



INSTAR-tutkimus

Kortikosteroidilääkityksen lyhyt- ja pitkäaikainen teho rinovirusinfektion aiheuttaman ensimmäisen uloshengitysvaikeuden hoidossa pikkulapsilla: satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

Tiedote vanhemmalle

Hyvä Äiti/Isä/Huoltaja,

Teitä pyydetään osallistumaan tutkimukseemme, jossa selvitetään hengitystietulehduksen ja rinovirusinfektion varhaista hoitoa kortikosteroidilääkityksellä astman puhkeamisen estämiseksi. Tässä tiedotteessa on tärkeää tietoa liittyen tutkimuksen kulkuun ja siihen, mitä tähän tutkimukseen osallistuminen tarkoittaisi Teille ja lapsellenne. Jos Teillä on kysyttävää, voitte olla yhteydessä tutkijalääkäriin tai muuhun tutkimuksen henkilökuntaan. Jos päätätte osallistua tutkimukseen, pyydämme Teitä allekirjoittamaan liitteenä olevan suostumuslomakkeen.

Miksi tällaista tutkimusta tarvitaan?

Tällä hetkellä allergista astmaa pidetään parantumattomana sairautena johon ei ole ennaltaehkäisyä. Tässä tutkimuksessa pyrimme estämään astman puhkeamisen varhaisella lääkehoidolla pienillä lapsilla, joilla on rinoviruksen aiheuttama hengitystieinfektio. Rinovirukseksi kutsutaan ryhmää hengitystievirusia, jotka tavanomaisesti aiheuttavat flunssaa. Kuitenkin joillakin lapsilla rinovirus saattaa aiheuttaa vakavia infektioita alahengitysteissä, joiden vuoksi lapsen ulos hengittäminen vaikeutuu. Tätä tilaa kutsutaan vinkumiseksi. Rinovirusetiologia on erityisen kiinnostava, sillä se liittyy vahvasti astman kehittymiseen, ja joka kolmas varhainen uloshengitysvaikeuskohtaus on rinovirusinfektion

aiheuttama. Varmaa syytä tähän emme vielä tiedä, mutta ehdotettuja selityksiä tälle yhteydelle ovat alhainen interferonivaste (heikko virusten torjunta), varhainen hengitystietulehdus (hengitysteiden epiteelin vaurio) sekä perinnöllinen alttius.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on estää astman kehittyminen lapsilla joilla on korkea riski sairastua astmaan käyttämällä tavanomaista astmalääkitystä aikaisemmin kuin tavallisesti. Nykykäytännön mukaan astmalääkitys aloitetaan noin kolmannen hengitysvaikeuskohtauksen jälkeen tai jos oireet pitkiä. Tässä tutkimuksessa edellä mainittuun riskiryhmään kuuluvilla lapsilla lääkitä aloitetaan 3 päivän ajaksi kuitenkin jo heti ensimmäisen uloshengitysvaikeuskohtauksen jälkeen. Näin pyrimme vähentämään lapsen hengitysvaikeuskohtauksien määrää ja mahdollisesti kokonaan estämään astman puhkeaminen. Lisäksi lääkkeiden kliinisen tehon taustalla olevien toimintamekanismien (immunologia ja genetiikka) selvittäminen voi auttaa meitä ymmärtämään astman syitä paremmin ja sitä kautta parantamaan sen hoitoa entisestään.

Mikä on tutkimuksen tarkoitus?

Tämä tutkimus on osa INSTAR-hanketta, ja se selvittää systeemisen kortikosteroidin tehoa astman puhkeamisen estämisessä pienillä, ensimmäisestä uloshengitysvaikeudesta kärsivillä, lapsilla. Rinovirusinfektion aiheuttaman varhaisen uloshengitysvaikeuden tunnistaminen astman riskitekijäksi on ollut tärkeä tieteellinen läpimurto. Se

on auttanut suunnittelemaan hoitokokeita astman ehkäisemiseksi huomattavasti aiempaa varhaisemmin.

Tuoreet tieteelliset havainnot viittaavat siihen, että on mahdollisesti erittäin tehokas, turvallinen ja hyvin siedetty varhainen lääkitysstrategia, joka soveltuu astman ennaltaehkäisyyn.

Kolmen päivän systeeminen kortikosteroidikuuri: Erityisesti lapset joilla on korkea rinovirusmäärä ensimmäisen uloshengitysvaikeuden yhteydessä, ovat hyötynyt tästä, sillä heillä on 7-vuoden seurannan aikana todettu puolet vähemmän toistuvia uloshengitysvaikeuskohtauksia, kuin lumelääkettä saaneilla.

Uskomme, että lyhykestoisen systeemisen kortikosteroidilääkitys ensimmäisen uloshengitysvaikeuden aikana on tehokas ja turvallinen hoito uloshengitysvaikeuksien ja astman ehkäisemiseksi.

Odotammekin, että tässä tutkimuksessa ehdotettu interventio:

- vähentää akuutin sairauden vaikeusastetta ja kestoa
- vähentää uloshengitysvaikeuden toistumista ja astman ilmaantumista
- lyhentää rinovirusinfektion kestoa, laskee rinovirusten määrää hengitysteissä sekä pienentää riskiä toistuville rinovirusinfektioille
- vähentää allergiatyyppistä tulehdusta
- lisää tulehdusta rauhoittavien sekä virusten torjuntaan liittyvien geenien ilmentymistä

Miksi minut on valittu?

Yhteensä tähän tutkimukseen pyydetään Suomessa ja Norjassa 280 ensimmäisestä uloshengitysvaikeudesta kärsivää ja nenänielunäytteen perusteella rinoviruspositiivista (ja COVID-19 negatiivista) 3 kk – 2 vuoden ikäistä lasta, joita tulemme seuraamaan kahden vuoden ajan. Pitkäaikaisseurantakäynti järjestetään vielä 6-7 vuoden iässä. Olemme arvioineet, että lapsenne soveltuu mukaan tähän tutkimukseen, koska hän täyttää tutkimuskriteerit eli hän on sopivan ikäinen, hänellä on ollut ensimmäinen uloshengitysvaikeuskohtaus ja hänestä otetussa nenänielunäytteessä on todettu rinovirus. Lisäksi rekrytoimme mukaan vastaavaan seurantaan verrokkilapsia, joilla on muun viruksen aiheuttama hengitysvaikeus; tai ovat COVID-19 positiivisia ja iältään alle 2 vuotiaina.

Onko minun pakko osallistua?

Teidän ja lapsenne osallistuminen tutkimukseen on täysin vapaaehtoista. Teillä on oikeus kieltäytyä osallistumasta tutkimukseen tai perua suostumuksenne ja vetäytyä tutkimuksesta milloin tahansa ennen tutkimuksen päättymistä, ilman erityistä syytä ja seuraamuksetta. Suostumuksen peruminen ei vaikuta lapsenne sairauden hoitoon tai hänen asemaansa terveydenhuollon palvelujen käyttäjänä. Saatte kopion tiedotteesta ja allekirjoitetusta suostumuskäytännöstä. On mahdollista, että tutkijalääkäri tai tutkimuksen toimeksiantaja voivat joutua keskeyttämään osallistumisenne tutkimukseen. Jos näin tapahtuu, kanssanne keskustellaan lopettamiseen liittyvistä jatkotoimenpiteistä.

Mitä hyötyä on tutkimukseen osallistumisesta?

Lasten hengitystieinfektioihin ja allergioihin perehtyneet asiantuntijat seuraavat lastanne tutkimuksen ajan eli 2 vuotta. Nämä asiantuntijat arvioivat lapselle mahdollisesti kehittyviä astmaoireita. Saatte myös tietoa lapsenne terveydentilasta tutkimuksen aikana tehtävistä lääkärintarkastuksista ja laboratoriokokeista. Osallistumisellanne ei ole kielteistä vaikutusta lapsenne hoitoon eikä asemaan terveydenhuollon palveluiden käyttäjänä.

Voiko lapseni osallistua tutkimukseen?

Tutkijalääkäri varmistaa lapsenne soveltuvuuden tutkimukseen.

Mitä tutkimuksessa tapahtuu?

Sen jälkeen kun olette antanut kirjallisen suostumuksen tutkimukseen,

- teitä pyydetään vastaamaan **kyselyyn** koskien lapsenne terveydentilaa ja kotiympäristöänne. Tärkeää on myös kartoittaa esiintyykö joillain muilla perheenjäsenillä tai läheisillä allergiaan liittyviä oireita.
- Tämän jälkeen lapseltanne otetaan **nenänielunäyte** rinovirusdiagnoosia varten. Jos rinovirusmäärä osoittautuu suureksi, lapsenne soveltuu tähän tutkimukseen.
- **Verinäytteet** otetaan ennen edellä mainitun lääkkeen antamista sekä uudelleen 2-, 12- ja 24-kuukauden ja 6-7 vuoden iässä järjestettävillä seurantakäynneillä.
- **Nenäriterinäyte** otetaan jokaisella suunnitellulla tutkimuskäynnillä sekä jokaisen uuden uloshengitysvaikeuden aikana joko astman puhkeamiseen tai 24 kuukauden seuranta-ajan päättymiseen saakka.

- **Keuhkojen toimintaa** mitataan impedanssipneumografian (otetaan tarrojen avulla iholta samaan tapaan kuin sydänfilmi) avulla tutkimuskäynneillä, sekä viikoittain kotona osalla lapsia, jos käytössänne on kannettava tietokone.
- Impulssioskillometria suoritetaan 24-kuukauden seurannan jälkeen sekä spirometria ja uloshengityksen typpioksisin mittaaminen 6 vuoden iässä, molemmat juoksurasituskokeen yhteydessä.

Tämän tutkimuksen puitteissa tulemme mittaamaan astmaan, allergiaan, tulehdukseen, infekioon sekä lääkevasteisiin liittyviä tekijöitä veri- sekä limanäytteistä. Tavanomaiset **allergiatestit** tehdään tutkimuksen aikana useaan kertaan. INSTAR-hankkeen laboratorio-määrytykset tehdään yliopistotasoisissa keskuksissa Suomessa, Norjassa, Tanskassa, Alankomaissa, Sveitsissä, Espanjassa, Englannissa sekä Yhdysvalloissa. Kaikki näytteet käytetään laboratoriomäärytyksissä eikä niitä palauteta.

Tulemme pyytämään tutkimuksen kannalta oleellisia tietoja lapsen infektoihin, astmaan, allergisiin sairauksiin ja niiden lääkityksiin liittyen niistä terveydenhoitopaikoista ja valtakunnallisista terveydenhuollon rekistereistä (esim. Kela, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos ja reseptitietokanta), joissa potilastietoja on. Tämä on mahdollista kunnes lapsi täyttää 16 vuotta.

Tutkimuksen aikana lastanne seurataan ensimmäiset 24 kuukautta tiiviisti, koska valtaosalle lapsista astma kehittyy juuri tuona aikana. Seuranta tapahtuu käyntien, puhelinhaastatteluiden ja päivittäisen oirepäiväkirjan avulla. Näillä menetelmillä pyrimme saamaan mahdollisimman tarkan kuvan lapsenne terveydentilasta. Lisäksi seurantakäynneillä tehdään keuhkojen toiminnan mittausta ja otetaan nenänielunäyte.

Tutkimukseen osallistuessanne teitä opastetaan täyttämään oirepäiväkirjaa (paperisena tai ipad/kännykkäsovelluksena) sekä ottamaan lapseltanne nenäeritenäyte ja postittamaan se tutkimuskeskukseen. Osalle vanhemmista tarjotaan mahdollisuutta mitata lapsen keuhkojen toimintaa impedanssipneumografian avulla omalla tietokoneella. Lisäksi teitä pyydetään raportoimaan jokainen hengitysvaikeuskohta tutkimusyksikköön.

Kerätyn tiedon käsittely

Kaikki tässä tutkimuksessa kerättävä lasta koskeva tieto salataan tutkimusnumerolla. Tietoja ei voi yhdistää lapsen nimeen, vaan ainoastaan tutkimusnumeroon. Suojatut tiedot ovat vain tutkimuskeskusten käytettävissä.

Mitä jos lapselle tulee uudestaan hengitysvaikeuksia?

Jos lapsellenne kehittyy hengitysvaikeuden merkkejä ja oireita, pyydetään teitä ottamaan yhteyttä tutkimuskeskukseen. Teitä pyydetään **toimittamaan lapsi tutkimuskeskukseen** lastenlääkärin tutkimukseen. Samalla suoritetaan keuhkojen toiminnan mittausta.

Kaikki tässä tutkimuksessa käytössä olevat menettelyt ovat verrattavissa yleisesti kliinisessä työssä käytettäviin menetelmiin ja ne soveltuvat lasten tutkimiseen.

Mitä lääkkeitä tutkimuksessa käytetään?

Tutkimuksessa selvitetään kaupallisen lääkkeen käyttöä uudessa käyttötarkoituksessa astman ehkäisyssä.

- **Kortikosteroidi:** Dexametasoni (Dexametason Abcur®, 1 mg tabletti, Abcur AB) 0.3 mg/kg/vrk [max 6 mg/vrk] 1 annos päivittäin 3 vuorokauden ajan. Tätä valmistetta saa puolet tutkittavista satunnaistetusti ja kaksoissokotetusti niin että huoltajat eivätkä tutkijat tiedä kumpaa valmistetta lapsi saa.
- Toinen puoli tutkittavista saa **lumelääkettä** eli edellä mainittua valmistetta ilman aktiivista lääkettä.

Mitä riskejä lääkkeisiin liittyy?

Kortikosteroidit hillitsevät tulehdusta tehokkaasti ja ovat laajalti käytetty astmalääke lapsilla ja aikuisilla. Lyhyitä systeemisiä kortikosteroidikuureja käytetään rutiininomaisesti keskivaikeasta tai vakavasta uloshengitysvaikeudesta, sekä astman pahenemisvaiheesta, kärsivillä lapsilla. Vastaavasti inhaloitavat kortikosteroidit ovat ensisijaisia lääkkeitä säännöllistä lääkettä vaativassa astmassa. Tässä tutkimuksessa käytettävä lääkeannos on kliinisessä käytössä lapsilla ja emme odota sivuvaikutuksia.

Mitä riskejä liittyy hoitamatta jättämiseen?

Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että pienten lasten riski sairastua astmaan rinovirusin aiheuttaman varhaisen uloshengitysvaikeuden jälkeen on noin 4-5 -kertainen verrattuna normaaliväestöön. Riski voi olla jopa 10-kertainen ensimmäisen elinvuoden aikana ja 25-kertainen kolmannen elinvuoden vuoden aikana, jos toisella vanhemmista on astma tai allerginen nuha. Jos lapsella on korkea rinovirusmäärä niin uusimman tutkimuksemme mukaan jokaisen lapsen uloshengitysvaikeuskohta uusii seuraavan 3 kuukauden aikana ja lapselle

kehitty säännöllistä lääkitystä vaativa astma 14 kuukauden aikana.

Mitä on keuhkojen toiminnan testaaminen?

Tässä tutkimuksessa käytämme neljää erilaista keuhkojen toimintatestiä, joista kaksi suoritetaan juoksurasituskokeen yhteydessä.

- **Impedanssipneumografiassa** iholle kiinnitetään elektrodeja sydänfilmin mittaamisen tapaan. Mittaus toistetaan oireettomassa pitkävaikutteisen hengitysteitä avaavan lääkkeen jälkeen. Mittaus on kivuton ja soveltuu pienten lasten pitkäaikaisseurantaan kotona. Kyseessä on vielä kokeellinen menetelmä.
- **Impulssioskillometria** on testi, jossa lapsenne hengittää normaalisti 30 sekunnin ajan putkimaiseen laitteeseen. Testi toistetaan muutamia kertoja ennen 6 minuutin juoksurasituskoetta ja muutamia kertoja sen jälkeen, sekä keuhkoputkia avaavan lääkkeen ottamisen jälkeen. Testi soveltuu yli 2-3 -vuotiaille lapsille ja se on laajassa kliinisessä käytössä.
- **Spirometria** on keuhkofunktion mittaamisen standardimenetelmä, jossa lastanne ohjeistetaan puhaltamaan laitteeseen voimakkaasti. Testi toistetaan muutamia kertoja ennen 6 minuutin juoksurasituskoetta ja muutamia kertoja sen jälkeen, sekä keuhkoputkia avaavan lääkkeen ottamisen jälkeen. Testi soveltuu 5-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille.
- **Uloshengityksen typpioksidipitoisuus** kertoo allergisesta hengitystietulehduksesta. Tässä tutkimuksessa lapsenne puhaltaa pitkän ja tasaisen uloshengityksen typpioksidipitoisuutta mittaavaan laitteeseen.

Mitä riskejä tutkimusmenetelmiin liittyy?

Suunniteltuihin tutkimusmenetelmiin liittyy joitakin lapsen kannalta epämiellyttäviä asioita. Verinäytteen ottaminen voi tuntua lapsestasi hetkellisesti epämiellyttävältä. Sen minimoimiseksi, ihoon voidaan levittää puudutusainetta. On myös mahdollista, että pistoskohtaan muodostuu pieni mustelma. Juoksurasituskokeessa odotettavat reaktiot ovat mahdollinen yskä ja uloshengityksen vinkuminen. Hengitysvaikeusoireet ovat harvinaisia ja lääkäri hoitaa ne välittömästi. **Juoksurasituskoete keskeytetään välittömästi jos astmaoireita ilmenee.** Lapsi on tarkkailtavana klinikalla puoli tuntia juoksutestin päätyksen jälkeen. Keuhkoputkia avaavan lääkkeen käyttöön saattaa liittyä tykytys- ja vapinatuntemuksia.

Mitä minun kuuluu tehdä tutkimuksessa?

Tutkimukseen osallistumiseen kuuluu haastatteluihin vastaaminen, sovituille käynneille tuleminen ja tutkimuskeskukselle ilmoittaminen, jos lapselle kehitty hengitysvaikeus ensimmäisen 2 vuoden aikana. Osallistumiseen kuuluu myös lapsen tuominen tutkimuskeskukseen säännöllisille seurantakäynneille ja aina hengitysvaikeuden yhteydessä.

Kuinka paljon aikaa ja energiaa kuluu osallistumiseen?

Puhelinhaastattelut (2 kpl: 6 ja 18 kk kohdalla) kestävät noin viisitoista minuuttia. Säännölliset seurantakäynnit (5 kpl: 2 viikon, 2 kk, 12 kk ja 24 kk sekä 6 vuoden kohdalla) ja oireisiin liittyvät käynnit kestävät puolesta tunnista kahteen tuntiin riippuen siitä, sisältääkö seurantakäynti juoksurasituskokeen.

Kuka on vastuussa tutkimuksesta?

TYKS vastaa tutkimuksesta Suomessa. Vastaava tutkija on lastentautiopin professori, lastenallergologi Tuomas Jartti.

Kuka ylläpitää tutkimusrekisteriä?

Päätutkijat prof. Tuomas Jartti ja prof. Henrik Dollner ylläpitävät tutkimusrekisteriä Turun ja Trondheimin yliopistoissa Suomessa ja Norjassa.

Mitä jos olen tyytymätön jossain vaiheessa?

Jos teillä on kysyttävää tai huolenaihe liittyen tutkimukseen, ottakaa yhteys tutkimuksesta vastaavaan lääkäriin, professori, lastenallergologi Tuomas Jarttiin (040 7270 284) tai tutkimushoitaja Heidi Antikaiseen (040 742 1433). Huomioikaa että he eivät välttämättä heti pysty vastaamaan. Jos teillä on kysyttävää tai huolenaihe liittyen oikeuksiinne tutkimushenkilönä, tai olette tyytymätön johonkin tutkimukseen liittyvään seikkaan, ottakaa yhteys TYKS:n tutkimuspalveluihin, tutkimuspäällikkö Susanna Tuomaalaan (02) 313 3590.

Miten tutkimustiedot suojataan?

Teidän ja lapsenne henkilötiedot sekä terveydentilaa koskevat tiedot käsitellään luottamuksellisesti noudattaen kunkin maan lainsäädäntöä EU-alueella ja sen ulkopuolella. Näytteitä, analyysien tuloksia tai rekisteritietoja ei anneta muille potilaille eikä tutkimuksen ulkopuolisille henkilöille tai instituuteille. Tehtyjen analyysien tulokset luovutetaan ainoastaan INSTAR-projektissa mukana oleville tutkimuslaitoksille ja ne säilytetään erillään lapsen henkilötiedoista. Mitään tuloksia ei luovuteta kolmansille osapuolille, kuten sukulaisille, työntekijöille tai vakuutusyhtiöille. Tutkimuksen päätyttyä tiedot analysoidaan nimettömästi ja tulokset tullaan julkaisemaan yksinomaan ryhmätasolla.

Mitä tapahtuu vastauksilleni ja terveydentilaa koskeville tiedoille?

Saatte vastaukset kaikista teille tehdyistä tutkimuksista. Lapsenne henkilötiedot (nimi, osoite, syntymäaika, sukupuoli) merkitään suostumuslomakkeelle jota säilytetään lukitussa tutkimustilassa. Henkilötiedot ja henkilökohtaiset tutkimusnumerot säilytetään myös sähköisessä muodossa tietokannassa, johon on pääsy ainoastaan nimetyllä tutkimuksen työntekijällä. Teille annetaan kopio kirjallisesta suostumuskäytännöstä. Suostumuksen henkilötiedot poistetaan 15 vuotta tutkimuksen päättymisen jälkeen. Paperisia asiakirjoja säilytetään 30 vuoden ajan tutkimuksen päättymisestä jonka jälkeen ne poistetaan tai tuhotaan.

Kuka järjestää ja rahoittaa tutkimuksen?

Tutkimuksen rahoittaa yksityiset säätiöt. Projektin kliinisestä osuudesta vastaa Turun yliopistollisen keskussairaalan, TYKS:in, Lasten ja nuorten klinikka Turussa. Laboratorio-osuudesta vastaa Norjan tieteen ja tekniikan yliopisto, NTNU, Trondheimissa Norjassa.

Kuka on tarkastanut tutkimussuunnitelman?

Tutkimuksen on tarkastanut ja hyväksynyt paikallinen eettinen komitea (VSSHP:n eettinen toimikunta).

Kiitos, että luitte tämän tutkimustiedotteen.