

Forældreinformation vedr. deltagelse i et videnskabeligt forsøg

Enhancing Lung Health in Kids with structural Lung Damage and Malformations: a randomized controlled trial on Azithromycin (AZI) for Airway Infection Prevention

Vi vil spørge, om I vil lade jeres barn deltage i et forsøg, der udføres på de specialiserede børnelungeafdelinger i Danmark.

Før I beslutter, om I vil lade jeres barn deltage i forsøget, skal I forstå, hvad projektet går ud på, og hvorfor vi ønsker at gennemføre det. Vi vil derfor bede jer læse denne deltagerinformation grundigt.

Hvis I beslutter jer for at lade jeres barn deltage i forsøget, vil vi bede jer om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at I har ret til betænkningstid, før I beslutter, om I vil underskrive samtykkeerklæringen.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. I kan når som helst og uden at give en grund trække jeres samtykke tilbage. Det vil ikke få konsekvenser for dit barns videre behandling.

Formål med forsøget

Børn, der er født med misdannelse af lunger eller luftvejene, eller tidligt i livet udvikler strukturelle lungeskader, står overfor særlige lungerelaterede udfordringer. En af disse udfordringer er hyppige og langvarige bakterielle luftvejsinfektioner i barnets første leveår – især i vinterhalvåret. Luftvejsinfektionerne kan føre til hospitalsindlæggelser og nedsat livskvalitet.

Sammenhængen mellem lunge- og luftvejsmisdannelse, tidlig lungeskade og langvarige og svære luftvejsinfektioner er fortsat uklar, men det kan skyldes de kompromitterede luftveje og en nedsat slimtransport. En antibiotika-kur kan lindre de symptomer, som man kan opleve i forbindelse med bakterielle luftvejsinfektioner, men desværre kommer luftvejsymptomerne ofte hurtigt igen. Der er derfor behov for nye effektive strategier.

Speciallæger i lungesygdomme hos børn bruger gerne et allerede kendt antibiotikum kaldet *azithromycin* som forebyggende behandling mod disse infektioner. Dette er en mulighed for at forebygge infektioner som vi ellers ikke gør i standardbehandlingen. Den forebyggende antibiotikakur indebærer 3 ugentlige doser i vinterhalvåret, men der mangler tilstrækkelig viden om effektiviteten og sikkerheden af denne behandlingsstrategi hos netop denne gruppe af børn.

For at imødegå denne mangel på viden vil vi gennemføre et videnskabeligt forsøg. I forsøget vil 150 børn i alderen 0-6 år ved tilfældig tildeling modtage enten azithromycin eller placebo 3 gange ugentligt i 6 måneder over vinteren for at forebygge bakterielle luftvejsinfektioner. Forsøget forløber over 3 vintersæsoner og skal danne grundlag for at vurdere om azithromycin er effektivt og sikkert til at forebygge bakterielle luftvejsinfektioner hos børn med lunge- eller luftvejsmisdannelser eller tidligt udviklede strukturelle lungeskader.

Forsøgsbehandlingen ligger ud over standardbehandlingen, som for jeres barn betyder at vi følger jeres barn ambulant og behandler akutte infektioner med et andet antibiotikum (Amoxicillin/Clavulansyre) i 7-10 dage.

Plan for forsøget

Forsøget er planlagt til at køre i 3 år, og vil følge denne gruppe børn over 3 vintersæsoner.

Barnet, som deltager i forsøget, vil dog kun være med i 1 vintersæson, som vi tæller fra oktober til marts. Som led i deltagelse skal I medvirke til 5 fastlagte forsøgsbesøg. Derudover kan der, ved behov, tilkomme akutte besøg. Sideløbende med deltagelse kan jeres barn fortsætte med al vanlig behandling, og de ambulante besøg, som jeres barn skal til i løbet af vinteren vil blive slået sammen med forsøgsbesøg.

Forsøgsbehandling

Som deltager i forsøget modtager dit barn enten aktiv behandling i form af azithromycin, som er et kendt lægemiddel til behandling af infektioner. Alternativt får dit barn placebo, som vil være en opløsning, der ligner og smager ligesom azithromycin, men som ikke indeholder det aktive stof, azithromycin.

Begge behandlinger har en frugtig smag. Behandlingen er flydende, og den doseres med en lille sprøjte. Behandlingen gives direkte i munden fra sprøjten. Hvis en dosis bliver glemt, eller barnet kaster op efter at have taget medicinen, springes den dosis over. Giv næste dosis som normalt.

Forsøgsbeskrivelse

I september vil I blive kontaktet eller høre om forsøget i jeres vanlige ambulatorie. Denne samtale kalder vi *"screening"*, og vi sikrer os at barnet passer til forsøget. I skal som forældre tage stilling til om I ønsker at jeres barn deltager i forsøget.

Beslutter I jer for, at jeres barn kan deltage, vil det første rigtige besøg ligge i starten af oktober. Ved dette besøg, som vi kalder *"randomisering"*, skal jeres barn undersøges grundigt både ved lægeundersøgelse, blodprøver, lungefunktionsundersøgelser (se *nedenfor*), næsepodning, hjertediagram (EKG) og I vil blive bedt om at udfylde et spørgeskema. Derpå vil en computer tilfældigt tildele jeres barn en af de to behandlinger: azithromycin eller placebo. Fordelingen mellem behandlingerne er 50:50. Hverken I eller vi vil vide om det er den aktive behandling med azithromycin eller placebo som jeres barn modtager.

. Behandlingen skal gives tre gange ugentligt (mandag – onsdag – fredag). I skal hente forsøgsmedicin hver mandag på hospitalet, og her skal I også have de brugte medicinflasker med til optælling. Under hele forsøget (6 mdr.) skal I hver dag udfylde et online spørgeskema om luftvejssymptomer og medicin.

Halvvejs igennem vinteren ligger der et besøg *"interim"*, hvor vi sikrer at alt går som forventet ved at undersøge jeres barn grundigt og gentage blodprøver, næsepodning og lungefunktionsundersøgelser.

Efter 6 mdr. skal jeres barn ikke længere have medicin, denne stoppes og vi laver et afsluttende besøg, *"slut"*. Ved dette besøg gentages alle undersøgelser fra *"randomisering"*. Efter yderligere 1 måned har vi planlagt et *"follow-up"*-besøg med interview samt spørgeskema - dette kan foregå telefonisk.

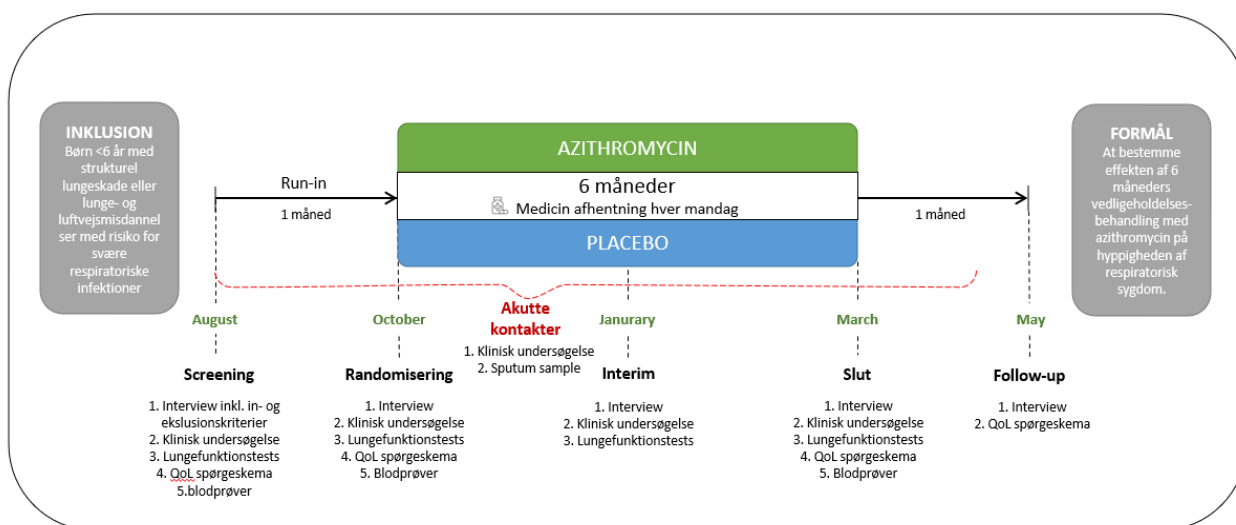


Figure 1 Trial outline

At deltage i studiet vil kræve 3 længere hospitalsbesøg, som vil tage 1 time længere end de vanlige ambulante besøg. Desuden kræver det at I afhenter ny medicin hver mandag.

Lungefunktionsundersøgelser

Vi laver 3 forskellige lungefunktionsundersøgelser alt afhængig af alder.

- Multiple Breath washout (MBW) foregår ved at dit barn får maske over næse og mund. Dit barn skal trække vejret stille og rolig gennem masken imens luften i lungerne skiftes ud med 100% ilt, og herefter igen skiftes tilbage til normal luft. Testen tager ca. 3 min. og der laves min. 3 tests i alt. Undersøgelsen måler på lungernes egenskab til at skifte luften ud. MBW laves i alle aldre, men børn < 3 år er sovende under testen. Nogle børn < 3 år vil have behov for medicin for at sove. Denne medicin gives som næsespray
- Impus Oscillometri (IOS) udføres ved at dit barn får næseklemme på og mundstykke i munden. Dit barn skal trække vejret stille og roligt gennem mundstykket imens der sendes lydbølger ud i lungerne. Undersøgelsen fortæller os om modstand i periferien af luftvejene. IOS laves af børn > 3 år.
- Spirometri foregår ved at dit barn får en næseklemme på og et mundstykke i munden. Dit barn trækker først vejret stille og rolig gennem mundstykket, så fylder dit barn lungerne helt op og til sidst puster dit barn al luften ud med fuld kraft. Undersøgelsen tager 3 min., og der udføres altid min. 3 målinger. Undersøgelsen måler hvor meget luft dit barns lunger kan rumme, samt hvor hurtigt den luft kan pustes ud. Spirometri laves af børn fra 5 år.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Som led i forsøget skal der tages blodprøver. Blodprøverne tages i overensstemmelse med vejledning i smertefulde procedurer for børn med brug af EMLA plaster, og med standard steril teknik. Der tages 12 ml og maksimum den mængde, som er tilrådet for barnets størrelse. Denne mængde anses ikke for at udgøre nogen helbredsmæssig risiko for barnet.

De forskellige lungefunktionsundersøgelser eller optagelse af hjertediagram (EKG) udgør ingen risiko for deltagerne.

Er dit barn < 3 år, og får medicin til at sove trygt under lungefunktionsundersøgelsen, så kan medicinen gøre, at barnets puls og blodtryk bliver lidt lavere, mens det sover. Det er en kendt og forventet effekt, og barnet overvåges hele tiden. De fleste børn vågner stille og roligt igen, men kan være lidt trætte bagefter.

Halvdelen af de børn, der deltager, vil modtage det aktive stof: azithromycin. Vi har herunder listet mulige bivirkninger. Ved alle alvorlige bivirkninger skal I kontakte læge.

Hvor ofte	Ikke-alvorlige bivirkninger	Alvorlige bivirkninger
Meget almindelige (hos flere end 1 ud af 10)	Diarré, mavesmerter, kvalme, luftafgang fra tarmen	—
Almindelige (hos 1–10 ud af 100)	Appetitløshed, opkastning, halsbrand. Svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser. Prikkende eller snurrende fornemmelser, følelsesløshed i huden. Synsforstyrrelser. Udslæt, kløe. Smerter i leddene. Udmattethed. Ændringer i antallet af hvide blodlegemer og bikarbonatniveauet i blodet.	—
Ikke almindelige (hos 1–10 ud af 1.000)	Betændelse i skeden, svampeinfektion, bakteriel infektion. Ondt i halsen, mave-tarm-infektion. Åndedrætsbesvær, tilstoppet næse. Nældefeber. Overfølsomhed. Nervøsitet. Søvnighed, søvnløshed. Nedsat hørelse/døvhed, susen for ørerne, svimmelhed. Hjertebanken, rødmen. Vejrtrækningsbesvær, næseblod. Forstoppelse, betændelse i maven, oppustethed, mundtørhed, bøvsen, sår i munden, øget spytproduktion. Øget følsomhed for lys, nældefeber.	Leverbetændelse og gulsot. Blæreformet udslæt og betændelse i huden, især på hænder, fødder og omkring munden, ofte med feber Lungebetændelse.

Hvor ofte	Ikke-alvorlige bivirkninger	Alvorlige bivirkninger
	Betændelse i knogler og led, muskelsmerter, ryg- og nakkesmerter. Smerter og svien ved vandladning, smerter over lænden (nyresmerter). Uregelmæssig og kraftig menstruation, lidelser i testiklerne. Brystsmerter, hævelser i ansigt/krop, kraftesløshed, utilpashed, feber, smerter. Komplikationer efter operation. Eksem, hudirritation, tør hud, øget svedtendens.	
Sjældne (hos 1–10 ud af 10.000)	Rastløs uro. Påvirkning af leverens funktion.	Udslæt på huden med små blærer ledsaget af feber. Feber, udslæt, betændelse i nogle organer og hævede lymfeknuder, samt forandringer i blodet (f.eks. højt antal hvide blodlegemer).
Ukendt hyppighed	Aggressivitet, angst, forvirring, hallucinationer. Besvimelse. Kramper, hyperaktivitet, nedsat lugtesans, manglende smagsopfattelse, forvrænget lugtesans. Uregelmæssig og/eller hurtig puls. Svimmelhed, evt. besvimelse pga. lavt blodtryk. Misfarvning af tungen. Feber, udslæt i ansigt og på arme og ben. Nedsat følelse ved berøring.	Pludseligt hududslæt, åndedrætsbesvær og besvimelse (inden for minutter til timer), pga. overfølsomhed. Alvorlig diaré pga. betændelse i tyktarmen. Blødning fra hud og slimhinder og blå mærker pga. forandringer i blodet (for få blodplader). Alvorlig blodmangel med gulsot. Abnorm træthed og lammelser af muskler, især af øjenlåg, åndedrætsbesvær. Alvorlige hjerterytmeforstyrrelser med hurtig, uregelmæssig puls. Voldsomme mavesmerter og feber pga. betændelse i bugspytkirtlen. Gulsot, sløjhed, evt. bevidstløshed pga. leversvigt. Voldsom, hurtigt udviklet gulsot med kvalme, opkastninger og meget udtalt sløjhed. Gulsot med hudkløe. Kraftig afskalning og afstødning af hud. Kvalme, opkastninger, almen sløjhed og aftagende urindannelse pga. akut nyresvigt.

Hvor ofte	Ikke-alvorlige bivirkninger	Alvorlige bivirkninger
		Langsom aftagende nyrefunktion med anfald af smerter over lænden, plumret eller blodig urin pga. nyreskade. Aggressivitet, angst, forvirring, hallucinationer. Besvimelse – tal med læge ved hurtig opvågning, ring 112 ellers. Kramper, Svimmelhed eller besvimelse pga. lavt blodtryk.

Den anden halvdel modtager placebo. Denne behandling indeholder ingen aktive ingredienser, men deltagere kan stadig opleve bivirkninger som hovedpine, kvalme, træthed eller svimmelhed på grund af psykologiske faktorer som forventninger eller angst.

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Vi beder jer derfor om at fortælle, hvis I oplever problemer med jeres barns helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt jer om, vil I naturligvis blive orienteret med det samme, og I vil skulle tage stilling til, om I ønsker at jeres barn skal fortsætte i forsøget.

Forsøget gennemføres i overensstemmelse med seneste udgave af Helsinki-deklarationen for biomedicinsk forskning involverende mennesker.

Projektet vil være godkendt af De Videnskabsetiske Medicinske Komitéer og Lægemiddelstyrelsen forud for forsøgsstart.

Biologisk materiale

Som en del af forsøget har vi brug for at indsamle biologiske prøver fra dit barn, såsom blod, opspyt og næseponing. Disse prøver er vigtige for at forstå, hvordan behandlingen virker, og for at overvåge dit barns helbred gennem hele undersøgelsen. Prøverne vil blive brugt til at analysere behandlingens effektivitet og sikkerhed.

Alt biologisk materiale, der indsamles, vil blive behandlet med streng fortrolighed og opbevaret sikkert. Prøverne vil kun blive brugt til formål i denne undersøgelse og vil blive behandlet i overensstemmelse med EU's databeskyttelsesforordning (GDPR) og Databeskyttelsesloven. Eventuelle resterende prøver vil blive destrueret efter forsøget.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

Vi kan være nødsaget til at udelukke jeres barn fra forsøget, hvis jeres barn lider af allergi overfor makrolid-antibiotika eller er kendt med nyre- eller leversygdom.

Deltager jeres barn i forsøget, kan deltagelsen blive afbrudt af forskellige årsager. Dette er blandt andet ved allergisk reaktion på azithromycin, akut lever- eller nyrepåvirkning, påvirkning af hjertet, alvorlige bivirkninger ved indtag af medicinen, eller hvis I ikke overholder besøgene.

Forsøget vil blive afbrudt, hvis det viser sig at være en overvægt af alvorlige reaktioner, som mistænkes at finde sted på baggrund af medicinen.

Behandling af personoplysninger

I forbindelse med forsøget vil vi indsamle personoplysninger om dit barn. Dette inkluderer oplysninger om navn, kontaklinformation, alder, køn og helbredshistorik. Vi indsamler disse oplysninger for at afgøre, om dit barn opfylder kriterierne for at deltage i undersøgelsen.

Vi vil også indsamle oplysninger om nuværende og tidligere helbredstilstande, medicinske behandlinger og blodprøver, CT-scanninger og mikrobiologiske testresultater fra dit barns patientjournal. Disse oplysninger hjælper os med at forstå, hvordan forsøgsbehandlingen påvirker dit barns helbred og giver os mulighed for at overvåge dit barns helbred gennem hele undersøgelsen.

Inspektører fra lægemiddelstyrelsen og repræsentanter fra de videnskabetiske medicinske komiteer vil have adgang til forsøgsdeltagernes helbredstilstand i patientjournaler til monitorering af det kliniske forsøg.

For at gennemføre forsøget og sikre kvaliteten af data kan sponsor, sponsors repræsentanter og den ansvarlige forsøgsleder få adgang til og behandle relevante oplysninger fra dit barns patientjournal og tilknyttede systemer. Dette sker kun, når det er nødvendigt som led i forsøget, ved kvalitetssikring og monitorering, som sponsor og den ansvarlige læge er forpligtet til i henhold til gældende lovgivning.

Alle personoplysninger og helbredsdata, der indsamles under forsøget, behandles med største omhu og i overensstemmelse med EU's databeskyttelsesforordning (GDPR) og Databeskyttelsesloven. Det betyder, at dit barns oplysninger vil blive holdt fortrolige, opbevaret sikkert og kun brugt til formål relateret til undersøgelsen.

Nytte ved forsøget

Dette forsøg undersøger, om forebyggende azithromycin er den rette behandling for børn med misdannelser i lungerne eller luftvejene, eller som tidligt har pådraget sig strukturelle lungeskader. Målet er at forbedre behandlingsmulighederne og forebygge komplikationer til luftvejsinfektioner, der kan forværre barnets helbredstilstand. Resultaterne af forsøget kan derfor bidrage til at finde en mere effektiv behandling, ikke kun for jeres barn, men også for andre børn med lignende tilstande i fremtiden.

Oplysninger om økonomiske forhold

Forsøget er støttet af Børnelungefonden med 2.594.000 kr.

Ingen af de læger, der er involveret i projektet, har økonomisk tilknytning til fondene, der har ydet støtte til forsøget.

I vil som deltagere ikke blive kompenseret økonomisk for deltagelse i forsøget.

Adgang til forsøgsresultater

Når undersøgelsens resultater foreligger, vil en af projektets læger så vidt muligt informere dig og de andre deltagere om resultatet. Forsøgsresultaterne vil blive publiceret i internationale medicinske tidsskrifter. Forsøgsresultaterne forventes udgivet efter forsøgets afslutning ca. 1.11.2027.

Ydermere vil et lægmandsresume af forskningsresultaterne vil være tilgængelig på EU's database når I søger på forsøgets EU CT-nummer: 518730-88-00.

Det forventes desuden at forsøget vil være med til at forme nye retningslinjer for behandling af børn født med lunge- eller luftvejsmisdannelser eller tidlig lungeskade - opfølgning af børn med øsofagusatresi, som publiceres på dansk pædiatrisk selskabs hjemmeside og andre relevante fora.

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 dit barns eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale ”Dine rettigheder som forsøgsperson i forsøg med medicin”.

Som deltager i forsøget er dit barn omfattet af *Patienterstatningen*.

Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte Marika Nathalie Rønne på e-mail: marika.nathalie.roenne@regionh.dk eller på tlf.: 3026 5704.

Med venlig hilsen

Frederik Fourniaies Buchvald
MD., Ph.d., overlæge

Tal med dit barn om deltagelse i et videnskabeligt forsøg

Hjælp til børns lunger: Et forsøg med medicin, der kan passe på lungerne

Hej! Vil du være med i et lille forsøg? Vi vil gerne høre, om du vil være med i et forsøg på hospitalet. Det handler om børn, der nogle gange får mange **infektioner i lungerne**.

Hvad sker der, hvis du deltager?

- Du får **medicin 3 gange om ugen** om vinteren (mandag, onsdag og fredag).
- Medicinen skal hjælpe så du ikke får **infektioner i lungerne**.
- Nogle børn får **rigtig medicin**, andre får en **ligner-medicin uden rigtig medicin**
- Ingen ved, hvem der får hvad – heller ikke dine forældre eller lægerne.



Besøg på hospitalet

Du skal komme til **5 planlagte besøg**.

Dine forældre fortæller os, hvordan du har haft det hjemme.

Du bliver **vejjet og målt**. Du skal **puste** alt du kan i vores maskiner.

Du skal også have taget **blodprøver**.

Hvis du bliver syg, skal du nogle gange komme på hospitalet flere gange.



Hvordan tager man medicinen?

Dine forældre hjælper dig med at tage medicinen. Du får medicinen **derhjemme, tre gange om ugen**.

Hvis du spytter medicinen ud eller I glemmer det, skal dine forældre bare **skrive det i et skema**.



Bliver det farligt?

Medicinen er **kendt og sikker** for børn. Nogle børn kan få **mavepine, kvalme eller udslæt**.

Vi passer godt på dig og følger dig nøje under hele forsøget.

Du bestemmer selv

Det er helt **frivilligt** at deltage. Du kan stoppe når som helst, uden at det får betydning for din behandling.



Hvorfor gør vi det?

Vi vil gerne finde ud af, om medicinen hjælper børn med lungerne, så færre bliver syge i fremtiden.