

**Kan C-vitamin forebygge urinveisinfeksjoner hos
ryggmargsskadde?
- design av en studieprotokoll**

Av

Nilüfer Elin Egecioglu

Ketil Slagstad

Prosjektoppgave på profesjonsstudiet i medisin, UiO

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag

2. Innledning

- 2.1 Urinveisinfeksjon – definisjon og klassifisering
- 2.2 Urinveisinfeksjon hos ryggmargsskade
- 2.3 Asymptomatisk bakteruri - generelt og ved ryggmargsskade
- 2.4 Klinikk
- 2.5 Risikofaktorer
- 2.6 C-vitamin ved urinveisinfeksjon
- 2.7 Annen profylakse ved urinveisinfeksjon

3. Forsøkspersoner

- 3.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier
- 3.2 Hvordan ønsker vi å rekruttere?

4. Metode

- 4.1 Valg av intervensjon
- 4.2. Studiedesign
- 4.3 Statistikk
- 4.4 Oppfølging og endepunkt

5. Gjennomføring

- 5.1 Søknader og godkjenninger
- 5.2 Studiestart og varighet
- 5.3 Studiepersonell
- 5.4 Informasjonsinnhenting / Pasientrapportering
- 5.5 Datalagring
- 5.6 Finansiering

6. Takk til

7. Referanselitteratur

Vedlegg 1 **Prosjektprotokoll**

Vedlegg 2 **Infoskriv lege**

Vedlegg 3 **Infoskriv pasient**

Vedlegg 4 **Søknad personvern Sunnaas**

Vedlegg 5 **Godkjenning personvern Sunnaas**

Vedlegg 6 **Søknad EudraCT**

Vedlegg 7 **Godkjenning EudraCT**

Vedlegg 8 **Søknad Regional etisk komité**

Vedlegg 9 **Godkjenning Regional etisk komité**

1. Sammendrag

INTRODUKSJON: Urinveisinfeksjon (UVI) er et stort problem for ryggmargsskadde (RMS) som har mistet kontrollen over blærefunksjonen. UVI er en hyppig grunn til sepsis hos RMS som gir høy mortalitet. Det er behov for effektiv profylakse for å redusere morbiditet og mortalitet for denne gruppen, og spesielt er det behov for annen profylakse enn antibiotika, med tanke på å unngå resistensutvikling. C-vitamin er vanlig brukt, men det mangler dokumentasjon av effekten. **MÅL:** Å utvikle, få godkjent, samt beskrive gangen i utarbeidelsen av en protokoll for et randomisert kontrollert klinisk forsøk (randomized controlled trial, RCT) som kan gi svar på om C-vitamin er effektiv profylaktisk behandling. Videre at oppgaven skal kunne fungere som et eksempel på hvordan man går fram i utarbeidelsen av et RCT. Det vil vi oppnå ved å følge og kommentere prosessen i utarbeidelsen av protokollen, med vekt på veivalg og søknader.

RESULTAT: Studien er godkjent og i gang. **KONKLUSJON:** En studieplan krever omfattende kunnskaper og en lang rekke veivalg før den kan godkjennes av Regional etisk komité, Statens legemiddelverk og av personvernet ved det ansvarlige sykehuset. Videre skal studien registreres i en database over kliniske studier. Når alle planer er klare, står rekruttering av pasienter tilbake som den største utfordringen.

2. Innledning

RMS har som regel mistet kontrollen over urinblæretømmingen, og gjentatte urinveisinfeksjoner er vanlig. Tradisjonelt blir surgjøring av urin med C-vitamin brukt for å forebygge infeksjoner, men det er tvil om aktuelle doser virkelig surgjør urinen, og det er ikke dokumentasjon av klinisk effekt. Behandlingen koster ca 2300 kr årlig, og refunderes ikke av trygdesystemet. Formålet med studien er å avklare om behandling med vitamin C i høy dose reduserer tilbakefall av urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde. Det er viktig av hensyn til pasientens lommebok, for å få sikker kunnskap om hvordan man kan forebygge betydelig morbiditet og kanskje også mortalitet hos RMS. Det er også av akademisk interesse fordi det kan tenke seg å få implikasjoner for utforming av studier på andre pasientgrupper, eller få konsekvenser for kunnskapen om forebyggende medisin per se.

Det mest kraftfulle verktøy for å avgjøre effekt av en intervensjon er det randomiserte kontrollerte forsøk. Vi ønsker å bruke dette designet til å utforme en studie der vi randomiserer 40 RMS-pasienter som har hatt gjentatte urinveisinfeksjoner til enten å bruke vitamin C 1g x 2 daglig eller ingen forebyggende behandling gjennom ett år. Endepunktet vil være antall kliniske infeksjoner, og en statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene vil være av behandlingsmessig interesse.

2.1 Urinveisinfeksjon - definisjon og klassifisering

Akutt, ukomplisert urinveisinfeksjon kan defineres som ”en overflatisk bakteriell infeksjon i urinbærens og uretras slimhinner”.¹

Urinveisinfeksjoner kan klassifiseres på flere måter. De vanligste inndelingene er²:

- Øvre UVI vs. nedre UVI
- Komplisert vs. ukomplisert
- Symptomatisk vs. asymptomatisk
- Residiverende vs. sporadisk
- Nosokomial vs. ervervet utenfor helsevesenet

Øvre UVI er lokalisert til ureter, nyrebekken og nyreparenkym (pyelonefritt), mens nedre UVI er lokalisert til uretra (uretritt) og urinblæra (cystitt). Komplisert UVI er en infeksjon hos et individ med strukturelle eller funksjonelle anomalier og hos barn, menn, gravide og immunsupprimerte. Ukompliserte UVI betegner infeksjoner hos ellers friske, unge og ikke-gravide kvinner. Residiverende defineres som mer enn 2 infeksjoner per halvår eller mer enn 3 per år². Inndelingen er gjort med hensyn til når og hvordan behandling skal iverksettes.

2.2 Urinveisinfeksjon hos ryggmargsskadde

RMS har som regel mistet kontrollen over urinblæretømmingen, og gjentatte urinveisinfeksjoner er vanlig enten de tømmer blæren med banketømming av refleksblære, permanent kateter eller RIK (ren intermitterende kateterisering). Prevalensen og insidensen av ryggmargsskader varierer fra land til land. I Norge har man ingen sikre tall, og estimatene varierer til dels sterkt. På Landforeningen for ryggmargsskadde sine hjemmesider opererer man med et tall på 4500-5000 ryggmargsskadde i Norge i dag³ mens Legehåndboka mener det er snakk om mellom 1000 og 2000 mennesker.⁴ Noe av uklarheten kan skyldes at noen bare regner med de traumatiske RMS, mens andre inkluderer alle. Om tallene for ryggmargsskadde generelt er mangelfulle, er epidemiologiske tall for UVI blant RMS desto mer mangelfulle, også internasjonalt sett. Per definisjon faller UVI hos RMS inn under kategorien komplisert UVI, i og med at disponerende forhold som mangelfull/reduert blærekontroll er til stede. Studiene er noe sprikende i forhold til hvor utbredt problemet med UVI er blant ryggmargsskadde, men det er ingen tvil om at denne populasjonen er mer utsatt enn normalpopulasjonen. I en studie observerte Waites et al. en insidens av UVI hos RMS på 18,4 episoder per personår, mens insidensen med samtidig assosiert feber bare var 1,82 episoder per personår.⁵ Problemet med denne studien var at de brukte en laboriemessig og ikke klinisk relevant definisjon for UVI, nemlig positiv dyrkningskultur med oppvekst av $>10^4$ kolonier/ml. Esclarin De Ruz et al. fant en innsidens på 0,68 episoder/100 persondager (3,65 episoder per personår) totalt sett for alle med RMS uavhengig av tømmemetode, en høyere insidens ved bruk av permanent transuretralt kateter, og en lavere insidens ved ren intermitterende kateterisering, kondomkateter og suprapubisk blærekateter. I tillegg fant man at personer med høy skade hadde økt risiko for flere episoder av UVI (odds ratio 3 i forhold til skade på lavere nivåer).⁶ Andre studier viser forskjellig insidens: 1.82 episoder per personår⁷ og 2,5 episoder per pasient per år.⁸

Hvorfor er RMS mer utsatt for sykdom i urinveiene generelt og urinveisinfeksjon spesielt? Det er flere faktorer som bidrar, men den grunnleggende endringen hos RMS er skade av nervefibre i ryggmargen. Dette medfører nedsatt følsomhet og blærekontroll. Sekundært medfører dette inkontinens, økt intravesikalt trykk, vesikouretral refluks, steindannelse og nevrologisk obstruksjon med residualurin til følge. Mer spesifikt kan ryggmargsskader hindre de sensorisk afferente nervesignaler fra urinveier og blære, samt de motorisk efferente signaler fra miksjonsentre i pons og høyere kortikale enheter. De sistnevnte enheter hindres da i å registrere, hemme, kontrollere og koordinere aktiviteten i den vesikouretrale enheten. Vanligvis leder blærekontraksjon til sfinkterrelaksasjon i et fint samspill, men RMS har ofte mistet denne kontrollen og har således fått en blære-sfinkter-dyssynergi.⁸ Dette igjen kan lede til residualurin som igjen disponerer for oppvekst av bakterier og klinisk infeksjon - retensjon gir infeksjon er et av patologiens mantra.

UVI representerer et stort problem for ryggmargsskadde i forhold til morbiditet og mortalitet.⁹ I denne studien ble over 8600 pasienter med ryggmargsskade inkludert og man analyserte rehospitaliseringer hos disse pasientene 1, 5, 10, 15 og 20 år etter skadetidspunkt. Genitouretrale henvisningsgrunner, inkludert urinveisinfeksjoner, var den hyppigste årsaken til rehospitalisering.⁹ Sykdom i urinveiene er fortsatt den andre viktigste dødsårsaken hos RMS.⁸

2.3 Asymptomatisk bakteruri - generelt og ved RMS

Urin er normalt steril, men den er et godt vekstmedium for bakterier, særlig dersom man har problemer med å få tømt blæren. I tillegg kan det være vanskelig å unngå forurensing av urinen, selv ved midtstrøms prøvetaking. Derfor har man utviklet kvantitative grenser for å skille bakteriuri i urinblæren fra kontaminering i uretra. I artikkelen *Retningslinjer for diagnostikk og behandling av akutte vannlatningsplager* diskuteres begrepet signifikant bakteruri, som defineres som $> 10^5$ bakterier/ml urin.¹⁰ Hooton og medarbeidere viste imidlertid at mange kvinner med symptomer på urinveisinfeksjon hadde $< 10^5$ bakterier/ml i en vanlig midtstrømsurinprøve.¹¹ I en konsensusrapport fra Statens institutt for folkehelse anbefaltes det derfor å senke kvantitetskravet for rapportering av funn til $> 10^4$ bakterier/ml ved spørsmål om urinveisinfeksjon.²

I kontrast til begrepet symptomatisk UVI står begrepet "asymptomatisk bakteriuri" (ABU). I en publikasjon fra Infectious Diseases Society of America (IDSA) i 2005 foreslås en definisjon på asymptomatisk bakteriuri hos kvinner med bakterietall $> 10^5$ bakterier/ml i to forskjellige urinprøver, der samme mikroorganisme kan påvises, mens det hos menn kreves samme bakterietall, men det er tilstrekkelig med én prøve og isolering av kun én organisme.¹² Grunnen til at det kun kreves ett prøvesvar fra menn er at sannsynligheten for at et positivt dyrkningssvar skulle skyldes forurensing er mye mindre hos menn enn hos kvinner.

Asymptomatisk bakteruri innebærer således påvisning av en spesifisert bakterie i gitt minstekvantitet urin, målt på tilfredsstillende måte, hos et individ uten symptomer eller tegn på UVI.¹³

Det har vært mye diskutert om asymptomatisk bakteriuri bør behandles hos RMS, fordi man har lurt på om det disponerer for seinere UVI. Det har imidlertid blitt påstått at det kan bidra til framvekst av resistente bakteriestammer, at det er ineffektivt eller unødvendig.⁸ Det anbefales derfor ikke å behandle asymptomatisk bakteriuri hos RMS.¹⁴ Det kan virke logisk tatt i betraktning den hypotesen som er framsatt, at asymptomatisk bakteriuri faktisk kan beskytte mot framtidig UVI. Studier indikerer at bakteriestammer som gir ABU er mindre virulente og derfor ikke er ekte patogener. Hull RA et al viser i sin studie at E.coli-stammer høstet fra RMS pasienter med ABU hadde mindre kapasitet til hemolyse og RBC-hemagglutinasjon enn stammer høstet fra symptomatiske RMS pasienter. Ut fra dette kan en tenke seg at kolonisering med uroprotektive E.colistammer kan være beskyttende for infeksjon med mer invasive uropatogener.¹⁵

2.4 Klinikk

UVI kjennetegnes vanligvis av de kliniske symptomene dysuri, pollakisuri, hematuri, urgency, akutt debut (< 7 dager), ryggmerter og ømhet ved dunking i costovertebralvinkelen.¹⁶

Symptomene ved UVI hos ryggmargsskadde er annerledes. De vanligste symptomene i denne pasientgruppen er svette, generell sykdomsfølelse ("malaise"), økt spastisitet, blodtrykkstigning, hjertebank, altså tegn på autonom dysfunksjon, og feber og frysninger.⁸

2.5 Risikofaktorer

Hos RMS er det visse forhold som disponerer for UVI. I avsnittet om UVI hos RMS har vi allerede diskutert noen: inkontinens, økt intravesikalt trykk, vesikouretral refluks (10% av RMS), steindannelse og nevrologisk obstruksjon med residualurin til følge, samt blære-sfinkter-dyssynergi. I tillegg har man identifisert visse andre risikofaktorer: svart rase, dårlig personlig hygiene, sjeldnere enn daglig uridombytte, alder > 40 år, komplett lesjon (doblet risiko ift. partiell).⁸ I tillegg har man diskutert om høyde på lesjonen spiller inn; dette er omdiskutert - noen forfattere argumenterer for, andre mener det ikke finnes bevis. Uansett vil en potensiell økning i

insidens i en gruppe evt. sees i dem med høy lesjon kontra lav lesjon. Når det gjelder tømmingsmetode har man vist forskjeller: inneliggende kateter gir økt risiko kontra RIK og kondomkateter. Det er vist at bankemetoden ("Credés manøver") gir høy risiko og mye komplikasjoner. Suprapubisk kateter ser ut til å gå lav risiko for UVI.⁸

2.6 C-vitamin ved UVI

Mange bakterier vokser dårligere i sur urin, og man har derfor brukt surgjørende behandling med hippursyre eller med askorbinsyre (C-vitamin) for å forebygge. Eksperimentelt har man vist at *E.coli*, *P. aeruginosa* og *S. saprophyticus* vokser dårligere i nærvær av C-vitamin^{17, 18} men det finnes ikke dokumentasjon for at profylaktisk inntak av C-vitamin virker forebyggende på forekomsten av UVI.

En studie viste ingen klinisk signifikant reduksjon av pH i urin ved daglig administrering av 1,8g C-vitamin.¹⁹ Studien fulgte riktignok kun 14 pasienter, men i en periode på gjennomsnittlig 32 måneder. Heller ikke Castello et al. kunne påvise en reduksjon i pH i urin eller reduksjon i kliniske symptomer hos pasienter med RMS som fikk C-vitamin 500mg/6 timer.²⁰

Det er én klinisk kontrollert studie som viser forebyggende effekt av C-vitamin mot UVI.²¹ Dette er en enkeltblind undersøkelse hos meksikanske gravide med gestasjonsvarighet fra 12 uker. Kvinnene ble randomisert til to grupper: gruppe A fikk jernsulfat (200mg daglig), folsyre (5mg daglig) og askorbinsyre (100mg daglig) i 3 måneder, og gruppe B bare fikk de to førstnevnte i 3 måneder. Månedlige urinkulturer ble brukt for å diagnostisere UVI, og de brukte en definisjon på $>10^5$ bakterier/ml som positiv diagnose. 110 pasienter ble inkludert, 55 i hver gruppe. Ved inntak til studien hadde 25% av kvinnene infeksjon. Studien viste at 100 mg C-vitamin daglig i 3 måneder reduserte forekomsten av UVI fra 29 % til 13 %. C-vitamin-dosen som ble brukt, er så lav at det kan tenkes det her dreier seg om substitusjon for vitaminmangel snarere enn farmakologisk behandling. Forfatterne belyser dette problemet og referer en artikkel som viser at 90% av C-vitamin i lave doser absorberes ved aktiv transport i tarmen, mens bare 16% absorberes ved høye doser.²² Det kan imidlertid virke som at forfatterne i den meksikanske studien har mistolket resultatene i den amerikanske studien om C-vitaminfarmakokinetikk. Studien viser riktignok at biotilgjengeligheten (målt i prosent av inntaket) i plasma er på sitt maksimale ved 200 mg tilskudd, og at den faller ved supplementering i doser over 500mg. Men poenget som ikke diskuteres er jo at den absolutte konsentrasjonen i blod uansett vil stige med økte doser og at overskuddet av C-vitamin vil bli utskilt i urinen. Faktisk viste studien at C-vitamin ikke var målbart i urin ved doser opp til 100mg. Forfatterne advarer også mot tilskudd i doser høyere enn 1000mg fordi ekskresjonen av urinsyre og oksalat økte i disse dosene. De kunne ikke påvise nyrestein i sin studie (som omfatter 7 friske menn under 27 år, og som følgelig ikke vil være representativ for vår studie), men advarer mot at lengre tids bruk i disse dosene kunne øke risikoen for steindannelse.²²

2.7 Annen profylakse

Tranebær er i flere studier vist å virke forebyggende mot UVI. Cochrane Collaboration har gjort en systematisk gjennomgang av den litteraturen som er publisert på området.²³ Den systematiske oversikten innbefatter 10 studier med til sammen 1049 deltakere. Forfatterne konkluderer at tranebærtilskudd er effektivt i å redusere UVI i et 12 måneders perspektiv (RR 0.65, 95% CI 0.46 til 0.90). Men de konkluderer også at det kun er i visse subgrupper det har effekt. Tranebær har en viss effekt mot symptomatisk UVI hos kvinner, men resultatene er inkonklusive for eldre kvinner og menn. Det finnes ikke holdepunkter for at tranebær viker forebyggende hos pasienter med nevrogen blære, i følge forfatterne. De baserer denne uttalelsen på to artikler som tar for seg barn med nevrogen blære, samt to studier av voksne med ryggmargsskade der den ene er en

cross-over-studie med 37 deltakere der resultater fra 21 ble analysert; den andre en parallellgruppestudie med 74 pasienter der resultater fra 48 ble analysert. Imidlertid viser en nyere RCT-studie i Spinal Cord (ikke inkludert i Cochrane-review-artikkelen) en signifikant reduksjon av UVI hos personer med ryggmargsskade som tok tranebær 500mg x2 i 6 måneder.²⁴ Disse resultatene står imidlertid i strid med resultatene fra en annen artikkel som heller ikke inkludert i Cochrane-review-artikkelen.²⁵ Her ble 800mg x2 administrert i 6 måneder, og man fant ingen statistisk signifikant reduksjon i deres endepunkt (symptomfritt intervall til episode med UVI). Evidensen er med andre ord sprikende, og man kan ikke trekke enkle slutninger om hva som bør anbefales.

Hippursyre (methenamine hippurate) har også blitt forsøkt som profylakse mot urinveisinfeksjon. Også her er det blitt gjort en systematisk gjennomgang av forskningen på området i The Cochrane Library. Denne systematiske oversikten ble publisert i 2007 av BB Lee et al.²⁶ De har gått gjennom studier med totalt 2032 pasienter. De konkluderer ut fra dette at det finnes evidens for at hippursyre kan virke forebyggende for UVI hos pasienter uten urinveispatologi, spesielt ved korttidsbehandling med antibiotika. De konkluderer videre at det ikke finnes evidens for at hippursyre virker forebyggende for pasienter med nevrogen blære. De baserer konklusjonen særlig på studien til Lee et al. som også ble sitert over ifm. profylakse med tranebær.²⁵

3. Forsøkspersoner

Studien vil omfatte 40 ryggmargsskadde kvinner og menn.

3.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Vi har valgt å inkludere både menn og kvinner i studien. Det er en kjensgjerning at fler menn enn kvinner rammes av ryggmargsskade. I Norge mangler vi gode data over ryggmargsskade (se avsnitt om ryggmargsskade over). I en studie fant man en andel menn på ca. 80% og 20% kvinner blant RMS.⁹ Det er usikkert om dette tallet representerer situasjonen i Norge. Uansett ønsker vi å gjøre vår studiepopulasjon mest mulig representativ for den faktiske populasjonen av ryggmargsskade i Norge, i og med at en hypotetisk gevinst av bruk av C-vitamin på UVI-insidensen må kunne gjelde for både kvinner og menn. I tillegg vil ulempen ved bruk av "uvirksom" C-vitamin gjelde for begge kjønn, og utgiften som kan spares årlig er relevant alle. Om det skulle vise seg at våre to studiegrupper ville fordele seg svært skjevt med tanke på fordelingen av menn og kvinner i de to gruppene (og de to gruppene følgelig ikke ville gjenspeile normalpopulasjonen av ryggmargsskade) må man evt. vurdere å stratifisere med tanke på kjønn (se under).

En bias som det er mulig å tenke seg, er at pasientene med hyppig infeksjon vil bli satt på langtidsantibiotika. Det vil påvirke resultatene, og pasienten må ekskluderes.

En annen seleksjonsbias som kan tenkes er at de med få infeksjoner ikke vil delta i studien fordi de anser gevinsten såpass lav at ulempen ved å ta C-vitamin daglig veier tyngre.

Det er ikke ønskelig at forsøkspersoner skal ha pågående infeksjon når de går inn i studien. Vi har også valgt å kreve fire ukers abstinens fra profylaktisk behandling som antibiotika, tranebær eller hippursyre for å få delta i studien. Det samme gjelder aktuell antibiotisk behandling.

Vi har videre valgt å ekskludere personer <18 år. Grunnen til det er ikke medisinskfaglig, men snarere teknisk-juridisk: Det er andre retningslinjer og lovverk som gjelder forsøkspersoner som er mindreårige.

Endelig har vi valgt å ekskludere gravide fra å delta i studien. Dette oppnår vi ved å be fastlegen gjøre en graviditetstest, dersom det er mulighet for graviditet. I tillegg bør det i studieperioden benyttes prevensjon som avholdenhet, kondom, p-pille, minipille, spiral, p-sprøyte, p-ring eller p-plaster. Grunnen til at vi ønsker å ekskludere gravide fra studien er ikke en mistanke om at C-vitamin er teratogent; det finnes det ingen holdepunkter for. Derimot kan det av andre grunner oppstå komplikasjoner i et svangerskap og/eller misdannelser hos barnet. Et slik scenario er uønsket, til tross for at forskningen ikke gir holdepunkter for at forebyggende behandling med C-vitamin er kontraindisert. Dessuten krever Statens Legemiddelverk og de Regionale forskningsetiske komiteer særlige grunner og spesiell oppfølging for å inkludere gravide forsøkspersoner.

Effekten av intervensjonen på de to gruppene må måles ved antallet UVI-episoder. Det må derfor være mange episoder for at studien skal få statistisk styrke. Dette kan man oppnå ved å inkludere mange personer som sjelden har infeksjon eller færre pasienter som hyppig har infeksjon, eller ved å kjøre studien over lang tid. En stor studie med mange deltakere er kostnadskrevende å gjennomføre. Pasienter med få infeksjoner kan tenkes å være mindre motivert for å delta. Lang studietid kan virke demotiverende og føre til drop-outs blant pasienter. Vi har valgt en lang studieperiode av to hensyn: for å kunne følge det naturlige forløpet og for å få økt statistisk styrke. I tillegg har vi valgt å kun inkludere pasienter med hyppig infeksjon (≥ 4 infeksjoner siste 3 år) for å få et økt antall infeksjoner og lettere kunne påvise en signifikant forskjell. Pasienter med hyppige infeksjoner kan også tenkes være mer motivert til å delta.

3.2 Hvordan ønsker vi å rekruttere?

Det finnes flere muligheter for å rekruttere pasienter. Vi valgte å la studien blitt omtalt i bladet Patetra, organ for Landsforeningen for Ryggmargsskade (LARS). Interesserte vil kunne henvende seg og få tilsendt informasjonsskriv og samtykkeerklæring. Det er ingen geografisk begrensning innen Norge ettersom all behandling vil skje hos pasientens egen lege. Potensielt egnete pasienter som er i kontakt med Sunnaas sykehus, vil også bli informert om studien. I tillegg har vi kontaktet urosykepleier på Haukland sykehus og St. Olav sykehus, slik at disse kan rekruttere egnete pasienter. Vi vil også benytte oss av pasientregisteret på Sunnaas sykehus til rekruttering av aktuelle pasienter. Interesserte pasienter vil ta kontakt med en av studiens to kontaktpersoner per telefon eller e-post.

Pasientene vil inkluderes i studien fortløpende, i og med at all oppfølging og evt. behandling gjøres hos pasientens egen fastlege.

4. Metode

4.1 Valg av intervensjon

Hvorfor velge å teste C-vitamin? C-vitamin anbefales som profylakse mot urinveisinfeksjon, både av legemiddelindustrien²⁷ og helsepersonell (Sunnaas sykehus).

Vanligst brukte dosering er 1000mg x2. Vi har derfor valgt å teste brusetabletten Nycoplus C-vitamin 1g x 2. Det gjør studien mer praksisnær, og resultat av studien vil kunne implementeres i klinisk hverdag. Med 750 mg x2 kunne noen eventuelt innvende at dosen var for lav, dersom vitaminet var uten effekt. Den øvre grensen for daglig kostholdstilskudd er satt til 1000 mg men det er ikke vist helseskadelige effekter av store doser vitamin C hos normalt friske personer.²⁸

C-vitamin er lite toksisk og ved store inntak vil plasmanivå eller vevskonsentrasjon ikke øke markant pga redusert opptak og effektiv utskillelse i nyrene. Mulige bivirkninger ved store doser (> 4g/dag) er diaré og andre gastrointestinale forstyrrelser, samt steindannelse i urinveiene pga økt oksalatinhold i urinen. Men evidensen for dette er sprikende. Forfatterne i en studie

argumenterer mot dette synspunktet, og anbefaler restriksjon i inntaket kun hos pasienter med nyresvikt eller defekter i vitamin C- eller oksalatmetabolismen.²⁹ Høyt C-vitamininnhold i urinen kan også gi falsk negativ reaksjon ved «stix»-test for glukose.²⁸

Det hadde vært ønskelig å følge opp compliance. Det kunne f.eks. gjøres ved å måle pH i urin eller å måle konsentrasjonen av C-vitamin i urinen. Det er imidlertid uhensiktsmessig og strevsomt for pasienten og oppfølgende lege. Samtidig tror vi ikke compliance vil være et stort problem i vår studie, i og med at C-vitamin for det første ikke er kjent for å gi plagsomme bivirkninger, og for det andre at de pasientene som har meldt seg på studien nok er motivert for å opprettholde bruken av C-vitamin, tatt i betraktning at de ønsker å gjøre det de kan for å redusere sjansen for å pådra seg en UVI. Kontrollgruppens urin kunne evt undersøkes mhp å dokumentere fravær av betydelige mengder vitamin C.

En annen måte er å la pasienten sende inn medisinglasset til faste tider og telle resterende tabletter. Vi velger imidlertid en enklest mulig design, og vurderer compliance gjennom månedlig kontakt per brev, e-post eller telefon.

4.2. Studiedesign

Vår hensikt er å se hvorvidt C-vitamin reduserer forekomsten av UVI hos RMS. Vi ønsker å undersøke dette med en metode med høy pålitelighet.

Vi står ovenfor valget mellom flere forskjellige studiedesign. Vi ønsker imidlertid å gjøre dette til en randomisert kontrollert studie, altså *med* intervensjon. Vi kunne også ha gjort en observasjonell studie, enten i kohort eller kasus-kontroll. Hovedproblemet med de førstnevnte er at disse studiene må være store for å tillate statistiske multivariatanalyser for å justere effekten av andre faktorer (bias, feilkilder, konfunderende faktorer) som kan ha spilt inn og forkludret sluttresultatet. Slike studier blir derfor kostbare, tidskrevende og likevel ikke 95 % sikre. En kasus-kontroll studie har det problemet at den ikke kan kontrollere for "recall-bias", dvs. at folk rett og slett husker feil i forhold til hva de gjorde/ikke gjorde. I vårt tilfelle vil det f.eks. kunne være antall opplevde UVI, bruk av C-vitamin osv. I tillegg kreves det en mye større populasjon, og man kan anta at de som bruker C-vitamin har mye høyere forekomst av UVI, og at sluttresultatet dermed blir vanskelig å tolke.

Fordi det er stor forskjell i pålitelighet blant de forskjellige studietypene, og den viktigste kilden til sikker klinisk medisinsk vitenskap kommer fra det randomiserte kliniske forsøk, ønsker vi å bruke denne metoden. Denne studiedesignen er i dag gullstandard når det gjelder å vurdere og evaluere medisinsk behandling og forebyggende tiltak. Randomiserte kontrollerte studier er best til å påvise effekt av en intervensjon.³⁰

Hvorfor randomisere?

Randomisering gjøres for å sikre at de to gruppene blir så like som mulig.³¹ Gruppene som sammenliknes blir dermed mest mulig sammenliknbare. På den måten unngår man at systematiske faktorer, kjente eller ukjente, virker inn på utfallet. Randomisert tildeling av behandling gir den store fordelen at man kan forvente at de to gruppene blir like i alle andre henseender enn selve behandlingen.

Hvilke valgmuligheter har vi ved randomisering?

Randomisering kan gjøres på forskjellige måter. Det er viktig å velge en metode hvor det ikke kan bli synlig for hverken helsepersonell eller pasient hvilken behandling pasienten får og der allokeringen av behandling er uforutsigbar og skjult for flest mulig, lengst mulig. Fordi studien er singel blind vil tildelingen holdes skjult inntil behandling faktisk gis (da vil pasientene vite hvilken gruppe de tilhører siden vi ikke har placebo). En vanlig brukt metode for allokering av behandling er konvoluttmetoden, der det trekkes en lukket konvolutt der en lapp angir hvorvidt pasienten skal få C-vitamin eller ikke. Pasientene blir randomisert fortløpende etter at pasientene

har gitt sitt skriftlige samtykke.

Hvorfor kontrollere?

Vi ønsker å måle effekten C-vitamin har på insidensen av UVI hos RMS. Den beste måten å måle dette på ville være å gi en gruppe RMS C-vitamin og en annen kontrollgruppe en placebointervensjon. På den måten eliminerer man problemet med "forventnings-bias", det at pasienten forventer et bestemt resultat på bakgrunn av den intervensjonen som er gjort: Pasienten vet da ikke hvilken intervensjon han/hun er tildelt, og følgelig heller ikke hvilken effekt han/hun skulle kunne forvente. M.a.o. eliminerer man enhver annen "cofounder", og lar den rene intervensjonen (C-vitamin eller ikke) virke som eneste faktor på insidensen av UVI. For å få laget placebo kontaktet vi AstraZeneca som C-vitaminprodusent, med forespørsel om de kunne utforme placebo. Dette avslo de med begrunnelse om at det var komplisert, og at de ikke kunne prioritere dette. Dessuten er det vanskelig å lage god placebo fordi smaken er sur. Andre syrer vil jo også påvirke pH og være en lite egnet komparator. Vi kontaktet også Pharma-Nord som lager drasjerte tabletter med C-vitamin. Ressursproblemer (=økonomi) gjorde at de ikke kunne prioritere dette. Vi kontaktet deretter Ullevål sykehusapotek med forespørsel om de kunne utforme placebotabletter. De beregnet kostnadene til ca 200.000 kr. Dette ble følgelig for dyrt for oss. Siste utvei ville vært å få Farmakologisk institutt ved UiO til å utforme tablettene. Vi skjønte imidlertid at dette ikke lot seg gjøre, i og med instituttet ikke har EU-godkjenning til å produsere medisin til klinisk bruk.

Vi må derfor gjøre studien uten intervensjon for kontrollgruppen. Om det viser seg at C-vitamin ikke har noen effekt på insidens av UVI, slik vår nullhypotese sier, postulerer vi at mangel på placebo-kontroll ikke vil gjøre det vanskeligere å tolke svaret. Det er nemlig ingen ting som tyder på av C-vitamin øker risikoen for UVI. Men dersom det skulle vise seg at gruppen med C-vitamin rapporterer færre UVI-episoder blir det vanskeligere å tolke resultatet. Da kan det tenkes at gruppen uten intervensjon er mer oppmerksom på symptomer på UVI, og derfor oftere oppsøker lege.

Skal vi stratifisere? Fordeler og ulemper med stratifisert randomisering.

I noen tilfeller velger man stratifisert randomisering. Hvis man vet om at det er en stor variasjon i for eksempel antall UVI hos de forskjellige pasientene som inngår i studien kan det være en fare for at de med enten mange eller få behandlingstrengende UVI før studien skal dominere en av behandlingsgruppene. I så fall er det umulig å skille effekten av prognose fra effekten av behandlingen man studerer. Om man har kunnskap om viktige prognostiske variabler på randomiseringstidspunktet, kan man randomisere separat innen hver prognosegruppe. På denne måten kan man sikre seg mot ubalanse mellom behandlingsgruppene på tidligere kjente viktige prognostiske variabler. En ulempe med å blande seg opp i randomiseringen på denne måten er at gruppene ikke lenger vil forbli "uberørte", dvs. at vi ikke lar den rene randomisering virke alene. Hadde deltakerpopulasjonen vært stor nok ville problemet med stor variasjon i grunnfrekvens av UVI hos deltakerne jevnet seg ut, fordi man teoretisk ville fått en lik fordeling i de to gruppene. I vår studie er deltakerantallet imidlertid bare 40, og følgelig vil en stor varians gruppene i mellom kunne få betydning for sluttresultatet.

Vi vurderte å stratifisere for følgende enkeltfaktorer: antall tidligere UVI, type skade (cervikal skade gir økt risiko for UVI) og blæretømmemåte, men valgte å ikke intervensere i randomiseringprosessen av årsaker diskutert ovenfor.

Hvorfor blindet?

Ideelt bør alle deltakere i studien blindes for hvem som får virkestoff og hvem som får placebo. Slik unngår man bevisst og ubevisst forskjellsbehandling av gruppene i forskjellige ledd, i tillegg til at pasienten ikke endrer adferd på bakgrunn av antakelse om effekt. I og med at vi ikke har

placebo vil pasientene ikke være blindet. Behandlingsansvarlig lege vil imidlertid være blindet for om pasienten mottar C-vitamin eller ikke - studien er følgelig singel blind. Blandt de studieansvarlige vil sjefslege Hjeltnes på Sunnaas ha koden, men han har ikke pasientkontakt. Falek som er ansvarlig for å følge opp pasientene vil ikke ha kjennskap til hvem som tilhører hvilken gruppe.

Skal vi gjøre en parallell eller cross-over-studie?

I og med at vår deltakerpopulasjon er liten ville en cross-over-studie vært hensiktsmessig. Da trenger man bare halvparten så mange deltakere fordi begge grupper mottar intervensjon/ingen intervensjon, men samtidig fordobles studieperioden. På den annen side vurderer vi ulempene ved denne designen til å være større enn nytten. Ulemper ved cross-over-design, som ofte trekkes fram, er at effekten av en intervensjon kan trekkes med deltakeren en tid etter bytte til den andre gruppen - enten den faktiske effekten eller en forsterket placeboeffekt. For det andre har det vist seg at effekten av en intervensjon synes større dess lengre deltakerne er med i studien. Det vil forsterke effektene av intervensjonene i andre og siste gruppe. Problemet kan løses ved å randomisere pasientene til behandlingsrekkefølge, samt justere for "periodeeffekten". Vi vurderer derfor en parallellstudie til å være den beste for vårt formål fordi vi tror vi kan rekruttere 40 pasienter til en studieperiode på 1 år.

4.3. Statistikk

Hvor lang studieperiode trenger vi?

Vi ønsker å se om intervensjonen vi gir (C-vitamin) har effekt. For å kunne vurdere dette må den bli gitt over et tilstrekkelig langt tidsrom. Studien vil for hver deltaker pågå i et år. Det gir økt statistisk styrke, men vil også fange opp det naturlige forløpet av UVI.

Hvor mange pasienter trenger vi?

Antall pasienter som ønskes i studien kan beregnes utefra en statistisk formel der endepunktet (antall behandlingstrengende UVI) kan uttrykkes som en proporsjon. Den nedre grensen for hva som regnes som relevant forskjell mellom de to gruppene vi sammenligner har vi satt til 30 %. Jo færre pasienter desto større risiko for å overse en eventuell reell forskjell og dermed gjøre en statistisk type-2 feil; å godta null-hypotesen når den faktisk er feil, altså å si at det ikke er noen forskjell mellom de to gruppene.

Hvis pasientene har hatt fire urinveisinfeksjoner (UVI) i løpet av siste tre år, og vitamin C gir reduksjon på >30 %, trengs 13 personer i hver gruppe for eventuelt å forkaste null-hypotesen. Det blir da en fare for type I feil på 5 % og en statistisk styrke på 80 %. (Grensen vil ligge på maksimum 5 UVI i vitamin C-gruppen og 17 hos kontrollene). For å ta høyde for frafall underveis, ønskes 20 deltakere i hver gruppe. (Beregningene er foretatt av dr philos M Abdelnoor, statistiker ved UUS). Resultatet kan bedømmes i en Chi-square test.

Nullhypotesen er at vitamin C i den vanlig brukte dosen ikke forebygger klinisk, behandlingstrengende urinveisinfeksjon. Dette er en ensidig test: vi undersøker ikke muligheten for at C-vitamin øker faren for UVI. Det er det ingen klinisk mistanke om. Sekundært undersøkes hvorvidt C-vitamin reduserer forekomsten av signifikant bakteriuri, og hvorvidt dette eventuelt kan predikere morbiditet.

4.4. Oppfølging og valg av endepunkt

I valg av oppfølging av pasientene kunne man tenke seg to mulige alternativer. Pasientene kunne tenkes å følges opp og behandles sentralt av oss. Det ville imidlertid være lite hensiktsmessig i og med at vi rekrutterer fra hele landet, både for å få et mest mulig representativt utvalg, men også av hensyn til å få rekruttert nok pasienter til studien.

Den andre muligheten ville være at deltagerne i studien ville følges opp og eventuelt ved behov

behandles av sin primærlege. Dette tenker vi er mer hensiktsmessig både i forhold til geografi, men også det etablerte pasient-lege-forholdet. Primærlegene vil få utsendt et informasjonsskriv der vi kommuniserer hva vi forventer av dem med tanke på UVI-diagnostikk, håndtering av klinisk tilfelle og oppfølging (se vedlegg 1.).

I forhold til hvilket endepunkt vil ønsket for studien hadde vi flere valg. Et mulig valg ville være symptomfritt intervall til symptomatisk UVI. Et annet alternativ kunne være bakteriologisk påvist bakteriuri uavhengig av symptomer. Eller man kunne måle livskvalitet ved hjelp av et spørreskjema eller et Visuelt-analog-skala (VAS) liknende parameter, der pasienter blir bedt om å angi redusert livskvalitet på en skala fra f. eks 0-100.

Vi har imidlertid valgt primærlege-initiert-AB-behandling som endepunkt for hva vi regner som UVI. Grunnen til det er at vi regner dette som det mest praksisnære og -relevante endepunktet. I daglig klinisk praksis er det en lege som vil måtte avgjøre om pasienten skal starte en antibiotikakur. Bakenfor en slik avgjørelse ligger jo at pasienten har symptomer, i og med at han/hun har oppsøkt lege. Et klinisk viktig resultat av studien ville være å påvise om profylakse med C-vitamin reduserer antallet behandlede episoder, og dermed indirekte den personlige byrden og plagene for pasienten og videre den samfunnsmessige økonomiske belastningen ved legebesøket. I tillegg er dette et endepunkt som det er praktisk for oss å følge, i og med at pasienten ved den månedlige pasientoppfølgingen lett kan rapportere (ja/nei) om hun/han har fått antibiotika-behandling av lege for UVI siste måned.

Det må være minst to ukers symptomfritt intervall mellom to antibiotikakurer for at den siste skal regnes som en ny hendelse. Hvis en pasient velger å avslutte behandlingsopplegget før året er gått, bidrar de i materialet med det antall måneder protokollen ble fulgt.

Vi ønsker også å undersøke pasientene for asymptomatisk bakteriuri to ganger i løpet av studietiden. Som signifikant bakteriuri regnes monokultur med $>10^5$ mikrober/ μ l. Hovedgrunnen til at vi ønsker å undersøke for bakteriuri er om det ved analyse av resultatene skulle vise seg at asymptomatisk bakteriuri hadde stor positiv eller negativ predikativ verdi for seinere UVI.

5. Gjennomføring

For å få gjennomført en klinisk forskningsstudie er det en rekke søknader og godkjenninger som må være på plass (se vedlegg for faktiske dokumenter).

5.1 Søknader og godkjenninger

Regional etisk komité

Alle kliniske forsøk må vurderes og godkjennes av en regional etisk komité (REK) før de igangsettes. Det finnes slike komiteer i hver av landets helseregioner, og de er tverrfaglig satt sammen av 9 medlemmer. REK har utarbeidet et skjema som må fylles ut i forbindelse med søknaden. For godkjenning kreves skriftlig samtykke av alle deltakere og de legger stor vekt på hvordan utformingen av informasjon til deltakerne til studien er gjort. Dette for å sikre at hensyn til forsøkpasientene blir satt foran vitenskapelige interesser, men også disse må det være redegjort tilfredsstillende for (se vedlegg 2, 7 og 8).

Statens legemiddelverk

For all medikamentutprøving finnes det også faste retningslinjer. I Norge er det Statens legemiddelverk som skal vurdere og godkjenne alle kliniske utprøvinger av legemidler. For å kunne godkjenne søknaden trenger legemiddelverket følgende dokumenter: et følgebrev med en henvisning til studiens EudraCT-nummer og tittel på studien, søknadsskjema, kopi av e-posten med EudraCT-nummeret, protokollen, pasientinformasjon på norsk, merkningsforslag på norsk, bekreftelse på forsikring, kopi av søknadsskjema til REK og en kort CV til hovedutprøvere ved deltagende sentre som er datert og signert (se vedlegg 2, 5, 6, 7 og 8).

EudraCT er en europeisk database over alle kliniske studier med oppstart fra 1 mai 2004 og fremover³².

Clinical trials-databasen

Studien må også være registrert i en database over kliniske forsøk. Vi har valgt den amerikanske (se ref. <https://register.clinicaltrials.gov> NCT00869427 Vitamin C for Prevention of Urinary Tract Infections in the Spinal Cord Injured GMaanum QA13 03/25/2009 15:12 Released).

Hensikten med denne databasen er at alle forskningsprosjekter som igangsettes, er under gjennomføring og har blitt gjort, er registrert i én database. Da kan andre forskere andre steder (i verden) enkelt finne ut om det allerede pågår prosjekter som ønsker å finne ut det samme som dem. Og slik unngår man dobbeltarbeid.

Personvern

Personvernkonsulten ved Sunnaas HF vurderte studien (vedlegg 3 og 4). Man sender inn et standardisert skjema. Første del omfatter informasjon om søkeren (altså Sunnaas i dette tilfellet), kontaktopplysninger, om det er en multisenterstudie og om legemiddelindustrien eller andre har konsesjon i studien (nei). Andre del omfatter forsøkets tittel og formål ("Formålet er å avklare om behandling med vitamin C i høy dose reduserer tilbakefall av urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadede"). Det er viktig å ha et klart definert formål fordi personopplysninger kun kan brukes til de formål som ble definert i meldingen. Dersom det skal gjøres unntak fra de definerte formålene underveis i studien, må det leveres endringsmelding. Tredje del omfatter behov for konsesjon eller melding, og den avgjørelsen fattes på bakgrunn av omfanget av personopplysninger; er omfanget stort eller svært inngripende kreves konsesjon. Fjerde del er prosjektperiode. Her skal studiens varighet defineres inkludert databearbeiding. Femte del tar for seg behandling av biologisk materiale (ikke tilfelle hos oss). Del seks tar for seg personopplysningene. Her er det viktig å definere populasjonen man ønsker å undersøke ("pasienter"), hva slags opplysninger det er snakk om: ikke sensitive ("navn, adresse, fødselsdato") og sensitive ("helseforhold"), hvordan opplysningene samles inn ("manuelt"); hvordan opplysningene skal lagres, om opplysningene lagres aidentifisert ("aidentifiserte opplysninger lagres kun på Sunnaas forskningsserver. Svarskjemaer, intervjunotater og kodelister lagres fysisk adskilt nedlåst i arkivskap ved Sunnaas med begrenset tilgang."), om opplysningene blir gjort tilgjengelig for andre ("nei, kopier som sendes til Gjesdal ved UUS er anonymiserte, dvs. at de ikke inneholder noen kode eller annet som direkte eller indirekte kan ledes tilbake til deltageren"), eller om de skal koples mot andre registre ("nei"), og når opplysningene slettes ("15 år etter prosjektavslutning"). (Se vedlegg 6.).

5.2 Studiestart og varighet

Studien planlegges å starte primo januar 2009 og vare til alle deltakere har vært inkludert i studien i ett år.

5.3 Studiepersonell

Prosjektdeltakere er:

- Nilüfer Elin Egecioglu, stud.med., Universitetet i Oslo: Studiedesign
- Ketil Slagstad, stud.med., Universitetet i Oslo: Studiedesign
- Jannicke Falch, cand.med., assistentlege Sunnaas sykehus : Rekruttering av pasientene, oppfølging og databearbeiding

- Nils Hjeltnes, dr.med., sjefslege Sunnaas sykehus: Rekruttering av pasientene, oppfølging og databearbeiding
- Knut Gjesdal, dr.med., professor Ullevål universitetssykehus: Studiedesign, databearbeiding

Alle vil delta i publiseringsprosessen.

5.4 Informasjonsinnhenting / Pasientrapportering

Pasientene vil i løpet av studien følges opp månedlig, fortrinnsvis per e-post, eventuelt per telefon. De vil da bli registrert om pasienten har hatt tilfeller av urinveisinfeksjon, hvordan dette i så fall har blitt håndtert av fastlege, og om infeksjonen ble kurert. De vil også bli spurt hvorvidt de har brukt noen annen profylaktisk behandling.

I tillegg bringer pasientene to ganger, etter 3 og 9 måneder, en midtstrøms urin vaskeprøve eller kateterurin i sterilt glass til primærlegen, som dypper Uricultglass ned i og sender prøven til mikrobiologisk laboratorium.

5.5 Datalagring

Dataene vil lagres på server i Sunnaas nettverk, samt på papir.

5.6 Finansiering

Vi søkte om prosjektmidler fra utstyrsleverandøren Astratech, som innvilget 25.000 kr. Disse vil brukes til dekning av uricult, C-vitamin og forsikring.

6. Takk til:

Professor, dr. med. Knut Gjesdal, UUS, for veiledning

Dr. philos. Mikael Abdelnoor, statistiker ved UUS, for statistiske beregninger

LARS/Patetra for omtale av studien

AstraTech for finansiering

7. Referanselitteratur

1. Legehåndboka - cystittdefinisjon. oppdatert: 24.04.2009, sitert: 17.08.2009. Norsk Helseinformatikk AS. (Accessed at <http://legehandboka.no/asp/document.asp?id=2633>)
2. Hovik B. et al. Bakteriologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjon. Konsensusrapport nr. 7. States institutt for folkehelse Oslo; 1994. (Accessed 7, at
3. Landsforeningen for ryggmargsskadde (LARS). oppdatert: 25.05.2009, sitert: 17.08.2009. (Accessed at <http://www.nhf.no/index.asp?id=63183>.)
4. Legehåndboka - ryggmargsskadde. Norsk Helseinformatikk AS. oppdatert: 26.03.2008, sitert: 17.08.2009. Norsk Helseinformatikk AS. (Accessed at <http://www.legehandboka.no/asp/document.asp?id=5544>.)
5. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. [Eradication of urinary tract infection following spinal cord injury](#). Paraplegia 1993;31:645-52.
6. Esclarin De Ruz A, Garcia Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. J Urol 2000;164:1285-9.
7. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. [Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury](#). Arch Phys Med Rehabil 1993;74:691-5.
8. Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. Am J Med 2002;113 Suppl 1A:67S-79S.
9. Cardenas DD, Hoffman JM, Kirshblum S, McKinley W. Etiology and incidence of rehospitalization after traumatic spinal cord injury: a multicenter analysis. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:1757-63.
10. Flottorp S OA, Cooper JG, Hjortdahl P, Sandberg S, Vorland LH. . Retningslinjer for diagnostikk og behandling av akutte vannlatingsplager hos kvinner. Tidsskr Nor Lægeforen 2000;120:1748-53.
11. Hooton TM, Stamm WE. [Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection](#). Infect Dis Clin North Am 1997;11:551-81.
12. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. [Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults](#). Clin Infect Dis 2005;40:643-54.
13. Uptodate - asymptomatisk bakteriuri. Fekete, T, Hooton T M. oppdatert: 15.07.2008, sitert: 18.08.2009. (Accessed at http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=uti_infe/6290&selectedTitle=1~150&source=search_result.)
14. Garcia Leoni ME, Esclarin De Ruz A. Management of urinary tract infection in patients with spinal cord injuries. Clin Microbiol Infect 2003;9:780-5.
15. Hull RA, Rudy DC, Wieser IE, Donovan WH. Virulence factors of Escherichia coli isolates from patients with symptomatic and asymptomatic bacteriuria and neuropathic bladders due to spinal cord and brain injuries. J Clin Microbiol 1998;36:115-7.
16. Bent S NB, Simel DL, et al., Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA 2002;287:2701-10
17. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO. [Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine](#). Nitric Oxide 2001;5:580-6.
18. Carlsson S, Govoni M, Wiklund NP, Weitzberg E, Lundberg JO. [In vitro evaluation of a new treatment for urinary tract infections caused by nitrate-reducing bacteria](#). Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3713-8.
19. Wall I, Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. Urol Int 1990;45:336-41.

20. Castello T, Girona L, Gomez MR, Mena Mur A, Garcia L. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. Spinal Cord 1996;34:592-3.
21. Ochoa-Brust GJ, Fernandez AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernandez B, Vasquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:783-7.
22. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:3704-9.
23. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD001321.
24. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR, Nee M, Yalla SV. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. Spinal Cord 2008;46:622-6.
25. Lee BB, Haran MJ, Hunt LM, et al. Spinal-injured neuropathic bladder antiseptics (SINBA) trial. Spinal Cord 2007;45:542-50.
26. Lee BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD003265.
27. Astratech hjemmesider oppdatert: ukjent, sitert: 17.08.2009. (Accessed at <http://www.astratech.no/Main.aspx/Item/639836/navt/75745/navl/75823/nava/75825>.)
28. Felleskatalogen, Cand. pharm. Bente Cecilie By Jansen, oppdatert: 24.04.2009, sitert: 17.08.2009, <http://felleskatalogen.no/felleskatalogen/show.do?filename=%2Fcontent%2Fpreparat-register%2FN%2F>.
29. Gerster H. No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones. Ann Nutr Metab 1997;41:269-82.
30. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? BMJ 1998;316:201.
31. Altman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? BMJ 1999;318:1209.
32. EudraCT hjemmeside, Europakommisjonen, oppdatert: 15.07.2009, sitert: 17.08.2009, <https://eudract.emea.europa.eu/>

Vedlegg 1. Projektprotokoll

Kan vitamin C forebygge urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde?

Prosjekt-protokoll

Bakgrunn

Ryggmargsskadde (RMS) har som regel mistet kontrollen over urinblæretømmingen, og gjentatte urinveisinfeksjoner er vanlig hos ryggmargsskadde som tømmer blæren med RIK (ren intermitterende kateterisering). Tradisjonelt blir surgjøring av urin med vitamin C brukt for å forebygge infeksjoner, men det er tvil om aktuelle doser virkelig surgjør urinen, og det er ikke dokumentasjon av klinisk effekt. Behandlingen koster ca 2000 kr årlig, og refunderes ikke av trygdesystemet.

Mange bakterier vokser dårligere i sur urin, og man har derfor brukt surgjørende behandling med hippursyre eller med askorbinsyre (C-vitamin) for å forebygge. Eksperimentelt har man vist at *E.coli*, *P aeruginosa* og *S saprophyticus* vokser dårligere i nærvær av C-vitamin^{1,2}.

Det er én klinisk kontrollert studie som viser forebyggende effekt av C-vitamin mot UVI³. Dette er en undersøkelse hos meksikanske gravide, der 100 mg C-vitamin daglig reduserte forekomsten av UVI (definert som bakterievekst i urinen) fra 29 % til 13 %. C-vitaminsdosen som ble brukt, er så lav at det kan tenkes det her dreier seg om substitusjon for vitaminmangel snarere enn farmakologisk behandling.

Prosjektet – kort presentasjon

Formålet er å avklare om behandling med vitamin C i høy dose reduserer tilbakefall av urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde.

Vi vil randomisere 40 RMS-pasienter som har hatt gjentatte urinveisinfeksjoner til enten å bruke vit.C 1 g x 2 daglig eller ingen behandling gjennom ett år, og telle antall kliniske infeksjoner. Urin vil dyrkes to ganger i perioden for å påvise ev. asymptomatisk bakteriuri.

1 [Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO](#). Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide*. 2001;5:580-6.

2 [Carlsson S, Govoni M, Wiklund NP, Weitzberg E, Lundberg JO](#). In vitro evaluation of a new treatment for urinary tract infections caused by nitrate-reducing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3713-8.

3 [Ochoa-Brust GJ, Fernandez AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernandez B, Vasquez C](#). Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:783-7.

Pasientene behandles ved behov hos sine fastleger, og oppfølging av pasientene skjer over telefon, e-post eller brev månedlig. Studien er et samarbeidsprosjekt mellom Sunnaas sykehus og Universitetet i Oslo.

Pasienter: rekruttering, inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier er: frivillige ryggmargsskadde personer som har hatt minst 4 behandlede urinveisinfeksjoner i løpet av de siste 3 år. Begge kjønn kan delta. Hvis graviditet er en mulighet, skal det utelukkes med en Gravitest før studiestart. Under studien skal det benyttes sikker prevensjon (avholdenhet, kondom eller pessar med sæddrepende krem, eller p-pille). Pasienter som står på profylaktisk eller aktuell behandling av urinveisinfeksjon (antibiotika, alternativ behandling) kan ikke inkluderes i studien før etter 4 ukers seponering.

Eksklusjonskriterier: De må ikke bruke forebyggende antibiotisk behandling, heller ikke alternativ behandling (tranebærjuice). Alder <18 år. Pasienten utgår fra studien hvis samtykket trekkes tilbake, hvis vitamin C ikke lenger tåles eller det gis langtids profylakse med antibiotika eller alternativ behandling.

Studien vil bli omtalt i bladet Patetra, organ for Landsforeningen for Ryggmargsskadde (LARS). Interesserte vil da kunne henvende seg og få tilsendt informasjonsskriv og samtykkeerklæring. Det er ingen geografisk begrensning innen Norge ettersom all behandling vil skje hos pasientens egen lege. Potensielt egnete pasienter som er i kontakt med Sunnaas sykehus, vil også bli informert om studien.

Pasientene vil ikke motta godtgjøring for deltakelse i prosjektet, men gruppen som randomiseres til å bruke C-vitamin, vil få refundert denne kostnaden.

Statistiske forhold.

Nullhypotesen er at vitamin C i den vanlig brukte dosen ikke forebygger klinisk, behandlingstrengene urinveisinfeksjon. Sekundært undersøkes hvorvidt vitamin C påvirker forekomsten av signifikant bakteriuri.

Hvis pasientene har hatt fire urinveisinfeksjoner (UVI) i løpet av siste tre år, og vit C gir reduksjon på >30 %, trengs 13 personer i hver gruppe for ev å forkaste null-hypotesen. Det blir da en fare for type I feil på 5 % og en statistisk styrke på 80 %. Grensen vil ligge på maksimum 5 UVI i vit C-gruppen og 17 hos kontrollene). For å ta høyde for frafall underveis, ønskes 20 deltakere i hver gruppe. Beregningene er foretatt av dr philos M Abdelnoor (statistiker ved UUS). Resultatet kan bedømmes i en Chi-square test.

Randomiseringen gjøres ved loddtrekking, stratifisert med hensyn på kjønn. Studien har en singel-blind design ettersom studielegen ikke har kjennskap til om pasienten bruker vitamin C eller ikke.

Gjennomføring

Studien planlegges å starte primo januar 2008 og vare i ett år.

Prosjektdeltakere er

- Nilüfer Elin Egecioglu, stud.med., Universitetet i Oslo
Studiedesign, oppfølging av pasientene, databearbeiding
- Ketil Slagstad, stud.med., Universitetet i Oslo
Studiedesign, oppfølging av pasientene, databearbeiding
- Jannicke Falch, cand.med., assistentlege Sunnaas sykehus
Studiedesign, rekruttering av pasientene
- Nils Hjeltnes, dr.med., sjeflege Sunnaas sykehus
Studiedesign, rekruttering av pasientene, kontaktperson og hovedutprøver.
- Knut Gjesdal, dr.med., professor Ullevål universitetssykehus
Studiedesign, databearbeiding

Alle vil delta i publiseringsprosessen.

Metode

40 pasienter inkluderes i studien, og fordeles etter stratifisering for kjønn, ved loddtrekking til to grupper. En behandlingsgruppe bruker vit C 1 g to ganger daglig, kontrollgruppen bruker ikke vitamin C. Preparatvalget er Vitamin C brusetablett 1 g fra AstraZeneca. Vitamin C 1 g x 2 er den vanligst brukte dosering, og velges derfor. Med 750 mg x2 kunne noen ev innvende, hvis vitaminet var uten effekt, at dosen var for lav.”

Pasientene følges opp månedlig per brev, tlf eller e-post, og vi registrerer ev urinveisinfeksjoner som er blitt behandlet med antibiotika. Etter 3 og 9 måneder dyrkes urin med Uricult for å avdekke ev. asymptomatisk bakteriuri.

Som urinveisinfeksjon regnes episoder hvor lege har forskrevet antibiotika mot UVI. Det må være minst to ukers symptomfritt intervall mellom to antibiotikakurer for at den siste skal regnes som en ny hendelse. Hvis en pasient velger å avslutte behandlingsopplegget før året er gått, bidrar de i materialet med det antall måneder protokollen ble fulgt.

Pasientene bringer to ganger, etter 3 og 9 måneder, en midtstrøms urin vaskeprøve eller kateterurin i sterilt glass til primærlegen, som dypper Uricultglass nedi og sender prøven til

mikrobiologisk laboratorium. Som signifikant bakteriuri regnes monokultur med >100 000 mikrober/ μ l.

Ev uønskede medisinske hendelser vil bli rapportert til Legemiddelverket og REK etter gjeldende retningslinjer.

Data lagres på Sunnaas' forskningsdata-server, aidentifiserte ved hjelp av nummer koplet til en navneliste som lagres atskilt og nedlåst. Særskilt pasientfortegnelse, pasientskjemaer (CRF) og randomiseringsdata oppbevares i papirformat i låst skap til de er lagret på serveren. Alle pasientdata i forbindelse med studien vil lagres elektronisk i minst 15 år etter at sluttrapporten foreligger, således lister/logg over alle pasienter som melder sin interesse for deltakelse, hvilke som blir inkludert i studien og hvilken gruppe den enkelte pasient i tilfelle randomiseres til, samt resultatene av oppfølgingen.

Pasientene kan ved behov under studien, kontakte den medisinsk ansvarlige for studien, sjeflege Nils Hjeltnes, tlf 6496 9000, alternativt vakthavende lege Sunnaas HF, samme nr.

Etiske forhold

De fleste av pasientene som det er aktuelt å rekruttere, bruker i dag C-vitamin. Vår antakelse er at de neppe kan tape mye på å delta i studien selv om de kommer i gruppen som ikke får C-vitamin. Infeksjoner er besværlige, men ikke farlige. Skulle infeksjonsbildet forverres, må vi akseptere at enkelte pasienter i vit C-gruppen vil ønske å seponere, og tilsvarende kan kontrollgruppens pasienter ønske å gå ut av studien for å kunne bruke C-vitamin igjen.

Vitamin C er et godkjent legemiddel som er i vanlig klinisk bruk på indikasjonen forebygging av urinveisinfeksjon. Det er så langt vites, ikke beskrevet alvorlige bivirkninger av medisinen i den aktuelle dosen.

Sunnaas-legene i prosjektgruppen kan være behandlende lege for enkelte pasienter i forbindelse med kontrollopphold eller polikliniske kontroller, men det vil være den enkeltes primærlege som er den medisinske hovedkontakt også i forsøksperioden.

Pasientene får ingen godtgjøring for å delta i studien. Ingen legemiddelfirma er involvert i prosjektet. Vi har en beskjedne økonomisk støtte til prosjektet fra utstyrsleverandøren AstraTech, for dekning av C-vitamin og Uricult. Utprøverne har ingen økonomisk godtgjøring for prosjektarbeidet.

Klinisk og vitenskapelig betydning

Ideelt sett burde effekten undersøkes med en placebo-kontrollert dobbelt-blind randomisert

studie. Ingen av de kommersielle produsentene av C-vitamin var imidlertid villige til å levere tabletter og placebo. Fordi produksjon av placebotabletter da blir ekstremt kostbar (ca 200.000 kr), velges en randomisert singel-blind studie uten placebo. En ev placebogevinst ved vit C vil være i favør av aktiv medisinerings. Hvis vi på tross av dette finner at behandlingen ikke er virksom, er det sannsynligvis korrekt.

Den kliniske verdien av studien er vesentlig større enn den vitenskapelige. UVI utgjør et stort problem for denne pasientgruppen. Enhver uvirksom behandling bør avvikles, også for å holde skolemedisinens rennomé oppe. Det er videre viktig å spare de par tusen ryggmargsskadde som i dag selv betaler mellom 1000-2000 kr årlig, for unødvendige utlegg. Samlet handler det om 2-4 millioner kr årlig. Endelig er det viktig å sette fokus på forebyggende tiltak mot tilbakevendende urinveisinfeksjoner. Rett nok er de ryggmargsskadde en spesiell, ikke så stor gruppe, men funnene her kan få konsekvenser for tilsvarende studier hos andre pasientgrupper og ev også andre forebyggende konsepter.

Publiseringsplan

Arbeidet planlegges publisert i internasjonalt tidsskrift med fagfelleevaluering.

Godkjenninger

Forskningsutvalget Sunnaas HF

Personvernkonsulenten.

Regional komite for medisinsk forskningsetikk (REK) [Øst-Norge](#)

Statens legemiddelverk

Registrering: EudraCT

Registrering: <http://prinfo.clinicaltrials.gov/>

Nils Hjeltnes

Sjeflege dr med, Sunnaas sykehus

Prosjektleder

Knut Gjesdal

Professor, med.klinikk

Ullevål Universitetssykehus

Vedlegg 2. Infoskriv lege

Bakgrunn

Gjentatte urinveisinfeksjoner er vanlig hos ryggmargsskadde som bruker RIK (ren intermitterende kateterisering). I den forbindelse er det mange leger som anbefaler et daglig inntak av C-vitamin for surgjøring av urinen. Man tenker seg at det vil forebygge nye tilfeller av urinveisinfeksjon. Det er imidlertid tvil om de doser som anbefales faktisk surgjør urinen, og man mangler dokumentasjon av effekt i forhold til å forhindre infeksjoner. Behandlingen koster ca 2000 kr årlig, og må betales av egen lomme, uten refusjon fra trygden.

Hensikt

Vi ønsker å undersøke om et daglig inntak av 1000mg x 2 C-vitamin virkelig reduserer antallet urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde. Det vil være av stor betydning å få klarhet i dette spørsmålet av flere grunner:

1. Urinveisinfeksjoner kan være et stort og plagsomt problem for ryggmargsskadde, og det er viktig å finne fram til tiltak som faktisk hjelper.
2. Om C-vitamin ikke har en reduserende effekt på antall urinveisinfeksjoner er det en utgiftspost mange kunne vært spart for.
3. Urinveisinfeksjoner er en vanlig infeksjon i den kvinnelige delen av befolkningen, og noen er plaget av gjentatte infeksjoner. Disse vil også ha nytte av forebyggende tiltak.

Gjennomføring

40 personer med ryggmargsskade – både med paraplegi og tetraplegi – vil inkluderes i studien. Halvparten vil randomiseres til et daglig tilskudd av 1000mg x 2 C-vitamin, mens den andre gruppen ikke skal få noe tilskudd. Det lar seg ikke gjøre å gjennomføre studien placebo-kontrollert dobbelt-blindt randomisert av hensyn til kostnader. Studien vil derfor være åpen uten bruk av placebo. Prosjektstart vil være 1. januar 2008, og studien vil pågå et år.

Vi vil stå for alle kostnader i studien. Utlegg for pasienten kan bli aktuelt, men disse vil bli refundert.

Vi vil i løpet av året studien pågår ha månedlig kontakt med deltakerne i studien. Kontakten vil foregå fortrinnsvis per e-post, eventuelt telefon for dem som ikke har dette tilgjengelig. Da vil vi registrere om pasienten har hatt tilfeller av urinveisinfeksjon, hvordan dette i så fall har blitt håndtert av fastlege, og om infeksjonen er kurert.

Vedlegg 3. Infoskriv pasient

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

”Kan vitamin C forebygge urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde?”

Dette er et spørsmål til deg som har ryggmargsskade, om å delta i en forskningsstudie for å finne ut om C-vitamin forebygger urinveisinfeksjoner. Gjentatte urinveisinfeksjoner er vanlig hos ryggmargsskadde, og mange leger anbefaler daglig bruk av C-vitamin for å forebygge nye tilfeller. Det er imidlertid usikkert om behandlingen hjelper, og derfor dekker ikke Rikstrykdeverket medisintilgiftene. Ansvarlig for studien er Sunnas sykehus HF. Den gjennomføres i samarbeid med Ullevål universitetssykehus HF.

Hva innebærer studien?

Hvem kan være med i studien? Du kan delta hvis du har ryggmargsskade, er over 18 år og har vært behandlet for urinveisinfeksjon minst fire ganger i løpet av de tre siste årene. Pasienter som står på profylaktisk eller aktuell behandling av urinveisinfeksjon (antibiotika, alternativ behandling) kan ikke inkluderes i studien før etter 4 ukers seponering. Du må være villig til ikke å bruke tranebærjuice eller tabletter som surgjør urinen i forsøksperioden. Hvis graviditet er en mulighet, bør det utelukkes med en Gravitest før studiestart. Under studien bør det benyttes sikker prevensjon (avholdenhet, kondom eller pessar med sæddrepende krem, eller p-pille.

Hvordan gjennomføres studien? Studien varer i ett år. Deltakerne må underskrive samtykkeerklæring og fylle ut et enkelt skjema med helseopplysninger. Ved loddtrekking bestemmes hvem som skal og hvem som ikke skal bruke C-vitamin morgen og kveld. To ganger i løpet av året må en urinprøve leveres hos fastlegen, for bakteriologisk undersøkelse. Ved eventuell urinveisinfeksjon skal en undersøkes og behandles av egen lege på vanlig måte. Vi vil i løpet av det året studien pågår, ha månedlig kontakt med deltakerne, fortrinnsvis per e-post, eventuelt telefon. Da vil vi registrere om du har hatt tilfeller av urinveisinfeksjon, hvordan dette i så fall har blitt håndtert av legen din, og om du nå er kvitt infeksjonen.

Mulige fordeler og ulemper ved å delta. Gruppen som bruker C-vitamin, får gratis medisin. Hvis C-vitamin ikke hjelper, har gruppen uten medisin spart seg for et års nytteløs behandling. C-vitamin er en reseptfri medisin som meget sjelden gir bivirkninger ved normale doser.

Hva skjer med informasjonen om deg?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn, fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennelige opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten, og som kan finne tilbake til deg. Navnelisten slettes senest 31.12.2025, men lenger oppbevaring kan bli nødvendig grunnet krav fra legemiddelmyndighetene. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du har spørsmål til studien eller senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte dr Jannicke Falch, Sunnaas sykehus, tlf 6696 9000.

Mer viktig informasjon om studien finnes på side 2 – *Detaljer om hva studien innebærer.*

Mer viktig informasjon om personvern og dine rettigheter finnes lenger ned i informasjonen – *Detaljer om personvern og dine rettigheter.*

Dersom du ønsker å delta i studien, signerer du på den siste siden.

Detaljer om hva studien innebærer

Hvem kan være med i studien? Du kan delta hvis du har ryggmargsskade, er over 18 år og har vært behandlet for urinveisinfeksjon minst fire ganger i løpet av de tre siste årene. Du må være villig til ikke å bruke tranebærjuice eller tabletter som surgjør urinen i forsøksperioden. Hvis du trenger langtidsbehandling med antibiotika, kan du ikke delta, og heller ikke hvis du har eller har påvist blærestein eller er gravid.

Bakgrunn. Gjentatte urinveisinfeksjoner er vanlig hos ryggmargsskadde, og mange leger anbefaler daglig bruk av C-vitamin for å forebygge nye tilfeller. Det er imidlertid usikkert om behandlingen hjelper, og derfor dekker ikke Rikstrykdeverket medisnutgiftene. Vi ønsker å undersøke om C-vitamin virkelig reduserer antallet urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde.

Hvordan gjennomføres studien?

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du velger å ikke delta, trenger du ikke å oppgi grunn, og dette får ingen behandlingsmessige konsekvenser for deg nå eller i fremtiden. 40 personer med ryggmargsskade vil delta i ett år fra april 2008. De må underskrive samtykkeerklæring og fylle ut et enkelt skjema med helseopplysninger. Ved loddtrekking bestemmes hvem som skal og hvem som ikke skal bruke C-vitamin morgen og kveld. Deltakerne kjøper selv Nycomed C-vitamin brusetablett 1g, og utgiftene til ett års bruk vil bli refundert når medisineske og kvittering sendes inn. To ganger i løpet av året må en urinprøve leveres hos fastlegen for bakteriologisk undersøkelse. Typiske symptomer på urinveisinfeksjon er svie ved vannlating og hyppig vannlating. Hvis dette skjer, skal en undersøkes og behandles av egen lege på vanlig måte. Vi vil i løpet av det året studien pågår, ha månedlig kontakt med deltakerne, fortrinnsvis per e-post, eventuelt telefon. Da vil vi registrere om du har hatt tilfeller av urinveisinfeksjon, hvordan dette i så fall har blitt håndtert av legen din, og om du nå er kvitt infeksjonen.

C-vitamin er en reseptfri medisin som meget sjelden gir bivirkninger ved normale doser. Store doser (4-12 g) kan gi diaré og steindannelse i urinveiene. Brusetablettene inneholder 214 mg natrium, som kan ha betydning for personer som går på saltfattig diett. C-vitamin kan brukes ved amming og under graviditet (men gravide egner seg ikke som forsøkspersoner).

Deltakerne vil bli informert om resultatet av studien.

Detaljer om personvern og dine rettigheter

Regional komité for medisinsk forskningsetikk for Sør/Øst-Norge og Statens legemiddelverk har vurdert prosjektet, og har ingen innvendinger mot at det gjennomføres.

Representanter fra Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utlevert studieopplysninger og gis innsyn i relevante deler av din journal.. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn, har taushetsplikt.

Sunnaas sykehus HF ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig

Vi vil kun registrere dine egne opplysninger om ryggmargsskaden, dine opplysninger om urinveisinfeksjon samt dyrkningsresultat av urinprøvene som hentes fra din pasientjournal.

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. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger.. Fordi dette er legemiddelutprøving kan du ifølge norsk og internasjonal lov (av sikkerhetsgrunner) ikke få slettet innsamlede opplysninger eller materiale, men ingen flere opplysninger om deg vil bli registrert. Prosjektansvarlig og andre medarbeidere har ingen økonomisk vinning knyttet til prosjektet. Deltakerne får dekket sine utgifter til kjøp av C-vitamintabletter i forsøksperioden. Her, som i alle forsøk med legemidler, er forsøkspersonene forsikret mot ev. studierelaterte skader. Deltakerne kan ved behov under studien, kontakte den medisinsk ansvarlige for studien, sjeflege Nils Hjeltnes, tlf 6496 9000, alternativt vakthavende lege Sunnaas HF, samme nr.

Nils Hjeltnes

Knut Gjesdal

Sjeflege Sunnaas sykehus

Professor Ullevål universitetssykehus

SAMTYKKE - PROSJEKTDELTAKER

for prosjektet

”Kan vitamin C forebygge urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde?”

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

OPPLYSNINGSSKJEMA

”Kan vitamin C forebygge urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde?”

Navn: Fødselsdato:

Adresse:

Telefon:

Mobil:

E-post:

Skadetidspunkt:

Skade: Tetraplegi Paraplegi

Fastlege:

Adresse:

Telefon:

E-post:

Antall UVI siste 3 år:

1-3 4-6 7-10 >10

Hvordan tømmer du blæren:

Kateter Uridom Banke Ingen hjelpemidler

Kontaktmåte:

E-post Telefon Brev

Vedlegg 4. Søknad personvern Sunnaas

- Sunnaas sykehus HF -

Meldeskjema for forsknings-, kvalitetsstudier og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger som er melde- eller konsesjonspliktig i henhold til helseregisterloven og personopplysningsloven med forskrifter

Utfylt skjema sendes elektronisk til sykehusets personvernombud: heidi.thorstensen@ulleva.no eller rådgiver helge.grimnes@ulleva.no. Spørsmål ifbm. utfylling av skjemaet kan sendes til de samme personene

I INFORMASJON OM SØKEREN				
A. BEHANDLINGSANSVARLIG VIRKSOMHET				
Sunnaas sykehus HF				Organisasjonsnummer
				8 8 3 9 7 1 7 5 2
Postadresse	Postnr.	Sted	Land Norge	
Bjørnemyrveien 11	1450	Nesoddtangen		
Telefonnummer	Telefaksnummer	E-postadresse/hjemmeside		
66 96 90 00	66 91 25 76	firmapost@sunnaas.no/ www.sunnaas.no		
B. DIVISJON/AVDELING VED SUNNAAS HVOR PROSJEKTET GJENNFØRES				
Ryggmargsskade-enheten				
C. DAGLIG ANSVAR FOR OPPFYLLELSE AV DEN BEHANDLINGSANSVARLIGES PLIKTER ER ADMINISTRERENDE DIREKTØR				
D. PROSJEKTETS KONTAKTPERSON (må være ansatt ved SUNNAAS)				
Navn og stilling ved SUNNAAS Nils Hjeltnes, sjeflege				
Telefonnummer 6696 9000.		E-postadresse Nils.Hjeltnes@sunnaas.no		
E. MULTISENTERSTUDIE ¹				
Er prosjektet en multisenterstudie? <input checked="" type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja Dersom ja, angi øvrige virksomheter som deltar.				
Samarbeidsprosjekt Sunnaas sykehus og Universitetet i Oslo				
Skal noen av disse også ha kopi av elektronisk database/informasjon som etableres i prosjektet? X <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja				
F. LEGEMIDDELFIRMA ELLER ANNEN VIRKSOMHET HAR KONSESJON FOR PROSJEKTET				
Er prosjektet organisert fra et legemiddelfirma eller annen virksomhet som allerede har konsesjon?				
<input checked="" type="checkbox"/> Nei				
<input type="checkbox"/> Ja Dersom ja, angi virksomhetens navn. (Kopi av konsesjonen skal sendes SUNNAAS' personvernombud, og prosjektet skal meldes personvernombudet som meldepliktig prosjekt, dvs skjemaet fylles ut med unntak av punktene 8.4, 8.5, 9 og 10.)				

¹ For å merke av i boksene, dobbeltklikkes det på venstre museknapp med markøren på boksen som skal avkrysses. I dialogboksen som kommer frem, velges "aktivert". Ved å gjenta prosessen og klikke på "deaktivert" fjernes krysset

Skal den eksterne også ha kodelisten/navnelisten over deltakere inkludert fra SUNNAAS? <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja	
Dekker denne meldingen utlevering av opplysninger fra SUNNAAS til firma/virksomhet som har konsesjon? <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja	
2 PROSJEKTETS NAVN/TITTEL	
”Kan vitamin C forebygge urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde?”	
3 BESKRIV FORMÅLET MED BEHANDLINGEN/PROSJEKTET²	
Formålet er å avklare om behandling med vitamin C i høy dose reduserer tilbakefall av urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde.	
4 BEHOV FOR KONSESJON ELLER MELDING	
4.1 Meldepliktige prosjekter – Siden SUNNAAS har internt personvernombud, vil de fleste studier være meldepliktige	
Eit av de tre hovedpunktene må være oppfylt for at studien skal være meldepliktig:	
<ul style="list-style-type: none"> - Prosjektet er omfattet av personopplysningsforskriften § 7-27. (Punkt a under må være oppfylt, samt enten b eller c) <ul style="list-style-type: none"> a) Tilrådd av personvernombud, og REK for prosjekter med medisinsk eller helsefaglig forskning. b) Ikke stort omfang, men lang varighet og identifiserbart, eller c) store datasett og tilfredsstillende avidentifisert eller pseudonymisert. - Prosjektet/behandlingen har hjemmel i lov utføres i regi av organ i stat eller kommune (eks. kvalitetssikring etter helsepersonellovens § 26) – se personopplysningsloven § 33, fjerde ledd. - Prosjektet er regulert i forskrift som spesielt angir at det er unntatt fra konsesjonsplikt eller underlag meldeplikt (f.eks. de sentrale 	

² Behovet for konsesjon/melding er knyttet opp til hvilket formål man har med behandlingen av personopplysningene. SUNNAAS' journalsystemet er i sin helhet meldt, og har lovhjemlet formål. Når informasjon i journalsystemet skal benyttes til andre formål, kommer behovet for konsesjon, alternativt ny melding, opp, og man må angi formålet med den nye bruken/behandlingen av personopplysningene. Formulering av formålet er derfor viktig. Tilsvarende gjelder for annen innsamling og behandling av pasient-/personopplysninger. Formålet må samsvare med det som beskrives i samtykket fra hver enkelt person som deltar i studien.

SUNNAAS' meldeskjema for melde- og konsesjonspliktige databehandlinger

helseregisterforskriftene)	
4.1.1 Avklaringspunkter¹:	
<input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/> Ja Respondenten eller verge samtykker i alle deler av undersøkelsen (formål og varighet på oppbevaring av personopplysningene)	
<input checked="" type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja Det benyttes kobling mot andre personregistre, eks fødselsregister, kreftregister, dødsårsaksregister eller tilsvarende	
<input checked="" type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja Studien inkluderer et stort omfang av personer og/eller data – dvs mer enn 5000 og/eller opplysninger av svært inngripende karakter	
Angi totalt inkluderte	<input type="text" value="40"/>
Angi hvilke type opplysninger som vurderes til å være av svært inngripende karakter	
<input type="text"/>	
Oppgi i feltet under tidspunkt for når studien avsluttes og personopplysningene slettes eller anonymiseres (kodelisten slettes). Dersom det er vanskelig å angi tidspunkt, skriv i feltet under en tekstforklaring sammen med antatt tidspunkt.	
<input type="text" value="2025 (inkl. 15 år som følge av krav fra SLV)"/>	
NB! Husk på å inkludere tid for innsamling, bearbeiding og publisering ved angivelse av tidspunkt.	
Det innsamlede materiale skal ved angitt tidspunkt slettes eller anonymiseres (kun et av alternativene anonymisering eller sletting skal avkrysses)	
<input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/> Ja anonymiseres, forklar hvordan Legges i databasen med kodenummer. Navnelisten oppbevares separat, nedlåst	
<input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/> Ja slettes ved prosjektavslutning, <input type="text" value="senest 2025 slettes kodelisten"/>	
<input checked="" type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja Personopplysninger, inkludert aidentifiserte/kodede, lagres kun på papir.	
ELLER	
4.1.2 Intern kvalitetsoppfølging	
<input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/> Ja Oppfyller Helsepersonelloven § 26	
Opplysningene må være slettet eller anonymisert før eventuell publisering av resultater.	
Krever ikke samtykke, ref punkt 8, Personopplysningsloven § 33 4. ledd gir unntak for konsesjon men krever melding.	
Pasienter som har reservert seg mot slik bruk av opplysningene, skal respekteres.	
ELLER	
4.1.3 Annet som hjemler melding, angi årsak/hjemmel	
<input type="text"/>	
Dersom meldepliktig studie, besvares ikke punktene 9 og 10.	
4.2 Konsesjonspliktig prosjekt	
Dette punktet benyttes av sykehusets personvernombud dersom studien er konsesjonspliktig	
<input type="checkbox"/> Ja - Prosjektet tilfredsstillere ikke forutsetninger for melding (se punktene under 4.1) og må ha konsesjon	
5 PROSJEKTPERIODE	
Ny melding, angi dato	Oppdatert melding (forutsetter samme formål som forrige melding), angi dato
SVAR: Oktober 2007	SVAR:

¹ For å merke av i boksene, dobbeltklikkes det på venstre museknapp med markøren på boksen som skal avkrysses. I dialogboksen som kommer frem, velges "aktivert". Ved å gjenta prosessen og klikke på "deaktivert" fjernes krysset

Angi dato for prosjektavslutning. NB! Må inkludere innsamling, analyse/vurdering, artikkelskriving/konklusjon og eventuelt tid for oppbevaring etter ferdigstilling. Dette gir dato for sletting/anonymisering av personopplysningene.

SVAR: 2025

Eventuelle tilleggskommentarer:

6 HUMANT, BIOLOGISK MATERIALE

Medfører prosjektet bruk av humant, biologisk materiale, som tas kun for denne studien, dvs ikke i diagnostisk eller behandlingsmessig hensikt?

Nei

Ja - Forskningsprosjekt vil da alltid måtte etablere biobank
(Kvalitetssikringsprosjekt, ref HPL § 26 vil benytte diagnostisk/behandlingsmessig biobank og trenger ikke melde forskningsbiobank.)

7 DETALJER OM PROSJEKTETS INFORMASJONSBEHANDLING

7.1 Behandlingen skal omfatte typer personopplysninger:

7.1.1 Ikke-sensitive personopplysninger

Identifikasjonsopplysninger

Navn, adresse, fødselsdato
 Fødselsnummer (11 siffer)
 Fingeravtrykk, iris
 Annet

Atferdsopplysninger

Loggføring av adferd, berunder tidspunkt og sted for handlinger
 Preferanser (ønsker, behov o.l.)
 Annet

Opplysninger om tredjepersoner

Navn, adresse, fødselsdato
 Fødselsnummer (11 siffer)
 Annet

Fjernsynsovervåkning og lydopptak (sett eventuelt flere kryss)

Fjernsynsovervåkning
 Billedopptak
 Lydopptak

7.1.2 Sensitive personopplysninger, jf. pol. § 2 nr. 8

Behandlingen omfatter opplysninger om

rasemessig eller etnisk bakgrunn, eller politisk, filosofisk eller religiøs oppfatning
 at en person har vært mistenkt, siktet, tiltalt eller dømt for en straffbar handling
 helseforhold
 seksuelle forhold
 medlemskap i fagforeninger.

Ved konsesjonsøknad, presiser nærmere: (eventuelt i eget vedlegg)

Behandling av sensitive personopplysninger:

X skjer helt eller delvis med elektroniske hjelpemidler
 som kun inngår eller skal inngå i et manuelt personregister

7.2 Behandlingen omfatter opplysninger om (beskriv også eventuell kontrollgruppe)

<input type="checkbox"/> Ansatte i egen virksomhet	<input type="checkbox"/> Elever/studenter/barnehagebarn	<input checked="" type="checkbox"/> Pasienter	<input type="checkbox"/> Tilfeldig utvalgte
<input type="checkbox"/> Adgangskontrollerte	<input type="checkbox"/> Medlemmer	<input type="checkbox"/> Kunder/klienter/brukere	<input type="checkbox"/> Seleksjonsutvalg
<input type="checkbox"/> Annet: (skriv inn i feltet nedenfor)			

Angi størrelsesorden på utvalget

Inkluderer utvalget personer med begrenset samtykkekompetanse, eks mindreårige, demente, annet, Nei Ja Dersom ja, forklar

7.3 Hvordan samles personopplysningene inn?	
<input checked="" type="checkbox"/> Manuelt	<input checked="" type="checkbox"/> Annet: (skriv inn i feltet nedenfor)
<input type="checkbox"/> Elektronisk (bilde og tekst)	Egenerklæring og intervju
<input type="checkbox"/> Videoopptak	
<input type="checkbox"/> Lydopptak	
7.4 Personopplysningene innhentes fra	
<input checked="" type="checkbox"/> Fra den registrerte selv	
<input checked="" type="checkbox"/> Annet: (skriv inn i feltet nedenfor)	Journal
7.5 Hvordan skal opplysningene brukes?	
<input checked="" type="checkbox"/> Registreres	
<input checked="" type="checkbox"/> Lagres	
<input type="checkbox"/> Sammenstilles, med hva (eksterne registre eller interne konsesjonsbelagte registre):	
<input type="checkbox"/> Utleveres, til hvem: Ingen	
<input type="checkbox"/> Annet: (skriv inn i feltet)	

7.6 Lagring og behandling av opplysninger – utstyret som benyttes, skal alltid eies av SUNNAAS dersom ikke annet er oppgitt

<input checked="" type="checkbox"/> Elektronisk – På server i SUNNAASs nettverk Angi navn på server, Dersom SUNNAAS – forskningsserver benyttes, er risiko-håndtering og sikkerhet beskrevet i SUNNAAS standard vedlegg 2 og 3, – henvis til dem.	<p>Aidentifiserte (kodede) data lagres kun på Sunnaas' forskningsserver. Kopier som sendes til Gjesdal ved UUS, er anonymiserte, dvs. at de ikke inneholder noen kode eller annet som direkte eller indirekte kan ledes tilbake til deltageren.</p>
<input type="checkbox"/> Elektronisk – På frittstående PC eiet av SUNNAAS (dvs ingen tilknytning til andre PC-er eller nettverk, interne eller eksterne) Forklar hvordan PC er sikret	
<input checked="" type="checkbox"/> Papir – Forklar hvordan dette sikres mot uvedkommende	<p>Svarskjemaer, intervjunotater og kodeliste lagres fysisk adskilt. Nedlåst i arkivskap ved Sunnaas med begrenset tilgang</p>
<input type="checkbox"/> Video, tape eller annet opptak Beskriv hva og hvordan dette er sikret mot uvedkommende og om personen kan identifiseres	
<input type="checkbox"/> Annet, angis i feltet	

7.7 Hvordan gjenfinnes opplysningene? Bruk av direkte identifisering som personnummer og navn skal søkes å unngå, se sykehusets instruks i den kliniske håndboken

Opplysningene lagres med navn, personnummer eller annet som entydig angir det enkelte individ Nei Ja

Opplysningene lagres aidentifisert Nei Ja
 Hvordan er krysslister/kodelister beskyttet/lagret (skriv inn i feltet under)

Pasientdata er lagret på Sunnaas forskningsserver med kodenummer som identifikasjon. En protokoll innelåst kopler pasientnavn og kodenummer. ~~Papirbasert~~ liste som lagres fysisk ~~adskilt~~ fra det øvrige materialet, nedlåst ved Sunnaas.

7.8 Blir personopplysningene gjort tilgjengelige/utlevert til andre

<input checked="" type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Ja, oppgi mottakers navn og adresse, samt hvilken rolle mottaker har i prosjektet. (Videre utfylling i punkt 7.8 skal bare gjøres dersom dette er besvart med JA.) Kryss av dersom opplysningene overføres til utlandet? <input type="checkbox"/> Ja	
---	--

Hva blir overført?

Informasjon med navn, personnummer eller annet som entydig angir det enkelte individ? Nei Ja

Aidentifisert informasjon? Nei Ja (Forklar i feltet under hvordan kryssreferanseliste beskyttes dersom dette ikke er likt som i pkt 7.7)

Anonymisert informasjon? Nei Ja

Annet? (Forklares i feltet under, eksempelvis hvordan opptak håndteres.)

Hvordan oversendes informasjonen?

Overført til diskett eller tilsvarende og sendt i vanlig postgang? Nei Ja

Sendt over eksterne linjer? Nei Ja

Hvordan er det sikret mot uautorisert avlytting? (Forklares i feltet under)

Annet? (Forklares i feltet under)

Er det inngått avtale med mottaker, slik at personvernet er sikret ved oversendt informasjon? Nei Ja

7.9 Annen årsak til overføring i eksternt datanett

Overføres opplysningene i eksternt datanett ut over det som er spurt om i 7.8? Nei Ja Dersom ja, forklar

8 RETTSLIG GRUNNLAG FOR BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGENE			
Som hovedregel skal informert samtykke innhentes. Dersom personens helse eller annen tilstand umuliggjør dette, kan det likevel søkes konsesjon. Det må da utdypes <ul style="list-style-type: none"> • hvordan ulempen for den enkelte og personvernet alternativt håndteres • hvilke samfunnsmessig interesse gjennomføring av prosjektet innebærer 			
8.1 Behandling av personopplysninger i henhold til personopplysningsloven § 8 (Gjelder ikke-sensitive personopplysninger)	8.2 Behandling av personopplysninger i henhold til personopplysningsloven § 9 (Gjelder sensitive personopplysninger)		
<input checked="" type="checkbox"/> med den registrertes samtykke <input type="checkbox"/> ved at det er fastsatt i lov at det er adgang til slik behandling <input type="checkbox"/> for å oppfylle en avtale med den registrerte, eller utføre gjøremål etter den registrertes ønske for en slik avtale skal inngås <input type="checkbox"/> for at den behandlingsansvarlige skal kunne oppfylle en rettslig forpliktelse <input type="checkbox"/> for å utføre en oppgave av allmenn interesse <input type="checkbox"/> for å utøve offentlig myndighet <input type="checkbox"/> for at den behandlingsansvarlige eller tredjepersoner som opplysningene utleveres til kan vareta en berettiget interesse, og hensynet til den registrertes personvern ikke overstiger denne interessen	<input checked="" type="checkbox"/> med den registrertes samtykke <input type="checkbox"/> når det er fastsatt i lov at det er adgang til slik behandling <input type="checkbox"/> når behandlingen er nødvendig for å beskytte en persons vitale interesser, og den registrerte ikke er i stand til å samtykke <input type="checkbox"/> når det utelukkende behandles opplysninger som den registrerte selv frivillig har gjort alminnelig kjent <input type="checkbox"/> når behandlingen er nødvendig for å fastsette, gjøre gjeldende eller forsvare et rettskrav <input type="checkbox"/> når behandlingen er nødvendig for at den behandlingsansvarlige kan gjennomføre sine arbeidsrettslige plikter eller rettigheter <input type="checkbox"/> når behandlingen er nødvendig for forebyggende sykdomsbehandling, medisinsk diagnose, sykepleie eller pasientbehandling eller for forvaltning av helsetjenester, og opplysningene behandles av helsepersonell med taushetsplikt <input type="checkbox"/> når behandlingen er nødvendig for historiske, statistiske eller vitenskapelige formål, og samfunnets interesse i at behandlingen finner sted klart overstiger ulempene den kan medføre for den enkelte <input type="checkbox"/> i henhold til personopplysningsloven § 9 annet ledd		
8.3 Hvordan skal informasjonsplikten i POL §§ 19 og 20 oppfylles? Se sykehusets instruks for krav til innhold			
Når opplysninger samles inn fra den registrerte	<input type="checkbox"/> Muntlig	<input checked="" type="checkbox"/> Skriftlig	Legg ved kopi av dokumentasjonen
Når opplysninger samles inn fra andre enn den registrerte	<input type="checkbox"/> Muntlig	<input type="checkbox"/> Skriftlig	
8.4 Annet grunnlag for behandlingen?			
Forklar, for eksempel HPL § 26, se punkt 4.1.2:			
8.5 Andre tillatelser			
Fremleggingsplikt for REK	Nei <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/>		
Dispensasjon fra taushetsplikten	Nei <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Hvis ja, legg ved/ettersend dispensasjonen	
Andre tillatelser, forklar og legg ved/ettersend			
Statens legemiddelverk			

9 OPPFYLLELSE AV ENKELTE BESTEMMELSER I PERSONOPPLYSNINGSLOVEN	
9.1	Hvordan skal det sikres at opplysningene er tilstrekkelige og relevante i forhold til formålet med behandlingen? Legg ved en beskrivelse av rutinen.
9.2	Hvordan skal det sikres at opplysningene er korrekte og oppdaterte i forhold til formålet med behandlingen. Legg ved en beskrivelse av rutinen.
9.3	Hvordan skal det sikres at opplysningene slettes når formålet er oppfylt? Legg ved en beskrivelse av sletterutinen.
9.4	Hvor lenge må opplysningene være identifiserbare, angis med måned og år: <input type="text"/> Til tiden for prosjektet må det inkluderes tiden det tar å gjennomføre innsamling av opplysninger, bearbeiding av opplysningene, konkludering, utforming av eventuelle artikler og eventuelle krav om oppbevaring etter publisering.
9.5	Er det meningen at opplysningene skal oppbevares etter at formålet er oppfylt, dvs etter tid angitt i punkt 9.4? Nei <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Hvis ja; angi grunnlag:
	<input type="checkbox"/> i medhold av arkivloven
	<input type="checkbox"/> annen lovgivning, hvilken lovhjemmel: <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> historiske eller statistiske formål
	<input type="checkbox"/> vitenskapelige formål
	Dersom opplysningene behandles for historiske, statistiske eller vitenskapelige formål, legg ved en beskrivelse av de samfunnsinteresser som vil oppveie personvernulempene. Presiser nærmere: (eventuelt i eget vedlegg)
	<input type="text"/>
10 INFORMASJONSSIKKERHET	
SUNNAAS' sikkerhetsmål, sikkerhetsstrategi og sikkerhetsorganisering se VEDLEGG 1 (vedlegges konsesjonssøknad)	
SUNNAAS' risikovurdering og etablert forskningsserver, se VEDLEGG 2 og 3 (vedlegges konsesjonssøknad)	
SUNNAAS' har internkontrollsystem	
Utføres behandlingen i henhold til annet regelverk som regulerer sikkerheten. Nei <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Hvis ja; hvilket regelverk. <input type="text"/>	
11 Underskrift	
Sted og dato	Underskrift

Vedlegg 5. Godkjenning personvern Sunnaas

Subject: Personvernombudets tilråding: Nils Hjeltnes - Knut Gjesdal - "Kan vitamin C forebygge urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde?"

From: "Grimnes Helge" <Helge.Grimnes@ulleval.no>

Date: Mon, October 8, 2007 12:52

To: "Nils Hjeltnes" <Nils.Hjeltnes@sunnaas.no>

Cc: "Thorstensen Heidi" <Heidi.Thorstensen@ulleval.no> ([more](#))

[Det følgende er en formell tilråding fra personvernombudet. Les forutsetningene nøye og ta vare på denne eposten]

Kjære forsker

Viser til melding om behandling av personopplysninger / helseopplysninger. Det følgende er et formelt svar på meldingen. Forutsetningene nedenfor må være oppfylt før rekruttering av pasienter til studien kan starte.

Mandat for tilråding

Med hjemmel i Personopplysningsforskriftens § 7-12 jf. Helseregisterlovens § 36 har Datatilsynet ved oppnevning av Heidi Thorstensen som personvernombud for forskning ved Sunnaas sykehus HF, fritatt sykehuset fra meldeplikten til Datatilsynet. Behandling og utlevering av person-/helseopplysninger til forskning meldes derfor til sykehusets personvernombud. Personvernombudet tar stilling til om melding er dekkende eller om det må søkes om konsesjon hos Datatilsynet.

Se forøvrig www.datatilsynet.no for oversikt over oppnevnte personvernombud.

Undertegnede har på fullmakt fra personvernombudet behandlet meldingen og uttaler seg på hennes vegne.

Tilråding med forutsetninger

Personvernombudet har vurdert den planlagte databehandlingen av personopplysninger/helseopplysninger og vurderer denne til å tilfredsstillende forutsetningene for melding gitt i personopplysningsforskriften § 7-27 og er derfor unntatt konsesjon, Personvernombudet har ingen innvendinger og tilrår at studien gjennomføres med den planlagte behandlingen av person- / helseopplysninger under forutsetning av følgende:

1. Behandling av personopplysninger/helseopplysninger i studien skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen (se vedlagte meldeskjema)
2. Vedlagte samtykke benyttes.
3. Studien remeldes på eget skjema (se www.uus.no/personvern) hvert tredje år, første gang i oktober 2010
4. Melding pr. epost om avsluttet studie sendes personvernombudet senest 31.12.2025
5. Positiv uttalelse er innhentet fra Regional Komité for medisinsk forskningsetikk ("REK"). Evt. endringer til pasientinformasjonen fra komitéen forevises undertegnede i god tid før de effektueres.

6. Prosjektansvarlig ved sykehuset har orientert avdelingsledelse og forskningsutvalget ved sykehuset om studien

7. Studien er godkjent av SLV. Evt. endringer fra SLV til pasientinformasjonen forevises undertegnede i god tid før de effektueres.

Endringer

Dersom det underveis i studien blir aktuelt å gjøre endringer i behandlingen av de aidentifiserte dataene, eller endringer i samtykket, skal dette forhåndsmeldes til personvernombudet.

Intern saksnr. på studien hos personvernombudet er: 08-2007 SUN
Lykke til med studien!

Mvh.

Helge Grimnes
Personvernrådgiver

Kompetansesenter for personvern
Ullevål universitetssykehus HF
40 21 00 35 (mobil)
23 01 50 52 (kontor)
22 11 96 44 (fax)

Vedlegg 6. Søknad EudraCT

REQUEST FOR AUTHORISATION OF A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITIES AND FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEES IN THE COMMUNITY

For official use:

Date of receiving the request :	Date of request for additional information :	Grounds for non acceptance/ negative opinion : <input type="checkbox"/>
Date of request for information to make it valid :		Give date :
Date of valid application :	Date of receipt of additional / amended information :	Authorisation/ positive opinion : <input type="checkbox"/>
Date of start of procedure :		Give date:
Competent authority registration number :		Withdrawal of application : <input type="checkbox"/>
Ethics Committee registration number :		Give date :

To be filled in by the applicant:

The questions in this form for the request for authorisation from the Competent Authority are also relevant for the opinion from an Ethics Committee (it represents module 1 of the form for applying to an ethics committee) and can be used as part of that application. Please indicate the relevant purpose in a box below.

REQUEST FOR AUTHORISATION TO THE COMPETENT AUTHORITY: ✓

A. TRIAL IDENTIFICATION

A.1 Member State in which the submission is being made : NORWAY

A.2 EudraCT number¹: **2008-001782-28**

A.3 Full title of the trial:

Kan vitamin C forebygge urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde? (Can vitamin C prevent urinary tract infections in the spinal cord injured?)

A.4 Sponsor's protocol code number²: **UiO-Sunnaas2008-1**

Sponsor's protocol version²: **1**

Sponsor's protocol date²: **2008-03-22**

A.5 Name or abbreviated title of the trial where available:

Vit C ved UVI

A.6 ISRCTN number³, if available :

A.7 Is this a resubmission ? yes no

If Yes, indicate the resubmission letter⁴: **First submission**

B. IDENTIFICATION OF THE SPONSOR RESPONSIBLE FOR THE REQUEST

B.1 Sponsor	
B.1.1 Name of organisation :	Sunnaas sykehus
B.1.2 Name of the person to contact:	Nils Hjeltnes
B.1.3 Address :	Bjørnemyrveien 11 Nesoddtangen 1450 NORWAY
B.1.4 Telephone number :	47 66969000
B.1.5 Fax number :	47 6691 2576
B.1.6 e-mail:	nils.hjeltnes@sunnaas.no
B.3 Status of the sponsor :	B.3.1 commercial ⁶ <input type="checkbox"/> B.3.2 non commercial <input checked="" type="checkbox"/>

B.2 Legal representative⁵ of the sponsor in the Community for the purpose of this trial (if different from the sponsor)
B.2.1 Name of organisation :
B.2.2 Name of the person to contact:
B.2.3 Address :
B.2.4 Telephone number :
B.2.5 Fax number :
B.2.6 e-mail:

⁵ : In accordance with article 19 of Directive 2001/20/EC

⁶ : A commercial sponsor is a person or organisation that takes responsibility for a trial which at the time of the application is part of the development programme for a marketing authorisation of a medicinal product.

C. APPLICANT IDENTIFICATION, (please tick the appropriate box)

C.1 Request for the competent authority ✓	
C.1.1 - Sponsor	<input type="checkbox"/>
C.1.2 - Legal representative of the sponsor	<input type="checkbox"/>
C.1.3 - Person or organisation authorised by the sponsor to make the application.	✓
C.1.4 Complete the details of the applicant below even if they are provided elsewhere on the form:	
C.1.4.1 Organisation :	Nils Hjeltnes
C.1.4.2 Name of contact person :	Nils Hjeltnes
C.1.4.3 Address :	Bjørnemyrveien 11 Nesoddtangen 1450 NORWAY
C.1.4.4 Telephone number :	+47 66969000
C.1.4.5 Fax number :	+47 6691 2576
C.1.4.6 e-mail:	NILS.HJELTNES@SUNNAAS.NO
C.1.5 Request to receive an .xml copy of CTA data :	
C.1.5.1 Do you want an .xml file copy of the CTA form data saved on EudraCT ?	yes ✓ no <input type="checkbox"/>
C.1.5.1.1 If Yes provide the e-mail address(es) to which it should be sent (up to 5 addresses) :	
knut.gjesdal@medisin.uio.no	
C.1.5.1.2 Do you want to receive this via password protected link(s) ⁷ ?	yes ✓ no <input type="checkbox"/>
If you answer No to question C.1.5.1.2 the .xml file will be transmitted by less secure e-mail link(s)	

⁷ This requires a EudraLink account. (See www.eudract.emea.europa.eu) for details)

D. INFORMATION ON EACH IMP

Information on each 'bulk product' before trial-specific operations (blinding, trial specific packaging and labelling) should be provided in this section for each investigational medicinal product (IMP) being tested including each comparator and each placebo, if applicable. If the trial is performed with several products use extra pages and give each product a sequential number in D.1.1. If the product is a combination product information should be given for each active substance.

D.1 IMP IDENTIFICATION

Indicate which of the following is described below, then repeat as necessary for each of the numbered IMPs to be used in the trial (assign numbers from 1-n):

- D.1.1 This refers to the IMP number :** PR1
- D.1.2 IMP being tested** ✓
- D.1.3 IMP used as a comparator**

for placebo go directly to D.7

D.2 STATUS OF THE IMP. If the IMP has a marketing authorisation in the Member State concerned by this application but the trade name and marketing authorisation holder are not fixed in the protocol, go to section D.2.2.

- D.2.1 Has the IMP to be used in the trial a marketing authorisation ? yes ✓ no
- D.2.1.1 If yes to D.2.1, specify for the product to be used in the trial :
- D.2.1.1.1 Trade name⁹ Nycoplus C-vitamin "Nycomed Pharma"
- D.2.1.1.2 Name of the MA holder⁹ Nycomed Pharma
- D.2.1.1.3 MA number (if MA granted by a Member State)⁹
- D.2.1.1.4 Is the IMP modified in relation to its MA ? yes no ✓
- D.2.1.1.4.1 If Yes, please specify
- D.2.1.2 Which country granted the MA ? NORWAY
- D.2.1.2.1 Is this the Member State concerned with this application ? yes ✓ no
- D.2.1.2.2 Is this another Member State ? yes no ✓

D.2.2 Situations where an IMP to be used in the CT has a MA in the MS concerned , but the protocol allows that any brand of the IMP with a MA in that MS be administered to the trial subjects and it is not possible to clearly identify the IMP(s) in advance of the trial start	
D.2.2.1 In the protocol, is treatment defined only by active substance ?	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
D.2.2.1.1 If Yes, give active substance in D.3.8 or D.3.9	
D.2.2.2 In the protocol, do treatment regimens allow different combinations of marketed products used according to local clinical practice at some or all investigator sites in the MS ?	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
D.2.2.2.1 If Yes, give active substance in D.3.8 or D.3.9	
D.2.2.3 The products to be administered as IMPs are defined as belonging to an ATC group ⁹ .	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.2.3.1 If Yes, give the ATC group of the applicable authorised codes in the ATC code field (level 3 or the level that can be defined) in D.3.3	
D.2.2.4 Other :	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
D.2.2.4.1 If Yes, please specify :	

D.2.3 IMPD submitted :	
D.2.3.1 Full IMPD	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
D.2.3.2 Simplified IMPD ¹⁰ .	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
D.2.3.3 Summary of product characteristics (SmPC) only	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>

D.2.4 Has the use of the IMP been previously authorised in a clinical trial conducted by the sponsor in the Community ?	
	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
D.2.4.1 If Yes, specify which Member States :	

D.2.5 Has the IMP been designated in this indication as an orphan drug in the Community ?	
	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
D.2.5.1 If yes, give the orphan drug designation number ¹¹ :	

D.2.6 Has the IMP been the subject of scientific advice related to this clinical trial ?

yes no

D.2.6.1 If Yes to D.2.6 please indicate source of advice and provide a copy in the CTA request :

D.2.6.1.1 From the CHMP ¹²?

yes no

D.2.6.1.2 From a MS competent authority ?

yes no

⁹ Available from the Summary of Product Characteristics

¹⁰ Provide justification for using simplified dossier in the covering letter.

¹¹ According to the Community register on orphan medicinal products (Regulation (EC) n° 141/2000) :
<http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphreg.htm>

¹² Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency.

D.3 DESCRIPTION OF THE IMP**D.3.1 Product name where applicable¹³ :****D.3.2 Product code where applicable¹⁴ :****D.3.3 ATC code, if officially registered¹⁵ :** A11GA01**D.3.4 Pharmaceutical form (use standard terms) :** Soluble Tablet**D.3.5 Maximum duration of treatment of a subject according to the protocol :**

One year

D.3.6 Maximum dose allowed (specify : per day or total dose; units and route of administration) :

2 g (1 g bid)

Per day or total dose : Per day

Units : 1 g bid

Route of administration : Oral Use

D.3.7 Route of administration (use standard terms): Oral Use**D.3.8 Name of each active substance (INN or proposed INN if available) :****D.3.9 Other available name for each active substance (CAS¹⁶, current sponsor code(s), other descriptive name, etc : provide all available) :**

- CAS

- Current sponsor code(s)

- Other Descriptive name

D.3.10 Strength (specify all strengths to be used) :

D.3.10.1 - concentration unit :

D.3.10.2 - concentration type ("exact number", "range", "more than" or "up to").

D.3.10.3 - concentration number :

--

¹³ To be provided only where there is no tradename. This is the name routinely used by the sponsor to identify the IMP in the CT documentation (protocol, IB...)

¹⁴ To be provided only where there is no tradename. This is the code designated by the sponsor which represents the name routinely used by the sponsor to identify the product in the CT documentation. For example, a code may be used for combinations of drugs or drugs and devices..

¹⁵ Available from the Summary of Product Characteristics

¹⁶ Chemical Abstracts Service.

D.4. BIOLOGICAL / BIOTECHNOLOGICAL INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS INCLUDING VACCINES

D.4.1 Type of product	
D.4.1.1 - Extractive	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.2 - Recombinant	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.3 - Vaccine	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.4 - GMO	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.5 - Plasma derived products	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.6 - Others	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.6.1 If others, specify :	

D.5 SOMATIC CELL THERAPY INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT (NO GENETIC MODIFICATION)

D.5.1 Origin of cells	
D.5.1.1 - Autologous	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.1.2 - Allogeneic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.1.3 - Xenogeneic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.1.3.1 - If yes, specify species of origin :	

D.5.2 Type of cellsD.5.2.1 - Stem cells yes no D.5.2.2 - Differentiated cells yes no

D.5.2.2.1 If yes, specify the type (e.g. keratinocytes, fibroblasts, chondrocytes,...) :

D.5.2.3 - Others : yes no

D.5.2.3.1 If others, specify :

D.6. GENE THERAPY INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS**D.6.1 Gene(s) of interest :****D.6.2 In vivo gene therapy:** **D.6.3 Ex vivo gene therapy :** **D.6.4 Type of gene transfer product**D.6.4.1 - Nucleic acid (e.g. plasmid) : yes no

If yes, specify

D.6.4.1.1 - Naked : yes no D.6.4.1.2 - Complexed : yes no D.6.4.2 - Viral vector : yes no

D.6.4.2.1 If yes, specify the type : adenovirus, retrovirus, AAV, ...:

D.6.4.3 - Others : yes no

D.6.4.3.1 If others, specify :

D.6.5 Genetically modified cells :	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
If yes, specify origin of the cells :	
D.6.5.1 - Autologous :	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.6.5.2 - Allogeneic :	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.6.5.3 - Xenogeneic :	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.6.5.3.1 - If yes, specify species of origin :	
D.6.5.4 - Other type of cells (hematopoietic stem cells, ...):	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
-If Yes specify :	
D.6.6 Comments on novel aspects of gene therapy investigational product if any (free text) :	

D.7 INFORMATION ON PLACEBO (if relevant repeat as necessary)D.7.1 Is there a placebo: yes no

D.7.2 This refers to Placebo number (.....)

D.7.3 Pharmaceutical form :

D.7.4 Route of administration :

D.7.5 Which IMP is it a placebo for? Specify IMP Number(s)
from D.1.1

D.7.5.1 Composition, apart from the active substance(s) :

D.7.5.2 - is it otherwise identical to the IMP? yes no

D.7.5.2.1- if not, specify major ingredients :

D.8 SITE WHERE THE QUALIFIED PERSON CERTIFIES BATCH RELEASE¹⁸

*This section is dedicated to **finished IMPs** i.e. medicinal products randomised, packaged, labelled and certified for use in the clinical trial. If there is more than one site or more than one IMP is certified, use extra pages and give each IMP its number from Section D.1.1 or D.7.2. In the case of multiple sites indicate the product certified by each site.*

D.8.1 Do not fill in section 8.2 for an IMP that:

- Has an MA in the EU **and**
- Is sourced from the EU market **and**
- Is used in the trial without modification (eg not overencapsulated) **and**
- The packaging and labelling is carried out for local use only as per article 9.2 of the Directive 2005/28/EC (GCP Directive)

If all these conditions are met tick and list the number(s) of each IMP including placebo from sections D.1.1 and D.7.2. to which this applies

¹⁸In accordance with paragraph 38 of Annex 13 of Volume 4 of the Rules Governing Medical Products in the European Union

E.3 Principal inclusion criteria (list the most important)

Spinal cord injury, age >18 At least 4 treated urinary tract infections over the last 3 years

E.4 Principal exclusion criteria (list the most important)

Prophylactic use of antibiotics, bladder stone, pregnancy.

E.5 Primary end point(s) :

Number of treated UVTs over 1 year

E.6 Scope of the trial – Tick all boxes where applicable

E.6.1 - Diagnosis	<input type="checkbox"/>
E.6.2 - Prophylaxis	<input checked="" type="checkbox"/>
E.6.3 - Therapy	<input type="checkbox"/>
E.6.4 - Safety	<input type="checkbox"/>
E.6.5 - Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>
E.6.6 - Pharmacokinetic	<input type="checkbox"/>
E.6.7 - Pharmacodynamic	<input type="checkbox"/>
E.6.8 - Bioequivalence	<input type="checkbox"/>
E.6.9 - Dose Response	<input type="checkbox"/>

D.8.2 Who is responsible in the Community for the certification of the finished IMP ? :

This site is responsible for certification of (list the number(s) of each IMP including placebo concerned from sections D.1.1 and D.7.2) :

Please tick the appropriate box:

D.8.2.1 - Manufacturer

D.8.2.2 - Importer

D.8.2.3 Name of the organisation :

D.8.2.3.1 Address :

D.8.2.4 - Give the manufacturing authorisation number :

D.8.2.4.1 If no authorisation, give the reasons :

Where the product does not have a MA in the EU but is supplied in bulk and final packaging and labelling for local use is carried out in accordance with article 9.2 of Directive 2005/28/EC/(GCP Directive) then enter the site where the product was finally certified for release by the Qualified Person for use in the clinical trial at D.8.2 above

E. GENERAL INFORMATION ON THE TRIAL

The section should be used to provide information about the aims, scope and design of the trial. When the protocol includes a sub-study in the MS concerned section E.2.3 should be completed providing information about the sub-study. To identify it check the sub-study in the 'Objective of the trial' question below.

E.1 Medical condition or disease under investigation			
E.1.1 Specify the medical condition(s) to be investigated ¹⁹ (free text) :			
Recurrent urinary tract infections in the spinal cord injured			
E.1.2 MedDRA version, level, term and classification code ²⁰ (repeat as necessary) :			
Version	Level	Code	Term
E.1.3 Is any of the conditions to be studied a rare disease ²¹ ? yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>			

E.2 Objective of the trial	
E.2.1 Main objective :	
To assess whether or not vitamin C at the dose of 1 g bid reduces clinical urinary tract infections in the spinal cord injured	
E.2.2 Secondary objectives :	
E.2.3 Is there a sub-study ? yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>	
E.2.3.1 If Yes, give the full title, date and version of each sub-study and their related objectives :	

¹⁹ In the case of healthy volunteer trial, the intended indication for the product under development should be provided.

²⁰ Applicants are encouraged to provide the MedDRA lower level term if applicable and classification code. These can be accessed from the EMEA EudraCT website (<http://www.emea.europa.eu>)

²¹ Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for Orphan drug designation : COM/436/01 (www.emea.europa.eu/htms/human/comp/orphaapp.htm)

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| E.6.10 - Pharmacogenetic | <input type="checkbox"/> |
| E.6.11 - Pharmacogenomic | <input type="checkbox"/> |
| E.6.12 - Pharmacoeconomic | <input type="checkbox"/> |
| E.6.13 - Others | <input type="checkbox"/> |

E.6.13.1 If others, specify :

E.7 Trial type²² and phase

- | | |
|--|---|
| E.7.1 Human pharmacology (Phase I) | yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |
| Is it: | |
| E.7.1.1 First administration to humans | yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |
| E.7.1.2 Bioequivalence study | yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |
| E.7.1.3 Other | yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |
| E.7.1.3.1 If Other, please specify : | |
| E.7.2 Therapeutic exploratory (Phase II) | yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |
| E.7.3 Therapeutic confirmatory (Phase III) | yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |
| E.7.4 Therapeutic use (Phase IV) | yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |

E.8 Design of the trial

- | | | |
|--|---|---|
| E.8.1 Controlled : | yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> | |
| • If yes, specify : | | |
| E.8.1.2 Open : | yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/> | |
| E.8.1.1 Randomised : | yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> | |
| E.8.1.3 Single blind : | yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> | E.8.1.4 Double blind : yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |
| E.8.1.5 Parallel group : | yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> | E.8.1.6 Cross over : yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> |
| E.8.1.7 Other : | yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> | |
| E.8.1.7.1 If yes to other, specify : | | |
| E.8.2 • If Controlled specify the comparator : | | |
| E.8.2.1 - Other medicinal product(s) | yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/> | |
| E.8.2.2 - Placebo | yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/> | |
| E.8.2.3 - Other | yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/> | |

E.8.2.3.1 If yes to other specify :

no vitamin C

E.8.3 Single site in the Member State concerned (see also section G) : yes no

E.8.4 Multiple sites in the Member State concerned (see also section G) : yes no

E.8.4.1 Number of sites anticipated in the Member State concerned :

E.8.5 Multiple Member States : yes no

E.8.5.1 Number of sites anticipated in the Community :

E.8.6 Does this trial involve countries outside the EU ? yes no

E.8.7 Does this trial have a data monitoring committee ? yes no

²² The descriptions of the trial types provided are those recommended in preference to Phases. See page 5 of Community guideline CPMP/ICH/291/95. The development of a new indication after initial approval of a medicine should be considered as a new development plan.

E.8.8 Definition of the end of trial and justification, in the case where it is not the last visit of the last subject undergoing the trial :²³

E.8.9 Initial estimate of the duration of the trial²⁴ (years, months and days):

E.8.9.1 - in the MS concerned years 12 months days

E.8.9.2 - in all countries concerned by the trial years months days

²³ If not provided in the protocol

²⁴ From the 1st inclusion until the last visit of the last subject

F. POPULATION OF TRIAL SUBJECTS

F.1 Age Span	
F.1.1 Less than 18 years	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
If yes, specify:	
F.1.1.1 In Utero	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.2 Preterm Newborn Infants (up to gestational age ≤ 37 weeks)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.3 Newborn (0-27 days)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.4 Infant and toddler (28 days - 23 months)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.5 Children (2-11 years)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.6 Adolescent (12-17 years)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.2 Adult (18-65 years)	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.3 Elderly (> 65 years)	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.2 Gender	
F.2.1 Female	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.2.3 Male	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

F.3 Group of trial subjects	
F.3.1 Healthy volunteers	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
F.3.2 Patients	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3 Specific vulnerable populations	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.1 - women of child bearing potential	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
F.3.3.2 - women of childbearing potential using contraception	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.3 - pregnant women	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
F.3.3.4 - nursing women	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.5 - emergency situation	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
F.3.3.6 - subjects incapable of giving consent personally	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>
F.3.3.6.1 If yes, specify :	
F.3.3.7 - others :	yes <input type="checkbox"/> no <input checked="" type="checkbox"/>

F.3.3.7.1 If yes, specify :

F.4 Planned number of subjects to be included :

F.4.1 - in the Member State :40

F.4.2 For a multinational trial:

F.4.2.1 - in the Community :

F.4.2.2 - in the whole clinical trial :

F.5 Plans for treatment or care after a subject has ended his/her participation in the trial²⁵ If it is different from the expected normal treatment of that condition, please specify (free text) :

²⁵ If not already provided in the protocol

G. CLINICAL TRIAL SITES/INVESTIGATORS IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST**G.1. Coordinating investigator (*for multicentre trial*) and principal investigator (*for single centre trial*)**

G.1.1 and G.1.2 and G.1.3
Name : Nils Hjeltmes

G.1.4 Qualification
(MD.....) MD

G.1.5 Professional address:

Sunnaas sykehus

Bjørnemyrveien 11

Nesoddtangen

1450

NORWAY

G.2. Principal investigators *(for multicentre trial; where necessary, use additional forms)*

G.2.1 and G.2.2 and G.2.3

Name :

G.2.4 Qualification

(MD.....)

G.2.5 Professional address :

G.3. Central technical facilities to be used in the conduct of the trial. Laboratory or other technical facility, in which the measurement or assessment of the main evaluation criteria are centralised (repeat as needed for multiple organisations)

G.3.1 Organisation Department:

Organisation Name:

G.3.2 Name of contact person :

G.3.3 Address :

G.3.4 Telephone number :

G.3.5 Duties subcontracted :

G.4. Organisations to whom the sponsor has transferred trial related duties and functions (repeat as needed for multiple organisations)

G.4.1 Has the sponsor transferred any major or all the sponsor's trial related duties and functions to another organisation or third party ?

yes no

Repeat as necessary for multiple organisations :

G.4.1.1 Organisation Department:

Organisation Name:

G.4.1.2 Name of contact person :

G.4.1.3 Address :

G.4.1.4 Telephone number :

Duties/functions subcontracted :

G.4.1.5 All tasks of the sponsor yes no

G.4.1.6 Monitoring yes no

G.4.1.7 Regulatory yes no

G.4.1.8 Investigator Recruitment yes no

G.4.1.9 IVRS²⁶ - treatment randomisation yes no

G.4.1.10 Data Management yes no

G.4.1.11 E-data capture yes no

G.4.1.12 SUSAR reporting yes no

G.4.1.13 Quality assurance auditing yes no

G.4.1.14 Statistical analysis yes no

G.4.1.15 Medical writing yes no

G.4.1.16 Other duties subcontracted yes no

G.4.1.16.1 If Yes to Other please specify :

²⁶ Interactive Voice Response System : commonly used for randomisation of treatment and controlling the shipment of stock of product.

¹ Append the EudraCT number confirmation receipt

² Any translation of the protocol should be assigned the same date and version as those in the original document.

³ International Standard Randomised Controlled Trial Number. Sponsors may wish to use an International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) to identify their trial in addition to the EudraCT number; for instance if their trial is part of a multinational trial with sites outside the Community. They can obtain the number and guidance from the Current Controlled Trials website <http://www.controlled-trials.com/isrctn> to which there is a link from the EudraCT database website <http://www.eudract.emea.europa.eu>. When available they should provide it in Section A.6 of the application form.

⁴ For a resubmission following previous withdrawal of an application or unfavourable opinion of an ethics committee, or previous withdrawal of an application or refusal of a request by the competent authority, enter a letter in the sequence, A for first resubmission, B for second, C for third et seq.

H. COMPETENT AUTHORITY / ETHICS COMMITTEE IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST

H.1 Type of application

If this application is addressed to the Competent Authority, please tick the Ethics Committee box and give information on the Ethics committee concerned. If this application is addressed to the Ethics Committee, please tick the Competent Authority box and give information on the Competent Authority concerned.

H.1.1 Competent Authority

H.1.2 Ethics Committee

Information on Competent Authorities / Ethics Committees

H.2.1 Name : REK SØR-ØST C

Address : pb 1130

Blindern

0318

NORWAY

H.2.2 Date of submission : 2008-10-06

H.3 Authorisation/opinion : H.3.1 to be requested H.3.2 pending H.3.3 given

If given, specify: H.3.3.1 Date of authorisation / opinion: 2008-11-26

H.3.3.2 authorisation accepted / opinion favourable:

H.3.3.3 not accepted / not favourable.

If not acceptable / not favourable, give :

H.3.3.3.1 - the reasons

H.3.3.3.2 - the eventual anticipated date of resubmission :

I. SIGNATURE OF THE APPLICANT IN THE MEMBER STATE

- I.1 I hereby confirm that / confirm on behalf of the sponsor (delete which is not applicable) that
- the above information given on this request is correct
 - the trial will be conducted according to the protocol, national regulation and the principles of good clinical practice
 - It is reasonable for the proposed clinical trial to be undertaken.
 - I will submit reports of suspected unexpected serious adverse reactions and safety reports according to applicable guidance.
 - I will submit a summary of the final study report to the competent authority and the ethics committee concerned within a maximum 1 year deadline after the end of the study in all countries.

I.3 APPLICANT of the request for the competent authority(as stated in section C1) :

I.3.1 Date :

I.3.2 Signature :²⁷

I.3.3 Print name :

²⁷ On an application to the Competent Authority only, the applicant to the Competent Authority needs to sign.

Vedlegg 7. Godkjenning EudraCT

Sunnaas Sykehus
Att: Nils Hjeltnes
Bjørnemyrveien 11
1450 Nesoddtangen
Norge

Offl. § 5a jf lml. § 30

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Arkivkode	Seksjon/Saksbehandler
	05-05- 2008	07/14321- 11	343.1	Seksjon for klinisk utprøving/ Nina Ånensen

VITAMIN C - KLINISK UTPRØVING EUDRACTNR. 2007-005657-29

Vi viser til søknad om klinisk utprøving av vitamin C, protokoll UIO-sunnaas2008-1, datert 2008-03-22 og korrespondanse i saken, senest vårt brev av 2008-02-05 og deres brev av 2008-03-22.

Legemiddelverket har ingenting i mot at studien starter, men ønsker å komme med følgende kommentarer:

Protokoll, UIO-Sunnaas2008-1, datert 2008-03-23

Vi anser våre spørsmål tilfredsstillende besvart og har ingen ytterligere kommentarer.

Pasientinformasjon, datert 2008-03-22

1. Gravide skal på generelt grunnlag ikke inkluderes i kliniske studier og fertile kvinner skal bruke prevensjon dersom de inkluderes. Ordlyden i pasientinformasjonen er at kvinner *bør* bruke, vi ber om at dette endres til *skal/må* bruke sikker prevensjon dersom de er fertile.
2. Ettersom pasienten er tenkt å skulle kjøpe preparatet selv, vil vi igjen be om at det tas inn et eget avsnitt i pasientinformasjonen som spesifiserer dosering og hvilket preparat som skal kjøpes (Nycomed brusetablett). Dette for å tydeliggjøre dosering og preparat i større grad og dermed unngå feilkjøp/feildosering.

Vi ber om å få tilsendt revidert pasientinformasjon til vurdering. Vi ber om at man tydelig markerer alle endringer som gjøres i pasientinformasjonen i forhold til tidligere innsendt versjon.

Merking/håndtering av legemiddelet

Legemiddelverket kan akseptere det skisserte opplegget, men vil påpeke at informasjon om preparat/dosering må tydeliggjøres i pasientinformasjonen ettersom preparatet ikke vil være merket med doseringsinformasjon spesifikk for studien.

Det forutsettes at legemiddelregnskap føres som skissert.

Annet

1. EudraCT-skjema er ikke signert. Vi ber om at signert utgave sendes inn til vår informasjon.
2. Det forutsettes at det tegnes medlemskap i Legemiddelansvarsforeningen *før* inklusjon av pasienter startes.

Konklusjon: Studien er godkjent forutsatt at pasientinformasjonen oppdateres.

Vi ønsker lykke til med studien og ser frem til å motta studierapporten når denne foreligger.

Med vennlig hilsen

STATENS LEGEMIDDELVERK

Nina Ånensen

Rådgiver, Ph.D

Kopi: REK SØR-ØST

Vedlegg 8. Søknad Regional etisk komité

Prosjektnummer REK:

1.2007.2483

Skjema for etisk vurdering av forskningsprosjekter som vedrører forsøkspersoner/pasienter/klienter/informanter. (hovedskjema)

Vurderingen går til Regional komité for medisinsk forskningsetikk Øst-Norge
Postboks 1130, Blindern
0318 Oslo

1. Tittel

Forskningsprosjektets tittel (kortfattet tittel på norsk)

Kan vitamin C forebygge urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde?

Beskriv prosjektet med 100-200 ord

Ryggmargsskadde (RMS) får ofte urinveisinfeksjoner. Vitamin C forskrives for å forebygge tilbakefall, men behandlingen er ikke dokumentert. Vi vil randomisere 40 RMS-pasienter som har hatt gjentatte urinveisinfeksjoner (minst 4 behandlede infeksjoner i løpet av de tre siste år), til enten å bruke vit.C 1 g x 2 daglig eller ingen behandling gjennom ett år, og telle antall infeksjoner. Urin vil dyrkes to ganger i perioden for å påvise ev. asymptomatisk bakteriuri. Pasientene behandles ved behov hos sine fastleger, og oppfølging av pasientene skjer over telefon, e-post eller brev månedlig. Studien er et samarbeidsprosjekt mellom Sunnaas sykehus og Universitetet i Oslo.

Hvis prosjektet henter materiale fra en eksisterende biobank, oppgi navn og enten prosjektnummer i REK eller registreringsnummer i Biobankregisteret

Nei

2. Prosjektleder

Etternavn, fornavn	Gjesdal, Knut
Akademisk grad/utdanning	dr.med/cand.med.
Stilling	Professor I
Arbeidssted	Ullevål universitetssykehus
Adresse	Kirkevn 166
Postnummer	0407
Poststed	OSLO
Telefon	22119448
Telefaks	22119960
E-postadresse	knut.gjesdal@medisin.uio.no

Skal denne adressen benyttes ved svar fra REK? Hvis ikke oppgi svaradresse

Ja

Medarbeidere (navn, tittel, stilling og arbeidssted)

Nils Hjeltnes, dr.med., sjeflege Sunnaas sykehus
 Nilüfer Elin Egecioglu, stud.med., Universitetet i Oslo
 Ketil Slagstad, stud.med., Universitetet i Oslo
 Jannicke Falch, cand.med., assistentlege Sunnaas sykehus

3. Prosjektbeskrivelse

Prosjektbeskrivelsen må gis i en alminnelig og forståelig språkform på norsk. Det må redegjøres kort for hensikt, hypotese, metode, tidsrom og prinsipper for utvelgelse av forsøkspersoner/informanter og aldersgrupper. Det er ikke tilstrekkelig å henvise til protokoll. Fullstendig prosjektbeskrivelse/forsøksprotokoll og evt spørreskjemaer etc. skal vedlegges.

Bakgrunn

Gjentatte urinveisinfeksjoner er vanlig hos ryggmargsskadde som bruker RIK (ren intermitterende kateterisering). Tradisjonelt er surgjøring av urin med vit C brukt for å forebygge infeksjoner, men det er tvil om aktuelle doser surgjør urinen, og det er ikke dokumentasjon av klinisk effekt. Behandlingen koster 1000-2000 kr årlig, og refunderes ikke.

Hypotese

Nullhypotesen er at vitamin C i den vanlig brukte dosen ikke forebygger urinveisinfeksjon

Metode

Ideelt sett burde effekten undersøkes med en placebo-kontrollert dobbelt-blind randomisert studie. Fordi produksjon av placebotabletter blir ekstremt kostbar, velges en randomisert åpen studie uten placebo. 40 pasienter deltar i studien, og fordeles ved loddtrekking til to grupper. En gruppe bruker vit C 1 g to ganger daglig, kontrollgruppen bruker ikke vitamin C. Pasientene følges opp månedlig per brev, tlf eller e-post, og vi registrerer ev urinveisinfeksjoner som er blitt behandlet med antibiotika. Etter 3 og 9 måneder dyrkes urin for å avdekke ev. asymptomatisk bakteriuri.

Tidsrom

Studien planlegges starte primo januar 2008 og vare i ett år.

Forsøkspersoner

Deltakerne er frivillige ryggmargsskadde personer som har hatt minst 4 behandlede urinveisinfeksjoner i løpet av de siste 3 år og ikke må bruke forebyggende antibiotisk behandling. De skal være minst 18 år. Begge kjønn vil delta.

4. Vedlegg

Presiser hvilke dokumenter som vil bli vedlagt.

1. Forsøksprotokoll
2. Invitasjon til deltakelse

5. Klassifisering av prosjektet

- Prosjektomfang
- Enkeltinstitusjon
 - Nasjonal multisenterstudie
 - Internasjonal multisenterstudie
- Prosjektet er
- Studentprosjekt
 - Dr.gradsprosjekt
 - Annet

Navn på evt.
doktorand/student

Legestudentene Nilufer Elin Egecioglu og Ketil Slagstad

6. Prosjektomfang

Hvem inngår i studien?
Kryss av alle aktuelle

- Kun allerede registrerte data
- Friske personer
- Pasienter/syke
- Voksne
- Barn (under 18 år)
- Andre umyndige
- Kun kvinner/jenter
- Kun menn/gutter
- Innsatte i fengsel
- Soldater
- Minoritetsgrupper
- Fostre
- Lik
- Kun annet humant materiale

Ved andre
umyndige, hvilke?

Ved annet humant
materiale, hvilken
type?

7. Inklusjon av begge kjønn

Der det er relevant, må studier dimensjoneres slik at det kan gjøres kjønnsspesifikke analyser av resultatene. Dersom ikke begge kjønn inkluderes, må dette begrunnes. Ved inklusjon av fertile kvinner skal det redegjøres for evt bruk av prevensjon og prosedyrer ved uforutsett graviditet. Ved inklusjon av gravide må prosjektleder vurdere og beskrive mulige konsekvenser for kvinnen og for fosteret og redegjøre for hvilken oppfølging som er planlagt.

Begge kjønn inkluderes. Vitamin C er håndkjøpspreparat i lavere dose, og det er ingen mistanke om teratogen effekt. Gravide deltakere er likevel uønsket fordi UVI-mønster og behandlingsindikasjoner blir annerledes.

Prosjektet er

Hvis aktuelt, kryss for
mer enn én

- Grunnforskning
- Klinisk, anvendt forskning
- Bio- og genteknologisk forskning
- Utprøving av medisinsk utstyr
- Legemiddelutprøving
- Samfunnsmed./epidemiol. forskning
- Psykologisk forskning
- Annen helsefaglig forskning
- Samfunnsvitenskapelig forskning
- Forskning i utviklingsland
- Annen

Ved annen, hva?

Ved legemiddelutprøving,
hvilken utprøvningsfase?

- I
- II
- III
- IV

Prosjektet er

- Terapeutisk
- Ikke-terapeutisk

8. Hvor mange inngår i studien?

Antall i Norge 40

Antall totalt 40

Begrunn antall forsøkspersoner/informanter. Når det er relevant, gjør rede for styrkeberegning.

Antall: hvis pasientene har hatt 4 UVI i løpet av siste 3 år, og vit C gir eventreduksjon på >30%, trengs 13 personer i hver gruppe for å gi svar med fare for type I feil på 5% og statistisk styrke 80%. (det betyr max 5 UVI på vit C og 17 hos kontrollene). For å ta høyde for frafall under veis, forsøkes 20 i hver gruppe.

9. Vitenskapelig vurdering

Studier skal gjennomføres i henhold til god vitenskapelig standard når det gjelder formål, nytte, viktighet, relevans og metode. Metodevalg, fremgangsmåte og effektmål må begrunnes.

Formål

Å avklare om behandling med vit. C i høy dose reduserer tilbakefall av urinveisinfeksjoner hos ryggmargsskadde.

Nytte, viktighet og relevans

Enhver uvirksom behandling bør avvikles. Dette er viktig for å holde skolemedisinens rennomé oppe. Det er også viktig å spare de par tusen ryggmargsskadde som i dag selv betaler ca 2000 kr årlig, for unødvendige utlegg. Endelig er det viktig å sette fokus på forebyggende tiltak mot tilbakevendende urinveisinfeksjoner. Rett nok er de ryggmargsskadde en spesiell, ikke så stor gruppe, men funnene her kan få konsekvenser for tilsvarende studier hos andre pasientgrupper og ev også andre forebyggende konsepter.

Metode

Ideelt sett burde effekten undersøkes med en placebo-kontrollert dobbelt-blind randomisert studie. Ingen av de kommersielle produsentene av C-vitamin var villige til å levere tablett og placebo. Fordi produksjon av placebotabletter da blir ekstremt kostbar (ca 200.000 kr), velges en randomisert åpen studie uten placebo. En ev placebogevinst ved vit C vil være i favør av aktiv medisinering. Hvis vi på tross av dette finner at behandlingen ikke er virksom, er dette sannsynligvis korrekt.

I beregningen av utvalgsstørrelsen la vi inn at vit C må redusere infeksjonsraten med 30 % for at vi skal regne det som en behandlingsgevinst av praktisk klinisk betydning.

10. Etisk vurdering

Vil prosjektet bli utført i henhold til retningslinjene i Helsinkideklarasjonen eller andre relevante etiske retningslinjer?

Ja
 Nei

Hvis disse på noe punkt ikke følges, må dette begrunnes.

Drøft etiske spørsmål som prosjektet reiser. Angi spesielt hvilke etiske betenkeligheter det er ved prosjektet og begrunn eventuelt hvorfor man kan se bort fra dem eller hvorfor man kan redusere betydningen av dem.

De fleste av pasientene som det er aktuelt å rekruttere, bruker i dag C-vitamin. Vår antakelse er at de neppe kan tape mye på å delta i studien selv om de kommer i gruppen som ikke får C-vitamin. Infeksjoner er besværlige, men ikke farlige. Skulle infeksjonsbildet forverres, må vi akseptere at enkelte pasienter i vit C-gruppen vil ønske å seponere, og tilsvarende kan kontrollgruppens pasienter ønske å gå ut av studien for å kunne bruke C-vitamin igjen.

11. Informasjon og samtykke

Studien inkluderer personer med full samtykkekompetanse Ja
 Nei

Studien inkluderer personer med redusert samtykkekompetanse Ja
 Nei

Studien inkluderer personer med manglende samtykkekompetanse Ja
 Nei

Samtykke skal ikke innhentes Ja
 Nei

Hvis ja: begrunnelse
samtykke innhentes

Redegjør for hvordan forsøkspersonene/informantene rekrutteres og gis informasjon om prosjektet, dets formål, eventuelle risiki, rett til å avbryte o.a.

Pasientene informeres om studien av behandlingsteamet på Sunnaas. Studien vil omtales i Landsforeningen for ryggmargsskaddes (LARS) medlemsblad PATETRA. Det kan også bli aktuelt at LARS' styre sender informasjon om studien til sine medlemmer. De som er interessert i å delta, kontakter prosjektledelsen og får tilsendt informasjonsskriv med samtykkeerklæring (se vedlegg).

12. Prosjektleder/prosjektmedarbeideres forhold til forsøkspersonene/informantene

Redegjør for prosjektlederens/prosjektmedarbeideres forhold til forsøkspersonene/informantene (f.eks lege/pasient, lærer/student, overordnet/underordnet).

Prosjektleder er medpasient og medlem av pasientforeningen.

13. Økonomiske sider ved prosjektet

A) Oppdragsgiver/sponsor

Type sponsor (velg fra liste og skriv navn)

- Egen institusjon
- Legemiddelfirma
- Annet privat firma
- Pasientorganisasjon
- Forskningsinstitusjon
- Norges forskningsråd
- Annen offentlig myndighet
- Annet

Hvem finansierer størstedelen av prosjektet?

Egen institusjon

Sponsor 1

Navn

Sunnaas sykehus

Adresse

Bjørnemyrvn 11, 1450 Nesoddtangen

Kontaktperson

Sjeflege Nils Hjeltnes

Telefon

6696 9000

E-post

Nils.hjeltnes@sunnaas.no

Sponsor 2

Navn

Adresse

Kontaktperson

Telefon

E-post

Sponsor 3

Navn

Adresse

Kontaktperson

Telefon

E-post

B) Ytelser til forsker

Redegjør for økonomiske ytelser til prosjektleder og medarbeidere fra farmasøytisk industri eller utstyrsleverandører i forbindelse med planlegging og gjennomføring av prosjektet. Redegjør også for evt. interessekonflikter for prosjektleder.

Ingen ytelser

C) Ytelser til deltakerne

Redegjør for eventuell honorering/kompensasjon for forsøkspersonene/informantene.

Gruppen som behandles med C-vitamin får refundert kostnadene ved medisinen i studie-perioden (ett år).

14. Risiko

Gjør rede for risiki, som f.eks smerter, ubehag, psykiske påkjenninger uhell, komplikasjoner, og tiltak for å minske/forebygge disse.

Risikoen er ev økte urinveisinfeksjoner hos den gruppen som ikke får C-vitamin. Pasientene har hatt mange infeksjoner før. Infeksjon er besværlig, men ikke farlig. Vår forventning er at det ikke blir forskjell mellom gruppene.

Redegjør for om metodene er klinisk etablert eller ikke. Hvis de er nye, hvordan har prosjektleder og medarbeiderne tilegnet seg klinisk erfaring med dem?

Metodene er tradisjonelle og kan karakteriseres som "enkel medisin".

På hvilket grunnlag er risiko vurdert (dyreforsøk, pilotstudie, klinisk erfaring, etc.)?

Klinisk erfaring

Beskriv hvordan komplikasjoner, bivirkninger, uventede hendelser, nye toksiske funn etc. blir registrert.

Ja/nei på spørsmål om de har blitt behandlet med antibiotika mot urinveisinfeksjon i foregående måned.

15. Forsikring

Forsøkspersonene/
informantene er dekket av
følgende forsikring ved
eventuelle uhell,
komplikasjoner

- Pasientskadeerstatningsordningen
- Produktansvarsloven
- Særskilt forsikring
- Forsikring ikke aktuelt (skal begrunnes)

Om forsikring ikke er aktuelt, gi begrunnelse.

- Er vurdert/godkjent av
 Er ikke aktuelt
- Datatilsynet/Personvernon Er/vil bli søkt/meldt
 Er vurdert/godkjent av
 Er ikke aktuelt
- Helse- og omsorgsdepartementet Er/vil bli søkt/meldt
 Er vurdert/godkjent av
 Er ikke aktuelt
- Sosial- og helsedirektoratet Er/vil bli søkt/meldt
 Er vurdert/godkjent av
 Er ikke aktuelt
- Andre Er/vil bli søkt/meldt
 Er vurdert/godkjent av
 Er ikke aktuelt
- Ved andre, hvem? Lokalt forskningsutvalg Sunnaas sykehus

19. Publisering og sluttrapport

- Vil prosjektleder publisere eller gjøre allment tilgjengelig negative så vel som positive resultater, i henhold til Helsinkideklarasjonen?
 Ja
 Nei

Dersom svaret er nei, må dette begrunnes særskilt.

- Er det publiseringsrestriksjoner i prosjektet, for eksempel fra sponsor?
 Ja
 Nei

Avslutningsår for prosjektet 2009

16. Legemiddelutprøving (gjelder kun for prosjekter med legemiddelutprøving)

Vil det bli brukt placebo i studien? Ja
 Nei

Dersom svaret er ja, begrunnelse.

Vil pasienter bli tatt av velregulert behandling? Ja
 Nei

Dersom svaret er ja, begrunnelse.

Noen vil bruke C-vit på forhånd, andre ikke. Studien er liten og ventes å gi tydelig svar. Risikoen med å bli tatt av behandling med C-vitamin i ett år ansees for minimal.

Utførte og planlagte studier og hvor mange pasienter som er inkludert i tidligere faser av utprøvingen.

Dosevalg av studiepreparatet.

Nycomed brusetablett C-vit 1g x 2

Begrunnelse for dosevalg.

Dette er den dossering som er vanlig i klinisk bruk i dag.

Valg av sammenligningspreparat og dosering av dette i forhold til studiepreparatet.

Intet

Hvis sammenligningspreparatet er et annet enn standard behandling, må dette begrunnes særskilt.

EudraCT-nummer 2007-005657-29

17. Beredskap

Redegjør for beredskap og oppfølging dersom grunnlaget for studien endres underveis, så som ved økt risiko, uventede hendelser, nye og/eller mer alvorlige bivirkninger. Drøft evt. behovet for interimanalyse og mulige tiltak, så som bruk av stoppgruppe, endring av design, endret informasjon til pasienter etc.

Nepe aktuell problemstilling. Hvis noen har problemer med å gjennomføre det randomiserte opplegg, kan de bare gå ut av studien.

Vedlegg 9. Godkjenning Regional etisk komité

Subject: Re.: 545-07286a 1.2007.2483

From: "Ida Susanne Nyquist" <i.s.nyquist@medisin.uio.no>

Date: Mon, November 26, 2007 13:55

To: "Knut Gjesdal" <knut.gjesdal@medisin.uio.no>

Options: [View Full Header](#) |  [View Printable Version](#) | [Download this as a file](#) | [Add to Addressbook](#) 
| [View Message details](#)

Vi viser til brev av 25.11.07, vedlagt e-post av 26.11.07, med utfyllende opplysninger angående dyrkeprøve av urin.

Komiteen tar til etterretning at prøvene anses som prøver som bør tas i vanlig klinisk praksis i forbindelse med diagnostikk og behandling, og at det således ikke er aktuelt å opprette forskningsbiobank.

Komiteen godkjenner at prosjektet gjennomføres.

Vennlig hilsen

Ida Nyquist