må ta med seg en prøve av den første urinen man tisset samme morgen (det man kaller morgenurin). Alle må så gjennom denne listen av undersøkelser/tester:

- *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 sykehusoppholdet vil ta omtrent 3 ½ time og alle vil få servert frokost etter at de første testene er ferdige.

Alle deltagere blir undersøkt to ganger. Først så fort som mulig etter du ble syk, og så etter 6 måneder hvor samme liste av undersøkelser/tester blir gjentatt.

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/annen hormonell prevensjon – de kan likevel være med.

## Mulige fordeler og ulemper

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

Av mulige ulemper kan det være noe ubehag ved blodprøvetaking. Dette minimeres ved å bruke bedøvelseskrem før stikket, noe som du får i posten før begge konsultasjonene. Smertekartlegging gjøres ved at vi presser mot huden din, men vi stanser med en gang du sier at det gjør vondt. Ingen av undersøkelsene er forbundet med noen risiko. Du må møte på sykehuset to ganger. Kostnaden ved reisingen vil bli dekket, men du 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 gjenkjennerende 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. Dette vil si at de i utlandet som utfører analysene for oss, ikke på noen måte kan skjønne at den prøven de analyserer kommer fra deg. 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. Men som sagt vil ikke de i USA kunne skjønne at det er dine prøver de utfører analyse på.

For å få mer kunnskap om langtidsforløpet av kysssyken, 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 helt 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 og dine foreldre/foresatte 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](mailto: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](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. Dette høres kanskje rart ut, men de fleste som blir smittet av dette viruset får ingen symptomer (tegn på at de er syke). Ca. 1/4 av alle ungdommer som blir smittet av dette viruset blir syke. De får det som kalles kysseyken (på fagspråket kalt mononukleose). Kysseyken gir en kraftig halsbetennelse, høy feber og hovne lymfeknuter på halsen. Mange blir veldig slitne. Betennelse i lever og milt er vanlig. Det finnes per i dag ingen effektiv medisin eller vaksine mot kysseyken.

Forløpet til kysseyken 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 og inntak av alkohol og visse medisiner. De fleste føler seg bra etter 2-4 uker, men mange trenger 1 måned til 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 kysseyken. Vi er spesielt interessert i hvorfor enkelte blir slitne/utmattet så lenge. 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 EBV infeksjon (se tabell 1).

**Tabell 1. Kriterier for å delta i forskningsprosjektet**

<i>Pasienten kan delta hvis...</i>	<i>Pasienten kan <b>ikke</b> 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.	... 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 Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus, to ganger. Først så fort etter du ble syk som mulig, og så 6 måneder etter du ble syk. Det er så å si de samme undersøkelsene som gjøres begge gangene (se liste under).

- *Alminnelig legeundersøkelse.* Denne inkluderer blant annet måling av vekt og høyde. Legen vil lytte på hjerte og lunger, se i ørene dine (for å se om du har ørebetennelse) og i halsen din, kjenne på lymfeknutene dine på halsen og kjenne på magen din.
- *Ultralyd av milt.* Med et ultralydapparat kan vi se på milten din. Vi måler lengde og bredde på dette organet – dette forteller noe om grad av betennelse.
- *Vurdering av smertefølsomhet* ved trykk mot huden; du sier fra straks det gjør vondt. Vi trykker med et apparat som heter algometer på helt bestemte plasser (to steder på ryggen og på negleroten) og måler ved hvilket trykk du får vondt.
- *Blodprøver* for analyse av gener (arvestoff), infeksjoner, immunsystemet og hormonsystemet. Prøvene tas uten at du har spist frokost om morgenen. Du må ikke røyke/snuse eller drikke/spise koffeinholdige

matvarer i minst to døgn før du kommer til oss. Før du kommer til oss skal du sette på et bedøvelsesplaster (EMLA®) som du får i posten, dette så du ikke kjenner at vi stikker deg når vi tar blodprøvene. 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 (det vil si prøve av den første urinen du tisset samme morgen som du kommer til oss).
- *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. Hjertefrekvensen (puls), blodtrykket og blodstrømmen ut av hjertet måles av et apparat som heter 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*. En skritteller på størrelse med et kredittkort (*activPAL*®) festes med tape på fremsiden av låret ditt 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. Du svarer på skjemaet mens du 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 besøkene 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 deltagere 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 kysesyken, 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 du får i posten før begge konsultasjonene. Smertekartlegging gjøres ved at vi presser mot huden din, men vi stanser med en gang du sier at det gjør vondt. Ingen av undersøkelsene er forbundet med noen risiko. Du må møte på sykehuset to ganger. Kostnaden ved reisingen vil bli dekket, men du går glipp av skole denne tiden. Alle får bevis fra oss på at de har vært på sykehuset som de kan vise til skolen.

### 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.

Aidentifiserte 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)

### Samtykke 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)