

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet *"Intensivtrening etter hjertetransplantasjon"*

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å undersøke effekt av trening etter hjertetransplantasjon. Nylig hjertetransplanterte kvinner og menn > 18 år, 8-12 uker etter transplantasjon kan delta. Tilstanden din må være medisinsk stabil og du bør være motivert for trening og egeninnsats for å være med. Formålet med studien er først og fremst å undersøke om intervallbasert trening med høy intensitet gir bedret arbeidskapasitet hos hjertetransplanterte pasienter. I tillegg vil vi undersøke om det medfører gunstig effekt på hjertet, muskulatur, nyrefunksjon og perifer sirkulasjon, samt bedre livskvalitet.

Intervalltrening er vist å gi veldig god helsemessig gevinst for hjertepasienter generelt. Det er ikke funnet noen negative effekter av intervalltrening, og treningsmetoden er tidligere utprøvd på dårlige hjertesviktpasienter og hjertetransplanterte pasienter lenger ut i forløpet med svært gode resultater. Det regnes som langt farligere å *ikke* trene, enn å trene. Nytransplanterte pasienter har til nå vært skjermet for intervalltrening fordi et nytransplantert hjerte er denervert (uten nervekontroll) noe som medfører redusert pulsrespons (langsom pulsøkning ved fysisk arbeid). Imidlertid vet vi at pulsresponsen under arbeid bedres med tiden etter transplantasjonen med mer moderat trening, og vi ønsker å undersøke om effekten av intervalltrening vil gi bedre resultater enn det som er vist ved andre treningsmetoder.

Hva innebærer studien?

De som sier ja til å delta vil ved "loddrekning" bli tilfeldig fordelt i to grupper; en kontrollgruppe og en intervallgruppe som skal følge et spesifikt treningsprogram med ca 9 mnd varighet. Treningen vil foregå nær hjemstedet med kontinuerlig oppfølging av en lokal fysioterapeut (se vedlegg A for detaljer). Den andre gruppen (kontrollgruppen) vil også få henvisning til lokal fysioterapi med ordinær trening i samme tidsrom. Begge grupper vil gjennomgå samme spekter av utvidete tester og undersøkelser i forbindelse med den vanlige kontrollen på Rikshospitalet. De samme testene vil bli gjentatt for begge grupper på første årskontroll. For de som takker nei til deltakelse vil vanlige årskontroller gå som normalt.

Kort beskrivelse av tester og undersøkelser som vil bli utført i forbindelse med studien:

(Se vedlegg A for en mer detaljert beskrivelse)

- Tredemølletest med maksimalt oksygenopptak ($VO_{2\text{ peak}}$)
- Test av muskelstyrke- og utholdenhet (lårmskulatur) og analyse av kroppssammensetning
- Ultralyd av hjertet (ekkokardiografi)
- Måling av endotelfunksjon
- Hjertekateterisering (angiografi)
- Ultralyd direkte på hjertekar i forbindelse med angiografien (IVUS)
- OCT (optical koherens tomografi).
- Hjertebiopsi (utføres rutinemessig de 3 første årskontroller etter transplantasjon)
- Utvidete blodprøver
- Spørreskjemaer

Alle undersøkelsene vil bli utført to ganger, med 9-10 mnd mellomrom.

For noen kan det bli aktuelt med retesting for fysisk funksjon også et eller flere år etter avsluttet treningsintervensjon.

Mulige fordeler og ulemper

De som deltar i studien vil få grundig innføring i intervallbasert trening; teori og metode, og vil i løpet av treningsperioden sannsynligvis oppnå bedre helse og arbeidskapasitet. De som deltar i studien, men som ikke havner i intervallgruppen, vil etter studiens avslutning også få en evaluering av sin helsetilstand og informasjon om hvordan de eventuelt kan forbedre denne, basert på resultatene fra studien. Resultatene vil bli tilgjengelig også for alle som ikke har deltatt i studien.

De som sier ja til deltagelse i studien må være innstilt på egeninnsats når det gjelder trening i løpet av det året studien pågår. Årskontrollene utvides i forhold til tester og undersøkelser deltakerne skal igjennom, og enkelte av disse kan medføre noe ubehag. Se detaljert beskrivelse av undersøkelsene og eventuelt ubehag / risiko i vedlegg A).

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 studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. Vi vil primært benytte opplysninger fra din journal ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Av og til vil det være nødvendig å innhente supplerende opplysninger av tilsvarende type fra journal hos fastlege eller annen helseinstitusjon. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Listen som kan koble ditt navn til koden vil kun bli oppbevart på sykehuset og bare personell knyttet til prosjektet har adgang til denne. Tidspunkt for sletting av informasjonen og prøvene som samles er 2030.

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

Utlevering av materiale og opplysninger til andre.

Forskning skjer gjerne ved samarbeid mellom ulike institusjoner og foregår ofte over landegrensene. I dette forsøket vil vi samarbeide med transplantasjonsentre i Sverige og Danmark. Det kan derfor bli aktuelt å sende aidentifiserte opplysninger og prøver (tildelt kodenummer som kun kan spores tilbake til din person av den norske prosjektlederen) til samarbeidspartnere ved andre institusjoner i utlandet.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien uten at det får konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side.

Har du spørsmål til studien, kan du ta kontakt med:

Stipendiat/ lege Marianne Yardley (marianya@medisin.uio.no) tlf: 41318414

eller fysioterapeut Katrine Rolid (krolid@ous-hf.no) tlf. 41548328.

Professor dr. med Lars Gullestad (lars.gullestad@medisin.uio.no) er hovedansvarlig for studien.

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

Kapittel A- Utdypende forklaring av hva studien innebærer

Bakgrunn og hensikt

Intervalltrening er en anbefalt treningsform for friske så vel som for hjertepasienter generelt. Hjertetransplanterte pasienter har frem til nå ikke blitt anbefalt dette fordi det denerverte hjertet har redusert pulsrespons (langsom pulsøkning ved fysisk arbeid). Vi vet imidlertid at pulsresponsen bedres med tiden etter transplantasjon, og hensikten med denne studien er derfor å teste om systematisk, intervallbasert trening med høy intensitet gir økt arbeidskapasitet (målt med maksimalt oksygenopptak), bedre hjertefunksjon og bedre livskvalitet enn det som er vist tidligere ved andre metoder. Videre vil vi kartlegge mekanismer for evt. bedret funksjon gjennom et spekter av ulike undersøkelser som er beskrevet nedenfor.

Hva innebærer deltakelse i studien?

De som samtykker til å delta må være innstilt på å gjennomføre systematisk trening i ca 9 mnd (se oversiktstabell lenger bak). For de som havner i intervensjonsgruppen vil treningen være intervallbasert og ha relativt høy intensitet. Hver økt vil vare ca. 45 minutter. Treningen skal foregå med pulsklokke og loggføres. Alle deltakerne vil få dekket utgifter til trening og fysioterapeut. Deltakerne i intervallgruppa vil i tillegg få tildelt en pulsklokke. Hjertetransplanterte har krav på 6 mnd fri trening hos fysioterapeut etter transplantasjon, dette inkluderer reiseutgifter dekket på billigste måte. Alle deltakerne i begge grupper vil ytterligere få dekket 2-3 mnd med trening hos fysioterapeut, men da ikke inkludert reiseutgifter til og fra treningssted. Andre utgifter, som for eksempel utgifter til treningstøy og sko blir ikke dekket.

Kriterier for deltakelse:

- Hjertetransplanterte kvinner og menn > 18 år
- 8 -12 uker etter transplantasjon
- Optimal medisinsk behandling ut fra et klinisk standpunkt
- Stabil helsetilstand
- Ingen begrensende fysiske handikap
- Motivasjon for egeninnsats og trening
- Har tilgang til fysikalsk institutt / treningssteder i nærområdet (hjemkommunen)
- Skriftlig samtykke

Undersøkelser og tester i forbindelse med studien:

Følgende undersøkelser er standard:

- Det vil bli tatt blodprøver ved hver kontroll.
- Biopsier av det transplanterte hjertet vil bli tatt rutinemessig for å avsløre eventuelle avstøtingsreaksjoner. I forbindelse med biopsitaking vil det ved uke 2, 7 og måned 12 bli utført hjertekateterisering med måling av trykket i lungekretsløpet og måling av hjertets minuttvolum. Du vil eventuelt bli spurt om å utføre en legg-sykelbelastning i liggende stilling i forbindelse med denne undersøkelsen.
- Ekkokardiografi gjøres ved uke 2 og 7, og ved 12 måneder. Undersøkelsen sier noe om hjertets form, størrelse og funksjon.
- Koronar angiografi (hjertekateterisering) gjøres for å undersøke innsiden av hjertets kransårer. Denne undersøkelsen gjøres etter transplantasjon (7-12 uker) og rutinemessig ved hver årskontroll. Vanligvis foregår undersøkelsen gjennom en pulsåre fra håndleddet, men av og til må man av tekniske grunner benytte en pulsåre fra lysken.

Følgende undersøkelser og tester kommer i tillegg:

- Ditt maksimale oksygenopptak (kondisjon) vil bli testet. Du skal da gå på tredemølle til du blir så sliten at du ikke orker mer. Denne testen måler hovedsaklig hjertets kapasitet. Testen avbrytes dersom komplikasjoner av noe slag skulle oppstå. Under testen må du puste gjennom en maske for at vi skal kunne analysere gassutvekslingen. Masken kan oppleves ubehagelig for noen, ellers medfører ikke testen annet ubehag enn at du blir veldig fysisk sliten og kanskje får litt muskelstivhet i etterkant.
- Det vil bli gjort en muskelstyrketest av lårmuskulaturen på et trenings-/ testapparat. Øvelsen innebærer at du bøyer og strekker i knærne, ett og ett ben om gangen. Både utholdende og maksimal styrke vil bli målt.
- For å vurdere kroppssammensetningen din vil du bli veid på en spesiell type vekt (impedansvekt). Denne sender svake elektriske impulser gjennom kroppen din. Det er ulik motstand i muskler, fett, vann, benmasse etc. og på denne måten kan kroppens sammensetning og hvilestoffskiftet måles. BMI (kroppsmasseindeks) vil også bli registrert.
- Blodårefunksjon (endotelfunksjon). Pulsåren på overarmen undersøkes med ultralyd for å se etter tidlige tegn på karskade. Vi måler diameter i pulsåren før og etter kortvarig (5 minutters) avklemming av blodtilførsel til underarmen med en vanlig blodtrykksmansjett. Deretter gis en dose nitroglycerin under tungen og diameteren måles på nytt. Undersøkelsen gir informasjon om elastisiteten i pulsåren. Metoden kalles flow-mediert dilatasjon (FMD). Samtidig måles blodtrykk i fingertuppene med et lite måleinstrument (endo-PAT).
- Tonometri: Dette gjøres for å undersøke elastisiteten av de store kar som går ut fra hjertet, og gjøres samtidig med ekkokardiografi. Det brukes en egen probe og det måles blodtrykk. Undersøkelsen er uten ubehag eller risiko.
- IVUS (Intra Vascular Ultra Sound). I forbindelse med denne kateteriseringen vil det i tillegg utføres ultralyd inne i karet. Et tynt ultralydkateter føres ned i en av hjertets kransårer og trekkes langsomt tilbake mens man tar opptak som lagres digitalt på en PC. I praksis vil dette medføre at undersøkelsen varer noen få minutter lengre enn vanlig.
- OCT. I forbindelse med hjertekateterisering, etter at den og IVUS er utført, blir det utført OCT. Ved denne teknikken sendes infrarødt lys inn i veggen på blodårene som gir mulighet til en presis beskrivelse av åreveggen spesielt det innerste og mest sårbare laget. Denne gir således en god informasjon om utvikling av en evt karskade det første året etter transplantasjon. Undersøkelsen tar mindre enn 5 min å utføre og er beheftet med svært liten tilleggsrisiko ut over selve hjertekateteriseringen.
- Undersøkelse av mikrosirkulasjonen: Dette utføres i forbindelse med angiografien og skjer ved at en tynn måletråd føres inn i en av hjertets blodårer. Det gis et medikament (adenosin) som utvider blodårene i hjertet maksimalt. Dette kan medføre en følelse av åndenød og trykk i brystet og halsen, men er helt ufarlig. Måling av blodtrykk og blodstrøm i denne undersøkelsen brukes til å beregne funksjonen til de små karene i hjertet.
- 24 timers blodtrykksmåling ved uke 8-12 og ved måned 12. Høyt blodtrykk er en vanlig komplikasjon etter transplantasjon

- Utvidete blodprøver (flere enn ved vanlig årskontroll) vil bli tatt for å få mulighet til å undersøke flere forhold og faktorer som kan si noe om hjertets funksjon og mulig effekt av trening.
- Du vil få et spørreskjema bestående av tre ulike deler som skal fylles ut. Disse omhandler spørsmål om fysisk funksjon, livskvalitet, hvordan du ser på din egen helse og hvordan du føler deg.

Alle undersøkelsene / testene beskrevet ovenfor vil bli utført i forbindelse med din ordinære årskontroll. Testene skal utføres to ganger; med ca. 9 mnd mellomrom. For noen kan det bli aktuelt og retestes for fysisk funksjon også et eller flere år etter at treningsperioden er avsluttet.

Praktisk gjennomføring

De som samtykker til deltakelse blir ved loddtrekning tilfeldig fordelt i to grupper; en intervallgruppe og en gruppe som trener vanlig og moderat. Hele treningsperioden skal foregå i nært samarbeid mellom deltakeren selv, fysioterapeut på Rikshospitalet og fysioterapeut på hjemstedet.

Det er viktig at deltakerne raskt gir beskjed til Rikshospitalet dersom uønskede reaksjoner eller komplikasjoner av noe slag skulle oppstå i forbindelse med treningen.

Skjemaet på neste side gir en oversikt over hvordan det kommende året skal forløpe.

Oversiktsskjema

INTERVALLGRUPPE	KONTROLLGRUPPE
<p>Årskontroll med utvidete tester og undersøkelser:</p> <ul style="list-style-type: none"> - test på tredemølle med oksygenopptak - test av muskelstyrke/muskelutholdenhet - 24 timers blodtrykk (bærbart apparat) - Ekkokardiografi (ultral lyd av hjertet) - Angiografi (undersøkelse av kar) - Ultralyd av kar (IVUS) - Undersøkelse av mikrosirkulasjonen (OCT) - Hjertebiopsi (inntil tre år etter operasjon) - Undersøkelse av endotelfunksjon - Diverse blodprøver - Spørreskjema <p>Før avreise; planlegging og opplæring i forhold til treningsprotokoll det kommende året. I samarbeid med pasienten opprette kontakt med lokal fysioterapeut.</p>	<p>Årskontroll med utvidete tester og undersøkelser:</p> <ul style="list-style-type: none"> - test på tredemølle med oksygenopptak - test av muskelstyrke/muskelutholdenhet - 24 timers blodtrykk (bærbart apparat) - Ekkokardiografi (ultral lyd av hjertet) - Angiografi (undersøkelse av kar) - Ultralyd av kar (IVUS) - Undersøkelse av mikrosirkulasjonen (OCT) - Hjertebiopsi (inntil tre år etter operasjon) - Undersøkelse av endotelfunksjon - Diverse blodprøver - Spørreskjema <p>I samarbeid med pasienten opprette kontakt med lokal fysioterapeut.</p>
<p>Treningsprogrammet er delt inn i 3 perioder (Se eget vedlegg for detaljert treningsprotokoll).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3-6 mnd. etter transplantasjon: Oppstart av trening hos lokal fysioterapeut 3 ganger per uke. 2. 6-9 mnd etter transplantasjon: trening 2-3 ganger per uke hos fysioterapeut (økt progresjon fra periode 1). 3. 10-12 mnd etter transplantasjon: Intensiv treningsperiode med 3 økter per uke 	<p>Deltakerne i kontrollgruppen oppfordres til moderat trening hos fysioterapeut 2-3 ganger per uke med oppstart ca 3 mnd etter transplantasjon.</p> <p>Fysioterapeuten i hjemkommunen skal sende inn oversikt over utført trening hver 3. måned.</p>
<p>Ny årskontroll med gjentakelse av de samme testene som ved forrige årskontroll, før studiestart.</p>	<p>Ny årskontroll med gjentakelse av de samme testene som ved forrige årskontroll, før studiestart.</p>
<p>For noen kan det bli aktuelt med restesting for fysisk funksjon (oksygenopptak og muskelstyrke) også et eller flere år etter avsluttet treningsintervensjon.</p>	<p>For noen kan det bli aktuelt med restesting for fysisk funksjon (oksygenopptak og muskelstyrke) også et eller flere år etter avsluttet treningsintervensjon.</p>

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er alle svar i forbindelse med de testene og undersøkelsene studien omfatter. Alle opplysningene og prøvene vil imidlertid bli behandlet uten navn og fødselsnummer og det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus HF ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Biobank

Alle prøvene og undersøkelsene som blir tatt, og informasjonen utledet av dette materialet, vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Professor Lars Gullestad er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken planlegges å vare til 2030. Etter dette vil materiale og opplysninger bli destruert og slettet etter interne retningslinjer.

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. 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 dersom du ikke krever dette. Opplysninger som evt. allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner kan ikke slettes.

Økonomi

Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet HF er oppdragsgiver for studien. I tillegg til interne midler er studien finansiert gjennom forskningsmidler fra Helse Sør-Øst.

Forsikring

Forsøkspersonene er dekket av pasientskadeerstatningsordningen (NPE) og produktansvarsloven.


Informasjon om utfallet av studien

Studien er planlagt avsluttet ved utgangen av 2015. Alle deltakerne har rett til å få informasjon om utfallet/resultatet av studien etter at den er avsluttet.

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)



(Signert, rolle i studien, dato)