BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

Deltagerinformation om deltagelse i et videnskabeligt lægemiddelforsøg.
Version 3.0. december 2021

Projektets originale titel*:* Atorvastatin and the influence on Post-Operative Atrial Fibrillation after Surgical Aortic Valve Replacement (STARC) – a randomized controlled trial
Del af: Post-Operative Atrial Fibrillation after Surgical Aortic Valve Replacement and the influence of HMG-CoA reductase inhibitors
EudraCT-nr: 2021-002210-13 **ClinicalTrials.gov Identifier:** NCT05076019
Projektets danske titel: Atorvastatin og postoperativ atrieflimren efter aortaklapsubstitution

Anmodning om deltagelse

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, hvor hovedansvarlig er lektor Lars Riber, forskningsansvarlig overlæge i hjertekirurgi ved Hjerte-, lunge- og karkirurgisk afdeling T i samarbejde med Hjertemedicinsk afdeling B, Odense Universitetshospital.

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører forsøget. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt igennem. Du vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor du kan stille de spørgsmål, du har om forsøget. Du er meget velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en anden bekendt med til samtalen. Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter dig.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en begrundelse trække dit samtykke tilbage. Det vil ikke få konsekvenser for din behandling.

Baggrund

Sygdom i hovedpulsårens hjerteklap (aortaklap) er den hyppigste hjerteklapsygdom. Svære forkalkninger af hjerteklappen ses hos 4-5% hos alle over 65 år, ud over andre lidelser som eksempelvis utæthed og betændelse. Åben hjertekirurgi er den foretrukne behandling af hjerteklapsygdomme. Trods udvikling inden for kirurgisk udskiftning af hovedpulsårens hjerteklap, er der forsat hyppige komplikationer forbundet med hjertekirurgi, som fører til øget risiko for dødelighed, sygelighed og omkostninger.

Forkammerflimren efter operationen, er den mest hyppige komplikation efter kirurgisk udskiftning af hovedpulsårens hjerteklap og forekommer hos hele 17-50%. Forkammerflimren efter operation er en forbigående men alvorlig tilstand, som er forbundet med mere end en fordobling af risikoen for svære komplikationer, herunder død, forbigående eller permanent slagtilfælde og blodprop i hjertet, hvis dette ikke behandles umiddelbart. Tilstanden kan være forbundet med forlænget ophold på intensivafdelingen og hospitalet, og øger risikoen for tilbagevendende forkammerflimren i de kommende 5 år betragteligt.

På nuværende tidspunkt findes flere medicinske præparater, der kan mindske risikoen for udvikling af forkammerflimren, men ingen forebyggende behandling er fuldstændig effektiv. Nogle mindre studier har vist en mulig forebyggende virkning af det kolesterolsænkende lægemiddel, statin, på udviklingen af forkammerflimren efter nogle typer af hjertekirurgi (bypass-kirurgi). Det skyldes formentlig at statin forebygger betændelse og dermed udviklingen af forkammerflimren. Statin er et godkendt, sikkert og billigt lægemiddel til behandling af forhøjet kolesterol. Hvis det skulle vise sig at det også har en overbevisende effekt på udviklingen af forkammerflimren, vil det kunne bruges som forebyggende medicin inden kirurgisk udskiftning af hovedpulsårens hjerteklap.

Formål med forsøget:

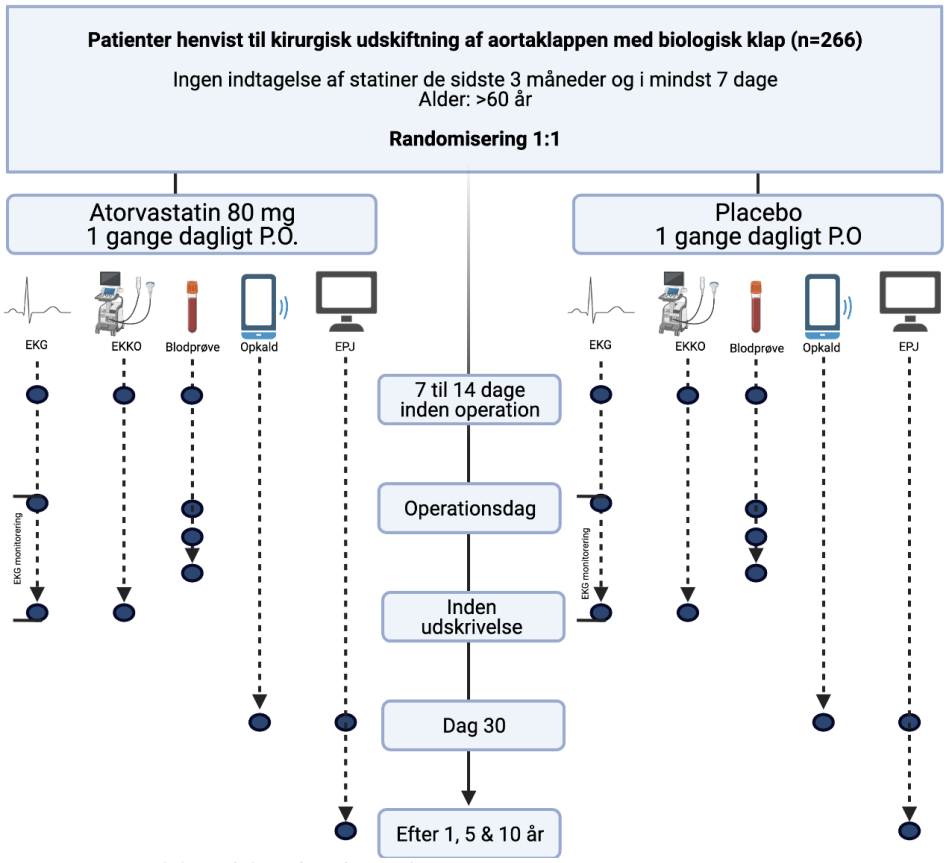
At undersøge om behandling med Atorvastatin medfører færre tilfælde af forkammerflimren, færre øvrige komplikationer og kortere indlæggelsestid efter kirurgisk udskiftning af hovedpulsårens hjerteklap.

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

Plan for forsøget

I dette kliniske studie inkluderes 266 patienter fra Hjertekirurgisk afdeling T, Odense Universitetshospital, der er henvist til kirurgisk udskiftning af aortaklappen. Studiet er et lodtrækningsforsøg, hvor hverken forskere eller deltagere ved om du får aktiv eller ikke-aktiv forebyggende behandling. Dette indebærer at det er en tilfældig tildeling der afgør, om man som deltager i forsøget, kommer i gruppen der skal have Atorvastatin 80 mg daglig eller blindtablet uden virkning 7 til 14 dage inden operationen fortsættende indtil 30 dage efter operationen (i alt – op til 6 uger). Dette er med til at øge studiets troværdighed og kvalitet. Dit kirurgiske forløb bliver i øvrigt ikke påvirket ved at deltage i studiet, og du udskrives efter vanlig praksis. .

Efter 30 dage bliver du kontaktet telefonisk. Her spørges der ind til tegn og episoder på forkammerflimren, og du informeres om at din deltagelse i forsøget nu er slut. Derefter foregår opfølgninger kun via indhentning af data fra de elektroniske patientjournaler og registre.



Figur 1: EPJ, elektronisk patient journal.

Nytte ved forsøget

Der findes i dag flere forskellige mulige medicinsk relativt forebyggende behandlinger mod postoperativ atrieflimren, men ingen optimal forebyggende behandling er endnu blevet etableret. Formålet med dette forsøg er at finde en sikker medicinsk forebyggende behandling, så fremtidens patienter kan nyde godt af dette.

For dig som forsøgsperson kan der være en direkte nytte, hvis du udtrækkes til aktiv forebyggende behandling og denne viser sig effektfuld. Alle vil dog være med til at skabe mere viden om, hvordan man kan hjælpe patienter, der bliver opereret for det samme som dig.

Krasniqi L, *et al. BMJ Open* 2023; 13:e069595. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069595

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Deltagelse i dette kliniske studie er ikke forbundet med øget risiko for komplikationer inden eller efter det planlagte kirurgiske indgreb.

Atorvastatin 80 mg over en periode på ca. 6 uger er ikke forbundet med øget risiko for farlige og uønskede hændelser hos patienter med behov for kirurgisk udskiftning af hovedpulsårens hjerteklap. De mest almindelige bivirkninger, der ses ved Atorvastatin er: diarré, luft i maven, kvalme, forstoppelse, leverpåvirkning, allergiske reaktioner, forhøjet muskel-enzymer, forhøjet blodsukker, ledsmerter, muskelkramper, muskelsmerter, rygsmerter, smerter i arme eller ben, hovedpine, blodnæse, betændelsestilstand i svælget og tilstoppede næse. Hvis nogle af disse skulle opstå, vil vi kraftigt opfordre dig til kontakte afdelingen mhp. lægelig vurdering.

Lægen vil i forbindelse med din indlæggelsessamtale være særlig opmærksom på den medicin du i forvejen får for at vurdere om du får medicin der kan reagerere med Atorvastatin. Hvis du får medicin der kan reagere med Atorvastatin, så vil dette blive noteret i din journal så alle med adgang til din journal kan se denne information, hvis du i løbet af forsøget skulle udvikle gener.

Du vil i forløbet få taget en blodprøve under operationen og 6 timer efter, 1, 2 og 5 dage efter operationen udover de vanlige blodprøver. I forbindelse med blodprøver vil de helst blive taget ud fra adgange der allerede er lagt i forbindelse med kirurgien. Hvis du ikke har en adgang til blodprøver, så vil du på vanligvis få taget blodprøver. Dette indebærer et nålestik. I forbindelse med nålestikket kan der være ubehag i relation til selve stikket med risiko for et blåt mærke i huden.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

Såfremt du, i løbet af forsøget, oplever bivirkninger ved medicinen, der er så alvorlig at du eller din læge vurderer det er nødvendigt at afbryde medicinen bedes du venligst kontakte afdelingen. Dette kunne for eksempel være øget muskelproteinfrigørelse i blodet eller betændelsesreaktion i bugspytkirtlen.

Såfremt der i løbet af forsøget fremkommer nye oplysninger om behandlingsmetoderne, der gør at det ikke giver mening at fortsætte undersøgelsen, vil forsøget naturligvis blive afbrudt og alle forsøgspersoner vil blive taget af den relevante studiemedicin og blive tilbudt lægelig samtale.

Videnskabsetiske redegørelse:

Risiko-fordel vurdering: De forudsigelige risici, bivirkninger og ulemper er nøje afvejet i forhold til gevinsten, og vurderes ikke som uforsvarlige ud fra den reelle og den relative risiko. Risikoen for almindelige ufarlige bivirkninger ved Atorvastatin er 1-10% svarende til 13 patienter i vores undersøgelse. Risikoen for ualmindelige og sjældne bivirkninger inklusive øget muskelproteinfrigørelse i blodet og betændelse i bugspytkirtlen er 0,01-0,1%, hvorfor det ikke forventes at nogen nødvendigvis oplever dette i vores undersøgelse.

Det kliniske studie omhandler den mest almindelige aldersrelaterede komplikation til kirurgisk behandling af den hyppigste hjerteklapsygdom i den vestlige verden. På baggrund af den aldrende befolkning forventes gruppen over 80 år at vokse med 150.000 mennesker i løbet af de næste ti år, hvilket svarer til en stigning på 58% (tal fra Danmarks Statistik), og derfor forventes også af flere borgere vil opleve forkalkning af hovedpulsårens hjerteklap, utætheder med mere. Dette bevirker en øget samfundsmæssig omkostning forbundet med udredning, kirurgisk behandling og opfølgning af patientgruppen.

Anvendelse af blindtablet uden virkning er nødvendig på grund af studiedesignet, da der er tale om et lodtrækningsforsøg som er dobbeltblindet og skal være placebokontrolleret. Du udsættes ikke for risiko for alvorlig eller uoprettelig skade. De 7 til 14 dage plus 30 dages prøveperiode er den minimale tidsperiode baseret på statistiske og kliniske overvejelser.

De restriktive studiekriterier og telefonopkald ved studiets afslutning, er med til at sikre, at hensynet til din sikkerhed, rettigheder og velbefindende går forud den videnskabelige interesse. Vi tilbyder dig en telefonisk hotline 24/7, hvor du kan kontakte den forsøgskoordinerende læge i tilfælde af spørgsmål.

Krasniqi L, *et al. BMJ Open* 2023; 13:e069595. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069595

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

Person- og journaloplysninger

Der foretages screening af patienter ved indhentning af journaloplysninger fra sygehusets journalsystem og sundhedsjournal for at afklare in- og eksklusionskriterierne. Derefter indhentes oplysninger til brug ved patientinklusion samt under forsøgsperioden, for løbende at sikre, at ovennævnte studiekriterier overholdes.

Der indhentes almindelige, ikke-følsomme personoplysninger som navn, adresse, samt følsomme personoplysninger om race/etnicitet, helbredsoplysninger; familiære dispositioner, sygdomme, medicinliste, operationer/indlæggelser, tidligere blodprøvesvar, skanninger, hjertekardiogram, ultralydsskanning af hjertet, alkoholforbrug, rygning.

Alle oplysninger håndteres fortroligt og i henhold til Databeskyttelsesloven og Databeskyttelsesforordningen.

Du gøres endvidere opmærksom på at: Du har ret til at se de oplysninger, der er indsamlet i forbindelse med projektet/databasen samt ret til at få rettet eventuelle forkerte oplysninger. Du har ret til at få begrænset behandlingen af dine oplysninger. Du har ret til at klage til Datatilsynet over behandlingen af dine oplysninger.

Hvis du har spørgsmål til Region Syddanmarks behandling af dine oplysninger, er du altid velkommen til at kontakte Region Syddanmarks databeskyttelsesrådgiver via din digitale postkasse (borger.dk eller e-boks.dk). Du kan også sende en e-mail til databeskyttelsesraadgiver@rsyd.dk Spørgsmål til studiet bedes rettet til de forsøgsansvarlige nedenfor.

Dit samtykke giver de forsøgsansvarlige, Lægemiddelstyrelsen og monitor samt eventuel kontrolmyndighed direkte adgang til at indhente oplysninger i journalsystem med henblik på indhentning af nødvendige helbredsforhold, som led i forskningsprojektets gennemførelse, i kontroløjemed; egen- eller kvalitetskontrol ved lovpligtige monitorering og inspektion. Du giver også de forsøgsansvarlige adgang til at indhente date fra din elektroniske hjerte-journal de kommende 15 år med henblik på langtidsopfølgning af din hjertesygdom.

Oplysninger om økonomiske forhold

Studiet er initieret af forsøgskoordinerende læge, ph.d.-studerende Lytfi Krasniqi i samarbejde med forsøgsansvarlig lektor, overlæge, ph.d. dr.med. Lars P. S. Riber. Forskerne modtager ikke penge fra medicinalvirksomheder og har ingen interessekonflikter.

Adgang til forsøgsresultater

Der er mulighed for at spørge til forsøgets resultater, både positive og negative, ved at tage kontakt til den forsøgskoordinerende eller forsøgsansvarlige hvis oplysninger fremgår af kontaktkortet og denne deltagerinformation. Forsøget forventes afsluttet i februar 2027, hvorefter resultaterne forventes at blive offentliggjort i internationale lægetidsskrifter. Du vil også modtage mail med information om studiet medmindre du frabeder dig dette.

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 din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale ”Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt”.

Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte én af nedenstående:

Med venlig hilsen

Lytfi Krasniqi
Ph.d.- studerende, læge
Hjerte-, lunge- og karkirurgisk afd. T, OUH
Email: Lytfi.Krasniqi@rsyd.dk
Tlf. 24 63 88 99.

Lars P. S. Riber
Lektor, forskningsansvarlig overlæge i hjertekirurgi, ph.d., dr.med.
Hjerte-, lunge- og karkirurgisk afd. T, OUH
Tlf: 21 45 03 54 / 65 41 24 04

Krasniqi L, *et al. BMJ Open* 2023; 13:e069595. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069595

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

Samtykkeerklæring - v2 18.12.2021

Informeret samtykkeerklæring om deltagelse i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt

Forskningsprojektets titel:
Atorvastatin og postoperativ atrieflimren efter aortaklapsubstitution
Del af: Post-Operative Atrial Fibrillation after Surgical Aortic Valve Replacement and the influence of HMG-CoA reductase inhibitors

Erklæring fra forsøgspersonen:
Jeg har fået skriftlig og mundtlig information, og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg giver samtykke til at deltage i forskningsprojektet og har fået kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om projektet til eget brug.

Forsøgspersonens navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Hvis der kommer nye væsentlige helbredsoplysninger frem om dig i forskningsprojektet vil du blive informeret. Vil du **frabede** dig information om nye væsentlige helbredsoplysninger, som kommer frem i forskningsprojektet, bedes du markere her:_____ (sæt x)

Ønsker du at blive informeret over mail om forskningsprojektets resultat samt eventuelle konsekvenser for dig?

Ja :_____ (sæt x) Nej :_____ (sæt x)

E-mail:_____

Erklæring fra den, der afgiver information:
Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget. Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om deltagelse i forsøget.

Navnet på den læge eller projektkoordinator, der har afgivet informationen:

Dato: _____ Underskrift: _____