

PROTOKOL

Analgetisk effekt af perioperativ klorzoxazon ved total hofte- og knæalloplastik

Indholdsfortegnelse

Projektets deltagere	3
Introduktion og rationale	4
Baggrund 4	
Litteraturliste 5	
Formål 6	
Hypotese (H0) 6	
Tabel 1: Effektparametre	6
Etiske overvejelser	8
Overvejelser i forbindelse med afprøvningen som helhed 8	
Bivirkninger, risici, ulemper og forholdsregler 10	
Information af og samtykke fra patienter 10	
Beskyttelse af data fra patienter 11	
Rammer for studiet	11
Tidsplan 12	
Sted for undersøgelsens udførelse 12	
Studiedesign 12	
Studieselection	12
Inklusionskriterier 12	
Eksklusionskriterier 13	
Screeningslogbog 13	
Praktiske forhold	13
Økonomi 13	
Patienters gennemførelse og afbrydelse af undersøgelsen 14	
Årsager til patienternes afbrydelse af forsøget 14	
Procedure for patienter, der afbryder forsøget 14	
Metodologi	14
Generel behandlingsplan og medicindosering 14	
Tabel 2: Oversigt over studiegruppernes behandling: 15	
Kliniske vurderinger 15	
Medicin og medicinhåndtering	18
Forsøgsmedicin 18	
Blindingsprocedure, pakning og etikettering 18	
Procedurer ved nødstilfælde 19	
Medicinregnskab 19	
Uønskede hændelser og bivirkninger	19
Definitioner 19	
Retningslinjer for vurdering af sammenhængen mellem forsøgsmedicin og uønsket hændelse (om der er tale om en bivirkning) 20	
Gradering af uønskede hændelser / bivirkninger 20	
Registrering og rapportering 20	
Statistiske analyser	21
Beregning af antal patienter 21	
Databearbejdning 22	
Dataregistrering og kontrol af undersøgelsesprocedurer	22
Case Report Form (CRF) 22	
GCP Monitorering 22	
Instruktion af personale 23	
Yderligere krav og generel information	23
Forsikring 23	
Offentliggørelse af resultater 23	
Signaturside	24
Bilag	25

Projektets deltagere

Sponsor, forsøgsansvarlig og koordinerende forsker (Principal Investigator)

Michael Ulrich, professor, overlæge, dr.med., PhD.
Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
Hobrovej 18, 9000 Aalborg, Danmark
Tlf. 0045 5188 2306
email: michael.ulrich@rn.dk

Øvrige akademiske deltagere i projektgruppen (Sub-Investigators)

Poul Torben Nielsen, Fagområdeansvarlig overlæge ¹⁾
Iben Kannegård Pedersen, læge ¹⁾
Mogens Berg Laursen, overlæge, PhD ¹⁾
Ole Simonsen, overlæge, dr.med. ¹⁾
Kristian Kjær Petersen, Civil Ingeniør, PhD ³⁾

Projektsygeplejersker

Ulla Hornum ²⁾
Gitte Broholm ²⁾

Adresser

- 1) Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Hobrovej 18, 9000 Aalborg
- 2) Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Højgaardsvej 11, 9640 Farsø
- 3) Center for Sanse-Motorisk Interaktion, Aalborg Universitet, Fr Bajers Vej 7, 9220 Aalborg Ø.

Sted for undersøgelsens udførelse

Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Højgaardsvej 11, 9640 Farsø

Sygehus Apotek

Julie Møller Andreasen, farmaceut
Sygehusapoteket Region Nordjylland, Porsvej 1, 9000 Aalborg C

GCP-enhed

Kirsten Østergaard Nielsen, cand.cur., GCP-koordinator
GCP-enheden, Aalborg Universitetshospital, Forsknings Hus, Søndre Skovvej 15, 9000 Aalborg

Økonomisk sponsor

Ortopædkirurgisk Forskningsenhed, Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.
Relevante fonde vil blive ansøgt ad hoc.

Introduktion og rationale

Baggrund

Moderne smertebehandling efter kirurgiske indgreb beror på multimodal analgetisk strategi, hvor smertesystemets forskellige angrebepunkter rammes med forskellige typer analgetika¹. Herved forsøger man samtidig at mindske forbruget af opioider, der er forbundet med hyppige bivirkninger som kvalme, opkastning, forstoppelse, vandladningsbesvær, vejrstrækningsproblemer og døsighed¹.

Men på trods af intens forskning gennem de sidste dekader, er smerte efter ledprotese-operation i hofte (total hoftealloplastik (THA)) eller knæ (total knæalloplastik (TKA)) fortsat et betydeligt klinisk problem^{2;3}.

Det er en gældende klinisk antagelse, at patienter med smerter i hofte- eller knæ-regionen umiddelbart efter THA eller TKA har anspændt muskulatur, som forstærker smerteoplevelsen. Mekanismen for sådanne muskelspændinger er ikke fuldt klarlagt. I gennem mange år har man på danske ortopædkirurgisk afdelinger behandlet disse patienter med postoperative smerter efter store ledprotese operationer med det muskelafslappende stof Klorzoxazon. På nogle afdelinger indgår Klorzoxazon i standard ordinationerne for smertebehandling efter hofte- og knæalloplastik.

Klorzoxazon har gennem mange år været markedsført til behandling af smertetilstande i skeletmuskulaturen ved hæmning af mono- og polysynaptiske reflekser i CNS. Den muskelafslappende effekt medieres ved hæmmende virkning på spinale polysynaptiske reflekser.

I placebo-designede kliniske undersøgelser af Klorzoxazon's gavnlige effekt på heterogene patientgrupper med spastisitet, motor-neuron syndromer, samt muskelsmerter- og spasmer i perifere muskuloskeletale sygdomme har man ikke kunnet demonstrere nogen signifikant smertelindrende effekt^{4;5}. Klorzoxazon har heller ikke kunnet vise smertelindrende effekt i behandling af rygsmerter⁶.

Det er tankevækkende, at der på trods af den udbredte anvendelse af Klorzoxazon ikke kan findes blot én undersøgelse af Klorzoxazon anvendt som adjuverende smertelindrende behandling efter hofte- eller knækirurgi (eller anden ortopædkirurgisk behandling). Den gældende kliniske praksis foretages således på udelukkende empirisk grundlag. Effekten må således betragtes som usikker, men kan måske i visse tilfælde være indiceret, oftest som supplement til anden terapi, fx analgetika, antiinflammatoriske midler, fysiurgisk behandling eller selvtræning. I sådanne tilfælde opfattes Klorzoxazon være et alternativ til benzodiazepiner.

Der er derfor behov for et prospektiv, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, der evaluerer den potentielle analgetiske effekt af Klorzoxazon.

I nærværende interventionsstudie er den valgte dosering af Klorzoxazon fastsat på baggrund af anbefaling fra Dansk Lægemiddel Information A/S⁷ (<http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/638>) og Takeda Pharma A/S. Sidst nævnte producerer Klorzoxazon. Anbefalingen beror på den nuværende viden om Klorzoxazons farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaber. Klorzoxazon gives i dette studie som tablet Klorzoxazon, 250 mg, 3 gange dagligt i de første 7 postoperative døgn.

Bivirkningerne til Klorzoxazon er velkendte. De er relativt få, oftest milde og forbigående. De hyppigste bivirkninger relateret til Klorzoxazon er træthed og svimmelhed (ca. 1-10% af

patienterne) ⁷.

Bivirkningerne er til en vis grad overlappende med de bivirkninger, der er relateret til den perioperative opioid behandling. Det er derfor muligt at bivirkningsfrekvensen samlet mindskes, såfremt Klorzoxazon viser sig at være smertestillende (og opioidbesparende). Patienterne vil være indlagt i minimum to nætter efter operation og således være under tæt observation i perioden, hvorunder risikoen for bivirkninger er størst. Samtidig vil alle patienter gennemgå standardiseret bivirkningsregistrering. Såfremt der mod forventning skulle opstå uventede eller uacceptable bivirkninger vil medicineringsprompته blive afbrudt.

Studiet involverer en patientgruppe (THA og TKA), hvor der er et stort klinisk smerteproblem. Alle disse patienter modtager en velimplementeret og evidensbaseret behandling. Således er anæstesi, kirurgisk procedure og analgesi standardiseret til alle patienter, der samtidig følger vanlige principper for tidlig mobilisering ^{8,9}. Det planlagte randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede design, hvor alle patienter modtager ens og standardiserede interventioner, muliggør den bedst mulige evaluering af modaliteten, der undersøges (interventionen med Klorzoxazon vs. placebo).

Smerteniveauet efter operation, som er det primære endpoint, registreres ved hjælp af et velafprøvet og valideret redskab (den visuelle analoge skala (VAS)) 48 timer efter operation. Det aktuelle studie vil således kunne bidrage til en afklaring af den postoperative analgetiske effekt af Klorzoxazon umiddelbart efter THA og TKA.

Som sekundære endpoints vil patienternes ledspecifikke funktionsniveau blive bestemt ved Oxford Hip/Knee Score 7 døgn efter ledoperationen.

Endvidere vil en række tertiære parametre relateret til smerte, funktion og bivirkningsprofil blive bestemt som angivet i Tabel 1.

Evidens på dette område vil være til umiddelbar gavn for patienter opereret med THA og TKA – og måske også for andre operationspatienter.

Litteraturliste

1. Buvanendran A, Kroin JS: Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2009; 22: 588-9
2. Andersen LO, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Husted H, Otte KS, Kehlet H: Subacute pain and function after fast-track hip and knee arthroplasty. *Anaesthesia* 2009; 64: 508-1
3. Fischer HB, Simanski CJ, Sharp C, Bonnet F, Camu F, Neugebauer EA, Rawal N, Joshi GP, Schug SA, Kehlet H: A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia* 2008; 63: 1105-2
4. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18
5. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2004 Aug;28(2):140-75
6. Kumar S1, Rani S2, Siwach R1, Verma P2. To compare the efficacy and safety of fixed dose combination of thiocolchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone,

aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. Int J Appl Basic Med Res. 2014 Jul;4(2):101-5

7. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/638>
8. Husted H, Holm G, Jacobsen S: Predictors of length of stay and patient satisfaction after hip and knee replacement surgery: fast-track experience in 712 patients. Acta Orthop. 2008; 79: 168-73
9. Kehlet H, Wilmore DW: Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. Ann.Surg. 2008; 248: 189-98

Formål

At undersøge om adjuverende behandling med tablet Klorzoxazon 250 mg givet 3 gange dagligt fra den præ-operative medicinering og igennem de første 7 postoperative døgn efter THA eller TKA mindsker patienternes smerterespons og forbedrer deres funktionsniveau uden at medføre flere bivirkninger.

Hypotese (H0)

Behandling med Klorzoxazon har ingen effekt på patienternes smerteoplevelse eller deres funktionsniveau.

Tabel 1: Effektparametre

Effektparameter	Tidspunkt for måling		
	Forundersøgelse	Postoperativt	Efter udskrivelse
PRIMÆRT ENDPOINT			
Gennemsnitlig smerte ved 5 meters gang (VAS (0-100))	—	48. time	—
SEKUNDÆRT ENDPOINT			
Oxford Hip/Knee Score	—	—	7. døgn
TERTIÆRE ENDPOINTS			
Smerte			
Gennemsnitlig smerte ved 5 meters gang (VAS (0-100))	Ja	4, 6, 24, 28, 32, 48. time	morgen og aften 2. til 7. og 14 døgn og 12 mdr
Smerte i hvile (liggende > 20 minutter) (VAS (0-100))	Ja	4, 6, 24, 28, 32, 48. time	morgen og aften 2. til 7. og 14 døgn og 12 mdr
Værste smerter i hofte eller knæ indenfor de sidste 24 timer (VAS (0-100))	Ja	48. time	aften 2. til 7. og 14 døgn og 12 mdr
Gennemsnitlig smerte om natten (VAS (0-100))	Ja	24. og 48. time	aften 2. til 7. og 14 døgn og 12 mdr
Gennemsnitlig smerte i hvile om dagen (VAS (0-100))	Ja	24. og 48. time	aften 2. til 7. og 14 døgn og 12 mdr
Gennemsnitlig smerte efter 30 minutters gang (VAS (0-100))	Ja	—	14. døgn og 12 mdr
De værste smerter oplevet i det sidste døgn (VAS (0-100))	Ja	24. og 48. time	aften 2. til 7. og 14 døgn og 12 mdr
Angivelse af egen smertetærskel (VAS (0-100))	Ja	48. time	7. og 14. døgn og 12 mdr
Pain Catastrophizing Scale (PSC)	Ja	48. time	7. og 14. døgn og 12 mdr
Pain Detect (PD-Q)	Ja	—	14. døgn og 12 mdr
Quantitative Sensory Testing	Ja	—	12 mdr
Supplerende analgetika	Ja	0 til 48 timer	2. til 7. døgn og 12 mdr
Kumulativ smertescorer for smertemodaliteterne	—	4 til 48 timer	2. til 7. dag og 12 mdr
Livskvalitet			
Pittsburg Sleep Quality Index (QPSI)	Ja	—	14. døgn og 12 mdr
Nattesøvn (VAS (0-100))	Ja	24. og 48. time	2. til 7. og 14 døgn og 12 mdr
Hospitality and Anxiety Depression Scale (HADS)	Ja	48. time	7. og 14. døgn og 12 mdr
European Questionnaire in 5 Dimensions (EQ5D)	Ja	48. time	7. og 14. døgn og 12 mdr

Effektparameter	Tidspunkt for måling		
	Forundersøgelse	Postoperativt	Efter udskrivelse
Funktion			
Oxford Hip/Knee Score	Ja	—	2, 4, 7, 14 døgn og 12 mdr
Bivirkninger, m.v.			
Bivirkninger (Træthed, svimmelhed, kvalme, opkastning)	—	4, 6, 24, 28, 32, 48 time	morgen og aften 2. til 7. dag
Kumulativ bivirkningsscorer for hver bivirkning	—	0 til 48 timer	2. til 7. døgn
Forbruget af kvalmestillende medicin samt sovemedicin (kumuleret mængde)	—	0 til 48 timer	2. til 7. døgn
Uønskede hændelser	—	4, 6, 24, 28, 32, 48 time	morgen og aften 2. til 7. dag
Andre værdier			
Operationsdato, THA/TKA, køn, alder, højde, vægt, rygestatus, ASA-klassifikation (American Society of Anaesthesiologists), analgetikaforbrug før operation	Ja	—	—
Varighed af operationen, varighed af blodtomhed, blodtab under operation, varighed af opholdet på opvågningsafdelingen, samt total indlæggelsestid, peroperative komplikationer.	—	Ved udskrivelse	—
Mængde af anæstesi midler, samt forbrug af andet medicin end protokolleret	—	Ved udskrivelse	—

Det bemærkes, at 24 timer postoperativt markerer 1. postoperative morgen kl. 08.00, 28 timer og 32 timer markerer 1. postoperative dag kl. hhv. 12. 00. og 16.00, mens 48 timer markerer 2. postoperative morgen kl. 08.00.

Når dataregistreringen afsluttes (14. dag efter operation) returnerer patienterne deres "dagbøger" samt eventuelt tilbageværende forsøgsmedicin til projektsygeplejerskerne i udleverede frankerede svarkuverter (denne metode har i lignende tidligere studier på vores afdeling compliance på mere end 98 procent).

Etiske overvejelser

Overvejelser i forbindelse med afprøvningen som helhed

Undersøgelsen vil blive udført i overensstemmelse med principperne i Helsinki Deklarationerne, denne protokol, dansk lov (Sundhedsloven) og ICH-GCP-guidelines.

Protokollen indsendes til godkendelse af den lokale Videnskabsetiske Komité, Sundhedsstyrelsen samt Datatilsynet. Den forsøgsansvarlige forsker vil informere den Videnskabsetiske Komité, Sundhedsstyrelsen samt Datatilsynet, såfremt væsentlige ændringer i protokollen indtræffer.

Projektet vil desuden blive registreret under såvel EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu>) som ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)

Projektet vil være monitoreret af den lokale Good Clinical Practice (GCP) enhed (GCP-enheden, Aalborg Universitetshospital, Forskningshus, Søndre Skovvej 15, 9000 Aalborg).

Alle patienter, der deltager i undersøgelsen, skal give deres mundtlige og skriftlige informerede samtykke, før de inkluderes i undersøgelsen.

Det er principal investigators pligt, at patienterne informeres mundtligt og skriftligt, således at de er klar over alle aspekter ved deltagelse i undersøgelsen, således patienterne på rette grundlag kan give informeret tilsagn om deltagelse. Dette arbejde er i praksis uddelegeret til de inkluderende læger og projektsygeplejersker

Patienten, kan på ethvert tidspunkt trække sit samtykke om deltagelse i undersøgelsen tilbage. Hvis patienten beslutter at gøre dette, vil det ikke forringe patientens forhold til forsker eller til hospitalet, og patienten vil fortsat kunne modtage den bedste behandling, afdelingen kan tilbyde.

Studiet involverer en patientgruppe (indsættelse af THA eller TKA), hvor postoperative smerter er et stort klinisk problem.

Alle patienter modtager en etableret evidensbaseret behandling ved indsættelse af et nyt hofte- eller knæled. Således er anæstesi, kirurgisk procedure, samt analgesi standardiseret for alle patienter, der samtidig følger vanlige principper for tidlig mobilisering.

Det planlagte randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede design, hvor alle patienter modtager ens og standardiserede interventioner, muliggør den bedst mulige evaluering af modaliteten, der undersøges (interventionen med Klorzoxazon vs. placebo). Forsøgsmedicinen pakkes efter gængse standarder efter aftale med specialuddannet apoteker, som også varetager blindingsprocedure og pakning. Placebo-medicinen er produceret af almindelige hjælpestoffer til tabletproduktion, og stofferne har ingen terapeutisk virkning (jvf bilag).

Randomisering vil finde sted hverdagen før eller på selve operationsdagen.

Efter undersøgelsens afslutning vil patienterne vil blive informeret om hvilken medicin de har fået og dette ville også blive anført i patienternes journaler.

Bivirkningerne til Klorzoxazon er velkendte, relativt få, oftest milde og forbigående (afsnit om bivirkninger). Bivirkningerne er til en vis grad overlappende med de bivirkninger, der er relateret til den perioperative opioid behandling. Opioider gives efter behov ved smertegennembrud efter THA og TKA, og det er derfor muligt at bivirkningsfrekvensen samlet mindskes, såfremt Klorzoxazon viser sig at være smertestillende (og dermed opioidbesparende). Samtidig må det fremhæves at Klorzoxazon på baggrund af de foreløbig positive resultater allerede gennem de seneste år har været implementeret som standard i den multimodale analgetiske behandling i forbindelse med operation med THA på blandt andet Aalborg Universitetshospital, uden at dette har været forbundet med alvorlige komplikationer.

Den enkelte deltager vil ikke umiddelbart få glæde af projektet. Det er imidlertid vores opfattelse, at nærværende studie er etisk korrekt at gennemføre, da det foruden at

omhandle et væsentligt klinisk problem vil kunne bidrage til en afklaring af den postoperative analgetiske effekt af Klorzoxazon umiddelbart efter THA- og TKA-operationer, samtidig med at bivirkningsspørgsmål uden at medføre unødigt risiko for deltageren. Samtidig er det vores opfattelse, at behandlingen i fremtiden potentielt kan have stor gevinst for operationspatienter generelt. Deltagere bliver tilset hyppigt af en projektsygeplejerske i forbindelse med dataregistrering og vil derfor muligvis drage fordel af at være tættere smerteovervåget end vanligt.

Bivirkninger, risici, ulemper og forholdsregler

Bivirkningerne til Klorzoxazon er velkendte, relativt få, oftest milde og forbigående. De må forventes at være minimale og acceptable ved den her anvendte dosis og den korte behandlingsvarighed (fra operationsdagen til 7. postoperative dag).

Bivirkningerne beskrives af producenten (Takeda Pharma A/S) som træthed og svimmelhed (1-10%), gastrointestinale gener 0,1-1%) og allergiske reaktioner (0,01-0,1%). Bivirkninger kan forekomme i både de grupper, der bliver behandlet med aktivt stof (Klorzoxazon) og i den gruppe, der modtager placebo (f.eks. allergi mod indholdsstoffer). Patienterne vil imidlertid være indlagt i minimum to døgn efter operation og således være under tæt observation i perioden, hvorunder risikoen for bivirkninger er størst (de første dage efter behandlingsstart). Klorzoxazon absorberes næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen og metaboliseres i leveren via CYP2E1. Der er ikke beskrevet forsigtighedsregler i forhold til andre former for medicin.

Samtidig vil alle patienter gennemgå standardiseret bivirkningsregistrering. Såfremt der mod forventning skulle opstå uventede eller uacceptable bivirkninger (så som allergisk reaktion eller behandlingsrefraktær opkastning) vil medicinering prompte blive afbrudt.

Information af og samtykke fra patienter

Alle patienter inkluderes i forbindelse med forundersøgelse af slidgigt i hofte eller knæ på Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Patienterne vil modtage fyldestgørende mundtlig og skriftlig information om forsøgets formål, forløb, mulige fordele og risici, samt om hvilke lægemidler der anvendes og eventuelle bivirkninger. Informationen gives først af den undersøgende læge, der finder at patienten opfylder studiet inklusions/eksklusionskriterier, og derefter af projektsygeplejersken. Informationen gives i forbindelse med patientens forundersøgelse i afdelingens ambulatorium.

I forbindelse med den ambulante forundersøgelse træffes der ved personlig henvendelse til patienten aftale om tid og sted for afholdelse af informationssamtalen. Det oplyses, at der er tale om en forespørgsel om deltagelse i et videnskabeligt forsøg, og der udleveres skriftligt materiale om undersøgelsen. Det oplyses, at forsøgspersonen har ret til at medbringe en bisidder til informationssamtalen. Hvis patienten ønsker dette, vil informationssamtalen først finde sted efter bisidderens ankomst.

Den mundtlige information tager udgangspunkt i den skriftlige information. Informationen afgives i et letforståeligt sprog uden tekniske eller værdiladede vendinger, og den gives på en hensynsfuld måde, tilpasset den enkelte forsøgsperson. Den vil foregå i et lukket rum uden forstyrrelser eller afbrydelser. Patienten vil blive underrettet om, at han/hun har ret til betænkningstid før samtykket afgives.

Det er den kliniske forsøgsansvarlige forsker, der har ansvaret for den mundtlige information og indhentelse af skriftligt samtykke fra patienten. Vedkommende har ansvaret for, at forsøgspersonen har forstået informationen, inden patienten indgår i undersøgelsen.

Der suppleres med mundtlig oplysning om andre mulige behandlingsmetoder, jf. Sundhedsloven. Den praktiske opgave i forbindelse med ovenstående kan uddelegeres til en involveret projektsygeplejerske eller co-forsker, men det er den kliniske forsøgsansvarlige forsker, der har ansvaret.

Patienterne vil blive informeret om, at det er frivilligt at deltage, og at de til enhver tid kan udgå af forsøget, uden at dette vil have indflydelse på deres videre forløb i afdelingen. De vil desuden blive informeret om, at investigator kan trække dem ud af forsøget efter dennes skøn. Patienterne vil blive oplyst om, at de vil modtage afdelingen standard behandling, hvis de ikke ønsker at deltage i undersøgelsen.

Samtykke til forsøgsdeltagelse afgives på baggrund af den skriftlige og mundtlige information og skal derfor, såfremt der ikke ønskes betænkningstid, kunne afgives i tilknytning til informationssamtalen. Hvis deltageren ønsker længere betænkningstid, kan der træffes aftale om fornyet tid og sted for afgivelse/afvisning af samtykke. Det skriftlige samtykke vil blive indhentet senest på operationsdagen før præ-medicineringen gives til operationen.

Hvis der under afviklingen af forsøgsprojektet fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger, komplikationer eller ulemper ved forsøget, eller hvis forsøgsprojektets forsøgsdesign ændres væsentligt, vil forsøgspersonen blive informeret herom. I sådanne situationer skal forsøgspersonen afgive fornyet samtykke.

Information om forsøget, samt kopi af signeret samtykkeerklæringen vil blive udleveret til patienten. Gældende bestemmelser fra Den Videnskabsetiske Komité vedr. informeret samtykke vil blive fulgt som ovenfor beskrevet.

Beskyttelse af data fra patienter

Alle oplysninger vil blive behandlet fortroligt, og alle data vil blive anonymiseret.

De involverede personer i dette forsøg er underlagt tavshedspligt.

Forskerne på hvert hospital vil føre en screeningsliste over alle patienter, der potentielt kunne være deltagere i undersøgelsen. Screening foretages i forbindelse med patientens første besøg i ambulatoriet. Denne liste vil indeholde patienternes fulde navn og CPR-nummer.

De inkluderede patienter vil være anført på en identifikationsliste.

Indsamlede data vil blive registreret i en Case Report Form (CRF). Denne og patientjournalen vil være tilgængelige for tredje part i overensstemmelse med dansk lovgivning – det vil sige i forbindelse med monitorering fra landets GCP-enheder og ved inspektion af autoriserede repræsentanter fra relevante myndigheder.

Patienterne vil blive informeret om, at resultaterne vil blive opbevaret og analyseret i en computer, at patienternes anonymitet vil blive bevaret, og at den lokale datalovgivning vil blive overholdt. Data vil blive opbevaret som papirskemaer efter datatilsynets regler.

Patienterne vil også skriftligt blive informeret om muligheden for inspektion fra offentlige myndigheder i det tilfælde, at disse kræver indsigt i relevante oplysninger, samt at involverede GCP-enheder også vil have adgang til disse oplysninger.

Alle forskere vil medvirke til, at projektet vil følge regler for Good Clinical Practice.

Rammer for studiet

Tidsplan

Undersøgelsen består af to patient-grupper, som dog får samme smertebehandling. Den første studiegruppe består af THA-patienter, og den anden studiegruppe består af TKA-patienter. De to studier afvikles parallelt gennem alle faser.

Primo april 2015 anmeldes studiet følgende steder:

- GCP-enheden, Aalborg Universitetshospital
- EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu>)
- Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov)
- Sundhedsstyrelsen
- Videnskabetisk Komité
- Datatilsynet, Region Nord

Tilladelserne forventes indhentet senest ultimo juni 2015.

I marts 2015 tages kontakt til Sygehusapoteket, Aalborg Universitetshospital mhp produktion af placebomedicin, pakning af medicin i henhold til den blindede randomiseringsplan og udarbejdelse af randomiseringsliste.

Dataindsamling forventes påbegyndt den 1. september 2015.

Dataindsamling forventes afsluttet den 31. december 2018 (last patient - last visit).

Ved undersøgelsens kliniske afslutning vil projektsygeplejerskerne have modtaget patienternes "dagbøger" og eventuelt tilbageværende forsøgsmedicin.

Projektsygeplejerskerne journalfører dette i CRF.

Sted for undersøgelsens udførelse

Ortopædkirurgisk Afdeling, Sygehus Himmerland,
Aalborg Universitetshospital, Højgaardsvej 11, 9640 Farsø

Studiedesign

Forsøgstype: Prospektivt, placebo-kontrolleret klinisk interventionsstudie.

Randomisering: Blokrandomisering i blokke á 10 (20 blokke).

Blinding: Dobbeltblindet.

Deltagere: THA-studie: Patienter som skal have foretaget primær, elektiv, unilateral THA .
TKA-studie: Patienter som skal have foretaget primær, elektiv, unilateral TKA .

Antal: I alt vil 400 patienter indgå i aktuelle protokol fordelt med 200 patienter i THA-studiet og 200 patienter i TKA-studiet. I hver af disse to studier vil 100 patienter indgå i gruppe 1 (Klorzoxazon) og 100 patienter vil indgå i gruppe 2 (placebo). Der ønskes 180 evaluerbare patienter i hver gruppe. Således kan 10% drop-outs accepteres i forhold til at opnå sufficient statistisk styrke.

Studieselection

Inklusionskriterier

Patienterne skal opfylde alle følgende kriterier for at være egnede til inklusion i undersøgelsen:

- Patienter indstillet til primær, elektiv, unilateral THA eller TKA.
- Alder > 18 år og myndig.

- Køn: både mænd og kvinder.
- Patienter med normal kognitiv og sproglig funktion (dvs patienten evner selvstændigt at forstå undersøgelsens information og medvirke adækvat til gennemførelse).
- Patienter, som har givet deres skriftlige informerede samtykke til at deltage i undersøgelsen efter at have forstået denne.

Eksklusionskriterier

Patienter, der opfylder et eller flere af følgende kriterier, er ikke egnede til inklusion i undersøgelsen:

- Indtagelse af gabapentinoider, glucocorticoider, opioider, anxiolytika, antiepileptika eller antidepressiva indenfor de sidste 4 uger.
- Alkoholmisbrug (mænd > 21 genstand per uge og kvinder > 14 genstande per uge).
- Behov for anden smertebehandling end den i "standardpakken" angivne.
- Aktuell malign lidelse.
- Graviditet eller amning. Graviditetstest (urintest) af fertile kvinder foretages inden eventuel inklusion.
- BMI > 40 kg/m².
- Sygdom påvirkende central eller perifer nervefunktion (og dermed smerteperception).
- Allergi overfor forsøgsmedicin.
- Peroperative komplikationer (peroperativ fraktur, kar eller nerveskade).
- Manglende evne til at kunne medvirke til 5 meters gang ved 2 døgn efter operation.
- Leversygdom (f.eks. leverc)

Screeningslogbog

Der vil blive ført en screeningslogbog over samtlige patienter screenet for deltagelse i undersøgelsen. I denne log vil alle kandidater til studiet blive registreret med navn, CPR nr. og eventuel årsag til, at de ikke bliver adspurgt om deltagelse i undersøgelsen. Der vil være anonymisering af patienterne som ved tidligere anvendt og godkendt praksis for disse lister.

De inkluderede og randomiserede patienter vil blive registreret på en identifikationsliste (inklusionslisten) med navn, CPR nr. og randomiseringsnr.

Praktiske forhold

Økonomi

Initiativet til opstart af projektet er taget af professor Michael Ulrich.

Udgifter i forbindelse med studiet relaterer sig primært til diverse anmeldelser, forsøgsmedicin, blodprøveanalyse, aflønning af projektsygeplejersker, dataadministration, dataanalyse, og datapræsentation.

Disse udgifter afholdes af professor Michael Ulrich via den Ortopædkirurgiske Forskningsenhed, Aalborg Universitetshospital. Endvidere vil relevante fonde, mv. blive ansøgt ad hoc.

Projektets økonomi er underlagt offentlig revision. Projektet er ikke finansieret af firmaet Takeda Pharma A/S (producent af Klorzoxazon) eller andre medicinalfirmaer.

Undersøgelsen er således uafhængig af medicinalindustrien eller andre organisationer, der kunne tænkes at have økonomisk interesse i undersøgelsen. Forsker-gruppen er

ansat af hospitalet, der indgår i projektet. Ingen i projektgruppen har økonomisk interesse i undersøgelsen.

Undersøgelsens deltagere modtager ikke vederlag for deltagelse i undersøgelsen.

Patienters gennemførelse og afbrydelse af undersøgelsen

- En patient, der har gennemført undersøgelsen, defineres som en patient, der har fulgt forsøgets behandlingsplan i de første 7 døgn efter operation.
- En patient, der ikke har gennemført forsøget, er en patient, som er blevet inkluderet i forsøget, men som ikke gennemfører forsøget, hvad enten patienten har modtaget forsøgsmedicinering eller ej.
- Har en patient ikke gennemført forsøget vil der blive redegjort for årsag hertil, samt hvilke data, der er indsamlet fra disse forsøgspersoner.

Årsager til patienternes afbrydelse af forsøget

En patient kan tages ud af forsøget under følgende omstændigheder:

- Hvis forsker skønner, at en ændring af behandlingen vil være det bedste for patienten.
- Hvis patienten ønsker at udgå af forsøget.
- Hvis patienten opfylder kriterium for eksklusion.

Procedure for patienter, der afbryder forsøget

I overensstemmelse med Helsinki Deklarationen har patienterne ret til at afbryde forsøget på ethvert tidspunkt af hvilken som helst årsag - uden der er krav om angivelse af årsag.

Forskerne har også ret til at trække en patient ud af forsøget på ethvert tidspunkt.

Årsagen til at en patient tages ud af forsøget før planlagt skal noteres i patientens CRF.

Metodologi

Generel behandlingsplan og medicindosering

1. Det undersøges om patienten opfylder alle inklusionskriterier og ingen eksklusionskriterier.
2. Deltagere modtager en velimplimenteret og standardiseret behandling ved operation med THA og TKA. Således er anæstesiologisk og kirurgisk teknik, samt smertebehandling standardiseret til alle patienter.
3. Interventionen (behandling med Klorzoxazon eller placebo) er de første 7 døgn efter operation.
4. Opfølgningsperioden er i alt 14 døgn postoperativt.

Ad 2: Anæstesi, kirurgi og analgesi

Anæstesi: Spinalanæstesi med Bupivacain tung 0,5%, 7,5mg (1,5ml) samt Propofol 1-5mg/kg/time ved behov.

Kirurgi: Ved THA indsættes protesen via standard bagre adgang uden dræn. Der anvendes ikke per eller postoperativt lokal infiltrationsanalgesi.
Ved TKA indsættes protesen via standard anterior parapatellar adgang uden dræn. Under operationen anvendes blodtomhed i op til 45 minutter. Der anvendes ikke per eller postoperativt lokal infiltrationsanalgesi.

Analgesi: Standard smertebehandling for både THA og TKA (Smertepakke per os):
1-2 timer før kirurgi: Paracetamol Retard 2g, Celecoxib 400mg
Kl. 22.00 efter kirurgi: Paracetamol Retard 2g, Celecoxib 200mg.

De følgende dage til og med 6. postoperative dag:
Kl. 08.00: Paracetamol Retard 2g, Celecoxib 200mg.
Kl. 22.00: Paracetamol Retard 2g, Celecoxib 200mg.

Ved behov (dvs smerte VAS>50 i hvile):

På opvågningen: Sufentanil 5 mikrog iv

På afdelingen: Tbl Morfin 10 mg

Tbl Tramadol 50 mg

Tbl Oxycodon 10mg

Tbl Ketogan 5 mg

Hvis per os ikke er tilstrækkeligt kan gives Morfin iv.

Postoperativ kvalme (PONV) behandles med Ondansetron 4 mg.

Projektsygeplejerske skriver i CRF nøjagtigt, hvilken medicin patienten får. Informationen får projektsygeplejersken fra den elektroniske patientjournals medicinmodul og anæsthesiskema. (Denne metode er velafprøvet og solid fra tidligere kliniske studier)

Ad 3: Forsøgsmedicin

Forsøgsmedicinen (tablet Klorzoxazon a 250mg vs. tablet placebo) er pakket af hospitalsapoteket og administreres af projektsygeplejersken første gang på operationsdagen og herefter dagligt indtil udskrivelse. Efter udskrivelse administrerer patienten selv sin medicin.

Projektmedicinen administreres 3 gange dagligt med et lille glas vand.

På operationsdagen administreres første dosis af forsøgsmedicinen sammen med den præ-operative orale medicin.

Den anden dosis forsøgsmedicin gives sammen med standard oral smertemedicin efter operationen. Derefter følgende dage (1. - 7. postoperative dag) administreres projektmedicinen morgen, middag og aften. Den sidste dosis gives 7. dag post-operativ om aftenen.

Dosering af projektmedicin i grupperne er angivet i tabel 2.

Projektsygeplejerskerne sikrer, at de inkluderede patienter får forsøgsmedicin. Dette dokumenteres i CRF.

Tabel 2: Oversigt over studiegruppernes behandling:

Behandlingstider	THA		TKA	
Første 7 døgn	Gruppe 1 (N=100)	Gruppe 2 (N=100)	Gruppe 3 (N=100)	Gruppe 4 (N=100)
Morgen (kl 08.00)	tbl Klorz. 250 mg	tbl placebo	tbl Klorz. 250 mg	tbl placebo
Middag (kl 16.00)	tbl Klorz. 250 mg	tbl placebo	tbl Klorz. 250 mg	tbl placebo
Aften (kl 22.00)	tbl Klorz. 250 mg	tbl placebo	tbl Klorz. 250 mg	tbl placebo

Kliniske vurderinger

Smarter:

Patienten adspørges for hver af smertemodaliteterne som er anført i tabel 1: "Hvor ondt har du på smerteskalaen markeret med yderpunkterne ingen smerter og værst tænkelige smerter ...". Smerterne registreres af projektsygeplejerske i CRF ved brug af visuel analog skala (VAS, 0-100; 0=ingen smerter, 100=værst tænkelig smerte) med patienten hvilende i sengen i mindst 20

minutter og efter patienten har udført 5 meters gang. Efter udskrivelsen angiver patienten selv disse værdier i "dagbogen". Tidspunkterne er angivet i tabel 1.

Opioidforbrug: Registreres af projektsygeplejerske i CRF. Efter udskrivelsen angiver patienten selv disse værdier i "dagbogen". Tidspunkterne er angivet i tabel 1.

Anden medicin: Forbruget af kvalmestillende medicin samt sovemedicin registreres af projektsygeplejerske i CRF. Efter udskrivelsen angiver patienten selv disse værdier i "dagbogen". Tidspunkterne er angivet i tabel 1.

Uønskede Hændelser / Bivirkninger:

Registreres af projektsygeplejerske i CRF. Efter udskrivelsen angiver patienten selv disse værdier i "dagbogen". Tidspunkterne er angivet i tabel 1.

Symptomerne vurderes ved hjælp af en 4 punkts numerisk rangskala (NRS, 0-3, 0=ingen, 1=mild, 2=moderat, 3=svær) og 10 punkts NRS (0=ingen, 10=værst tænkelig), hvis ikke angivet anderledes nedenfor.

Ved hvert registreringstidspunkt vurderes hvert symptom i tidsrummet siden sidste registrering (ved 1. registrering 6 timer postoperativt dog i tidsrummet siden operationens afslutning). Grundlaget for vurderingen af de enkelte symptomer er de første 48 timer efter operation et semi-struktureret interview med patienten, under hvilken projektsygeplejerske går skalaen igennem punkt for punkt. Patienten scorer subjektivt hvert symptom på skalaen.

Naturligvis vurderes eventuelle uønskede symptomer eller bivirkninger af en læge fra forskergruppen også i forhold til AE, AR, og SAR (se senere).

Specifikt undersøges følgende bivirkningsrelaterede symptomer:

Træthed ("sløvhed/søvnighed"):

NRS, 0-10, 0=ingen sløvhed/søvnighed, 10= værst tænkelig sløvhed/søvnighed. Hvis patienten sover vækkes denne og adspørges. Er patienten så sederet at han/hun ikke kan vækkes (ved fysiske stimuli) gives scoren 10. Sedation analyseres både som kontinuert variabel, og som dikotomiseret variabel, hvor klinisk betydende sedation (ja / nej) defineres som > 5.

Der suppleres med en objektiv vurdering af sedationsniveauet ved hjælp af en reaktionstidsbestemmelse.

Reaktionstidsbestemmelse foretages 1. og 2. postoperative morgen kl. 08.00 ved hjælp af Human Benchmark test (www.humanbenchmark.com/tests/reactiontime/index.php). Efter et prøveforsøg laves 5 tests i træk på en bærbar computer og gennemsnittet noteres. Testen går ud på at man trykker på en knap så snart skærmen skifter farve fra rød til grøn. Derved bestemmes reaktionstiden.

Svimmelhed: NRS, 0-10. Registreres stående umiddelbart før 5 meters gang.

For at kunne vurdere den eventuelle klinisk relevans af ovenstående (om de hæmmer tidlig postoperativ mobilisation) registreres årsagen til manglende gang, såfremt det ikke er muligt at mobilisere patienten postoperativt på et protokoleret tidspunkt. Samtidig registreres tilstedeværelsen af eventuelle faldeepisoder under indlæggelse.

Kvalme: NRS, 0-3.

Opkastning: Frekvensen af opkastning (antal episoder siden sidste vurdering) (ved 1. registrering 6 timer postoperativt dog i tidsrummet siden operationens afslutning), kategoriseres siden som følger: 0=0, 1=1-2, 2=3-5, 3=>6.

Nattesøvn: Foregående nats søvn, VAS, 0-10, 0=ingen søvnbesvær, 10=værst tænkelig søvn.

Smertetærskel: Patienten adspørges: "Angiv venligst din egen smertetærskel på skalaen markeret med yderpunkterne "Min smertetærskel er meget lav" og "Min smertetærskel er meget høj". Patienternes egenopfattelse af smertetærskel registreres af projektsygeplejerske i CRF ved brug af visuel analog skala (VAS, 0-100; 0= "Min smertetærskel er meget lav" og 100= "Min smertetærskel er meget høj"). Dette registreres ved inklusion i undersøgelsen (forundersøgelse).

Spørgeskemaer: Skemaerne er angivet i tabel 1. Alle de anvendte spørgeskemaer er på dansk og er validerede. Skemaerne udfyldes af patienterne på tidspunkterne, som er angivet i tabel 1.

Quantitative Sensory Testing (QST): Center for Sanse-Motorisk Interaktion, Aalborg Universitet, har udviklet et system (QST) til kvantitering af smerteniveau. Kort fortalt opblæses en manchet omkring en ekstremitet (tilsvarende en blodtryksmålingsmanchet), hvilket vil føles smertefuldt for deltageren. Systemet består af to manchetter, der kan opblæses separat vha. en computerstyret kompressor. Deltageren vil til enhver tid kunne afbryde den smertefulde stimulus ved et tryk på en knap. Der testes for, hvordan deltagerne reagerer på smertefulde gentagne tryk vha. manchetten. Først vil manchetten blive placeret på den nederste del af det ben, hvor der skal eller vil blive indsat et kunstigt led, hvorefter manchetten langsomt vil blive opblæst (1 kPa/sek), indtil smertetærsklen opnås. Herefter gives der 10 hurtigt gentagne stimuli op til denne smertetærskel. Deltageren vil blive bedt om at vurdere smerten kontinuerligt igennem hele testen. Testene foretages herefter på det kontralaterale ben. Bliver smerten uudholdelig, vil deltageren altid kunne afbryde denne. Testen evalueret og godkendt til brug i tidligere smerteundersøgelser. Testen udføres ved forundersøgelsen og ca. 1 år efter operation (i forbindelse med, at patienterne alligevel er til røntgenkontrol af deres hofte/knæprotese på sygehuset).

Øvrige registreringer i CRF:

Operationsdato, THA/TKA, køn, alder, højde, vægt, rygestatus, ASA-klassifikation (American Society of Anaesthesiologists), analgetikaforbrug før operation, varighed af operationen, varighed af blodtomhed, blodtab under operation, varighed af opholdet på opvågningsafdelingen, samt total indlæggelsestid, mængde af anæstesimidler, samt forbrug af andet medicin end protokolleret, peroperative komplikationer. Disse oplysninger videregives principielt af den behandlende læge, men i praksis udtrækkes disse værdier af projektsygeplejersken fra EPJ, narkosejournal, og DHR/DKR-skemaer. Værdierne anføres i CRF.

Medicin og medicinhåndtering

Forsøgsmedicin

Aktivt præparat:

Klorzoxazon dispenseres som tablet.
Præparatet markedsføres og produceres af:
Takeda Pharma A/S
Dybendal Allé 10
2630 Taastrup
Kontaktperson: Lise-Lotte Fuglsang, Medical Scientific Liaison
Email: Lise-Lotte.Fuglsang@takeda.com

Placebopræparat:

Takeda er orienteret per brev om undersøgelsen (jvf bilag)
Dispenseres som tablet og er identisk i udseende med tablet Klorzoxazon. Placebo-tabletten er produceret af almindelige hjælpestoffer til tabletproduktion, og stofferne har ingen terapeutisk virkning.
Placebo-tabletterne produceres af Hospitalsapoteket, Aalborg Universitetshospital. Dette apotek foretager også pakning af såvel placebo som Klorzoxazon mhp dobbelt-blindet blok-randomisering af undersøgelsen.

Blindingsprocedure, pakning og etikettering

Undersøgelsen udføres som en dobbeltblindet blok-randomiseret undersøgelse. Randomiseringen for THA- og TKA-grupperne vil blive foretaget i hver 20 blokke a 10 af et certificeret apotek (Hospitalsapoteket, Aalborg Universitetshospital). Forsøgsmedicinen vil ligeledes blive pakket og etiketteret af Hospitalsapoteket, Aalborg Universitetshospital efter givne regler for dette. Den enkelte patient modtager medicinen som anført under "Generel behandlingsplan og medicindosering". Hospitalsapoteket, Aalborg Universitetshospital opbevarer den afblindede randomiseringsliste, som først vil blive tilsendt den projektansvarlige forsker (Michael Ulrich), når den blindede dataanalyse er foretaget. Der udarbejdes endvidere 1 sæt forseglede kodekuverter. Disse indeholder oplysning om, hvilken behandling den enkelte forsøgsperson er randomiseret til. Dette sæt opbevares af Ledendeoverlæge Poul Hedevang Christensen, Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital - Sygehus Himmerland, på hans kontor.

Procedurer ved nødstilfælde

Den kliniske forsøgsansvarlige forsker vil tilse, at der er procedurer og den fornødne ekspertise til at imødegå en nødsituation, som kan opstå i løbet af undersøgelsen. Blindingen må kun brydes for den enkelte patient, hvis den fortsatte behandling af patienten nødvendiggør dette. Hvis kodekuverten åbnes, skal dato og årsag registreres, og kuverten skal signeres af investigator. Dette medfører eksklusion af patienten. Sponsor skal straks underrettes om, at ovenstående foregår.

Medicinregnskab

Den kliniske forsøgsansvarlige forsker vil tilse, at forsøgsmedicinen opbevares et sikkert sted og kun udleveres til deltagere i denne undersøgelse. Projektsygeplejerskerne vil ligeledes tilse, at der føres nøje regnskab med den udleverede forsøgsmedicin og kan således gøre rede for medicin, som ved et uheld eller på anden måde er bortkommet, samt enhver uoverensstemmelse mellem udleveret og returneret medicin.

Uønskede hændelser og bivirkninger

Definitioner

I forsøget defineres uønskede hændelser og bivirkninger således:

- *Uønsket hændelse (Adverse Event, AE)*: Enhver uønsket hændelse hos en patient eller forsøgsdeltager i et klinisk forsøg efter behandling med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem forsøgslægemiddelet og den uønskede hændelse.
- *Bivirkning (Adverse Reaction, AR)*: Enhver skadelig og uønsket reaktion på et forsøgslægemiddel uanset dosis (AR) (= kausalitet mellem forsøgslægemiddelet og den uønskede hændelse ikke kan udelukkes).
- *Alvorlig hændelse (Serious Adverse Event, SAE) eller alvorlig formodet bivirkning (Serious Adverse Reaction, SAR)*: En uønsket hændelse eller formodet bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse.
- *Uventet bivirkning (Unexpected Adverse Reaction)*: En formodet bivirkning, hvis karakter eller alvor ikke stemmer overens med produktoplysningerne. Hvis denne også er alvorlig benævnes den: *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR*.

Sundhedsstyrelsens produktresumé for Klorzoxazon (jvf bilag) anvendes som referencedokument ved vurdering af om en alvorlig formodet bivirkning er uventet eller ventet. Placebo-præparatet er produceret af almindelige hjælpestoffer til kapselproduktion, og stofferne har ingen terapeutisk virkning (jvf bilag).

Det skal bemærkes, at uønskede hændelser / bivirkninger generelt relativt ofte er forekommende efter operationen og kan medføre, at indlæggelsestiden forlænges efter operationen (per definition derfor SAE/SAR). Disse, der alene medfører at indlæggelsestiden efter operationen forlænges (men ikke medføre død/er livstruende/medføre fornyet hospitalsindlæggelse/resultere i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed), vil derfor ikke omgående blive indberettet af klinisk forsøgsansvarlige forsker. Imidlertid vil de indgå i både den årlige og i den afsluttende rapport til Sundhedsstyrelsen og den lokale Videnskabsetisk komite efter studiets afslutning (se nedenfor).

Sammenhængen mellem den alvorlige uønskede hændelse (kausalitet) og forsøgsmedicinen samt sværhedsgraden (gradering) skal vurderes i overensstemmelse med nedenfor beskrevne retningslinjer.

Retningslinjer for vurdering af sammenhængen mellem forsøgsmedicin og uønsket hændelse (om der er tale om en bivirkning)

1. *Usandsynligt relateret:* Ingen tidsmæssig sammenhæng, andre ætiologier meget sandsynligt årsagen.
2. *Tvivlsomt relateret:* mindre klar sammenhæng, andre ætiologier er også mulige.
3. *Sandsynligt relateret:* klar tidsmæssig sammenhæng med bedring ved afbrydelse af medicinering, og ikke rimeligt forklaret ved patientens kendte kliniske tilstand.
4. *Relateret:* klar tidsmæssig sammenhæng med gentaget behandlingstest eller klinisk vurdering.

Gradering af uønskede hændelser / bivirkninger

Den klinisk forsøgsansvarlige forsker skal forsøge at finde frem til alle kliniske og objektive reaktioner fra patienter. Reaktioner (uønskede hændelser / bivirkninger) skal graderes efter følgende skala:

1 = let; 2 = moderat; 3 = svær; 4 = livstruende

Registrering og rapportering

Alle uønskede hændelser og bivirkninger registreres løbende i patientjournal, og anføres i CRF som anført i tabel 1. Hvis en utilsigtet hændelse opstår mere end 7 dage efter seneste administration af undersøgelsesmedicinen, og der ikke er en tilsyneladende årsagssammenhæng eller forbindelse med undersøgelsesmedicinen, anses denne ikke for en utilsigtet hændelse.

Start og slutdato, tidspunkt, sværhedsgrad og sammenhængen mellem den uønskede hændelse og forsøgsmedicinen registreres for hver uønsket hændelse. Der skal indberettes hændelser og bivirkninger for alle forsøgsparticipanter – både i aktive gruppe og placebo gruppe.

Klinisk forsøgsansvarlige forsker er ansvarlig for at alle uønskede hændelser / bivirkninger vurderes og registreres i patientens CRF. Klinisk forsøgsansvarlige forsker er ansvarlig for den løbende overvågning af forsøgets risk-benefit forhold.

I forsøget gælder nedenstående forpligtelser i forbindelse med indberetning til myndigheder som følger:

Co-forskers og projektsygeplejerskernes forpligtelser:

- Hurtigst muligt at indberette alle SAE og SAR til klinisk forsøgsansvarlige forsker.
- Øjeblikkelig at indberette øvrige hændelser og/eller unormale observationer eller situationer, der anses som værende kritisk for forsøgspersonernes sikkerhed eller forsøgets udførelse (snarest muligt).
- Ved indberetning af dødsfald, skal alle oplysninger som klinisk forsøgsansvarlige forsker måtte bede om fremsendes til denne.

Klinisk forsøgsansvarlige forskers (Sponsor) forpligtelser:

- At opbevare detaljerede optegnelser over alle SAE og SAR, som klinisk forsøgsansvarlige investigatoren har indberettet.
- At evaluere alle indberettede SAE og SAR.

- At rapportere alle uventede og alvorlige formodede bivirkninger (SUSAR's) til Sundhedsstyrelsen hurtigst muligt og senest indenfor 7 dage (de medførende død eller livstruende), resten (de medførende hospitalsindlæggelse, forlængelse af hospitalsophold, betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed) indenfor 15 dage. Hertil anvendes e-blanket rekvireret fra internetstedet www.sst.dk. Enhver indberetning skal ledsages af en kommentarer om evt. konsekvenser for forsøget.
- Også at underrette alle involverede forskere og den lokale Videnskabsetiske Komité om ovenstående. Det anbefales endvidere, at lægemidlets fremstiller orienteres.
- At udarbejde en liste over alle SAE og SAR som er indtruffet i forsøgsperioden og en rapport over forsøgspersonernes sikkerhed en gang årligt (Annual Safety Report). Denne skal indsende til Sundhedsstyrelsen og til den lokale Videnskabsetisk komite.
- At udarbejde en liste over alle AE og AR i en afsluttende rapport. Denne skal indsendes til Sundhedsstyrelsen og til den lokale Videnskabsetisk komite inden 90 dage efter studiets afslutning.

Patienter, der har uønskede hændelser / bivirkninger, vil blive monitoreret relevant, og kliniske vurderinger, laboratorieundersøgelser og behandlinger vil blive iværksat efter behandlende læges beslutning. Alle uønskede hændelser / bivirkninger vil blive fulgt til tilfredsstillende restitution eller stabilisering.

Forsøgets kildedata (sourcedata) (se nedenfor) og indberetninger af hændelser / bivirkninger vil være direkte tilgængelige for monitorering, auditering og/eller inspektion af Sundhedsstyrelsen, GCP-enhederne eller andre sundhedsmyndigheder.

Statistiske analyser

Beregning af antal patienter

Primært endpoint er smerteniveau efter 5 meters gang 48 timer postoperativ - defineret som den gennemsnitlig smerte under gang 1. postoperative dag er i tidligere studier fundet at være mean = 54 med SD=25 på Smerte VAS(0-100) ². Vi ønsker at bekræfte eller afkræfte en 30% forskel i smerteniveau (Klorzoxazon og placebo gruppe imellem) under gang 48 timer efter operation på et 2-sidet 5% signifikansniveau og en power på 90%. Det vil kræve i alt 100 patienter (50 i hver af de to undersøgelsesgrupper); og ved studier af både THA- og TKA-patienter vil det totale projekt inkludere i alt 200 patienter.

Sekundært endpoint, hofte/knæfunktion 7 døgn postoperativt: Udregning af antallet af patienter (for at evaluere sedation) besværliggøres af, at vi ikke har eksakte tal for OHS/ OKS i relation til den aktuelle smertebehandling og ikke har et spredningsmål.

Vi ønsker at bekræfte eller afkræfte en forskel på 20% (Klorzoxazon og placebo gruppe imellem, eksempelvis 20% vs. 0%, eller 40% vs. 20%) på et 2-sidet 5% signifikansniveau og en power på 90%. Det vil kræve omkring 80-90 patienter i hver gruppe, og således ca 180 ved to undersøgelsesgrupper.

Vi har på den baggrund valgt at inkludere 200 patienter (100 i hver af de to grupper), og der er således taget højde for 10% drop-outs. Frafald vil blive erstattet løbende.

Således vil det totale antal inkluderede patienter i både THA- og TKA-studiet i alt være 400 personer.

Databearbejdning

Den statistiske analyse foretages blindet, idet den afblindede randomiseringsliste først vil blive tilsendt til den forsøgsansvarlige forsker, når dataanalysen er foretaget. Den statistiske analysestrategi fastlægges af den forsøgsansvarlige forsker i samarbejde med Professor Jesper Møller, Institut for Matematik, Aalborg Universitet. Kontinuerte variable testes for normalfordeling. Såfremt normalfordeling forekommer eller såfremt passende transformation af data er mulig anvendes uparret ANOVA til testning for signifikante forskelle mellem grupper for kontinuerte data. Såfremt normalfordeling ikke forekommer eller såfremt passende datatransformation ikke er mulig anvendes den non-parametriske Kruskal-Wallis H test. Kategoriske variable testes for signifikante forskelle grupperne imellem med χ^2 test eller Fisher's exact test. Signifikans-niveauet sættes til $p=0.05$. I den statistiske analyse foretages sammenligning af smertescoringerne til de enkelte tidspunkter, og der foretages passende korrektion for gentagne målinger. Der suppleres med udregning af kumulerede smertescorer for hver enkelt smertemodalitet. Oxford Hip/Knee Scores kalibreres til 0-100-skalaer og sammenlignes såvel longitudinelt som mellem grupperne.

Dataregistrering og kontrol af undersøgelsesprocedurer

Undersøgelsen skal gennemføres i overensstemmelse med de gældende regler for kliniske forsøg, der omfatter mennesker vedrørende kvalitetskontrol og kvalitetsstyring. Dansk lov, protokollen og GCP-guidelines vil blive fulgt. Projektsygeplejerskerne er ansvarlige for håndtering og arkivering af data efter gældende regler herunder lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven. Data tilhører Aalborg Universitetshospital. Projektet anmeldes til datatilsynet under Region Nord's paraply-aftale.

Case Report Form (CRF)

For hver patient inkluderet i undersøgelsen vil en Case Report Form (CRF) blive udfyldt. Denne vil blive signeret af projektsygeplejerske og sponsor for at bekræfte rigtigheden af data. Rettelser af data vil kun blive foretaget ved at strege de forkerte data ud (den ukorrekte information vil forblive synlig og læselig), og de korrekte data vil blive skrevet ved siden af de udstregede. Korrektionslak vil ikke blive anvendt. Rettelser vil blive dateret og signeret af forsker eller projektsygeplejerske. Sourcedata er anæstesi-præskema, anæstesijournal, opvågningsskema, operationsbeskrivelse, EPM, samt patientanamnese og journaloplysninger (sidstnævnte ved vurdering af in- og eksklusionskriterier). VAS-scoringer m.v. (jvf afsnit Metodologi) vil blive indskrevet i CRF'en og patientudfyldt smertedagbog og patientudfyldte spørgeskemaer vil blive vedlagt CRF'en.

GCP Monitorering

Kirsten Østergaard Nielsen, cand.cur., GCP-koordinator
GCP-enheden, Aalborg Universitetshospital,
Forskningens Hus, Søndre Skovvej 15, 9000 Aalborg
Telefon: 97 66 62 67 / email: kion@rn.dk

Instruktion af personale

Den projektansvarlige forsker og projektsygeplejerskerne vil sikre, at det involverede personale er passende instrueret og har de fornødne oplysninger til udførelse af undersøgelsen.

Yderligere krav og generel information

Forsikring

Patienterne, som indgår i undersøgelsen, er omfattet af den vanlige forsikring gældende for behandling på Aalborg Universitetshospital.

Offentliggørelse af resultater

På basis af data vil den projektansvarlige forsker sørge for, at der skrives en rapport over undersøgelsen. Denne rapport vil blive fremsendt til relevante myndigheder senest 90 dage efter undersøgelsens afslutning.

Rapporten vil også danne basis for minimum to videnskabelige manuskripter til publikation i internationale fagtidsskrifter.

Forfatterskaber fortjenes i henhold til ICMJE recommendations (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>), og aftales skriftligt i kontraktform ved studiets begyndelse.

Misligholdelse af forfatterkontrakt kan medføre at en forsker mister sin forfatterrettighed (jvf ICMJE recommendations).

Både negative og positive samt inkonklusive forsøgsresultater vil blive offentliggjort i rapporten og forsøgt publiceret i internationale videnskabelige tidsskrifter.

Signaturside

Analgetisk effekt af perioperativ Klorzoxazon ved total hofte- og knæalloplastik

Undertegnede projektansvarlige forsker og sponsor bekræfter hermed til enhver tid at følge dansk lovgivning på dette område og arbejde efter de gældende regler for Good Clinical Practice.

Projektansvarlige forskers navn og adresse:

Michael Ulrich
professor, overlæge, dr.med., PhD
Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
Hobrovej 18, 9000 Aalborg, Danmark
Tlf. 0045 5188 2306
email: michael.ulrich@rn.dk

Dato og signatur:



Michael Ulrich
Den 28.03.2015

Bilag

1. Deltagerinformation om deltagelse i videnskabeligt forsøg
2. Forsøgspersoners rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt
3. Samtykkeerklæring
4. Registrering af SAE og SAR
5. Patientens dagbog
6. Pain Catastrophizing Scale (PCS)
7. Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS)
8. Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)
9. Oxford Hip Score (OHS)
10. Oxford Knee Score (OKS)
11. Kopi af brev til Takeda med orienteret om aktuelle studie
12. Produktresumé for Klorzoxazon
13. Produktresumé for placebo