

Gans.  
mel

# Forebyggelse af kræft af med selen

## - *Et pilotstudie* -

### Steering committee

*Carsten Rose*  
Onkologisk afdeling R  
Odense Universitetshospital

*Søren Cold*  
Onkologisk afdeling R  
Odense Universitetshospital

*Anne Tjønneland*  
Institut for Cancer Epidemiologi  
Kræftens Bekæmpelse, København

*Kim Overvad*  
Institut for Epidemiologi og Socialmedicin  
Høegh-Guldbergs Gade 10, Århus

*Niels Holm*  
Onkologisk afdeling R  
Odense Universitetshospital

*Jakob Kragstrup*  
Forskerenheden for Almen Medicin  
Winsløparken 17, Odense

*Sven Moesgaard*  
Pharma Nord, Vejle

*Lars Ovesen*  
Veterinær- og Fødevaredirektoratet, København

## Indholdsfortegnelse

1. Hypotese . . . . .	4
1.1. Baggrund . . . . .	4
2. Formål . . . . .	6
3. Undersøgelhedsdesign . . . . .	7
4. Deltagerudvælgelse . . . . .	7
4.1. Hvorfra kommer deltagerne? . . . . .	7
4.2. Antal deltagere . . . . .	7
4.3. Inklusionskriterier . . . . .	8
4.4. Rekruttering . . . . .	8
4.5. Invitation og rekruttering . . . . .	9
4.6. Randomisering . . . . .	9
4.7. Undersøgelser i forbindelse med rekrutteringsbesøg . . . . .	10
4.8. Første follow-up besøg . . . . .	10
4.9. Efterfølgende halvårslige follow-up besøg . . . . .	10
4.10. Compliance . . . . .	11
5. Undersøgelsens medicinske behandling . . . . .	11
5.1. Pakning og opbevaring . . . . .	11
5.2. Medicin . . . . .	11
5.3. Selenium toksicitet . . . . .	11
5.4. Selenium analyser . . . . .	12
5.5. Randomiseringsprocedure . . . . .	12
5.6. Medicinregnskab . . . . .	12
5.7. Medicinudlevering . . . . .	13
6. Samtidig medicinering . . . . .	13
7. Undersøgelser . . . . .	13
7.1. Hæmatologi og biokemi . . . . .	13
7.2. Hæmatologi . . . . .	13
7.3. Serumbiokemi . . . . .	13
7.4. Øvrige blodprøver . . . . .	13
8. Bivirkninger . . . . .	13
8.1. Rapportering af mulig selentoksicitet . . . . .	14
9. Spørgeskemaer og andre dokumenter . . . . .	14
9.1. Spørgeskemaer . . . . .	14
9.2. Sample size . . . . .	15
9.3. Administrative aspekter . . . . .	15
9.3.1. Undersøgelsens begyndelse og afbrydelse . . . . .	15
9.4. Opbevaring af undersøgelsesdokumenter . . . . .	15
9.5. Brug af data . . . . .	15
9.6. Godkendelser . . . . .	15
9.7. Protokolændringer . . . . .	16

9.8. Kontakt til deltagerens egen læge . . . . .	16
10. Ethiske overvejelser . . . . .	16
10.1. Etik . . . . .	16
10.2. Videnskabsetisk Komité . . . . .	16
10.3. Informeret samtykke . . . . .	16
10.4. Fortrolighed for deltagere . . . . .	17
11. Økonomi . . . . .	17
11.1. Medicin . . . . .	17
11.2. Eksekvering . . . . .	17
12. Referencer . . . . .	18

## **1. Hypotese**

Hypotesen bag pilotstudiet er, at daglig tilførelse af det livsvigtige sporstof selenium vil reducere den totale hyppighed af kræft bortset fra visse former for hudkræft.

### **1.1. Baggrund**

Selen alene eller i kombination med  $\alpha$ -tocopherol og  $\beta$ -karoten er de eneste næringsstoffer, der indtil nu for kræft har vist at kunne reducere den totale incidens og mortalitet i større præventive studier (1, 2). I et amerikansk præventionsstudie observeredes en 37 procents reduktion i den totale cancerincidens, og en 50 procents reduktion i cancermortaliteten efter tilførelse af 200 mikrogram selen dagligt til patienter, der tidligere havde haft hudkræft af anden form end melanomer. Undersøgelsen var placebokontrolleret (1).

Der er betydeligt eksperimentelt belæg for, at Se-tilskud reducerer hyppigheden af kræft blandt forsøgsdyr (3, 4). De dyreeksperimentelle studier omfatter over 100 publicerede arbejder i 20 forskellige dyremodeller og inkluderer spontane tumorer, viral og kemisk inducerede tumorer. I 2/3 af de publicerede arbejder findes en signifikant reduktion i kræfthyppighed, og i en 1/3 af disse studier ses en ca. 50 procents reduktion i cancerhyppigheden. Den foreliggende eksperimentelle litteratur antyder, at selentilførelse har indflydelse på hyppigheden af hud-, kolorektal-, mamma-, ventrikel-, lever-, oesophagus-, mundhule-, lunge-, pancreas- og nyrecancer.

Geografiske studier har vist, at befolkninger med lave Se-koncentrationer har en højere kræftdødelighed. Individbaserede epidemiologiske studier har givet varierende resultater, men tendensen synes at vise, at individer med lave serumkoncentrationer har en højere cancerhyppighed. Flere kohorter og nestede case-control-undersøgelser har vist en lavere risiko for cancer for individer med høje Se-niveauer i plasma. En nylig metaanalyse af disse kohortestudier, hvor man sammenlignede betydningen af serum-selen, retinol,  $\beta$ -karoten og vitamin E antyder, at selen har en bemærkelsesværdig konsistent beskyttende effekt (5). Andre epidemiologiske studier har vist, at selen beskytter mod cancer i blæren, ovarierne (6), pancreas (7), thyreoidea (8), lunge- og ventrikel (9). Andre epidemiologiske undersøgelser antyder beskyttende effekt af selen imod cancer i oesophagus (10), lunge (11, 12), melanom (13), hoved-halscancer (14), hjernetumorer (15) og ventrikelcancer (16). Derudover findes der antydning af effekt i mod prostatacancer (17, 18). Sidst har The Health Professionals Cohort Studie demonstreret en stærk omvendt dosis-responsammenhæng mellem

selenindholdet i tånegle (højt) og lav hyppighed af prostatacancer (19).

Forklaringen på at ikke alle epidemiologiske studier demonstrerer en beskyttende effekt af højt plasma-selen overfor cancer kan skyldes metodologiske problemer og kompleksiteten vedrørende evaluering af individernes selenstatus. Bestemmelse af koncentrationen af selen i væv er under indflydelse af en række faktorer så som rygning og alkoholindtag og variationen af selenindholdet i kosten over tid. Gode kilder til selen i kosten som f.eks. kød kan i sig selv øge risikoen for kræft i visse organer, specielt hvis kødindtagelse konstant er sammenhængende med en diæt rig på fedt. Diætetisk bestemmelse af selenstatus er overordentlig vanskelig på grund af variationen i serumindhold i kosten på grund af afgrøders vækstbetingelser og den tilstand hvorunder selen findes i jorden. Disse vanskeligheder gør gennemførelse og fortolkning af prospektive, epidemiologiske studier vanskelige. Af disse grunde er den ultimative test af selentilskud et placebokontrolleret, randomiseret kræftforebyggelsesforsøg, som foreslået i dette projekt.

The Nutritional Prevention of Cancer trial (NPC) var en dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret undersøgelse i hvilken 1.312 patienter med tidligere hudcancer (bortset fra melanomer) modtog en daglig dosis på 200 mikrogram af selen eller placebo i op til 10 år. Der fandtes en signifikant reduktion på 37% (RR = 0,63; 95% CI, 0,47-0,85) i den totale kræfthyppighed ved at indgive 200 mikrogram selen (1, 20). Der fandtes 77 cancertilfælde i behandlingsgruppen imod 119 tilfælde i placebogruppen i perioden 1983-1993. Ligeledes fandtes en statistisk sikker 50 procents reduktion i den totale kræftdødelighed med 29 dødsfald i behandlingsgruppen, og 57 dødsfald blandt kontrollerne (RR = 0,50, 95% CI, 0,31-0,80). Resultaterne fra denne undersøgelse antyder, at selentilførsel kan reducere både hyppighed og mortalitet af kræft i forskellige anatomiske lokaliseringer. Et kinesisk studie til forebyggelse af oesophaguscancer observerede en reduktion i den totale kræftdødelighed i interventionsarmen, der indeholdt selen,  $\beta$ -karoten og vitamin E (25). For nylig har man i Italien i en dobbeltblindet, randomiseret undersøgelse fundet en reduktion i hyppigheden af tyktarmspolypper i den gruppe, der var randomiseret til 200 mikrogram per dag af selen sammen med andre vitaminer og mineraler overfor placebo (21).

Resultaterne fra NPC-undersøgelsen nødvendiggør et uafhængigt studie for at confirmere undersøgelsens resultater og sikre, at resultaterne er generaliserbare. Nødvendigheden kommer af ønsket om at angive rekommandationer til offentligheden baseret på sikker viden.

På grund af vanskeligheden ved at bestemme kostens selenindhold og på grund af geografiske variationer er det nødvendigt at gennemføre et stort, placebokontrolleret, randomiseret, cancerforebyggelsesstudie ved at tilføre deltagerne forskellige doser af selen overfor placebo. Siden den mest udtalte effekt i NPC-undersøgelsen blev observeret i de grupper af individer, der havde de laveste værdier for selen i serum, er der indgået et samarbejde mellem lande med lavt indhold af selen i kosten (Danmark, Holland, Sverige og England) og to med moderat indhold af selen i kosten (Finland og USA). For med tilpas statistisk styrke (90%) af kunne finde en lille (10%), men vigtig effekt af selentilførsel, er der planlagt et stort præventionsstudie (PRECISE-undersøgelsen), som skal undersøge effekten af selentilførsel hos 60-74-årige mænd og kvinder. Før et sådant studie kan finde sted, er det nødvendigt at gennemføre to pilotstudier, og herværende protokol beskriver designet for det danske pilotstudie.

## **2. Formål**

Det primære formål med pilotstudiet er at evaluere de logistiske aspekter vedrørende implementering af protokollen for PRECISE-undersøgelsen, som er en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, kræftforebyggelsesundersøgelse med det sigte definitivt at teste den primære hypotese, at selentilskud kan reducere den totale og den organspecifikke kræfthyppighed i befolkningen som helhed. Pilotstudiet skal sikre, at PRECISE-undersøgelsen kan gennemføres på den mest effektive og metodologisk korrekte måde. I henholdsvis USA og Danmark vil 730 og 500 individer 60-74 år gamle blive randomiseret til et af tre dosisniveauer af selen eller til placebo.

De sekundære formål er

- At bestemme antallet af deltagere og den nødvendige stab for at gennemføre rekruttering, randomisering, graden af compliance og dataindsamling og analyse så optimalt som muligt.
- At færdiggøre udviklingen af og teste spørgeskemaet og databasesystemet, der specifikt skal udvikles og benyttes i PRECISE-undersøgelsen.
- At evaluere tre forskellige laboratoriers pålidelighed og effektivitet vedrørende selenanalyser med henblik på PRECISE-undersøgelsen.

### 3. Undersøgelhedsdesign

Studiet er et pilotstudie for den senere PRECISE-undersøgelse. Som denne vil det være en dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret forebyggelsesundersøgelse. Personer, der randomiseres, vil senere kunne inkluderes i PRECISE-undersøgelsen.

Ca. 500 personer vil blive inkluderet via Selenundersøgelsescentret v/Onkologisk Forskningscenter, Odense Universitet.

Personer, som opfylder inklusionskriterierne, vil blive randomiseret til en af 4 behandlingsarme:

- Selenium 100 mikrogram dagligt som tablet eller
- Selenium 200 mikrogram dagligt som tablet eller
- Selenium 300 mikrogram dagligt som tablet eller
- Placebo en tablet dagligt.

Alle tre selendoser er sikre og indenfor grænserne for selenindtag, der er observeret hos raske personer i USA (22).

Deltagerne skal fortsætte med den randomiserede behandling i op til fem år. På det tidspunkt vil behandlingen blive stoppet. Deltagerne vil blive monitoreret for overlevelse indtil død.

Randomisering vil foregå efter randomiseringsreglerne og administreres fra Selenundersøgelsescentret.

### 4. Deltagerudvælgelse

#### 4.1. Hvorfra kommer deltagerne?

Personer, der skal indgå både i pilotundersøgelsen og i den senere PRECISE-undersøgelse vil blive inviteret fra befolkningen på Fyn. I dette amt vil omkring 61.000 indbyggere være mellem 60 og 74 år gamle. Alle indbyggere er registreret i CPR-register. Dette register vil blive benyttet til udtræk af deltagerne.

#### 4.2. Antal deltagere

Der kræves indgang af ca. 500 randomiserede deltagere for at opfylde pilotundersøgelsens målsætning.

#### 4.3. Inklusionskriterier

For at en person (M/K) kan indgå i undersøgelsen skal alle følgende krav opfyldes:

- a. WHO performance status 0 eller 1.
- b. Ingen aktiv lever- eller nyresygdom (ALAT, basisk fosfatase, bilirubin og S-carbamid indenfor 2 SD).
- c. Ingen tidligere diagnose for cancer
- d. Ingen kendt HIV-infektion
- e. Personen skal være i stand til at forstå mundtlig og skriftlig information
- f. Personen må ikke tage selenlenium som kosttilskud indeholdende mere en 50 mikrogram per dag.
- g. Personen skal afgive skriftligt informeret samtykke.

#### 4.4. Rekruttering

Navne og adresser på potentielle deltagere vil blive udtrukket via CPR-registret. Et brev og et kort spørgeskema vil blive sendt med posten til ca. 3.000 personer. Dette antal er baseret på forventningen om, at 20% af de inviterede vil lade sig randomisere. Det relativt høje antal inviterede er nødvendigt for præcist at forudsige, hvor mange personer der må inviteres for at opfylde kravene til materiale størrelse i den efterfølgende PRECISE-undersøgelse.

Brevet til potentielle forsøgspersoner vil inkludere informationer vedrørende pilotstudiet og det senere PRECISE-projekt, en kort beskrivelse af videnskabelige og praktiske aspekter af undersøgelsen og en svarkuvert til benyttelse, hvis personerne ønsker at deltage eller angive grunden til, at de ikke ønsker at deltage.

Det korte spørgeskema vil indeholde følgende spørgsmål:

1. Er din adresse korrekt?
2. Er du eventuelt interesseret i at deltage?
3. Har du haft kræft, i givet fald hvor?
4. Tager du selen som kosttilskud?
5. Hvis du ikke er interesseret i at deltage, bedes du angive grunden.

Alle, der tilbagesender svarkuverten, vil blive registreret på computer placeret i Selenundersøgelsescentret. Personer, der angiver interesse for at deltage, vil blive inviteret til en orienterende samtale.



#### **4.5. Invitation og rekruttering**

Personer, der opfylder indgangskriterierne og som udtrykker interesse for deltagelse i pilotstudiet, vil blive inviteret pr. brev med angivelse af tid og sted for deres første besøg. Sammen med invitationen vil følge en brochure, der i detaljer beskriver pilotstudiet, ligesom et basisspørgeskema vil blive medsendt. Ved det orienterende besøg vil man diskutere de praktiske aspekter af pilotundersøgelsen med den potentielle deltager, besvare alle spørgsmål, som personen måtte have, og sikre at, at den potentielle forsøgsperson har læst og forstået deltagerinformationen. Ligeledes vil personens spørgeskema blive gennemgået, indgangskriterierne konfirmeret, og afslutningsvis evt. optage det skriftlige informerede samtykke. Derudover vil man registrere blodtryk, vægt og højde, ligesom deltageren vil afgive blodprøver.

Personer, der er villige til at deltage, vil gennemføre en indkøringsperiode på 4 uger. I denne periode vil personerne indtage placebotabletter for at sikre tolerance og compliance. Inden interviewlokalet forlades, vil potentielle forsøgspersoner modtage dato for randomiseringsbesøg og blive medgivet en kuvert med henblik på opsamling af neglemateriale, ligesom de vil blive medgivet spørgeskema vedrørende kostindtagelse med instruktion for begge procedurer. Indkøringsperioden benyttes til at identificere, der ikke er i stand til tage tabletterne. Personer, som tager 80% eller flere af pillerne, kan randomiseres. Personer, der tager færre en 80% af pillerne, vil blive givet en anden 4 ugers indkøringsperiode, hvis koordinator skønner det formålstjenligt.

#### **4.6. Randomisering**

Efter den 4 uger lange indkøringsperiode vil personerne møde med henblik på randomisering. Antallet af tilbageværende piller vil blive talt, og personerne vil blive bedt om at beskrive mulige bivirkninger. Personer, der opfylder kriterierne vedrørende compliance, og som tolererer pillerne, vil blive randomiseret til en af de 4 ovennævnte behandlingsgrupper. Randomiseringsprocessen vil tildele hver forsøgsperson et sekventielt nummer. Dette nummer vil bestemme hvilken af de fire behandlingsgrupper, personen er randomiseret til og vil svare til en blisterpakke med piller mærket med dette nummer. Denne fremgangsmåde sikrer studiets blinding. Den eneste måde, blindingen kan brydes på, vil være at analysere pillerne for indhold eller officielt at bede om identifikation via randomiseringslisternes blindingskode af medicinske grunde. Kun undersøgelsens hovedansvarlige vil have autorisation til at bryde blindingen. Kun personer, der har underskrevet det skriftlige informerede samtykke, opfylder

samtlig indgangskriterier og har åbnet deres blisterpakke med pille vil blive betragtet som randomiserede. I forbindelse med randomiseringsbesøget vil koordinatoren gennemgå fødevarerspørgeskemaet, indsamle tånegleprøverne og færdiggøre randomiserings-spørgeskemaet. Dette spørgeskema indeholder yderligere spørgsmål vedrørende tidligere sygdomme og medicinering samt information vedrørende beskæftigelse, uddannelse, ryge- og drikkevaner. Piller til brug for 6 måneder vil blive udleveret i form af syv 28 dage varende blisterpakker.

#### ***4.7. Undersøgelser i forbindelse med rekrutteringsbesøg***

Før randomiseringen skal følgende undersøgelser foreligge:

- Tidligere medicinsk anamnese, d.v.s. alle væsentlige tidligere lidelser, som nu er overstået.
- Evt. nuværende lidelser
- Hæmatologi, væsketal, levertal
- Vægt, højde, blodtryk
- Almen fysisk formåen (performance status)

#### ***4.8. Første follow-up besøg***

Knap 6 måneder efter randomisering fremsendes erindringskrivelse og et kort follow-up-spørgeskema til deltageren. Deltageren udfylder spørgeskema og medbringer det til første follow-up-besøg. Formålet med dette besøg er at verificere compliance ved at tælle piller og diskutere enhver mulig bivirkning, som deltageren har oplevet. Koordinatoren gennemgår det udfyldte follow-up-spørgeskema, måler blodtryk og vægt, ligesom koordinatoren diskuterer deltagerens fortsatte interesse i studiet, behovet for halvårslige besøg, samt forbedring af compliance. Alle indsamlede data indscannes i databasen.

#### ***4.9. Efterfølgende halvårslige follow-up besøg***

Enhver deltager ses to gange årligt. Fremmøde forudgås af reminder og follow-up-spørgeskema ca. 2 uger før det berammede besøg. Spørgeskemat koncentrerer sig om information vedrørende cancerhyppighed, hyppigheden af andre væsentlige sygdomme, cancerscreeningsundersøgelser, ophold på hospitaler, compliance vedrørende Se, helbredsstatus og medicinindtagelse. Dette betyder, at deltageren medbringer et udfyldt spørgeskema samt brugte pillepakker. Compliance evalueres, og deltageren forsynes med syv 28 dage blisterpakker med henblik på at dække de næste 6 måneders behov. Som ved det

første opfølgingsmøde checkes spørgeskemaets udførelse, og et ethvert spørgsmål af betydning vil blive diskuteret. Som tidligere måles blodtryk og vægt, og samtlige data scannes ind i computeren.

#### **4.10. Compliance**

Udover to halvårlige besøg vil der blive fremsendt nyhedsbrev to gange årligt. Telefonfollow-up vil blive gennemført af studiekoordinator for alle deltagere, der melder afbud eller undlader at møde op til de halvårlige klinikbesøg. Fra andre undersøgelser vides, at ca. 10% af deltagerne vil glemme deres aftale, og at 15% af deltagerne vil behøve en fornyet dato. Piller til brug for disse 25% af deltagerne vil blive fremsendt med posten for at undgå afbræk i medicineringen. Et delformål for pilotstudiet er at bestemme procentdelen af deltagere, hvor sådanne forholdsregler er nødvendige.

### **5. Undersøgelsens medicinske behandling**

#### **5.1. Pakning og opbevaring**

Både selentabletter og placebo forefindes i kodede blisterpakker med 28 tabletter i hver. Pakkerne opbevares tørt ved stuetemperatur.

#### **5.2. Medicin**

Selen findes som uorganisk og organisk bundne forbindelser. De organiske former er vist at have bedre biotilgængelighed, når de sammenlignes med de uorganiske bundne former. Både i pilotstudiet og i det kommende PRECISE-studie anvendes gær med højt indhold af selen, væsentligst på grund af den observerede effektivitet, sikkerhed og ringe batch-to-batch-variabilitet, således som det blev observeret i NPC-undersøgelsen. Valg af gær med højt indhold af selen gør det også nemt at fremstille placebo. De aktive piller og placebopillerne vil være identiske i udseende og lugt.

#### **5.3. Selenium toksicitet**

De valgte doser for både pilotstudiet og det kommende PRECISE-studie er baseret på den publicerede litteratur vedrørende selentoksicitet. I NPC-undersøgelsen blev doser på 200 og 400 mikrogram selen demonstreret at kunne gives med stor sikkerhed (1). Både 200 mikrogram og 400 mikrogram selen er under den lavest observerede bivirkningstærskel på 900 mikrogram, der er observeret i regioner af Kina med høje koncentrationer af naturligt forekommende Selenium (23).

#### **5.4. Selenium analyser**

Selen kan bestemmes i serum/plasma og andet væv. Et delmål for pilotstudiet er at bestemme hvilket laboratorium, der med mindst variation kan bestemme selenindholdet i plasma. Dette betyder, at hvert af tre laboratorier skal analysere 30 tilfældigt udvalgte deltagers blod ved hjælp af ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry).

#### **5.5. Randomiseringsprocedure**

Deltagerne vil blive identificerede før randomisering ved anvendelse af CPR-nr. og initialer. Før randomisering kontrolleres deltagerens egnethed ved brug af randomiseringscheckliste. Når deltagerens egnethed for randomisering er kontrolleret, tildeles deltageren et nummer, der modsvarer nummeret på den aktuelle blisterpakning, som deltageren får udleveret. Når et nummer er blevet anvist, kan dette nummer ikke bruges igen, heller ikke hvis f.eks. en deltager stopper i undersøgelsen. Ingen deltagere kan randomiseres mere end en gang til undersøgelsen. Deltagerne allokeres til at modtage selen 100 mikrogram, selen 200 mikrogram, selen 300 mikrogram eller placebo i forholdet 1:1:1:1 til disse fire behandlingsarme. Randomiseringsplanen udarbejdes med computer software, som inkorporerer en standardprocedure til at udvikle vilkårlige numre. Deltagerne bliver allokeret til behandling ved blokrandomisering. Materialet til den randomiserede periode pakkes af ansatte ved Pharma Nord, Vejle, i beholdere, der mærkes med undersøgelsesnummer og medicinidentifikation.

#### **5.6. Medicinregnskab**

Selenundersøgelsescentret skal etablere et system med hensyn til håndtering af medicin for at sikre, at leverancer af sådanne produkter fra Pharma Nord modtages korrekt af en ansvarlig person (farmaceut Hanne Knoldsborg), at sådanne leverancer bliver noteret, at undersøgelsens produkter håndteres og opbevares sikkert og korrekt, at undersøgelsens produkter kun udleveres til undersøgelsens deltagere og i overensstemmelse med protokollen, samt at alle ubrugte produkter returneres til Pharma Nord. Ved afslutningen af undersøgelsen skal det være muligt at afstemme optegnelser over leverancer med optegnelser over brugte, returnerede varer. Der skal foreligge regnskab for alle uoverensstemmelser. Attester for levering og returnering skal være underskrevet. Medicinen - aktiv eller placebo - der er stillet til rådighed for denne undersøgelse må kun anvendes som beskrevet i protokollen. Der skal gøres regnskab for al fremsendt medicin på de leverede præskriptionsfortegnelser.

### **5.7. Medicinudlevering**

I forbindelse med startbesøg og efterfølgende follow-up-besøg udleveres medicin i blisterpakker med 28 tabletter mærket adækvat.

## **6. Samtidig medicinering**

Alle former for medicin, tabletter eller flydende former, som gives til eller tages til deltageren ved indgang og i løbet af undersøgelsen skal dokumenteres på den dertil beregnede opfølgingsform.

## **7. Undersøgelser**

### **7.1. Hæmatologi og biokemi**

Hæmatologi og biokemi udføres før randomisering og efter et års studiedeltagelse. Derudover kan der tages blodprøver i forbindelse med evt. andre projekter.

### **7.2. Hæmatologi**

En 4,5 ml prøve tages i et EDTA-coated rør og undersøges for følgende før randomisering: Hgb., trombocytter, leukocytter

### **7.3. Serumbiokemi**

En 9,5 ml prøve tages i et serum-gelrør og undersøges for følgende:  
Kreatinin, albumin, bilirubin, alkalisk fosfatase, ALAT, natrium og kalium.

### **7.4. Øvrige blodprøver**

Ca. 30 ml blod vil blive benyttet til at separere plasma og buffy coat. Af disse vil 10 ml blive taget med henblik på at opnå serum. Fra disse blodprøver vil kunne opnås 4 ml serum, 6 ml plasma, 2 ml buffy coat og 2 ml erythrocytter, i alt 14 prøveenheder per deltager. To plasmaprøver fra hver af 30 tilfældigt udvalgte deltagere vil blive sendt til hvert af de tre laboratorier for ICP-MS selenanalyse. Øvrige prøveenheder vil blive fremsendt til The Tucson Coordinating Center og opbevaret i -80°C-frysere for senere analyser. Disse procedurer gælder blodprøver indsamlet ved randomisering og efter et års deltagelse.

## **8. Bivirkninger**

Baseret på litteraturgennemgang og personlige oplysninger fra eksperter i selen i både Kina og adskillige andre lande er undersøgelsens planlæggere ubekendte med enhver form for akut

toksicitet hos voksne ved indtagelse af selendoser, som dem der er tænkt benyttet i både pilotundersøgelsen og PRECISE-undersøgelsen. Da studiet imidlertid har en fem år lang tidshorisont for selenindtag, er toksicitet evaluering og opfølgning nødvendig.

Alle deltagere i pilotundersøgelsen vil halvårligt blive spurgt om symptomer vedrørende skørhed af hår og negle samt hvidløgsånde, som kan ses ved selenose og begyndende toksicitet. Skulle sådanne symptomer blive angivet af en deltager, vil blodprøve med efterfølgende umiddelbar bestemmelse af seleniveauet i plasma samt lever- og nyretests blive gennemført. Baseret på disse undersøgelser kan det blive nødvendigt at reducere pilleindtaget til hver 2. dag eller ophøre med pilleindtaget hos deltageren.

Deltagere, som angiver eller fremviser symptomer på begyndende funktionsnedsættelse svarende til nyrer og lever, vil blive taget ud af undersøgelsen, ligesom plasmaniveauerne af Selenium vil blive bestemt.

### ***8.1. Rapportering af mulig selentoksicitet***

Alle episoder af mulig selentoksicitet vil umiddelbart blive rapporteret til Dr. Larry Clark, Tucson Cancer Center, som vil benytte FDA reporting procedures til videre formidling direkte til FDA.

## **9. Spørgeskemaer og andre dokumenter**

### ***9.1. Spørgeskemaer***

Et delmål for pilotundersøgelsen er at tillempe disse spørgeskemas til efterfølgende brug for PRECISE-undersøgelsen.

Følgende spørgeskemaer og skrivelser vil indgå:

1. Introduktionsbrev vedrørende pilotstudiet og det fremtidige PRECISE-projekt, beskrivelse af de videnskabelige og praktiske aspekter ved pilotstudiet samt en invitation til deltagelse.
2. Et spørgeskema vedrørende screening for eligibility.
3. En folder med en detaljeret beskrivelse af pilotstudiet
4. Et indgangsspørgeskema, som vil bestemme deltagerens eligibility.
5. Eligibility-checkliste
6. Samlet deltagerinformation til brug for skriftligt informeret samtykke.

7. Blodprøveform
8. Instruktion vedrørende negleklip
9. Food frequency spørgeskema med tilhørende instruktion.
10. Spørgeskema til brug ved randomisering. Dette spørgeskema inkluderer anamnese, medicinforbrug samt spørgsmål vedrørende beskæftigelse, uddannelse, ryge- og alkoholvaner.
11. Spørgeskema til brug for opfølgingsbesøg med henblik på indsamling af viden om nyopstået cancer, andre alvorlige sygdomme, deltagelse i screeningsprogrammer, hospitaliseringer, compliance vedr. selen/placebo.
12. Checkliste vedrørende deltagerproblemer
13. Off-study blanket.

## ***9.2. Sample size***

Pilotstudiet tilstræber at randomisere 500-600 deltagere for bedst at bestemme behov for stab. Dette antal deltagere vil trods det relative beskedne antal også tillade indsamling af vigtige data med henblik på indgang og compliance.

## ***9.3. Administrative aspekter***

### ***9.3.1. Undersøgelsens begyndelse og afbrydelse***

Den forventede startdato for denne undersøgelse er 01.11.1998. Rekrutteringsfasen forventes at slutte med udgangen af april 1999.

## ***9.4. Opbevaring af undersøgelsesdokumenter***

Alle dokumenter med relation til undersøgelsen inklusiv protokol er fortrolige og tilhører Selenundersøgelsescentret. Opbevaringen sker i henhold til Registertilsynets forskrifter.

## ***9.5. Brug af data***

Forskergruppen bag PRECISE-studiet har adgang til data.

## ***9.6. Godkendelser***

Før undersøgelsens start skal der foreligge godkendelse fra Videnskabsetisk Komité, Lægemiddelstyrelsen samt Registertilsynet, og i protokolmappen på Selenundersøgelsescentret disse tilladelser bero. Samtidig skal der forefindes curriculum vitae for den klinisk ansvarlige, Carsten Rose, overlæge og klinisk lektor samt afdelingslæge Søren Cold.

### **9.7. Protokolændringer**

Hvis der kræves ændringer eller tilføjelser til den underskrevne, endelige protokol skal dette udføres som et tillæg, der inkorporeres i den reviderede protokol. Alle ændringer i protokollen skal fremsendes til Den Regionale Videnskabetiske Komité for Vejle og Fyns Amter.

### **9.8. Kontakt til deltagerens egen læge**

Med deltagerens skriftlige informerede samtykke skal egen læge informeres om deltagelsen i undersøgelsen.

## **10. Etiske overvejelser**

### **10.1. Etik**

Undersøgelsen vil blive gennemført i overensstemmelse med Helsinki Deklarationen (1964, ændret i Hong Kong 1989).

### **10.2. Videnskabetisk Komité**

Undersøgelsens hovedansvarlige (overlæge Carsten Rose) skal fremsende denne protokol + den relevante deltagerinformation og samtykkeformular til Den Regionale Videnskabetiske Komité for Vejle og Fyns Amt. Rekruttering af deltagere må ikke begynde, før der er givet skriftlig godkendelse fra Videnskabetisk Komité. Ændringer til protokol vil blive fremsendt til Videnskabetisk Komité før evt. implementering.

### **10.3. Informeret samtykke**

En medarbejder ved undersøgelsescentret skal forklare undersøgelsen fuldstændigt for deltageren. En informationsformular med detaljer vil blive fremsendt til den potentielle deltager med henblik på læsning. Efter tid til overvejelse og mulighed for at stille spørgsmål, vil deltageren kunne bedes om at afgive fuldt informeret samtykke i form af underskrift på dateret samtykkeformular. Dette skriftlige informerede samtykke er obligatorisk, alle samtykkeformularer skal underskrives og dateres af en medarbejder ved undersøgelsescentret. Det underskrevne curriculum vitae og autorisation for undersøgelsens hovedansvarlige til at informere patienter/deltagere skal foreligge for alle de medarbejdere ved undersøgelsescentret, der som repræsentant for undersøgelsens hovedansvarlige underskriver samtykkeformularer. Undersøgelsens hovedansvarlige skal sikre, at medarbejderne ved undersøgelsescentret er fuldstændigt informeret om undersøgelsen. Hvis deltageren er ude af stand til at læse eller



skrive, kan randomisering ikke finde sted. Det skriftlige samtykke skal opnås forud for randomisering. Videnskabsetisk Komité skal informeres om alle ændringer af samtykkeformularen.

#### ***10.4. Fortrolighed for deltagere***

De oplysninger, der indhentes i forbindelse med forsøget, vil blive behandlet fortroligt.

### **11. Økonomi**

#### ***11.1. Medicin***

Pharma Nord, Vejle, Danmark, stiller selentabletter og placebo gratis til rådighed for både pilotundersøgelsen og hele PRECISE-undersøgelsen.

#### ***11.2. Eksekvering***

Det økonomiske grundlag for gennemførelse af pilotstudiet er tildeling af midler dels fra Pharma Nord (100.000 kr.) samt midler fra en række private fonde. Det samlede budget på 800.000 D.kr. søges dækket i forholdet 1:1 med midler fremskaffet i Danmark og midler fremskaffet i USA. For regnskab, se bilag fremsendt til Kræftens Bekæmpelse med henblik på delvis finansiering.

19. Giovannucci E et al. Toenail selenium as a predictor for prostate cancer incidence. JNCI 1988 (in press).
20. Clark LC et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: Results of a double-blind cancer prevention trial. Br J Urol 1998 (in press).
21. Bonelli L, Conio M, Massa P et al. Chemoprevention with antioxidants of metachronous adenomas of the large bowel. Cancer Prev Control 100:A351.
22. Longnecker MP, Taylor RP, Levander OA et al. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. Am J Clin Nutr 1991;53(5):1288-94.
23. Yang G et al. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1994;8(3-4):159-65.