

Ver 3 innehåller bara tillägg av namn o kontaktuppgifter för Uddevalla och Göteborg och Örebro

Ver 4 innehåller bara tillägg av namn o kontaktuppgifter i Örebro och Uppsala

ver 5 innehåller förändring genom att ta bort exklusionskriteriet krepitation samt ändring av studiens tidslinje

ver 6 innehåller bara tillägg av namn o kontaktuppgifter i Trollhättan och tidsplan uppdaterad sid 16

Studieprotokoll

Smärtlindring efter en intra-artikulär injektion av metylprednisolon vs. placebo på patienter med artralgi i käkleden. En randomiserad kontrollerad blindad multicenter studie.

Förkortad titel: Metylprednisolon käkled

Sponsor

Göran Isacsson, Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi, Västmanlands sjukhus Västerås

Koordinerande prövare och kontaktperson

Göran Isacsson, docent övertandläkare, Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi, Västmanlands sjukhus Västerås,

Ansvarig prövare på respektive prövningsklinik

Stockholm

Britt Hedenberg-Magnusson, med dr, övertandläkare, Eastmaninstitutet Bettfysiologi

Örebro

Göran Isacsson, docent övertandläkare, Odontologiska utbildningsenheten Bettfysiologi

Eskilstuna

Bengt Adérn, övertandläkare, Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi

Uddevalla

Dan Ström, docent, övertandläkare

Göteborg

Christina Mejersjö, odont dr, övertandläkare

Uppsala

Erik Lindfors, övertandläkare

Trollhättan

Patricia Miranda Burgos, övertandläkare

Västerås **2016-06-22**

.....

Göran Isacsson

Docent, övertandläkare

Koordinerande prövare, sponsor

KONTAKTUPPGIFTER

Sponsor

Göran Isacsson, docent, över tandläkare
Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi
Västmanlands sjukhus Västerås
Box 1185, 721 29 Västerås
epost: goran.isacsson@ltv.se ,
tel 021-175470, mobil 076-7766 506

Västerås - Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi

Adress: Västmanlands sjukhus Västerås, Box 1185, 721 29 Västerås

Koordinerande prövare och kontaktperson

Göran Isacsson, docent, över tandläkare
epost: goran.isacsson@ltv.se , tel 021-175470, mobil 076-7766 506

Övrig personal

Mohamad Schumann, leg tandläkare, epost: mohamad.schumann@ltv.se , tel 021-175470

Sarita Ihanus, tandsköterska, epost: sarita.ihanus@ltv.se , tel 021-175470

Stockholm - Eastmaninstitutet Bettfysiologi

Adress: Folk tandvården Stockholm AB, Dalagatan 11, 113 24 Stockholm

Britt Hedenberg-Magnusson, med dr, över tandläkare,
epost: britt.hedenberg-magnusson@ftv.sll.se , tel 08-123 165 83

Övrig personal

Lars Fredriksson, leg tandläkare, epost: lars.fredriksson@ftv.sll.se , tel 08- 12316583

Lena Elfström, tandsköterska, epost: lana.elfstrom@ftv.sll.se , tel 08 - 12316524

Örebro - Odontologiska utbildningsenheten Bettfysiologi

Adress: Box 1126, 701 11 Örebro

Göran Isacsson, docent, över tandläkare,
epost : goran.isacsson@orebroll.se , tel 019-6024070

Åke Tegelberg, professor, över tandläkare

Epost: ake.tegelberg@orebroll.se , tel 019-6024070

Övrig personal

Mohamad Schumann, leg tandläkare, epost: mohammad.schumann@orebroll.se .se ,tel 019-6024070

Kristina Ekman, tandsköterska, epost: kristina.ekman@orebroll.se, tel 019-6024070

Eskilstuna - Specialisttandvårdskliniken Bettfysiologi

Adress: Mälarsjukhuset, 631 88 Eskilstuna

Bengt Adérn, över tandläkare
epost : bengt.adern@dll.se , tel 016-104651

Övrig personal

Michaela Block, leg tandläkare, epost: michaela.block@dll.se , tel 0155- 247743

Kerstin Olsson, tandsköterska, epost: kerstin.olsson@dll.se , tel 016- 104630

Uddevalla - Specialistcentrum, Specialistkliniken för Bettfysiologi

Adress: Uddevalla sjukhus, 451 80 Uddevalla

Dan Ström, docent, övertandläkare

epost: dan.strom@vgregion.se 010-4419001

Övrig personal

Ellie Saghafi, ST-tandläkare, epost ellie.saghafi@vgregion.se 010-4419001

Linda Svantesson, Tandsköterska, epost: linda.h.svantesson@vgregion.se 010-4419001

Göteborg - Specialistkliniken för bettfysiologi

Adress: Folktandvården Västra Götaland, Specialistkliniken för bettfysiologi, Box 7163, 402 33 Göteborg

Christina Mejersjö, odont dr, övertandläkare

Epost: christina.mejersjo@vgregion.se, tel: 010- 4417580

Övrig personal: AnnChristin Ohakas tsk, ann-christin.ohakas@vgregion.se tel 010- 4417580

Karin Bäck, leg tandläkare, karin.back@vgregion.se, tel 010- 4417580

Uppsala – Specialisttandvården Kaniken

Adress: Folktandvården, Specialisttandvården Kaniken, Västra Ågatan 16, 751 48 Uppsala

Erik Lindfors, övertandläkare

Epost: erik.lindfors@lul.se , tel: 018-611 6382

Övrig personal:

Nazanin Sohrabi, leg tandläkare, nazanin.sohrabi@lul.se , tel: 018-611 6382

Annika Åkerlund, tsk, annika.akerlund@lul.se , tel 018-611 6380, mobil 070-7909453

Trollhättan – Käkkirurgiska kliniken

Adress: Käkkirurgiska kliniken, Norra Älvsborgs Länsjukhus, 416 85 Trollhättan

Patricia Miranda Burgos, Övertandläkare, PhD

E-post: patricia.miranda.burgos@vgregion.se, tel: 010-43 54 127 / 0702-758575

Övrig personal:

Kate Christensen, leg tandläkare, kate.christiansen@vgregion.se , tel: 010-43 54 130

Catharina Larsson, tandsköterska, catharina.larsson@vgregion.se, tel 010-43 54 129

Innehållsförteckning

Kontaktuppgifter.....	2
Synopsis.....	5
Introduktion.....	6
Hypotes och specifik målsättning.....	6
Förkortningar och definitioner av termer.....	7
Material och metoder.....	7
Patienter.....	8
Kriterier för diagnosen artralgi.....	9
Inklusionskriterier.....	9
Exklusionskriterier.....	9
Prövningsläkemedel.....	10
Behandling - intervention.....	10
Mätmetoder och variabler.....	11
Registrering av säkerhet.....	12
Randomisering.....	14
Blindning.....	14
Statistiska metoder.....	15
Journalföring, Monitorering och Datahantering.....	15
Rapportering efter prövningens avslutande.....	16
Tidsplan.....	16
Etik.....	16
Betydelse och risk-nytta utvärdering.....	17
Referenslista.....	19

Smärtlindring efter en intra-artikulär injektion av metylprednisolon vs. placebo på patienter med artralgi i käkleden. En randomiserad kontrollerad blindad multicenter studie.

SYNOPSIS

Artralgi i käkleden (ospecifik smärta i käkled) är ett vanligt tillstånd som ses vid en specialistklinik för ansiktssmärta och käkfunktionsstörningar. Behandlingen syftar till att lindra smärtan och förbättra funktionen. Detta görs genom käkrörelseträning, analgetika och/eller NSAIDs och avlastning av käkleden med bettskenor. Intra-artikulär (I.A) injektion av kortikosteroider är en annan vanlig behandlingsmetod på en specialistklinik. Socialstyrelsen konstaterar dock i sina rekommendationer från 2011 att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av I.A. kortikosteroider vid käkledssmärta som därför klassas som "en kunskapslucka"¹. De preparat som förekommer på den svenska marknaden är metylprednisolon (Depo-Medrol[®]), betametason (Celeston[®]-bifas[®]), triamcinolonhexacetonid (Kenacort[®]-T), och triamcinolonacetonid (Lederspan[®]).

Hypotesen i denna studie är att en intra-artikulär engångsinjektion med metylprednisolon effektivt lindrar smärta vid käkleds-artralgi. Målsättningen är därför att utvärdera effekten av I.A. metylprednisolon vs. placebo under en månad där primära effektvariabeln är minskning av Visuell Analog Skala (VAS) -skattad smärta vid maximal gapning.

Studien är utformad som en randomiserad, enkelblind och kontrollerad multicenter prövning på sammanlagt 64 försökspersoner (18 år eller äldre) remitterade till fyra specialisttandvårdskliniker och där försökspersonen enl definierade inklusions- och exklusionskriterier uppfyller kriterierna för diagnosen artralgi enkelsidigt i en käkled. Försökspersonen besöker kliniken vid tre tillfällen; ett första urvalsbesök, ett andra behandlingsbesök (baseline) och ett tredje avslutande besök för utvärdering en månad efter baseline. En telefonuppföljning görs en vecka efter besök 2. Vid besök 2 och 3 skattar försökspersonen sin gap- och käkvilosmärta på en VAS-skala och fyller i JFLS (käkfunktionsskala), GCPS (skala för bedömning av smärtans konsekvenser) och PHQ-9 (depressivitets-skala). Vid det avslutande besöket besvaras också PGIC (global skattnings-skala av behandlingseffekten). Kliniska käkfunktions-parametrar registreras. Försökspersoner randomiseras till intra-artikulär injektion med metylprednisolon eller steril fysiologisk koksalt lösning. Tre dagar före och fem dagar efter behandlingen liksom 3 dagar före studieslutet registrerar försökspersonen sin smärta på ett formulär tre ggr/dag. Detta syftar till att fånga upp dynamiken i smärtans variation i anslutning till behandlingsinsatsen. Studiestart beräknas till december 2013. Tidpunkten ”Sista försökspersonen ut” förväntas **december** 2015 och rapportredovisning maj **2016**.

¹ <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Sok-kunskapsluckor/Kunskapsluckor/Glukokortikoid-intraartikular-vid-kakledssmarta/>

INTRODUKTION

Artralgi i käkleden är ett vanligt tillstånd som ses vid en specialistklinik för ansiktssmärta och käkfunktionsstörningar. Denna deskriptiva kliniska diagnos karaktäriseras av smärta från käke-ansikte och där det onda förvärras vid tuggning av seg och hård föda. Gapning är smärtsam. Behandlingen syftar till att lindra smärtan och förbättra funktionen. Detta görs rutinmässigt genom käkrörelseträning, analgetika och/eller NSAIDs och avlastning av käkleden med bettskenor. Intra-artikulär, I.A., injektion av kortikosteroider är en annan vanlig behandlingsmetod på en specialistklinik. I klinisk praxis anses I.A. kortikosteroid ge goda resultat vid behandling av diagnoser som artralgi, artros och artrit. De preparat som förekommer på den svenska marknaden är metylprednisolon (Depo-Medrol[®]), betametason (Celeston[®]-bifas[®]) och triamcinolonhexacetonid (Kenacort[®]-T), och triamcinolonacetonid (Lederspan[®]). Metylprednisolon är dock det preparat som används mest på specialistkliner i Sverige.

Det finns många studier publicerade kring effekterna av I.A. kortikosteroider vid behandling av både systemiska som lokala ospecifika artralgi/artriter. Samiee et al [8] behandlade försökspersoner med diagnosen diskförskjutning utan återgång genom I.A. kortikosteroid i kombination med manuell mobilisering, men utan kontroller, och fann då en signifikant förbättring av gapförmågan med i genomsnitt 10 mm. Stoll et al[9] gjorde en retrospektiv undersökning av barn med juvenil idiopatisk artrit, JIA, och fann att både gapförmågan och magnetresonans data av artritiska förändringar förbättrades efter I.A. kortikosteroid. I en studie på JIA-barn guidades I.A. kortikosteroid med hjälp av datortomografi[1]. Också den studien drog slutsatsen att gapförmågan ökar med minst 5 mm och att 77% av patienterna blev smärtfria. Men, i en systematisk review av I.A. kortikosteroider vid behandling av JIA[10] drogs slutsatsen att det inte finns vetenskaplig evidens i litteraturen för att I.A. kortikosteroid skulle förbättra gapförmågan, reducera radiologiska förändringar eller normalisera mandibulär tillväxt hos barn med JIA. Både Kopp & Wenneberg[11] och Björnland et al[3] erhöll signifikanta symptom- resp. smärtförbättringar efter I.A. kortikosteroid vid behandling av ”käkledsbesvär” resp. osteoartrit. Effekterna av kortikosteroid-behandlingen är dock svår att tolka då placebo inte använts i någon av studierna. Post-injektionssmärta efter en kortikosteroid- injektion är ett välkänt fenomen men är inte bedömd i förhållande till den totala effekten av behandlingen. Det är också konstaterat i en dubbelblind studie på patienter med artralgi/osteoartrit i käkled att 1 ml isoton koksaltlösning injicerat intra-artikulärt ger en påtaglig lindrig av smärtan upp till en vecka efter behandlingen[5].

Socialstyrelsen konstaterar också i sina rekommendationer från 2011 att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av I.A. kortikosteroider vid käkledsartralgi som därför klassas som "en kunskapslucka"².

HYPOTES OCH SPECIFIK MÅLSÄTTNING

Hypotesen är att en intra-artikulär engångsinjektion med metylprednisolon effektivt lindrar smärta vid käkleds-

² <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Sok-kunskapsluckor/Kunskapsluckor/Glukokortikoid-intraartikulart-vid-kakledssmarta/>

artralgi. Målsättningen är därför att utvärdera en engångsinjektion I.A. metylprednisolon (Depo-Medrol®) vs. placebo på försökspersoner med käkledsartralgi en månad efter behandling.

Primärt utvärderas graden av smärtlindring vid maximal gapning. Sekundärt utvärderas smärtlindringen vid käkvila, gapförmåga, käkfunktion, konsekvensen av smärta, inverkan av stämningstillståndet på smärtlindringen. Också smärtans variabilitet 3 dagar före, 5 dagar efter injektionen och under 3 dagar en månad efter behandlingen beskrivs.

FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER AV TERMER

CRF	Case Report Form
MIO	Maximal incisal opening
LTR	Laterotrusion
PTR	Protrusion
VAS	Visuell Analog Skala
I.A.	intra-artikulär
ITT	Intension To Treat
KS	Kortikosteroider
JFLS	Jaw Function Limitation Scale
GCPS	Graded Chronic Pain Severity Scale
PP	Per Protocol
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PGIC	Patient Global Impression of Change
SAE	Serious Adverse Event (allvarlig incident)
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

MATERIAL OCH METODER

Studien är utformad som en randomiserad enkelblind, kontrollerad, multicenter prövning med två parallella grupper om sammanlagt 64 patienter remitterade till respektive specialisttandvårdsklinik.

Studieteamet vid vardera centrat består av två tandläkare och en studiesköterska. Patienterna besöker kliniken vid 3 planerade tillfällen och har en planerad telefonkontakt.

Besök 1: Urval, patientinformation. Informerat samtycke inhämtas. Tilldelning av enrulleringsnummer. Klinisk undersökning utförs av tandläkare #1 eller #2. Frågeformulär delas ut. Dessutom instrueras patienten hur denne på papper skall gradera smärta på en VAS-skala inför nästkommande besök.

Besök 2: Kan sammanfalla med besök 1 men görs inom max 2 veckor. Frågeformulär återlämnas till studiesköterskan. Efter kontroll av inklusions- och exklusionskriterier randomiseras patienten genom att dra ett förseglat kuvert där behandlingsvalet beskrivs. Tandläkare #2 utför injektionsbehandlingen med assistans från studiesköterskan. Patienten tillåts inte se vilken substans som injiceras. Försökspersonen erhåller sedan

information och råd ev. post-injektionssmärta och hur den kan behandlas. Försökspersonen instrueras hur denne på papper skall gradera smärta på en VAS-skala under fem dygn direkt efter behandlingsbesöket och tre dygn direkt innan besök 3. Användningen av per oral analgetika/NSAIDs under de dessa dygn noteras också dagligen. Pappren sänds in till kliniken per post i frankerat kuvert.

Telefonkontakt: En vecka (± 2 dagar) efter besök 2. Studiesköterskan ringer upp försökspersonen och efterhör biverkningar och påminner om att sända in svarskuvertet.

Besök 3: En månad (± 7 dagar) efter besök 2. Endast tandläkare #1 registrerar alla uppgifter, lämnar ut/tar in frågeformulär och gör klinisk undersökning. Försökspersonen avslutas inom ramen för studien. Om ytterligare behandling är nödvändig vid studieslut så ges sådan men utanför studieprotokollet. Försökspersoner som av olika skäl genomgår någon form av behandling för sin artralgi under studietiden bedöms inte vara valid för en Per Protocol (PP) -analys utan redovisas i en särskild Intention-To-Treat (ITT) - utvärdering.

Tabell 1. Schema över provningshändelser från urvalsbesök till studieslut

	Besök 1 Urvalsbesök	Besök 2 Behandling start	Kontroll Telefon	Besök 3 Utvärderingsbesök Studieslut
	0 - 2 v före baseline	Dag 0 Baseline	1 v \pm 2d efter baseline	4v \pm 1v efter baseline
Inklusions- exklusionskriterier	x	x		
Informerat samtycke*	x			
Randomisering**		x		
Anamnes, hälsodeklaration	x			
Klinisk undersökning	x	x		x
Frågeformulär (utlämning)	x	x		
Frågeformulär (återlämnas)		x		x
Injektion		x		
Biverkningar öppen fråga		x	x	x
Biverkningar observerade		x		x

* Allokering av enrölingsnummer , ** Allokering av randomiseringsnummer

Patienter

Antal försökspersoner

Denna studie beräknas inkludera 64 försökspersoner utvärderbara i en PP-analys från 4 provningsställen i Sverige. Målet är att inkludera ett minimum av 10 försökspersoner per center. Försökspersoner som avbryter

studien eller som inte är utvärderbara ersätts genom att inkludera andra försökspersoner med lägsta möjliga antal.

Försökspersoner som remitteras till resp. specialistklinik screenas för inklusion i studien. De som uppfyller kriterierna för diagnosen artralgi enligt DC/TMD[6] är målgruppen för denna studie. Urvalskriterierna har valts på så sätt att snarlika diagnoser som artrit/artros, diskförskjutning med/utan återgång undviks.

Kriterier för diagnosen artralgi

Kriterier som båda behöver uppfyllas:

- Försökspersonen svarar jakande på frågan: Har du haft smärta i käkar, tinning, framför örat eller i örat under den senaste månaden.
- Smärtan förändras vid käkrörelser, funktion eller parafunktion

Dessutom måste försökspersonen vid undersökningen rapportera igenkänd smärta vid minst en av följande provokationstest

- Palpation av laterala polen eller runt polen
- Maximal assisterad/icke assisterad gapning, lateralrörelse höger/vänster, eller protrusionsrörelse av käken.

Inklusionskriterier

- ålder \geq 18 år.
- diagnosen artralgi i en käkled
- förstår svenska muntligen och skriftligen
- skriftligen gett sitt medgivande att delta

Exklusionskriterier

- käkledsljud **i form av knäppning (krepitation tillåten)**
- polyartrit/bindvävssjukdom
- bilateral artralgi
- fibromyalgi eller annan generaliserad smärta
- pågående virus- eller bakterieinfektion
- pågående tandvårdsbehandling
- kortikosteroidinjektion i käkleden de senaste sex månaderna
- tidigare kirurgi av besvärande käkled
- komplex psykiatrisk/psykologisk bild, institutionsboende
- anställd på provningskliniken
- överkänslighet mot lokalanestetika
- överkänslighet mot metylprednisolon
- hemofili
- methemoglobinemi
- amning
- allvarliga hälsförhållanden enligt provarens bedömning
- läkemedlen Ciklosporin, Erytromyci, Fenobarbital, Itrakonazol, Ketokonazol, Rifampicin, Acetylsalicylsyra, Orala antikoagulantia
- anställd på provningskliniken
- förståndshandikappade och institutionsboende inklusive fångar

Prövningsläkemedel

Test product: Depo-Medrol 40 mg/ml injektionsvätska, suspension (metylprednisolonacetat). Pfizer AB
191 90 Sollentuna

Jämförelsesubstans: Natriumklorid Braun 9 mg/ml spädningsvätska för parenteral användning. B. Braun
Melsungen AG, Carl-Braun Strasse 1, D-34212 Melsungen, P.O Box 1120, D-34209 Melsungen, Tyskland.
Båda preparaten beställs från resp sjukhusapotek där substanserna är upphandlade för användning inom
sjukhusvård och levereras i sina originalförpackningar. Ingen särskild blindning utförs av preparaten inför
prövningen (se avsnittet blindning).

Spårbarhet: Varje klinik för en log över preparatens batch-nummer och namnet på levererande apotek.

Valet av Depo-Medrol som testsubstans motiveras av att det är den korticosteroid som på svenska
specialistklinik för ansikts- och käkfunktionssmärta används mest frekvent för intra-artikulär injektion.

Behandling - intervention

Både klinisk undersökning och behandling i denna studie sker enligt de rutiner som medverkande kliniker har
vid omhändertagandet av denna grupp av patienter. Dosen metylprednisolon är också den som rutinmässigt ges i
käkleder och följer SmPc-anvisningarna.

Injektionsförfarande

Behandlingen inleds med en ledningsblockad av n. auriculotemporalis med 1.8 ml Citanest- Octapressin®.
Denna anestesi läggs utanför ledkapsel för att inte interferera med den intra-artikulära injektionen. Huden tvättas
noggrant med 70% etanol och torkas av. Uppdukning och handhavande sker under aseptiska förhållanden och
med sterila handskar. Operatör med assisterande sköterska drar upp injektionslösningen bakom ryggen till
försökspersonen som ligger ned i behandlingsstolen utan att se injektionsmaterialet. Med käken i en avslappad
position identifieras laterala kondylpolen. Försökspersonen ombeds gäpa och injektionsnålen (gauge 0.7 mm)
förs in mot tuberculum articulare till dess kontakt erhålls med ledbrösket för att identifiera övre ledkammaren.
Försök till aspiration görs och ev exsudat sugts ut. 1 ml Depomedrol® 40 mg/ml (metylprednisolon) eller 1 ml
fysiologisk koksaltlösning injiceras långsamt i detta läge. Efter proceduren täcks huden med ett bandage.

Före studiestart kalibreras alla operatörer i injektionstekniken liksom i klinisk undersökning.

Situationer när dosering av läkemedlet måste avbrytas: I de situationer där försökspersonen i samband med
injektion av provningssubstans själv signalerar att den inte vill fullfölja injektionen så avbryts proceduren.
Också i de fall där försökspersonen uppvisar avvikande kroppslig eller psykiskt/psykologisk reaktion så avbryts
proceduren. Om protokolldefinierad dos eller del därav har injicerats så inkluderas försökspersonen i ITT-
analysen. De försökspersoner som inte vill fullfölja injektionen eller som av provaren bedömer inte klara av
fullföljandet av proceduren erbjudas annan behandling utanför protokollet. Orsaken till förtida avbrott av
studien registreras i CRF-modulen "Studie avslut". Om orsaken till förtida avbrott bedöms vara en
incident/avvikande reaktion så registreras detta också i CRF modulen "Hälso-incidenter"

Annan behandling

Annan medicinering som är nödvändig för försökspersonens vård kan ges efter prövarens omdöme. Alla försökspersoner får vid behov ta analgetika som rescue i form av paracetamol eller ibuprofen om så behövs efter behandlingen. Mängden och typen av analgetika registreras dagligen 5 dagar efter behandlingen samt tre dagar före utvärderingsbesöket. Men, försökspersonerna tillåts inte ta några analgetika/NSAIDs tre dygn före studiebehandlingen. Administrering av alla läkemedel under studien registreras på avsedda platser i CRF (Case Report Form).

De försökspersoner som använder bettskena före enrolleringen fortsätter med sin skena med samma användningsmönster under hela studietiden. Någon ny behandling får inte påbörjas under studietiden. Om försökspersonen av olika skäl ändå påbörjar någon form av behandling annan än studieläkemedlet, så är denne inte valid för en PP-analys utan inkluderas i en särskild ITT-analys.

Omhändertagande av försökspersonerna efter prövningen

Om försökspersonen vid utvärderingsbesöket fortfarande har besvär så erbjudas ytterligare behandling enligt klinikens rutin för den aktuella diagnosen.

Mätmetoder och variabler

Effektvariablerna avser skillnaden mellan baseline och studieslut efter en månad.

Primär effektvariabel: Förändringen av VAS-skattad smärta vid maximal gapning

Sekundära variabler: Förändringen av VAS-skattad smärta vid käkvila.

En 100 mm visuell analog skala, VAS, med änd-definitionerna ”ingen smärta” och ”outhärdlig smärta” användes för att mäta intensiteten av smärta både vid käkvila och maximal gapning.

VAS_{punktskattning} registreras på papper vid baseline direkt före injektionen samt vid utvärderingsbesöket.

En dagbok användes också för att registrera VAS_{dagbok} morgon, middag, kväll under tre dagar direkt före behandlingsdagen liksom fem dagar efter behandlingen och 3 dagar före utvärderingsbesöket (besök 3).

För de försökspersoner där besök 1 och 2 sammanfaller så finns det inte tidsutrymme att registrera smärtan på formulär tre dagar före behandling, men dessa försökspersoner anses dock valida för en PP-analys om övriga protokollkriterier uppfylls.

JFLS: En 0- 10 gradig käkfunktionsskala med 20 frågor där försökspersonen graderar sin begränsning av käkfunktionen senaste månaden.[7] (Bilaga 1)

GCPS: Ett instrument med 8 frågor där försökspersonen svarar på hur smärtan på en 0-10 gradig skala på 6 av frågorna har påverkat smärtan och dess konsekvenser. Två av frågorna tar upp durationen av smärtan[4]. (Bilaga 2)

PHQ-9: Ett instrument med en 4-gradig skala och 9 frågor som beskriver stämningläget hos försökspersonen. (Bilaga 3)

Sekundär effektvariabel som används enbart vid studieslut

PGIC: Försökspersonen svarar på frågan "Hur har din smärta förändrats jämfört med tiden före injektionen? Ringa in det som bäst beskriver situationen i genomsnitt" och markerar ett av 7 svarsalternativ "våldigt mycket bättre, mycket bättre, lite bättre, oförändrad, lite sämre, mycket sämre, väldigt mycket sämre"[2]. (Bilaga 4).

Sekundär effektvariabel – klinisk registrering

Maximal gapförmåga (avståndet mellan incisalskären + vertikala överbitningen mätt på en av centrala incisiverna)

- Maximal gapning utan smärta (mm)
- Maximal gapning med smärta (mm)
- Maximal gapning med assistans (mm)

Palpationsömheter käkled

- Över laterala kondylpolen (ja/nej)
- Perikondylärt (ja/nej)

Alla registreringar i käksystemet görs enligt DC-TMD kriterierna och dess protokoll[6].

Registrering av säkerhet

Incident (adverse event) definition: En incident är ett oavsiktligt och ogynnsamt tecken eller symptom på sjukdom associerat till användningen av ett läkemedel oavsett om det har ett orsakssamband med produkten. Svårighetsgraden bedöms som "allvarlig" (SAE) eller "icke-allvarlig"

En SAE definieras som

- Resulterar i dödsfall
- Är livshotande
- Kräver inläggning på sjukhus eller som förlänger pågående sjukhusvistelse
- Resulterar i bestående eller signifikant funktionsnedsättning
- Kongenital anomali/födelsedefekt

Prövaren skall bedöma orsakssambandet mellan studiedrogen och den allvarliga incidenten enl följande klassificering:

1. Troligen relaterad. Det föreligger ett tidsmässigt orsakssamband. Inga andra orsaksfaktorer föreligger.
2. Möjlig relaterad. Det föreligger ett tidsmässigt orsakssamband. Andra orsaksfaktorer kan föreligga.
3. Inte relaterad. Inget tidsmässigt orsakssamband eller tveksamt och/eller andra säkra eller sannolika faktorer föreligger

Procedurer för incident registrering: Information kring incidenter registreras från tidpunkten för

läkemedelsadministreringen till studieslutet en månad efter behandlingen.

Vid slutet av behandlingsbesöket, vid utvärderingsbesöket och vid uppföljande telefonsamtal kommer försökspersonen att tillfrågas om de upplevt någon incident genom följande standardiserade frågor:

"Har du haft några hälsoproblem sedan du fick behandlingen?"

"Har du haft några hälsoproblem med din käke sedan du fick behandlingen?"

"Har du haft några hälsoproblem sedan du lämnade kliniken?"

"Har du haft några hälsoproblem med din käke sedan du lämnade kliniken?"

Dessutom registreras incidenter spontant rapporterade av försökspersonen eller som observeras av studiepersonalen från tidpunkten när studieläkemedlet administreras till studieslut. Alla incidenter registreras på CRF.

Intensitet av incident graderas som mild, måttlig och uttalad:

Mild: Medveten om kliniska fynd eller symptom men som är lätt tolererad

Måttlig: Obehag av sådan grad att det påverkar normala aktiviteter

Uttalad: Prestationsnedsättande i sådan grad att normala aktiviteter inte kan utföras

Symptom av sjukdomen under studien: Lokala reaktioner kommer att rapporteras som incident om det föreligger en signifikant förändring jämfört med baseline. Smärta och käkfunktionsnedsättning från tidpunkten av injektionen av läkemedlet till studieslut kommer att registreras som en effektparameter och inte som en incident.

Rapport av incidenter: Koordinerande prövare/sponsor är ansvarig för att Läkemedelsverket och Etikprövningsnämnden informeras om eventuella allvarliga incidenter och allvarliga oväntade reaktioner, sk SUSAR-rapportering (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) liksom för den årliga säkerhetsrapporteringen.

Rapportering av allvarliga incidenter: Prövare och personal vid respektive provningsställe instrueras att till sponsorn rapportera inom en dag (omedelbart och inte senare än slutet av nästkommande vardag) alla SAE som uppkommer under provningstiden. Sponsorn tillsammans med prövaren samlar all nödvändig information för att senast inom sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om incident, rapportera till Läkemedelsverket och Etikmittén i Uppsala. Ytterligare relevanta uppgifter om följderna kring incidenten ska rapporteras till Läkemedelsverket och etikprövningsnämnden inom ytterligare åtta dagar.

Sponsorn ska registrera och snarast möjligt rapportera alla andra misstänkta allvarliga oförutsedda biverkningar till Läkemedelsverket och etikprövningsnämnden i Uppsala. Rapporteringen ska ske senast inom femton dagar från den dag då sponsorn först fick kännedom om dem.

Om en icke allvarlig incident övergår till att bli en SAE så skall rutinen för SAE-rapportering följas.

Alla SAEs skall rapporteras oavsett om det bedöms vara ett kausalt samband med studieläkemedlet eller ej. Alla SAEs skall dokumenteras i sektionen "Hälsoincidenter" i CRF.

Sponsorn skall informera alla prövare om uppkomna misstänkta allvarliga oförutsedda incidenter. Detta görs fortlöpande så snart en SAE rapporterats till myndigheterna.

I fall med graviditet: Graviditet i sig själv betraktas inte som biverkan om det inte föreligger misstanke att prövningssubstansen kan ha interfererat med effekten av kontraception. Men, utfallet av alla graviditeter (spontana missfall, elektivt avslut, normal födelse, eller kongenital abnormitet) måste följas upp och dokumenteras även om försökspersonen avbryter studien. Alla rapporter om kongenital abnormitet är SAEs. Spontana missfall skall också handläggas som SAEs. Elektiva aborter utan komplikation skall inte hanteras som AEs. Alla graviditeter måste rapporteras till sponsorn under prövningstiden liksom när utfallet av graviditeten är känd. Komplikationer under graviditeten skall registreras som AE och betraktad som SAE om de fyller något av kriterierna för en SAE.

Säkerhetsmonitorering: Ingen särskild säkerhetskommitté planeras. Sponsorn kommer fortlöpande bedöma säkerhetsdata efter rapportering från ansvariga prövare vid respektive center och från monitor. I fall med allvarliga incidenter eller biverkningar konsulteras specialistläkare knutna till Centrum för Klinisk Forskning, CKF, Västmanlands sjukhus Västerås, inför rapportering till Läkemedelsverk och Etikkommittén i Uppsala. När de första 20 försökspersonerna har genomgått utvärderingsbesök, CRF är signerat och monitor "plockat hem" data så görs en översiktlig säkerhetsanalys. Om sammanställningen av hälsoincidenter väsentligen avviker från Depomedrol SmPC görs ett temporärt avbrott av studien till dess orsaker och effekter bedömts av specialistläkarna vid CKF och ev i samråd med Läkemedelsverket/etikkommitté. Om denna analys indikerar incidenter/biverkningar som lindriga (men inte beskrivs i SmPC), så görs en uppdatering av informationen som delges försökspersonerna inför informerat samtycke, etikkommittén informeras/ger sitt godkännande och studien återupptas. Om analysen indikerar systematiska allvarliga incidenter/biverkningar som bedöms att öka risken för försökspersonerna så avbryts studien definitivt.

Randomisering

Randomiseringslista genereras med dator³ och varje randomisering balanserades med lika många försökspersoner i behandlingsgruppen som i kontrollgruppen. Randomiseringen, som förseglas i individuella kuvert, utförs av en person som inte är knuten till projektet och denne förvarar också randomiseringslistan inlåst. Kuverten innehåller randomiseringsnumret och beskrivning av den substans som skall injiceras. Kuvertet öppnas direkt före behandlingen och efter att alla inklusionskriterier och exklusionskriterier är uppfyllda.

Blindning

Placebolösning som liknar den vitaktiga grumliga kortisonlösningen går inte att framställa. Maskerad injektionsspruta kan inte heller användas då aspiration alltid görs innan lösningen injiceras och detta kräver insyn i sprutan. Tandläkare #1 och studiesköterska kommer därför att veta vilken substans som injiceras.

³ <http://randomization.com/>

Försökspersonen tillåts inte se ampull eller injektionsspruta och är därför blindad. Tandläkare #2 som samlar in formulär och gör den avslutande kliniska undersökningen (besök 3) är också blindad till valet av injektionslösning.

Statistiska metoder

Tolerabilitet och säkerhets-utvärdering baseras på alla försökspersoner där prövningsläkemedel börjat injiceras. Den primära effektanalysen, Intention to Treat, baseras på alla försökspersoner som genomgått baseline-undersökning och som erhållit studieläkemedel. En särskild per protokoll analys görs också på den grupp av försökspersoner som fullföljer protokollets alla moment utan större avvikelser.

Beräkning av sample storlek (power)

Primärvariabeln, VAS-smärta vid maximal gapning, är en kontinuerlig responsvariabel med en oberoende kontroll och med lika antal aktivt behandlade som kontroll-personer. Publicerade data från studier med I.A. kortikosteroider i käkled noteras att varje person var normalfördelad med en standarddeviation av 20. Om den sanna skillnaden mellan experiment- och kontroll är i medeltal 15 så behövs 32 experimentpersoner och 32 kontrollpersoner för att förkasta nollhypotesen att populationsmedelvärdet i experimentgruppen är lika som kontrollgruppen med en sannolikhet av 0.8. Sannolikheten för typ-1 fel med denna test av nollhypotesen är 0.05.

Behandlingsgruppen kommer att jämföras med placebogruppen med hjälp av Wilcoxon test och ett associerat 95% konfidens intervall på försökspersonens absoluta förändring från baseline. Protokollet beskriver den absoluta förändringen av VAS-score vid maximal gapning baseline-studieslut (1 månad) som den primära effektvariabeln. Dagbokens registreringar av smärta kalkyleras som ett medeltal för varje försöksperson och beskrivs grafiskt för de dagar där sådan registrering görs. Ingen korregering för multiplicitet kommer användas. Deskriptiv analys av alla variabler kommer att utföras.

Randomiserad, men ej behandlad försöksperson bedöms inte som valid för analys. Försökspersoner som randomiserats och fått behandling men som inte kommer till avslutande besök utvärderas i en Intention-To-Treat analys.

JOURNALFÖRING, MONITORERING OCH DATAHANTERING

En från studien oberoende monitor från Centrum för Klinisk Forskning (CKF) Västmanlands Läns Landsting kommer att kontrollera studiens källdata mot de uppgifter som anges för studiens variabler liksom för säkerhetsregistreringar, allt enl särskild monitoreringsplan (bifogas ej). CRF från de olika centra kommer att tas in av monitor och personal vid CKF kommer mata in data i forskningsdatabas och etablera "clean file" när samtliga studiedata är inmatade och kontrollerade.

I patientjournalen skall framgå prövningens namn, randomiseringsnummer, datum då försökspersonen undertecknat informerat samtycke, uppgift om att alla kriterier för inklusion/exklusion uppfyllts, samt datum när försökspersonen avslutar eller avbryter studien. I journalen ska också framgå hur koden kan brytas i akuta fall

liksom uppgifter om diagnos och administration av provningsläkemedel.

Prövaren och sponsorn upprättar och förvara de handlingar som innehåller uppgifter som registrerats i samband med provningen. Uppgifterna görs tillgängliga i läsbart skick på begäran av Läkemedelsverket under hela arkiveringstiden som är 10 år efter avslutad provning. Arkiveringen av studiens alla data sker vid Västerås CKF och datafilerna skyddas där av sekretessregler enligt, arkivförordningen och patientdatalagen. Respektive klinik arkiverar också uppgifterna från sina försökspersoner under samma regelsystem.

RAPPORTERING EFTER PRÖVNINGENS AVSLUTANDE

Inom nittio dagar efter att provningen i sin helhet avslutats på alla provningsställen skall sponsorn rapportera till Läkemedelsverket och etikprovningensnämnden i Uppsala att provningen är avslutad. Avslutas provningen i förtid ska sponsorn direkt och senast inom femton dagar, informera Läkemedelsverket och etikprovningensnämnden i Uppsala. Sponsorn ska ange skälen för att provningen avslutats samt, i förekommande fall, de uppföljningsåtgärder som vidtagits av säkerhetsskäl.

TIDSPLAN

Etikprovning insändes augusti 2013

Läkemedelsprovning insändes augusti 2013

Informationsinsatser och logistikplanering september-oktober 2013

Studiestart december 2013 för att avslutas december 2016

Databearbetning, analys och resultatredovisning februari - maj 2017

Sammanfattande rapport om provningen till Läkemedelsverket senast juli 2017

ETIK

Etikprovning sändas in till Etikprovningenskommittén i Uppsala. Denna studie kommer att utföras enligt Helsingforsdeklarationens principer.

Det finala studieprotokollet inkluderande försökspersoninformation och blanketten för informerat samtycke, måste vara godkänt av Etikprovningensnämnden innan någon försöksperson enrolleras i studien.

Prövaren är ansvarig att varje försöksperson får en fullständig och adekvat muntlig och skriftlig information om studien och dess utförande, syfte, risker och fördelar. Tid skall också ges så att försökspersonen kan ställa frågor och, om möjligt, ges tid för övervägande. Prövaren är ansvarig för att alla försökspersoner ger ett skriftligt medgivande innan enrollment görs.

Försökspersonen skall också informeras om att denne när som helst kan avbryta sin medverkan i studien utan att det påverkar dennes omhändertagande på resp klinik.

Försäkringar: Försökspersonerna omfattas av respektive centras Patientförsäkring samt av Läkemedelsförsäkringen.

BETYDELSE OCH RISK-NYTTA UTVÄRDERING

Risk-nytta utvärdering

Syftet med denna studie är att bidra till att fylla en av SoS kunskapsluckor och bli ett värdefullt tillskott till att öka kvalitén av de behandlingar som görs på gruppen människor med diagnosen artralgi i käkleden. Nyttarisk-balansen i prövningen bedöms därför som positiv när punkterna nedan beaktas.

Potentiella risker och överväganden är

1. Administrering av metylprednisolon intra-artikulärt liksom risk för komplikationer som följd av proceduren
2. Interaktioner med andra läkemedel ämnade för andra sjukdomar än den som studeras i denna studie liksom risken med lokalanestetika som är en del av studieproceduren.
3. Överkänslighet mot läkemedel som använts i studien
4. Särskilt utsatta grupper
5. Ofullständig /dålig effekt av studieläkemedel
6. Etiska överväganden

1. Injektion av korticosteroider intra-artikulärt är en vardagsrutin inom vården. Trots dokumenterat goda effekter på artriter finns också välkända biverkningar. Postinjektionssmärta dagarna efter behandlingen är vanlig och vid upprepade injektioner föreligger risk för hudatrofier vid injektionsstället. Anledningen till intra-artikulär deposition istället för annan parenteral eller per oral administrering är att en högre koncentration av läkemedel vid målorganet erhålles. Risken för infektion som följd av injektionen bedöms som försumbar vid ordentlig hudtvätt med 70% etanol och med användande av sterila handskar. Protokollet beskriver detta under avsnittet "Injektionsförfarande". Det bör noteras att 70% etanol används utan tillblandning av klorhexidin då det senare är ototoxiskt.

Då smärta registreras under prövningens olika moment så kommer studien ge en bild över smärta som del av sjukdomen liksom som följd av behandlingen att kartläggas. Därigenom kan risk-fördel av behandlingen bedömas ur ett effektperspektiv.

Hemofili är ett exklusionskriterium då injektion i en led kan ge upphov till intra-artikulära blödningar

2. De läkemedel som enligt SmPC har interaktioner med metylpredisolon (Ciklosporin, Erytromyci, Fenobarbital, Itrakonazol, Ketokonazol, Rifampicin, Acetylsalicylsyra, Orala antikoagulantia) är ett exklusionskriterium.

Citanest- Octapressin® som användes för blockad av käkledsområdet bedöms inte ha någon interaktion med metylpredisolon. Citanest (prilocain) bedöms vara det minst toxiska av de lokalanestetika som marknadsförs i Sverige. Octapressin kan förvärra methemoglobinemi och personer med sådan diagnos exkluderas.

3. Överkänslighet mot läkemedel som använts i studien är uppsatta som exklusionskriterier

4. Särskilt utsatta grupper är barn, förståndshandikappade, institutionsboende inklusive fångar, anställda och personer med allvarliga hälsoförhållanden. Alla dessa grupper ingår i exklusionskriterierna.

5. I fall med ofullständig /dålig effekt av studieläkemedel så tillåts enligt protokollet "rescue medication".

6. Användning av placebolösning är ett etiskt övervägande. Korticosteroider måste betraktas som en "gold standard" vid lokal läkemedelsbehandling av smärtande leder men studier har visat att även intra-artikulär placebolösning i käkled vid artralgi/artrit ger avsevärd symptomlindring. Det senare kan ev förklaras av att det blir en utspädning av smärtframkallande mediatorer i leden. Försökspersonen tillåts ta "rescue medication" och ytterligare behandling ges utanför studieprotokollet till alla som inte fått tillräcklig lindring av studieläkemedlet, Det gäller både de som avbryter studien i förtid och de som fullföljer den månadslånga studien. Nyttan av studien bedöms därför att vara större än risken.

REFERENSLISTA

- [1] Arabshahi B, Dewitt EM, Cahill AM, Kaye RD, Baskin KM, Towbin RB, Cron RQ. Utility of corticosteroid injection for temporomandibular arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2005;52(11):3563-3569.
- [2] Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998;280(21):1831-1836.
- [3] Bjornland T, Gjaerum AA, Moystad A. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *Journal of oral rehabilitation* 2007;34(8):583-589.
- [4] List T, John MT, Ohrbach R, Schiffman EL, Truelove EL, Anderson GC. Influence of temple headache frequency on physical functioning and emotional functioning in subjects with temporomandibular disorder pain. *Journal of orofacial pain* 2012;26(2):83-90.
- [5] List T, Tegelberg A, Haraldson T, Isacsson G. Intra-articular morphine as analgesic in temporomandibular joint arthralgia/osteoarthritis. *Pain* 2001;94(3):275-282.
- [6] Look JO, Schiffman EL, Truelove EL, Ahmad M. Reliability and validity of Axis I of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) with proposed revisions. *Journal of oral rehabilitation* 2010;37(10):744-759.
- [7] Ohrbach R, Larsson P, List T. The jaw functional limitation scale: development, reliability, and validity of 8-item and 20-item versions. *Journal of orofacial pain* 2008;22(3):219-230.
- [8] Samiee A, Sabzerou D, Edalatpajouh F, Clark GT, Ram S. Temporomandibular joint injection with corticosteroid and local anesthetic for limited mouth opening. *Journal of oral science* 2011;53(3):321-325.
- [9] Stoll ML, Good J, Sharpe T, Beukelman T, Young D, Waite PD, Cron RQ. Intra-articular corticosteroid injections to the temporomandibular joints are safe and appear to be effective therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2012;70(8):1802-1807.
- [10] Stoustrup P, Kristensen KD, Verna C, Kuseler A, Pedersen TK, Herlin T. Intra-articular steroid injection for temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review on efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):63-70.
- [11] Wenneberg B, Kopp S. Short term effect of intra-articular injections of a corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *Swedish dental journal* 1978;2(6):189-196.